

Synthese von α -Methylen- δ -lactonen

Helga Marschall*, Friedrich Vogel und Peter Weyerstahl

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 5. April 1974

Durch Umsetzung von Enaminen offenkettiger und cyclischer Ketone **2a–g** mit 2-(Brommethyl)acrylsäureestern **1** in Dioxan (\rightarrow **3a–g**), Verseifung, NaBH_4 -Reduktion und Wasserabspaltung werden die α -Methylen- δ -lactone **5a–g** dargestellt.

Synthesis of α -Methylene- δ -lactones

Reaction of enamines of alicyclic and cyclic ketones **2a–g** with 2-(bromomethyl)acrylate **1** in dioxane affords α,β -unsaturated esters **3a–g**. Saponification, NaBH_4 -reduction, and dehydration leads to α -methylene- δ -lactones **5a–g**.

α -Methylen- γ - und - δ -lactone sind als Bausteine von cytotoxischen Sesquiterpenen, z. B. Vernolepin¹⁾, von Interesse. Nur einige ^{2a,b)} der für die Synthese von α -Methylen- γ -lactonen entwickelten Methoden³⁾ lassen sich auch auf δ -Lactone übertragen.

Bei der *Reformatsky*-Reaktion von Ketonen und Aldehyden mit 2-(Brommethyl)acrylsäureestern **1** wurden α -Methylen- γ -lactone erhalten⁴⁾. Enamine cyclischer Ketone, z. B. **2b** bzw. **c**, reagierten mit **1** in Acetonitril zu bicyclischen Ketoestern^{5a–c)}, z. B. **6a** bzw. **b**. Auch Adamantanderivate sind durch Umsetzung geeignet substituierter Ketone mit **1** leicht zugänglich geworden⁶⁾. Kürzlich haben japanische Autoren⁷⁾ über die Synthese von α -Methylen- δ -lactonen ausgehend von Enaminen und **1a** berichtet. Gleichzeitig und unabhängig haben wir die Pyrrolidin-enamine der Ketone **2a–g** in Dioxan bei Raumtemperatur mit **1b** umgesetzt und dabei ausschließlich die C-Alkylierungsprodukte **3a–g** erhalten.

Die α,β -ungesättigten Ester **3a–f** wurden zu den Ketosäuren **4a–f** verseift. Das bei der anschließenden NaBH_4 -Reduktion erhaltene Gemisch aus Hydroxysäure und Lacton wurde durch Erwärmen mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol vollständig in die α -Methylen- δ -lactone **5a–f** übergeführt.

1) S. M. Kupchan, M. A. Eakin und A. M. Thomas, J. Med. Chem. 14, 1147 (1971).

2) ^{2a)} P. A. Grieco und K. Hiroi, J. C. S. Chem. Commun. 1973, 500; — ^{2b)} K. Yamada, M. Kato und Y. Hirata, Tetrahedron Lett. 1973, 2745.

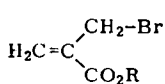
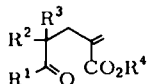
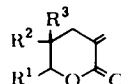
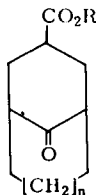
3) P. F. Hudrlick, L. R. Rudnick und S. H. Korzeniowski, J. Amer. Chem. Soc. 95, 6848 (1973), und dort zitierte Literatur.

4) E. Öhler, K. Reiningger und U. Schmidt, Angew. Chem. 82, 480 (1970), Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 9, 457 (1970).

5) ^{5a)} J. M. McEuen, R. P. Nelson und R. G. Lawton, J. Org. Chem. 35, 690 (1970); — ^{5b)} D. J. Dunham und R. G. Lawton, J. Amer. Chem. Soc. 93, 2074 (1971); — ^{5c)} A. W. Dekkers, W. N. Speckamp und H. O. Huisman, Tetrahedron Lett. 1971, 489.

6) H. Stetter und K. Elfert, Synthesis 1974, 36.

7) A. Tanaka, T. Nakata und K. Yamashita, Agr. Biol. Chem. 37, 2365 (1973).

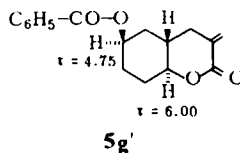
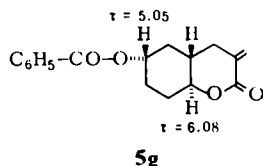
**1a:** R = CH₃**1b:** R = C₂H₅**2a-g****3a-e, g:** R⁴ = C₂H₅**3f:** R⁴ = CH₃**4a-f:** R⁴ = H**5a-g**

	n	R
6a	0	C ₂ H ₅
b	1	CH ₃
c	1	C ₂ H ₅

	R ¹	R ²	R ³
a	C ₂ H ₅	CH ₃	H
b	-[CH ₂] ₃ -		H
c	-[CH ₂] ₄ -		H
d	-CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₂ - CH ₃		H
e	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
f		H	H
g	-CH ₂ -CH ₂ -CH-CH ₂ - O-CO-C ₆ H ₅		H

Die als Stereoisomerengemische anfallenden Lactone **5a-d** wurden nicht getrennt, sondern der jeweilige Anteil gaschromatographisch oder NMR-spektroskopisch bestimmt (auf Grund der Lage und Aufspaltung des γ -CHO-Protons⁸⁾).

