

272. Synthese von (–)-(5*R*,6*S*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro-β-ionon

von Murat Acemoglu, Walter Eschenmoser und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(5. X. 81)

Synthesis of (–)-(5*R*,6*S*)-5,6-epoxy-5,6-dihydro-β-ionone

Summary

Optically active 5,6-epoxy-5,6-dihydro-β-ionones have been prepared for the first time and their absolute configurations were determined by correlation with (–)-(5*S*)-α-ionone. Acid catalyzed hydrolysis of the epoxide proceeds with retention of the configuration at C(6) and with inversion at C(5).

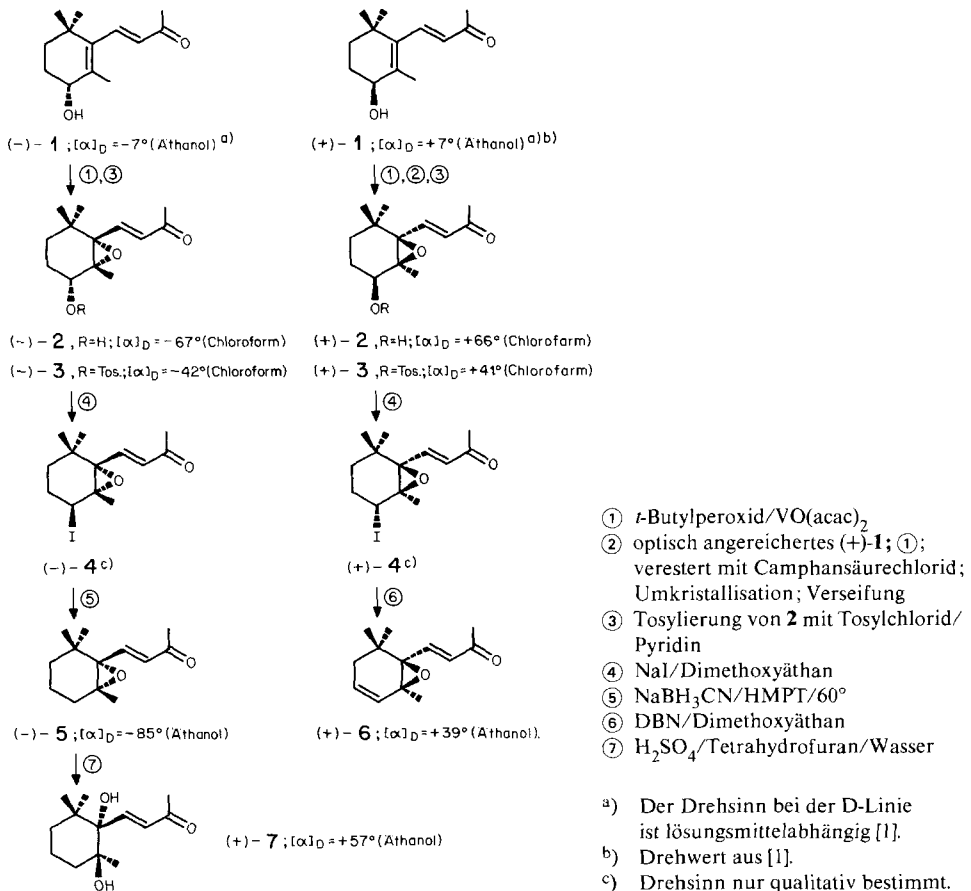
In einer früheren Mitteilung haben wir über Synthese und absolute Konfiguration von (4*S*,5*R*,6*S*)-4,5-Epoxy-4,5-dihydro-α-ionon¹⁾ berichtet [1]. Hier beschreiben wir die Synthese von (–)-(5*R*,6*S*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro-β-ionon und verwandter Verbindungen. Die racemische Verbindung ist schon 1946 von *Karrer & Stürzinger* [2] hergestellt worden. In der Natur sind «Epoxy-β-ionone» in Tomaten [3], Karotten [4], Himbeeren [5], Schwarztee [6] und Tabak [7] nachgewiesen worden, doch enthält keine dieser Mitteilungen chiroptische Daten. Die absolute Konfiguration der Naturprodukte bleibt demnach offen. Sie kann jetzt, sofern kein Racemat vorliegt, durch Vergleich mit der nachfolgend beschriebenen Verbindung, hergeleitet werden.

