

Radikalische Cyclisierung von Dienen, VIII<sup>[1]</sup>**Über die regioselektive Herstellung von ungesättigten Cyclopenta[*b*]furan-2-onen aus (*S*)-(+)-Carvon – Bausteine zur Synthese von enantiomerenreinen Triquinanen**

Klaus Weinges\*, Hans Reichert und Ralf Braun

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 270, 69120 Heidelberg

Eingegangen am 27. September 1993

**Key Words:** Radicals / Cyclization / Triquinanes**Radical-Type Cyclization of Dienes, VIII<sup>[1]</sup>. – On the Regioselective Synthesis of Unsaturated Cyclopenta[*b*]furan-2-ones from (*S*)-(+)-Carvone – Building Blocks for the Synthesis of Enantiomerically Pure Triquinanes**

The diastereomeric products **2a** and **2b**, which were synthesized from (*S*)-(+)-carvone (**1**), are converted to (3*aS*,5*S*,6*aS*)-(–)-5-acetoxyhexahydro-6*a*-methyl-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-one (**4**) in ca. 50% yield. **4** is regioselectively converted to

(3*aR*,6*aS*)-(–)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahydro-6*a*-methyl- (**8a**) and (3*aS*,6*aR*)-(+)–3,3*a*,4,6*a*-tetrahydro-6*a*-methyl-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-one (**8b**). These are used at the 10-g scale for the synthesis of enantiomerically pure triquinanes.

(3*aR*,6*aS*)-(–)-3,3*a*,6,6*a*-Tetrahydro-6*a*-methyl-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-on (**8a**) und sein (3*aS*,6*aR*)-(+)–Isomer **8b** sind zur Synthese von enantiomerenreinen Triquinanen besonders geeignet<sup>[2,3]</sup>. Wir beschreiben nun die regioselektive Herstellung von **8a** und **8b** aus (*S*)-(+)-Carvon (**1**) mit verbesserter Ausbeute von ca. 20% für **8a** und ca. 35% für **8b** (bez. auf **1**). Durch radikalische Cyclisierung von **1**<sup>[4]</sup> erhält man die beiden Diastereomeren **2a** und **2b**, die sich durch Säulenchromatographie quantitativ trennen lassen. Während sich aus **2a** unter den Bedingungen der Baeyer-Villiger-Reaktion direkt **4** herstellen läßt, entsteht aus **2b** das Siebenring-Lacton **3b**, das bisher für die weitere Synthese nicht genutzt werden konnte. Durch einfache Reaktionen läßt sich auch aus **3b** die Verbindung **4** herstellen, wodurch die Ausbeute an **4** beträchtlich erhöht wird. Alkalische Hydrolyse von **3b** und anschließendes starkes Ansäuern der Lösung ergibt das  $\gamma$ -Lacton **3a**, das schon bei der Herstellung von **4** aus **2a** als Zwischenprodukt beschrieben wurde<sup>[4]</sup>. Bei der Bildung von **3a** aus **3b** entsteht zunächst die Säure **3c**, in der auch die tertiäre OH-Gruppe an C-7 protoniert wird. Austritt von Wasser und intramolekularer rückseitiger Angriff der Carboxylgruppe an C-7 von **3c** ergibt **3a**, das durch Reaktion mit *m*-Chlorperbenzoesäure zu **4** reagiert.

Das Acetat **4** wird in das Mesylat **6** übergeführt, aus dem regioselektiv **8a** und **8b** hergestellt werden können. Durch Eliminierung von Methansulfonsäure durch Erhitzen mit Pyridin/Benzol in einem Autoklaven erhält man ausschließlich **8a**, das bereits zur Synthese von (–)-Coriolin verwendet wurde<sup>[3]</sup>. Substituiert man die Mesyloxygruppe in **6** durch Phenylselenid, oxidiert die Selenverbindung **7** mit *N*-Chlorsuccinimid und hydrolysiert<sup>[5]</sup>, so eliminiert das intermediär entstehende Selenoxid fast ausschließlich zum Ole-