Die bei der Verseifung von **3g** entstehende Hydroxyketosäure ist extrem wasserlöslich. Deshalb wurde **3g** mit NaBH₄ reduziert und der Hydroxyester im Hochvakuum destilliert. Das Destillat besteht überwiegend aus **5g**. Durch Säulenchromatographie können die beiden stereoisomeren Lactone **5g** und **5g'** getrennt werden.



Wird die Reaktion von **2c** mit **1b** in Äthanol bei Raumtemperatur durchgeführt, so erhält man ein Gemisch aus **3c** und dem durch die anschließende *Michael*-Addition gebildeten bicyclischen Ketoester **6c**, das durch Säulenchromatographie getrennt wurde.

Experimenteller Teil

Die IR- und NMR-Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben, in CCl₄ aufgenommen. Apparative Ausrüstung: PE 225 und 257, Varian A-60 D und HA-100 (TMS als innerer Standard), Varian M-66 und MAT CH-7 (Massenspektren, 70 eV), Perkin-Elmer Fraktometer F-7 (analyt. GC, Glassäule 28 S 557, Trägergas N₂), Mettler FP-1 (Schmp. unkorrigiert).

Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

⁸⁾ H. O. House, H. Babad, R. B. Toothill und A. W. Noltes, J. Org. Chem. **27**, 4141 (1962).

Die Pyrrolidin-enamine von Diäthylketon (**2a**), Cyclopentanon (**2b**), Cyclohexanon (**2c**) und 4-Methylcyclohexanon (**2d**) wurden nach *Stork*⁹⁾ dargestellt. Das Pyrrolidin-enamin von Isobutyrophenon (**2e**) wurde nach der TiCl_4 -Methode¹⁰⁾ hergestellt. Sdp. 65–70°C/0.05 Torr (Lit.¹⁰⁾ 86°C/1 Torr).

Pyrrolidin-enamin von 4-Acetyl-1-methyl-1-cyclohexen: 20.7 g (0.15 mol) **2f**¹¹⁾, 41 g (0.58 mol) Pyrrolidin und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 180 ml Toluol 48 h an einem mit 30 g Molekularsieb (4 Å) gefüllten Wasserabscheider unter Rückfluß und unter N_2 erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung wird über eine 20-cm-Einstichkolonne destilliert. Sdp. 82–83°C/0.07 Torr. Ausb. 3.5 g (12%). — NMR (CDCl_3): $\tau = 8.35$ (s, br, CH_3), 7.7–8.4 (m, 10H), 7.3–7.7 (m, 1H), 6.75–7.05 (t, br, $J = 7$ Hz, CH_2NCH_2), 6.44 (s, br, $=\text{CH}_2$), 4.57 (mc, CH–).

Pyrrolidin-enamin von 4-Benzoyloxy-1-cyclohexanon: 19.8 g (91 mmol) **2g**¹²⁾, 8.10 g (114 mmol) Pyrrolidin und 200 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden in 300 ml Toluol am Wasserabscheider 8 h unter Rückfluß und unter N_2 erhitzt. Ausb. 23.5 g (95%). Schmp. 134°C (aus Äther/ CHCl_3) (Lit.¹³⁾ 115–123°C). — IR: 3060, 3030 (C_6H_5), 1720 (CO_2R), 1640 $\text{HC}-\text{C}-\text{N}$, 1600 cm^{-1} (C_6H_5). — NMR (CDCl_3): $\tau = 8.3-7.3$ (m, 5 CH_2), 6.92 (t, br, $J = 6$ Hz, CH_2NCH_2), 5.82 (mc, CH–), 4.70 (mc, CHOCO), 2.47, 1.88 (mc, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$).

*2-(Brommethyl)acrylsäure-äthylester (1b)*¹⁴⁾: Sdp. 65–68°C/7 Torr (Lit.¹²⁾ 44–45°C/1.7 Torr). — NMR (CDCl_3): $\tau = 8.67$ (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 5.81 (d, $J = 1$ Hz, CH_2Br), 5.73 (q, $J = 7$ Hz, CO_2CH_2), 4.06 (d, $J = 1$ Hz, $-\text{CH}$), 3.68 (d, $J = 1$ Hz, $-\text{CH}$).