Als Ausgangsmaterialien dienten die enantiomeren 4-Hydroxy-β-ionone (–)-**1** und (+)-**1** (vgl. [1] und den *Exper. Teil* der vorliegenden Mitteilungen. Sie wurden nach *Sharpless* in die enantiomeren Epoxide (–)-**2** und (+)-**2** übergeführt. Die Reduktion der Sauerstofffunktion an C(4) unter Schonung des Epoxids und des Enons bedingte umfangreiche Vorversuche. Die Tosylate (–)-**3**, Smp. 125,5–126,5° und (+)-**3**, Smp. 125°, liessen sich nach der Methode von *Hutchins et al.* [8] nur in ca. 15proz. Ausbeute reduzieren. Nach Überführung in die entsprechenden Jodide verlief die Reduktion mit NaBH₃CN/HMPT in 60proz. Ausbeute. Dafür dürften sterische Effekte verantwortlich sein. Das gesuchte (–)-(5*R*,6*S*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro-β-ionon ((–)-**5**) schmilzt bei 48,5–49,5°, das Racemat bei 46° [2]. Der *Cotton*-Effekt ist mit *Maxima* bei 232 nm ($\Delta\epsilon = -8,4$), 337 nm ($\Delta\epsilon = +0,35$) erwartungsgemäss sehr ähnlich dem von (–)-(3*S*,5*R*,6*S*)-3-Acetoxy-5,6-epoxy-5,6-dihydro-β-ionon²⁾.

¹⁾ Die Bezifferung der Ionone erfolgt analog zur Praxis in der Carotinoidreihe.

²⁾ Synthese und Konfigurationszuordnung [9]; Isolierung aus Photo-Oxydationsprodukten von Violaxanthin [10] und von Zeaxanthin [11].

Schema 1



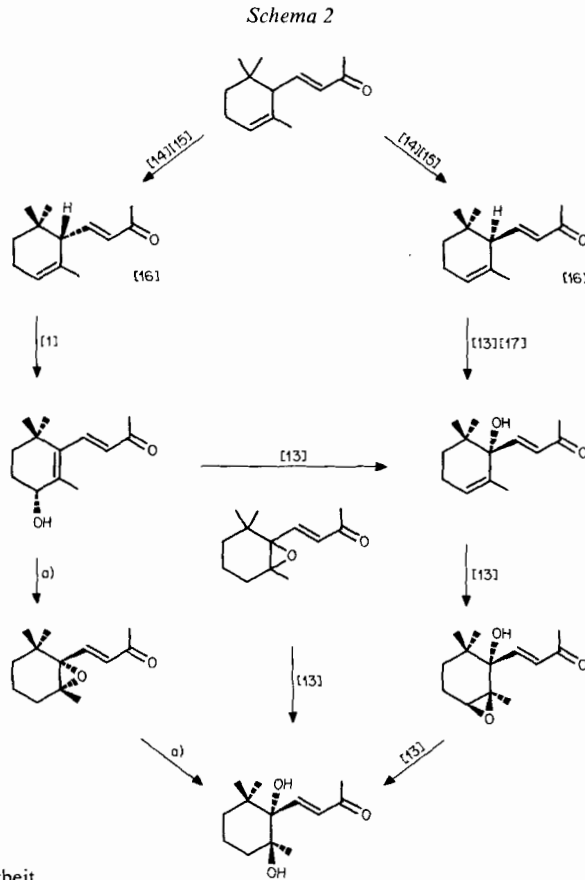
Eliminierungsversuche an (+)-3 waren erfolglos. Hingegen konnte das Jodid (+)-4 mit DBN³⁾ in guter Ausbeute in das für Synthesen von optisch aktiven Carotinoiden interessante, doppelt allylische Epoxid (+)-6 übergeführt werden.

Mit dem optisch aktiven Epoxid (-)-5 liess sich nun der sterische Verlauf der säurekatalysierten Hydrolyse aufklären⁴⁾. Mit etwas H₂SO₄ in Tetrahydrofuran/Wasser entstand daraus, in 94proz. Ausbeute, optisch reines (+)-(5*S*, 6*S*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-β-ionon ((+)-7), identisch mit der in der vorangehenden Mitteilung [13] beschriebenen Verbindung. Damit ist bewiesen, dass die säurekatalysierte Hydrolyse dieses Epoxy-enons unter Retention der Konfiguration an C(6) und Inversion an C(5) abläuft.

3) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nona-5-en [12].

4) Hydrolyse zum Diol ohne definierte Stereochemie s. [2].