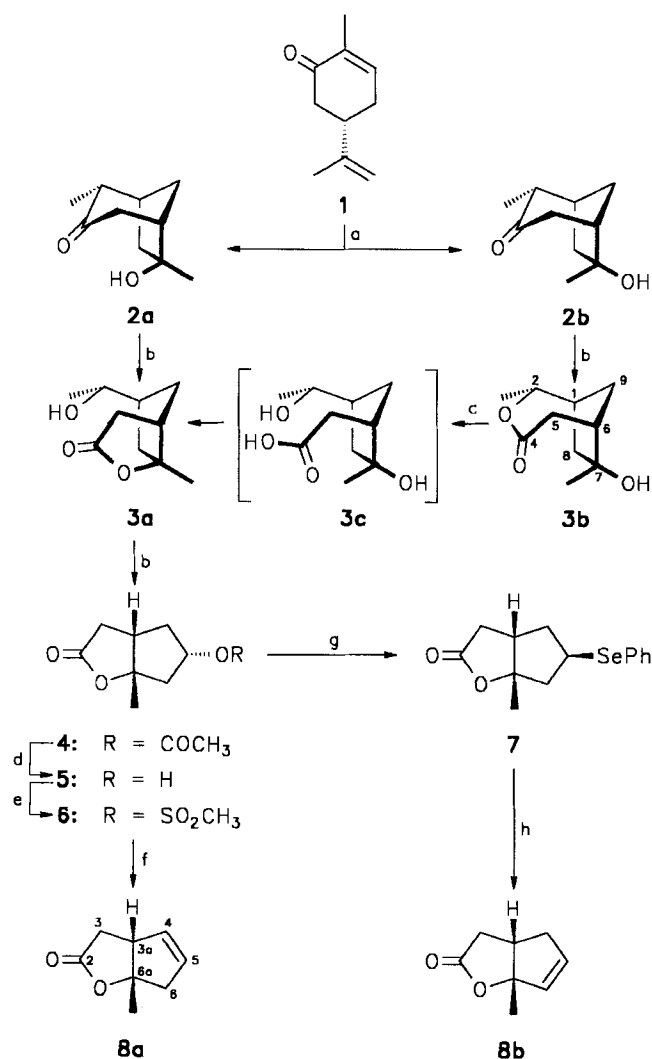
fin **8b**. Das Verhältnis von **8b** zu **8a** beträgt 93:7. Aus **8b** läßt sich natürlich konfiguriertes (+)-Hirsuten herstellen<sup>[2]</sup>.

Da (*S*)-(+)-Carvon (**1**) in großen Mengen erhältlich ist und die Ausbeuten an **8a** und **8b** durch die hier beschriebene Synthese erheblich verbessert wurden, lassen sich auch andere lineare Triquinane in enantiomerenreiner Form leicht herstellen.

**Experimenteller Teil**

Schmelzpunkte (nicht korrigiert): Büchi-Schmelzpunktsapparatur. – IR: Bruker IFS66. – NMR<sup>[6]</sup>: Bruker WH-300. – Drehwerte: Perkin-Elmer-Polarimeter 141; Uvasol-Lösungsmittel (Merck): DC: DC-Fertigplatten Polygramm SIL G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel); Sprühreagenz: konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Formalin (9:1); Entwicklung 5–10 min bei 120°C. – SC: Flash-Chromatographie mit Silica 31–63 (ICN Biochemicals).

(1*S*,2*S*,6*R*,7*S*)-(+)–7-Hydroxy-2,7-dimethyl-3-oxabicyclo[4.2.1]nonan-4-on (**3b**): 28.6 g (170 mmol) des bicyclischen Ketons **2b**<sup>[4]</sup> werden in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Dazu gibt man unter Rühren portionsweise 69 g (340 mmol) 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA). Das Gemisch wird 5 d am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, verdünnt mit 200 ml Dichlormethan, gibt unter Rühren 70 g Celite und 70 g (1.20 mol) frisch aktiviertes Kaliumfluorid<sup>[7]</sup> (2 h, 120°C/0.05 Torr) zu und läßt 2 h rühren. Dann saugt man den *m*-Chlorbenzoesäure-Kaliumfluorid-Komplex ab und wäscht gründlich mit Dichlormethan nach. Die vereinigten organischen Phasen werden i.Vak. eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit *n*-Hexan/Essigester (8:2 → 6:4) gereinigt; Ausb. 24.4 g (78%) farblose Kristalle, Schmp. 131°C (Essigester),  $R_f = 0.18$  [*n*-Hexan/Essigester (3:7)];  $[\alpha]_{589}^{20} = +68.7$ ,  $[\alpha]_{578}^{20} = +71.5$ ,  $[\alpha]_{546}^{20} = +81.9$ ,  $[\alpha]_{436}^{20} = +142.5$ ,  $[\alpha]_{365}^{20} = +229.8$  ( $c = 1.02$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3434$  cm<sup>-1</sup> (OH), 1676 (C=O). – C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (184.2): ber. C 65.20, H 8.75; gef. C 65.32, H 8.74.