Allgemeine Darstellung der Ester 3a–f: Zur Lösung von 24 mmol Pyrrolidin-enamin in 40 ml absol. Dioxan werden in 25 min unter Rühren und unter N_2 20 mmol **1** in 40 ml absol. Dioxan getropft (Temperaturanstieg bis 34°C), dann wird noch 35 min nachgerührt, mit 1.5 ml (25 mmol) Eisessig und 10 ml Wasser versetzt, 30 min unter Rückfluß erwärmt, das Dioxan abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und 4 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte werden 2 mal mit verd. Salzsäure, einmal mit NaHCO_3 -Lösung und dann mit Wasser neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand am Kugelrohr destilliert.

4-Methyl-2-methylen-5-oxoheptansäure-äthylester (3a): Aus 6.65 g (48 mmol) **2a**-Enamin und 7.70 g (40 mmol) **1b**. Dioxan wird abdestilliert. Sdp. 80–85°C/7 Torr, Ausb. 6.41 g (82%). — IR: 1720 (CO_2R), 1705 (CO), 1630, 950 cm^{-1} ($-\text{CH}_2$). — NMR: $\tau = 9.02$ (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 8.99 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), 8.72 (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 8.1–7.05 (m, $\text{CH}_2\text{CO}-\text{CHCH}_2\text{C}=\text{C}$), 5.84 (q, $J = 7$ Hz, CO_2CH_2), 4.51 (mc, $-\text{CH}$), 3.92 (d, $J = 2$ Hz, $-\text{CH}$). — MS: $m/e = 198$ (70%, M^+), 153 (57%), 152 (36%), 141 (37%), 113 (100%), 95 (51%), 67 (49%), 57 (70%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.3) Ber. C 66.64 H 9.15 Gef. C 66.80 H 9.06

2-(2-Oxocyclopentylmethyl)acrylsäure-äthylester (3b): Aus 3.05 g (22 mmol) **2b**-Enamin und 3.45 g (18 mmol) **1b**. Sdp. 75–80°C/0.01 Torr, Ausb. 1.01 g (29%). — IR: 3100 ($=\text{CH}_2$),

⁹⁾ G. Stork, A. Brizzolaro, H. Landesman, J. Szinuszkovicz und R. Terrel, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 207 (1963).

¹⁰⁾ W. A. White und H. Weingarten, J. Org. Chem. **32**, 213 (1967).

¹¹⁾ **2f** wurde uns freundlicherweise von der Fa. Haarmann und Reimer, Holzminden, zur Verfügung gestellt.

¹²⁾ E. R. H. Jones und F. Sondheimer, J. Chem. Soc. **1949**, 615.

¹³⁾ D. A. Prins, Helv. Chim. Acta **40**, 1621 (1957).

¹⁴⁾ β,β' -Dibromisobuttersäure wurde nach A. F. Ferris, J. Org. Chem. **20**, 780 (1955), dargestellt, daraus **1b** nach Borden Co. (Erf. J. Dickstein, M. Bodnar und R. M. Hoegerle), US-Pat. 3094554 (20. Febr. 1961) [C. A. **59**, 12647 (1963)].

1740 (CO), 1720 (CO₂R), 1630, 945 cm⁻¹ (-CH₂). - NMR: τ = 8.71 (t, J = 7 Hz, CH₃), 8.8-7.0 (m, 4CH₂, CH), 5.85 (q, J = 7 Hz, CO₂CH₂), 4.48 (mc, =CH), 3.92 (d, J = 2 Hz, -CH). - MS: m/e = 196 (6%, M⁺), 151 (70%), 150 (80%), 122 (100%), 94 (41%), 73 (41%).

C₁₁H₁₆O₃ (196.3) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.37 H 8.11

2-(2-Oxocyclohexylmethyl)acrylsäure-äthylester (3c): Aus 7.20 g (48 mmol) 2c-Enamin und 7.70 g (40 mmol) 1b. Sdp. 75-85°C/0.03 Torr, Ausb. 5.75 g (69%). - IR: 3100 (=CH₂), 1720-1710 (CO₂R, CO), 1630, 950 cm⁻¹ (-CH₂). - NMR: τ = 8.72 (t, J = 7 Hz, CH₃), 8.8-7.0 (m, 5CH₂, CH), 5.86 (q, J = 7 Hz, CO₂CH₂), 4.48 (mc, =CH), 3.92 (d, J = 2 Hz, -CH). - MS: m/e = 210 (20%, M⁺), 165 (48%), 164 (76%), 136 (100%), 97 (42%), 55 (51%).

