

171. Über die Chiralität der enantiomeren *cis*-Tetrahydro-actinidiolide

von M. Ribl¹⁾ und C. H. Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

(9. VII. 69)

Zusammenfassung. Ausgehend von (+)*R*- α -Cyclogeraniumsäure wurde die (+)*R*- α -Homocyclogeraniumsäure und daraus durch Jodlactonisierung und Hydrogenolyse (1*R*:2*S*)-2,6,6-Trimethyl-2-hydroxy-cyclohexanessigsäure-lacton ((+)-*cis*-Tetrahydro-actinidiolid) hergestellt.

Die Chiralität der enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren ist von uns kürzlich festgelegt worden [1]. Dies bot Gelegenheit, das (+)-*cis*-Tetrahydro-actinidiolid, dessen Konfiguration bisher nicht feststand, in folgender Weise übersichtlich aufzubauen.

(+)*R*- α -Cyclogeraniumsäure (**1**), (Smp. 104°, $[\alpha]_D^{24} = +316\text{--}328^\circ$ (CHCl₃); Lit. [2] = +338° (Alkohol)) wurde über den Methylester **2a** ($[\alpha]_D^{24} = +305^\circ$ (CHCl₃); Lit. [2] = +314° (Alkohol)) mittels LiAlH₄ zum (+)*R*- α -Cyclogeraniol (**2b**, $[\alpha]_D^{22} = +128^\circ$ (CHCl₃); Lit. [2] = +122° (Alkohol)) reduziert. Daraus stellten wir das (+)-Tosylat **2c** (vgl. [3]) her, welches mit KCN in Dimethylformamid das Nitril **2d** ($[\alpha]_D = +107^\circ$ (CHCl₃)) lieferte. Dessen Reduktion mit LiAlH₄ in Äther erfolgte langsam und gab wenig Amin (16%) im Gemisch mit dem Aldehyd **2e** (15%)²⁾; energische alkalische Verseifung von **2d** führte ohne wesentliche Racemisierung zur öligen Homocyclogeraniumsäure (**2f**; $[\alpha]_D = +84^\circ$ (CHCl₃)). Jodlactonisierung in Hydrogencarbonat/J₂-KJ-Lösung erfolgte glatt und lieferte in über 80% Ausbeute das (+)-Jodlacton **3** (Smp. 120–121°; $[\alpha]_D^{23} = +15^\circ$ (CHCl₃); IR.: 1770, Sch. 1792 cm⁻¹). Das Racemat von **3** schmilzt bei 140–141,5°.

Auf Grund mechanistischer Überlegungen und von Analogiebeispielen [4] [5] kommt für **3** nur cisoide Verknüpfung des γ -Lactonringes mit dem Cyclohexanring in Frage.

Die Hydrogenolyse der C–J-Bindung gelang durch katalytische Reduktion mittels H₂/Pt-Mohr mit Triäthylaminzusatz in über 90% Ausbeute zum Lacton **4**. Wendet man H₂/RANEY-Nickel in Äthanol-Hydrogencarbonat an, so wird der Lactonring hydrogenolytisch fast vollständig geöffnet. Das erhaltene Lacton **4** hat Smp. 81–82°; $[\alpha]_D^{22} = +64,5^\circ$ (CHCl₃) und zeigt im IR.-Spektrum Banden bei 1779, 1770, Sch. 1790 cm⁻¹.

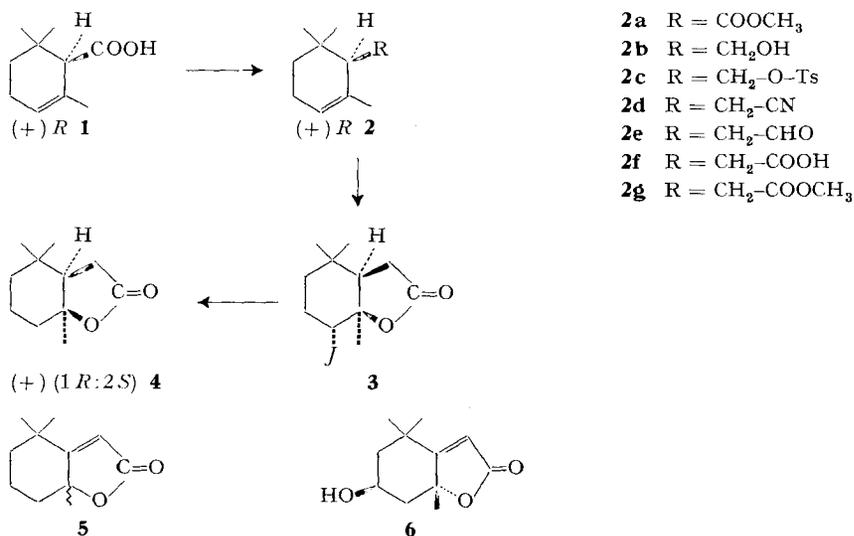
ORD.-Messungen an **3** und **4**, die wir Prof. W. KLYNE und Dr. P. M. SCOPES, London, verdanken, stehen in bester Übereinstimmung mit der angegebenen Chiralität. Darüber soll später in grösserem Zusammenhang publiziert werden.