Die hier und in der vorangehenden Arbeit abgeleiteten konfigurativen Zusammenhänge sind in *Schema 2* zusammengefaßt.



a) S. vorliegende Arbeit.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit und den analytischen Abteilungen unseres Institutes für Spektraldaten und Verbrennungsanalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Angaben über verwendete Geräte und Techniken s. [13].

1. (+)-(4*R*,5*S*,6*R*)-4-Hydroxy-5,6-epoxy-5,6-dihydro- β -ionon ((+)-2). – Der optisch angereicherte Alkohol (+)-1 (aus der Mutterlauge der in [1] beschriebenen Racematspaltung) wurde nach Sharpless ins optisch angereicherte *cis*-Hydroxyepoxid (+)-2 übergeführt (s. [13]) und anschliessend mit Camphan-säurechlorid verestert. Durch 2malige Kristallisation aus Benzol/Hexan wurde der optisch reine Camphanester von (+)-2 erhalten, Smp. 115,5–116,5°, $[\alpha]_D = +24^\circ$ ($c=0,29$ Äthanol).

$C_{23}H_{32}O_6$ (404,5) Ber. C 68,30 H 7,97% Gef. C 68,58 H 8,25%

Durch Verseifung wurde daraus (+)-2, $[\alpha]_D = +66^\circ$ ($c=0,432$ $CHCl_3$) in guter Ausbeute gewonnen. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen der enantiomeren Verbindung überein [13].

2. (-)-(4*R*,5*R*,6*S*)-5,6-Epoxy-4-tosyloxy-5,6-dihydro- β -ionon ((-)-3). Einer Lösung von 4,25 g (19 mmol) rohem (-)-2 in 30 ml Pyridin wurden unter Eiskühlung 4,93 g (25,8 mmol) Tosylchlorid portionenweise zugefügt. Das Gemisch wurde dann 20 Std. im Kühlschrank (+4°) stehengelassen. Zur Aufarbeitung wurde in Eiswasser gegossen, mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte so lange mit $CuSO_4$ -Lösung gewaschen, bis keine Komplex-Bildung mehr zu beobachten war. Anschliessend wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über K_2CO_3 getrocknet und i. V. eingedampft. Umkristallisation des so erhaltenen Rohproduktes aus Aceton/Hexan lieferte 4,9 g (68%) *cis*-Tosylat (-)-3 (Mol.-Gew. 378,49, 13 mmol) in Form von grossen, prismatischen, farblosen Kristallen, Smp. 125,5–126,5° (Zers.); $[\alpha]_D = -23^\circ$ ($c=0,748$ Äthanol); $[\alpha]_D = -42^\circ$ ($c=0,740$ $CHCl_3$). – UV. (EPA = Äther/Isopentan/Äthanol 5:5:2) 226 (25000). – CD. (EPA): 262 (0), 233 (-9,9), 246 (-3,4), 222 (-3,4). – IR. ($CHCl_3$): 3012*w*, 3002*m*, 2968*s*, 2935*m*, 2865*m*, 1698*s*, 1679*s*, 1629*s*, 1600*m*, 1492*w*, 1450*m*, 1365*s*, 1335*m*, 1308*m*, 1292*m*, 1265*m*, 1255*m*, 1189*m*, 1175*s*, 1115*s*, 1100*s*, 1040*w*, 1020*w*, 985*m*, 957*s*, 922*s*, 903*s*, 875*s*, 830*m*, 652*m*, 612*w*. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 0,9, 1,03 und 1,07 (je *s*, je 3 H, 2 $H_3C-C(1)$ und $H_3C-C(5)$); 0,8–1,85 (*m*, 4 H, 2 H_2C); 2,22 (*s*, 3 H, $H_3C-C(9)$); 2,41 (*s*, 3 H, $H_3C-Aryl$); 4,81 (*t*, $J=6$, H-C(4)); 6,22 (*d*, 1 H, $J=16$, H-C(8)); 6,89 (*d*, 1 H, $J=16$, H-C(7)); 7,31 (*d*, 2 H, $J=8$, arom. H); 7,81 (*d*, 2 H, $J=8$, arom. H). – MS.: 378 (M^+), 172 (5), 163 (10), 123 (100), 107 (9), 91 (29), 65 (10).

$C_{20}H_{26}O_5S$ (378,49) Ber. C 63,47 H 6,92% Gef. C 63,74 H 6,84%

Das enantiomere Tosyloxyepoxid (+)-3 wurde nach dem gleichen Verfahren aus dem Hydroxyepoxid (+)-2 hergestellt, Smp. 125°, $[\alpha]_D = +41^\circ$ ($c=0,690$ $CHCl_3$).