C₁₂H₁₈O₃ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.72 H 8.77

2-(5-Methyl-2-oxocyclohexylmethyl)acrylsäure-äthylester (3d, 3:7-Isomergemisch): Au⁵ 4.00 g (24 mmol) 2d-Enamin (Sdp. 75-77°C/0.4 Torr) und 3.90 g (20 mmol) 1b. Sdp. 95 bis 105°C/0.01 Torr, Ausb. 2.28 g (51%). - IR: 3100 (=CH₂), 1720 (CO₂R), 1710 (CO), 1630, 950 cm⁻¹ (=CH₂). - NMR: τ = 9.02 (d, J = 6 Hz), 8.91 (d, J = 7 Hz, CH₃), 8.72 (t, J = 7 Hz, CH₃), 8.5-7.0 (m, 4CH₂, 2CH), 5.84 (q, J = 7 Hz, CO₂CH₂), 4.44 (mc, =CH), 3.88 (d, J = 1.5 Hz, =CH). - MS: m/e = 224 (7%, M⁺), 179 (12%), 178 (21%), 150 (57%), 67 (67%), 55 (100%).

C₁₃H₂₀O₃ (224.3) Ber. C 69.61 H 8.99 Gef. C 69.68 H 8.77

4,4-Dimethyl-2-methylen-5-oxo-5-phenylpentansäure-äthylester (3e): Aus 5.00 g (25 mmol) 2e-Enamin und 5.80 g (30 mmol) 1b, 40 h bei Raumtemp., 9 h bei 60°C. Nach der Aufarbeitung werden unumgesetztes 1b und 2e abdestilliert und der Rückstand am Kugelrohr destilliert. Sdp. 120-130°C/0.1 Torr, Ausb. 1.76 g (27%). - IR: 3100 (=CH₂), 3060 (C₆H₅), 1720 (CO₂R), 1675 (COC₆H₅), 1630 (-CH₂), 1600 (C₆H₅), 950 cm⁻¹ (=CH₂). - NMR: τ = 8.77 (s, 2CH₃), 8.76 (t, J = 7 Hz, CH₃), 7.19 (d, J = 1 Hz, CH₂-C=), 5.88 (q, J = 7 Hz, CO₂CH₂), 4.53 (mc, =CH), 3.83 (d, J = 1.8 Hz, -CH), 2.63, 2.33 (mc, C₆H₅). - MS: m/e = 260 (3%, M⁺), 215 (4%), 155 (31%), 127 (10%), 109 (31%), 105 (100%), 81 (34%), 77 (46%).

C₁₆H₂₀O₃ (260.3) Ber. C 73.82 H 7.74 Gef. C 74.01 H 7.96

5-(4-Methyl-3-cyclohexen-1-yl)-2-methylen-5-oxopentansäure-methylester (3f): Aus 3.08 g (16 mmol) 2f-Enamin und 2.50 g (14 mmol) 1a. Sdp. 95-100°C/0.01 Torr, Ausb. 1.64 g (48%). - IR: 3030 (C-C), 1720 (CO₂R), 1710 (CO), 1630, 955 cm⁻¹ (=CH₂). - NMR (HA-100, CDCl₃): τ = 8.33 (s, br, CH₃C=C), 7.75-8.3 (m, 3CH₂), 7.28-7.43 (A₂B₂-Spektrum, -COCH₂CH₂), 7.17-7.43 (m, CH), 6.23 (s, CO₂CH₃), 4.62 (mc, CH=), 4.41 (mc, =CH), 3.84 (d, J = 1.5 Hz, -CH). - MS: m/e = 236 (5%, M⁺), 205 (8%), 204 (12%), 141 (35%), 136 (34%), 123 (80%), 118 (66%), 113 (51%), 98 (100%), 95 (100%), 81 (39%), 79 (52%), 77 (36%), 67 (56%), 55 (70%), 53 (60%).

C₁₄H₂₀O₃ (236.3) Ber. C 71.16 H 8.53 Gef. C 70.92 H 8.33

2-(5-Benzoyloxy-2-oxocyclohexylmethyl)acrylsäure-äthylester (3g): Aus 9.2 g (34 mmol) 2g-Enamin und 6.7 g (34 mmol) 1b in 200 ml absol. Dioxan. Sdp. 130-135°C/0.01 Torr, Ausb. 9.4 g (84%). - IR: 3090 (=CH₂), 3060, 3030 (C₆H₅), 1720 (CO₂R), 1710 (CO), 1630 (-CH₂), 1600 (C₆H₅), 950 cm⁻¹ (=CH₂). - NMR: τ = 8.72 (t, J = 7 Hz, CH₃), 8.6-6.7 (m, 4CH₂, CH), 5.85 (q, J = 7 Hz, CO₂CH₂), 4.60 (mc, CHOCO), 4.44 (mc, =CH), 3.87 (mc, -CH), 2.53, 2.00 (mc, C₆H₅CO).