Racemische 2,6,6-Trimethyl-2-hydroxy-cyclohexanessigsäurelactone sind während der Strukturaufklärung und Synthese [6] [7] des in der Natur weitverbreiteten Dihydro-actinidiolids **5**³⁾, sowie in anderem Zusammenhang [5] [11] [12] mehrfach be-

¹⁾ Adresse zur Zeit: Johns Hopkins University, Baltimore, USA.

²⁾ Versuch nur am Racemat von **2d** durchgeführt.

³⁾ Isolierung aus *Actinidia polygama* [6], Tabak [7], Tee-Aroma [8], Blütenöl aus *Acacia farnesiana* [9], Tomaten-Aroma [10].



beschrieben worden, jedoch ohne Angabe der Stereochemie. Ein kristallines Produkt (Smp. 81,5–82,5°) haben OHLOFF & SCHADE beschrieben [12]. Es handelt sich wahrscheinlich um das racemische *cis*-Lacton. Ein anderes (Smp. 77–79°) ist von DEMOLE & ENGGIST [5] durch katalytische Hydrierung von racemischem Dihydro-actinidiolid gewonnen worden. Die anderen in der Literatur beschriebenen Lactone sind entweder flüssig [5] [7] [11] oder ohne Angaben von physikalischen Daten erwähnt. Es steht noch nicht mit Sicherheit fest, ob die Hydrierung von **5** stereospezifisch zum *cis*-Lacton führt.

Für das mit Tetrahydro-actinidiolid strukturell verwandte und in der Natur mehrfach nachgewiesene *Loliolid* (Digiprolacton, **6**⁴) hat WADA [13] auf Grund von ORD.-Messungen an Derivaten die in Formel **6** angegebene Stereochemie angegeben. Eine andere Formulierung haben SNATZKE *et al.* [14] gegeben.

Die Autoren danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS (Projekt Nr. 4176 für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimentelles. - 1) (+)- α -Cyclogeraniumsäure-methylester (**2a**), aus der Säure mit CH₂N₂ hergestellt; Sdp. 89°/14 Torr (Kugelrohr), Ausbeute 95%; vgl. [2].

2) **2b**: Durch Reduktion des Esters mit einem 2fachen Überschuss LiAlH₄ durch 6stündiges Rückflusskochen in Äther, vgl. [2]; Ausbeute 95%.

3) *Tosylat 3c*: Durch Umsatz von **3b** mit Tosylchlorid (10% Überschuss) in Pyridin bei -15°. Nach 80 Std. Stehen bei Raumtemperatur Aufarbeitung: Eindampfen im Vakuum, Zugabe von Wasser, Extraktion mit Äther, Auswaschen der Ätherextrakte mit verd. Schwefelsäure, Trocknen über Na₂SO₄. Nach dem Eindampfen wurde das Rohsilylat zur Entfernung von leichtflüchtigen Anteilen 2 Std. auf 60–65°/0,0001 Torr erwärmt und gleich anschliessend mit KCN umgesetzt; $[\alpha]_D^{23} = +83^\circ$ (CHCl₃).

4) *Nitril 2d*: 13,7 g (+)-Tosylat wurden in 100 ml wasserfreiem Dimethylformamid mit 12 g getrocknetem und pulverisierten KCN 2 Std. bei 65° umgesetzt. Anschliessend steigerte man die Reaktionstemperatur innerhalb von 7 Std. sehr langsam auf 90°. Das Gemisch wurde dann auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt gewaschen, getrocknet und der Rückstand

⁴) Literaturzusammenstellung, siehe [5].

destilliert: Sdp. 70–120°/10 Torr. Nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel erhielten wir 1,6 g (22%) (+)- α -Cyclogeranylitril.

$C_{11}H_{17}N$ (163,26) Ber. C 80,92 H 10,50 N 8,58% Gef. C 79,91 H 10,60 N 8,78%

5) *Homocyclogeraniumsäure (2f)*: 1,07 g Nitril **2d** wurden in 20 ml Äthylenglykol mit 2,4 g KOH-Pulver versetzt. Das Gemisch wurde 15 Std. unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Darauf wurde die wässrige Phase mit 2N H_2SO_4 angesäuert und die Säure mit Äther extrahiert: 1,05 g farbloses Öl, Sdp. 70–95°/0,08 Torr. Methylester: mit CH_2N_2 hergestellt, 90% Ausbeute, Sdp. 100–115°/10 Torr (Kugelrohr), $[\alpha]_D^{24} = +69^\circ$ ($CHCl_3$).