3. (-)-(4*S*,5*S*,6*S*)-5,6-Epoxy-4-jodo-5,6-dihydro- β -ionon ((-)-4). Die Lösung von 1,5 g (3,96 mmol) (-)-3 in 32 ml Dimethoxyäthan wurde mit 1,12 g (7,47 mmol) NaI versetzt, anschließend 16 Std. bei 50° gerührt, dann auf RT. abgekühlt, mit Äther verdünnt und mit Wasser sowie verd. $Na_2S_2O_4$ -Lösung gewaschen. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen i. V. lieferten das rohe Jodid als braunes Öl; Rohausbeute: 1,32 g (100%). Chromatographie von 160 mg Rohprodukt auf einer Kieselgelplatte mit Hexan/Äther 6:4 lieferte 145 mg chromatographisch reines (-)-4, diesmal als farblose, fest-flüssige Masse, die sich bei RT. allmählich braun färbte (Zers.), Ausbeute 90%. – IR. ($CHCl_3$): 3005*w*, 2968*s*, 2950*m*, 2930*m*, 2875*w*, 2868*w*, 1702*s*, 1682*s*, 1628*s*, 1470*w*, 1449*m*, 1435*w*, 1420*w*, 1380*m*, 1363*m*, 1357*s*, 1300*m*, 1261*s*, 1248*s*, 1170*m*, 1152*m*, 1125*w*, 984*s*, 980*w*, 935*w*, 900*w*, 880*w*, 700*w*, 680*w*, 620*w*, 615*w*. – 1H -NMR. (CCl_4): 1,02 und 1,19 (je *s*, je 3 H, 2 $H_3C-C(1)$); 1,28 (*s*, 3 H, $H_3C-C(5)$); 2,22 (*s*, 3 H, $H_3C-C(9)$); 0,8–2,2 (*m*, 4 H, 2 H_2C); 4,40 (*t*-artig, $J=5$, 1 H, H-C(4)); 6,20 (*d*, $J=16$, 1 H, H-C(8)); 6,83 (*d*, $J=16$, 1 H, H-C(7)).

Das enantiomere (+)-4 wurde aus dem Tosylat (+)-3 auf die beschriebene Weise hergestellt und wegen der Empfindlichkeit ebenfalls sofort umgesetzt.

4. (-)-(5*R*,6*S*)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β -ionon ((-)-5). – Rohes (-)-4 (1,16 g, 3,47 mmol) wurde in 17,3 ml HMPT gelöst und mit 0,87 g (13,8 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Das Gemisch wurde dann 20 Std. bei 70° gerührt, anschliessend auf RT. abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mehrmals mit Wasser und zuletzt mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. V. eingedampft. Kristallisation des Rohproduktes (schwach gelbe Flüssigkeit) aus Äther/Hexan lieferte 250 mg farblose Kristalle, Smp. 48,5–49,5°. Durch Chromatographie der Mutterlauge auf einer Kieselgelplatte mit Hexan/Äther 7:3 und anschliessende Kristallisation wurden weitere 181 mg Produkt erhalten. Das Produkt sublimierte bei 60°/0,02 Torr zu farblosen, langen, nadelförmigen Kristallen. Ausbeute: 431 mg (60%), $[\alpha]_D = -85^\circ$ ($c=0,638$ Äthanol); $[\alpha]_D = -96^\circ$ ($c=0,650$ $CHCl_3$). – UV. (Hexan): 231,5 (11200). – UV. (EPA): 232,0 (11500). – CD. (Hexan): 380 (0), 337 (+0,35), 283 (0), 232 (-8,4), 205 (0). – IR. (CCl_4): 3005*w*, 2965*s*, 2940*s*, 2875*m*, 2850*w*, 1700*s*, 1682*s*, 1630*s*, 1472*w*, 1462*m*, 1450*m*, 1430*w*, 1380*m*, 1365*s*, 1358*s*, 1302*m*, 1282*m*, 1260*s*, 1255*s*, 1235*w*, 1175*m*,

1150w, 1065w, 1047m, 986s, 942w, 910w, 894w, 880w, 863w, 692w. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,91 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,13 (s, 6 H, H₃C-C(1) und H₃C-C(5)); 1,3–1,8 (m, 6 H, 3 H₂C); 2,24 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 6,25 (d, J=16, 1 H, H-C(8)); 7,00 (d, J=16, 1 H, H₃C-C(7)). – MS.: 193 (1, M⁺-15), 135 (9), 123 (100), 107 (6), 95 (6), 91 (6), 79 (6), 55 (7), 43 (83), 41 (15), 31 (18).