C₁₉H₂₂O₅ (330.4) Ber. C 69.07 H 6.71 Gef. C 68.71 H 6.88

Allgemeine Darstellung der Carbonsäuren 4a–f: 10 mmol Ester **3a–f** werden mit 1.1 g KOH, 10 ml Wasser und 10 ml Äthanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird abgekühlt, mit Eiswasser verdünnt, mit Salzsäure vorsichtig angesäuert und 4 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die Extrakte werden über MgSO_4 getrocknet und eingengt.

4-Methyl-2-methylen-5-oxoheptansäure (4a): Aus 1.98 g **3a**, Ausb. 15.1 g (89%). Sdp. 110–115°C/0.01 Torr. — IR (CHCl_3): 3600–2400 (CO_2H), 1720–1700 (CO_2H , CO), 1630, 960 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$). — NMR (CDCl_3): τ = 8.96 (t, J = 7 Hz, CH_3), 8.93 (d, J = 7 Hz, CH_3), 7.85–6.90 (m, 2 CH_2 , CH), 4.33 (mc, $=\text{CH}$), 3.66 (d, J = 1.5 Hz, $=\text{CH}$), –0.65 (s, br, CO_2H).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$ (170.2) Ber. C 63.51 H 8.29 Gef. C 63.53 H 8.45

2-(2-Oxocyclopentylmethyl)acrylsäure (4b): Aus 1.96 g **3b**, Ausb. 1.53 g (91%), Schmp. 74–75°C (aus Äther/Benzin). — IR (KBr): 3600–2300 (CO_2H), 1740 (CO), 1700 (CO_2H), 1630, 960 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$). — NMR (CDCl_3): τ = 8.5–7.0 (m, 4 CH_2 , CH), 4.27 (s, br, $=\text{CH}$), 3.64 (d, J = 1.3 Hz, $=\text{CH}$), –1.1 (s, br, CO_2H).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168.2) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.08 H 7.12

2-(2-Oxocyclohexylmethyl)acrylsäure (4c): Aus 2.10 g **3c**, Ausb. 1.65 g (91%), Schmp. 83–84°C (aus Äther). — IR (KBr): 3600–2300 (CO_2H), 1690–1710 (CO, CO_2H), 1630, 970 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$). — NMR (CDCl_3): τ = 8.8–6.9 (m, 5 CH_2 , CH), 4.28 (d, J = 1 Hz, $=\text{CH}$), 3.64 (d, J = 1.3 Hz, $=\text{CH}$), –1.60 (s, br, CO_2H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (182.2) Ber. C 65.91 H 7.74 Gef. C 66.25 H 7.89

2-(5-Methyl-2-oxocyclohexylmethyl)acrylsäure (4d, Isomerenmisch 75:25): Aus 2.24 g **3d**, Ausb. 1.88 g (96%), Schmp. roh 76–91°C, aus Äther 85–87°C. — IR (KBr): 3600 bis 2300 (CO_2H), 1700 (CO, CO_2H), 1630, 970 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$). — NMR (CDCl_3): τ = 9.02 (d, J = 6 Hz), 8.92 (d, J = 6.5 Hz, CH_3), 8.5–6.9 (m, 4 CH_2 , 2CH), 4.27 (mc, $=\text{CH}$), 3.62 (d, J = 1 Hz, $=\text{CH}$), 0.6 (s, br, CO_2H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196.3) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.06 H 8.29

4,4-Dimethyl-2-methylen-5-oxo-5-phenylpentansäure (4e): Aus 1.72 g (6.6 mmol) **3e**, Ausb. 1.05 g (68%), Sdp. 160°C/0.02 Torr, Schmp. 39–40°C. — IR (CHCl_3): 3600–2400 (CO_2H), 1690 (CO_2H), 1675 (CO), 1625 ($=\text{CH}_2$), 1600 (C_6H_5), 965 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$). — NMR (CDCl_3): τ = 8.70 (s, 2 CH_3), 7.16 (d, J = 1 Hz, CH_2), 4.37 (mc, $=\text{CH}$), 3.61 (d, J = 1 Hz, $=\text{CH}$), 2.57, 2.33 (mc, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), –0.4 (s, br, CO_2H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.3) Ber. C 72.39 H 6.94 Gef. C 72.11 H 6.73