(3*a*S,5*S*,6*a*S,1'*R*)-(–)-Hexahydro-5-(1-hydroxyethyl)-6*a*-methyl-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-on (3*a*): Eine Lösung von 32 g (174 mmol) des Lactons 3*b* in 280 ml Methanol/Wasser (1:1) wird bei Raumtemp. mit 50 ml 3.6 M KOH versetzt und 30 min gerührt. Danach fügt man 40 ml 9 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> zu und rührt 16 h bei 50°C. Man läßt abkühlen, neutralisiert vorsichtig mit festem Natriumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat und extrahiert die Lösung

mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt. Das resultierende gelbliche Öl wird durch Säulenchromatographie mit *n*-Hexan/Essigester (8:2) gereinigt; Ausb. 23.5 g (73%) farbloses Öl, Sdp. 80°C/0.05 Torr, *R*<sub>f</sub> = 0.24 [*n*-Hexan/Essigester (3:7)]; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –64.2, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –67.1, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –76.5, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –132.2, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –211.5 (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>). – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3436 cm<sup>–1</sup> (OH), 1761 (C=O). – C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (184.2); ber. C 65.20, H 8.75; gef. C 65.06, H 8.73.

(3*a*S,6*a*R)-(–)-3,3*a*,4,6*a*-Tetrahydro-6*a*-methyl-2*H*-cyclopenta[*b*]furan-2-on (8*b*): 790 mg (2.53 mmol) Diphenyldiselenid in 20 ml wasserfreiem DMF reduziert man unter Argon portionsweise mit 195 mg (5.15 mmol) NaBH<sub>4</sub>. Nach Entfärbung der Lösung gibt man 1.03 g (4.40 mmol) Mesylat 6, in 5 ml DMF gelöst, zu der Lösung und rührt 3 h bei 60°C. Bei Einsetzen der Reaktion tritt Gasentwicklung (B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>) auf. Danach läßt man abkühlen, gießt die Lösung auf 100 ml 1proz. Citronensäure-Lösung und extrahiert das entstandene Selenid 7 [*R*<sub>f</sub> = 0.70 [*n*-Hexan/Essigester (1:1)]] dreimal mit Ether aus der wäßrigen Phase. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.Vak. eingedunstet. Das zurückbleibende Öl wird mit *n*-Hexan/Essigester (8:2) über eine kurze Säule filtriert und der Rückstand i.Vak. über Phosphorpentoxid getrocknet. Anschließend löst man 7 in 10 ml Dichlormethan/Methanol (1:1) und gibt bei 0°C 590 mg (4.41 mmol) *N*-Chlorsuccinimid (NCS) zu. Nach 30 min. Rühren bei 0°C verdünnt man mit 10 ml Dichlormethan, hydrolysiert durch Zugabe von 10 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und läßt nochmals 15 min rühren. Die Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand über eine kurze Säule gereinigt. Man erhält 528 mg (87%) eines farblosen Öls, das laut <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aus den beiden isomeren Olefinen 8*b* und 8*a* im Verhältnis 93:7 besteht. Durch Säulenchromatographie mit Pentan/Ether (85:15) erhält man sauberes 8*b*; farbloses Öl, Sdp. 80°C/1 Torr, *R*<sub>f</sub> = 0.60 [*n*-Hexan/Essigester (1:1)]; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +95.1, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +99.5, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +114.8, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +209.3, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +356.1 (*c* = 1.03, CHCl<sub>3</sub>). – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 1763 cm<sup>–1</sup> (C=O). – C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (138.2); ber. C 69.54, H 7.29; gef. C 69.65, H 7.33.

[1] Als VII. Mitteilung soll Lit.<sup>[3]</sup> gelten.

[2] K. Weinges, H. Reichert, U. Huber-Patz, H. Irngartinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 403–411.

[3] K. Weinges, R. Braun, U. Huber-Patz, H. Irngartinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1133–1140.

[4] K. Weinges, H. Reichert, *Synlett* **1991**, 785–786.

[5] M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 274–279.

[6] Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren aller Zwischenprodukte sind in Lit.<sup>[2]</sup> oder der Dissertation von R. Braun, Universität Heidelberg, **1993**, abgebildet und können angefordert werden.

[7] [7<sup>a</sup>] F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, M. A. Pericas, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 3895–3896. – [7<sup>b</sup>] F. Camps, J. Coll, A. Messeguer, F. Pujol, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5402–5404.

[323/93]