C₁₃H₂₀O₂ (208,3) Ber. C 74,96 H 9,68% Gef. C 74,73 H 9,52%

5. (-)-5R,6S)-5,6-Epoxy-3,4-dehydro-5,6-dihydro-β-ionon ((+)-6). Die Lösung von 67 mg (0,2 mmol) (+)-4 in 5 ml Dimethoxyäthan wurde mit 94 mg (0,76 mmol) DBN³) versetzt und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde mit Äther verdünnt und durch desaktiviertes Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde i. V. eingedampft und das so erhaltene Rohprodukt im Kugelrohr (60°/0,01 Torr) destilliert. Ausbeute 23 mg (56%), [α]_D = +39°, (c=0,460 Äthanol). – UV. (Hexan): 241 (9200); (Äthanol): 241 (9500). – IR. (CHCl₃): 3030m, 3000m, 2960s, 2930m, 2900w, 2870w, 2835w, 1690s, 1670s, 1648w, 1625s, 1463w, 1420w, 1395w, 1380m, 1360s, 1300m, 1256s, 1172w, 1125w, 1071m, 1028w, 1000w, 925w, 902w, 870w, 850w. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,00 und 1,07 (je s, je 3H, 2 H₃C-C(1)); 1,26 (s, 3 H, H₃C-C(5)); 1,5–2,2 (m, 2 H, H₂C); 2,27 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 5,6–6,0 (m, 2 H, H-C(3) und H-C(4)); 6,29 (d, J=16, 1 H, H-C(8)); 7,03 (d, J=16, 1 H, H-C(7)). – MS.: 191 (M⁺-15), 135 (8), 123 (100), 43 (55).

C₁₃H₁₈O₂ (206,29) Ber. C 75,69 H 8,80% Gef. C 75,38 H 9,03%

6. (+)-(5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-β-ionon ((+)-6). Zu einer Lösung von 94,3 mg (0,45 mmol) (-)-5 in 3,6 ml THF wurden zuerst 0,15 ml Wasser und dann bei 0° unter Rühren 0,2 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Das Gemisch wurde 2 Std. gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit ges. NaHCO₃- sowie halbges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. V. eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt (116,9 mg) wurde auf einer Kieselgelplatte mit Äther/Pentan 3:2 chromatographiert und lieferte 95,7 mg (94%) optisch reines (-)-trans-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-β-ionon ((+)-7). Umkristallisation des chromatographierten Produktes aus Äther/Hexan lieferte farblose Kristalle, Smp. 105,5–106,2°, [α]_D = +57° (c=0,28, Äthanol). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in [13] beschriebenen überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Haag, W. Eschenmoser & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 63, 10 (1980).
- [2] P. Karrer & H. Stürzinger, *Helv. Chim. Acta* 29, 1829 (1946).
- [3] Y.-R. Naves, *J. Soc. Cosm. Chem.* 22, 439 (1971).
- [4] J. E. Ayers, M. J. Fishwick, D. G. Land & T. Swain, *Nature* 203, 81 (1964).
- [5] M. Winter & P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* 54, 1891 (1971).
- [6] F. Müggler-Chavan, R. Viani, J. Bricout, J. P. Marion, H. Mechtler, D. Reymond & R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta* 52, 549 (1969).
- [7] E. Demole & D. Berthel, *Helv. Chim. Acta* 54, 681 (1971).
- [8] R. O. Hutchins, B. E. Maryanoff & C. A. Milewski, *Chem. Commun.* 1971, 1097.
- [9] K. Mori, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2635; *ibidem*, *Tetrahedron* 30, 1974, 1065.
- [10] R. S. Burden & H. F. Taylor, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4071; *ibidem*, *Phytochemistry* 9, 2217 (1970).
- [11] S. Isoe, S. B. Hyeon, S. Katsumara & T. Sakan, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2517.
- [12] I. P. Marino & N. Hatanaka, *J. Org. Chem.* 44, 4467 (1979).
- [13] W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 64, 2681 (1981).
- [14] H. Sobotka, E. Bloch, H. Cahnmann, E. Feldbau & E. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 2061 (1943).
- [15] W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 62, 2534 (1979).
- [16] R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner, C. H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 56, 2548 (1973).
- [17] T. Oritani & K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2521; T. Oritani, K. Yamashita & H. Meguro, *Agric. Biol. Chem.* 36, 885 (1972).