5-(4-Methyl-3-cyclohexen-1-yl)-2-methylen-5-oxopentansäure (4f): Aus 0.63 g (2.7 mmol) **3f**, Ausb. 0.54 g (91%), Schmp. 92–93°C (aus Äther/Benzin). — IR (KBr): 3600–2300 (CO_2H), 1710 (CO_2H , CO), 1675 (C–C), 1630, 980 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$). — NMR (HA-100 , CDCl_3): τ = 8.35 (s, br, CH_3), 8.24–7.76 (m, 3 CH_2), 7.43–7.27 (A_2B_2 -Spektrum, $\text{COCH}_2\text{-CH}_2$), 7.63–7.15 (m, CH), 4.62 (mc, $\text{HC}=\text{C}$), 4.28 (mc, $=\text{CH}$), 3.69 (d, J = 1 Hz, $=\text{CH}$), –0.7 (s, br, CO_2H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222.3) Ber. C 70.24 H 8.16 Gef. C 70.29 H 8.30

Allgemeine Darstellung der Lactone 5a–f: Zu 10 mmol Ketosäure **4a–f**, gelöst in 25 ml Wasser und 0.44 g (11 mmol) NaOH, werden bei ca. 15°C 380 mg (10 mmol) NaBH_4 gegeben. 4 h wird bei Raumtemp. gerührt, dann auf 0°C gekühlt, mit Salzsäure angesäuert, 48 h gerührt und 4 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert.

a) Die CH_2Cl_2 -Extrakte werden mit NaHCO_3 -Lösung 3 mal ausgeschüttelt, mit gesätt. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, eingengt und das Lacton am Kugelrohr destilliert.

Die wäßrige Phase wird angesäuert, 3 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die Extrakte werden getrocknet, eingengt, und die erhaltene rohe Hydroxycarbonsäure wird, wie unter b) beschrieben, aufgearbeitet.

b) Die CH_2Cl_2 -Extrakte werden mit MgSO_4 getrocknet, eingengt, das Hydroxysäure-Lacton-Gemisch wird mit 50 ml absol. Benzol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure 5 h unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit NaHCO_3 - und NaCl -Lösung neutral gewaschen, getrocknet und eingengt.

6-Äthyl-5-methyl-3-methylen-tetrahydro-2-pyranon (5a, 1:1-Gemisch der cis-trans-Isomeren): Aus 1.70 g **4a**, Verfahren a), Ausb. 1.04 g (68%), Sdp. 110–120°C/9 Torr. Aus der wäßrigen Phase werden nach Ansäuern 0.24 g (14%) Hydroxycarbonsäure isoliert. — IR: 3040 (=CH₂), 1725 (Lacton), 1630 (=CH₂), 1170 (C—O—), 950 cm⁻¹ (=CH₂). — NMR (HA-100): τ = 9.11–8.90 (2t, 2d, 4CH₃), 8.65–7.05 (m, CH₂, CH), 6.08 (dq, *J* = 3 + 7 Hz, CHO), 5.78 (dq, *J* = 2.5 + 5 Hz, CHO), 4.55 (mc, 2=CH), 3.78 (mc, =CH), 3.71 (mc, =CH). — MS: *m/e* = 154 (14%, M⁺), 125 (94%), 95 (100%), 96 (48%), 67 (61%), 66 (36%), 56 (26%).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ (154.2) Ber. C 70.10 H 9.15 Gef. C 70.26 H 9.21

4-Methylen-2-oxabicyclo[4.3.0]nonan-3-on (5b)

1. Aus 1.68 g **4b** nach Verfahren b). Ausb. 870 mg (57%) (*cis-trans*-Gemisch, nach NMR-Spektrum 1:5). Sdp. 80–85°C/0.02 Torr.

500 mg **5b** werden an 100 g neutralem Al_2O_3 (deaktiviert mit 5% Wasser) mit Äther/Benzin (7:3) chromatographiert. Dabei tritt offensichtlich Polymerisation ein. Eluiert werden 15 mg *trans-5b*: Schmp. 45–46°C. — NMR (HA-100, CDCl_3): τ = 8.6–7.0 (m, 4CH₂, CH), 5.95 (mc, >CHO, H axial), 4.42 (mc, =CH), 3.53 (mc, =CH). — NMR (A-60, CCl_4): τ = 6.00 (mc, >CHO, H axial), 4.50 (mc, =CH), 3.64 (mc, =CH).

2. Aus 0.83 g (4.9 mmol) **4b** werden nach Verfahren a) 84 mg (11%) *cis-5b* als Neutralteil isoliert. Sdp. 80–85°C/0.02 Torr. — NMR: τ = 8.65–6.95 (m, 4CH₂, CH), 5.25 (mc, >CHO, H äquatorial), 4.57 (mc, =CH), 3.81 (mc, =CH).