6) *Jodlacton 3*: Eine Lösung von 766 mg (+)- α -Homocyclogeraniumsäure in 5 ml Äther wurde mit 160 ml 0,5N $NaHCO_3$ -Lösung aq. geschüttelt. Nachher Äther im Vakuum entfernen und eine Lösung von 2,14 g J_2 und 4,18 g KJ in 160 ml H_2O unter Rühren bei Zimmertemperatur zutropfen. Es entstand sofort ein Niederschlag. Nach 2½ Std. Stehen bei Zimmertemperatur wurde mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Thiosulfatlösung, Hydrogencarbonat und Sole gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Eindampfen und Umkristallisation des Rückstandes aus Chloroform-Petroläther wurden 950 mg Jodlacton, Smp. 120–121° und 130 mg Mutterlaugenrückstand erhalten, welche nach chromatographischer Reinigung weitere 60 mg reines Jodlacton ergaben. IR. ($CHCl_3$): Sch. 1792, 1770, 1397, 1389, 1374 cm^{-1} ; NMR. ($CDCl_3$): 0,93/1,13 (2S, 6H, *gem.* CH_3), 1,73 (S, 3H, *t-CH_3*).

$C_{11}H_{17}JO_2$ (308,17) Ber. C 42,8 H 5,6 J 41,15% Gef. C 43,0 H 5,6 J 40,86%

7) *Lacton 4*: 364 mg Jodlacton wurden in 30 ml Essigester mit 100 mg Pt-Möhr unter Zusatz von 240 mg Triäthylamin mit H_2 bei Normaldruck reduziert. Nach 5 Std. Schütteln waren 1,1 Mol-äquivalente H_2 aufgenommen. Hierauf wurde filtriert, eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Lösung mit 5-proz. Sodalösung ausgeschüttelt und das Neutrale isoliert. Erhalten wurden 196 mg Lacton und aus dem Carbonatauszug 11 mg Säure. Nach Umkristallisation aus Hexan wurde das Lacton im Vakuum (50–80°/0,05 Torr) sublimiert. Smp. 81–82°; M^+ gef. 182, ber. 182; IR. (CCl_4): Sch. 1790, 1779, 1770, 1466, 1456, 1393, 1383, 1294, 1258, 1234, 1200, 1170, 1152, 1126, 1095, 1060, 1010, 943 cm^{-1} ; NMR. (CCl_4 , 60 MHz): 1,06/0,93 (2S, 6H, *gem.* CH_3), 1,50 (S, 3H, *t-CH_3*), 1,90 bis 2,50 (*M*, 3H).

$C_{11}H_{18}O_2$ (182,25) Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,72 H 10,23%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. H. EUGSTER, R. BUCHECKER, CH. TSCHARNER, G. UHDE & G. OHLOFF, *Helv.* **52**, 1729 (1969).
- [2] CH. TSCHARNER, Dissertation, Philosoph. Fakultät II, Universität Zürich, 1960.
- [3] R. MUTH, Dissertation, Philosoph. Fakultät II, Universität Zürich, 1960.
- [4] E. E. VAN TAMELEN & M. SHAMMA, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2315 (1954); J. KLEIN, *ibid.* **81**, 3611 (1959); *J. org. Chemistry* **23**, 1209 (1958).
- [5] E. DEMOLE & P. ENGGIST, *Helv.* **51**, 481 (1968).
- [6] T. SAKAN, S. ISOE & S. B. HYEON, *Tetrahedron Letters* **1967**, 1623, und frühere Arbeiten.
- [7] W. C. BAILEY, A. K. BOSE, R. M. IKEDA, R. H. NEWMAN, H. V. SECOR & C. VARSEL, *J. org. Chemistry* **33**, 2819 (1968).
- [8] J. BRICOUT, R. VIANI, F. MÜGGLER-CHAVAN, J. P. MARION, D. REYMOND & R. H. EGLI, *Helv.* **50**, 1517 (1967); K. INA, Y. SAKATO & H. FUKAMI, *Tetrahedron Letters* **1968**, 2777.
- [9] E. DEMOLE, P. ENGGIST & M. STOLL, *Helv.* **52**, 24 (1969).
- [10] R. VIANI, J. BRICOUT, J. P. MARION, F. MÜGGLER-CHAVAN, D. REYMOND & R. H. EGLI, *Helv.* **52**, 887 (1969).
- [11] M. STOLL, P. BOLLE & L. RUZICKA, *Helv.* **33**, 1510 (1950).
- [12] G. OHLOFF & G. SCHADE, *Chem. Ber.* **91**, 2017 (1958).
- [13] T. WADA, *Chem. pharmaceut. Bull.* **13**, 43 (1965).
- [14] G. SNATZKE, H. SCHWANG & P. WELZEL in: «Some Newer Methods in Structural Chemistry», S. 159, United Trade Press Ltd., London 1967.