Der saure Anteil (0.34 g) wird lactonisiert. Es werden 0.12 g (16%, bezogen auf **4b**) **5b** als *cis/trans*-Gemisch (1:8) isoliert. Sdp. 70–73°C/0.01 Torr. — IR: 1730 (Lacton), 1630 (=CH₂), 1160 (C—O—), 950 cm⁻¹ (=CH₂). — MS: *m/e* = 152 (52%, M⁺), 124 (71%), 95 (100%), 96 (52%), 68 (59%), 67 (91%), 55 (65%), 53 (61%).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.2) Ber. C 71.03 H 7.95 Gef. C 71.52 H 7.99

4-Methylen-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-3-on (5c, cis/trans-Gemisch, 1:1.6): Aus 1.82 g **4c**, Verfahren b). Ausb. 1.16 g (70%). Sdp. 80–90°C/0.01 Torr (Lit.⁷⁾ 120–130°C/0.05 Torr). — IR: 1725 (Lacton), 1630 (=CH₂), 1170 (C—O—), 950 cm⁻¹ (=CH₂). — NMR (HA-100): τ = 8.9–7.1 (m, 5CH₂, CH), 6.20 (mc, >CHO, H axial), 5.53 (mc, >CHO, H äquatorial), 4.60 (mc, =CH), 3.72 (mc, =CH). — MS: *m/e* = 166 (100%, M⁺), 148 (32%), 123 (59%), 96 (46%), 95 (48%), 81 (84%), 79 (57%), 68 (45%), 67 (67%), 55 (45%), 54 (61%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 72.26 H 8.55

8-Methyl-4-methylen-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-3-on (5d, cis/trans-Isomerengemisch, 1:2): Aus 1.82 g **4d**, Verfahren a). Ausb. 1.13 g (67%). Sdp. 115–120°C/0.02 Torr. Nach Aufarbeitung des sauren Anteils werden weitere 0.15 g (9%) **5d** erhalten. Sdp. 105–110°C/0.01 Torr. — IR: 3100 (=CH₂), 1730 (Lacton), 1630 (=CH₂), 1165 (C—O—), 950 cm⁻¹ (=CH₂). — NMR: τ = 9.07 (d, *J* = 6 Hz), 9.05 (d, *J* = 6 Hz, CH₃), 8.9–7.2 (m, CH₂, CH), 6.16 (dt, *J* = 4 + 10 Hz, >CHO, H axial), 5.52 (mc, >CHO, H äquatorial), 4.60 (mc, =CH), 3.75 (mc, =CH). — MS: *m/e* = 180 (51%, M⁺), 123 (63%), 95 (100%), 81 (83%), 67 (74%), 55 (59%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180.3) Ber. C 73.30 H 8.95 Gef. C 73.55 H 9.11

5,5-Dimethyl-3-methylen-6-phenyltetrahydro-2-pyranon (5e): Aus 1.00 g (4.3 mmol) **4e**, Verfahren b). Ausb. 720 mg (77%), Schmp. 109°C (aus Äther). — IR (KBr): 1710 (Lacton), 1625 (—CH₂), 1185 (C—O—), 970 (—CH₂), 755, 710 cm⁻¹ (C₆H₅). — NMR (HA-100): τ = 9.18 (s, CH₃), 9.06 (s, CH₃), 7.55, 7.43 (AB-Spektrum, A-Teil mit *J* = 1.3 Hz, B-Teil mit *J* = 2.5 Hz, triplettartig aufgespalten), 4.94 (s, >CHO), 4.53 (dd, *J* = 1.3 + 2 Hz, =CH), 3.61 (mc, —CH), 2.74 (s, C₆H₅). — MS: *m/e* = 216 (37%, M⁺), 158 (15%), 110 (12%), 105 (16%), 95 (58%), 91 (15%), 82 (72%), 77 (34%), 67 (100%), 55 (13%).

C₁₄H₁₆O₂ (216.3) Ber. C 77.75 H 7.46 Gef. C 78.03 H 7.55

6-(4-Methyl-3-cyclohexen-1-yl)-3-methyltetrahydro-2-pyranon (5f): Aus 0.56 g (2.5 mmol) **4f**. Das Reduktionsprodukt wird 4 mal mit CHCl₃ extrahiert, die Extrakte werden getrocknet, eingeengt und der Rückstand (0.45 g) am Kugelrohr destilliert. Sdp. 130–150°C/0.01 Torr. Ausb. 279 mg (53%), die nochmals bei 115–120°C/0.02 Torr redestilliert werden. — IR: 1730 (Lacton), 1630 (=CH₂), 1150 (C—O—), 950 cm⁻¹ (=CH₂). — NMR (CDCl₃): τ = 8.32 (s, br, CH₃), 8.3–7.7 (m, 8H), 7.6–7.1 (m, 3H), 6.0–5.6 (m, >CHO), 4.55 (mc, CH=), 4.37 (mc, —CH), 3.49 (mc, —CH). MS: *m/e* = 206 (35%, M⁺), 121 (41%), 120 (39%), 118 (54%), 107 (63%), 105 (88%), 93 (100%), 83 (54%), 79 (76%), 67 (43%), 55 (71%), 53 (50%).

C₁₃H₁₈O₂ (206.3) Ber. C 75.69 H 8.80 Gef. C 75.47 H 8.63

8-Benzoyloxy-4-methylen-2-oxabicyclo[4.4.0]decan-3-on (5g): 1.45 g (4.4 mmol) **3g** in 25 ml Methanol werden bei ca. 15°C mit 62 mg (1.6 mmol) NaBH₄ 3 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wird auf 0°C gekühlt, mit verd. Salzsäure hydrolysiert, 4 mal mit CHCl₃ extrahiert, die Extrakte werden getrocknet, eingeengt und der Rückstand am Kugelrohr bei 100–150°C/0.0001 Torr destilliert. Das erhaltene Rohprodukt (1.01 g) wird an 70 g Kieselgel (desaktiviert mit 2% Wasser) mit Äther/Benzin (2:8, steigender Ätherzusatz bis 8:2) chromatographiert. Als 1. Fraktion werden 315 mg *trans*-**5g** (OCOC₆H₅ äquatorial) isoliert. Schmp. 122°C.

IR (KBr): 3100 (—CH₂), 1720 (Lacton), 1715 (OCOC₆H₅), 1620 (—CH₂), 1600 (C₆H₅), 1275 (OCOC₆H₅), 1155 (C—O—), 1120 (OCOC₆H₅), 975 (=CH₂), 715 cm⁻¹ (C₆H₅). NMR (HA-100): τ = 8.6–7.2 (m, 4CH₂, CH), 6.08 (td, *J* = 10 + 4 Hz, >CHO, H axial), 5.05 (mc, CHOCOC₆H₅, H axial), 4.55 (mc, =CH), 3.77 (mc, —CH), 2.53, 2.04 (mc, C₆H₅CO). — MS: *m/e* = 286 (10%, M⁺), 268 (4%), 201 (8%), 181 (8%), 164 (25%), 105 (100%), 86 (25%), 77 (50%).

C₁₇H₁₈O₄ (286.3) Ber. C 71.31 H 6.34 Gef. C 71.16 H 6.21

Als 2. Fraktion werden 353 mg *trans*-**5g** (OCOC₆H₅ axial) eluiert. Sdp. 120–140°C/0.0001 Torr. IR: 1730–1720 (Lacton und OCOC₆H₅), 1630 (—CH₂), 1600 (C₆H₅), 1275 (OCOC₆H₅), 1175 (C—O—), 1120 (OCOC₆H₅), 970 (=CH₂), 715 cm⁻¹ (C₆H₅). — NMR (HA-100): τ = 8.6–7.2 (m, 4CH₂, CH), 6.14–5.86 (m, >CHO, H axial), 4.75 (mc, CHOCOC₆H₅, H äquatorial), 4.56 (mc, =CH), 3.68 (mc, =CH), 2.56, 2.02 (mc, C₆H₅CO). — MS: *m/e* = 286 (5%), 210 (10%), 202 (16%), 181 (7%), 164 (63%), 123 (46%), 80 (84%), 77 (53%).

C₁₇H₁₈O₄ (286.3) Ber. C 71.31 H 6.34 Gef. C 70.98 H 6.16

9-Oxobicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-äthylester (6c): Zu 3.02 g (20 mmol) **2c**-Enamin in 25 ml absol. Äthanol werden unter Rühren und unter N₂ bei Raumtemp. 4.17 g (21.6 mmol) **1b** in 25 ml absol. Äthanol getropft. Dann wird 1 d gerührt, nach Zugabe von 1.2 ml Eisessig und 10 ml Wasser 1 h unter Rückfluß erhitzt, eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und 4 mal mit CHCl₃ extrahiert. Nach Trocknen und Einengen wird das Produkt am Kugelrohr destilliert. Sdp. 70–75°C/0.03 Torr, Ausb. 3.44 g (82%). Gemisch aus **6c** und **3c** (nach

NMR-Spektrum und GC 7:3). Das Gemisch wird an 400 g Kieselgel mit Benzin/Äther (1:1) chromatographiert. Es werden eluiert: 196 mg **3c** als 1. Fraktion, 1.51 g **6c/3c**-Gemisch (1.3:1 nach GC) als 2. Fraktion und 878 mg **6c** als 3. Fraktion. Sdp. 60–65°C/0.02 Torr. — IR: 1720–1730 cm^{-1} (CO_2R und CO). — NMR: τ : 8.78 (t, $J = 7$ Hz, CH_3), 8.6–7.4 (m, 5 CH_2 , 3CH), 5.94 (q, $J = 7$ Hz, CO_2CH_2).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (210.3) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.27 H 8.52

[134/74]