22. Synthese makrocyclischer Lactone durch Ringerweiterung

Vorläufige Mitteilung¹)

von Kalina Kostova²), Annalaura Lorenzi-Riatsch, Yoshihiko Nakashita und Manfred Hesse Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(23.XII.81)

Synthesis of Macrocyclic Lactones by Ring Enlargement Reaction

Summary

Treatment of 3-(1-nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (1) prepared by *Michael* addition of 2-nitrocyclohexanon and acrylaldehyde with methyltri(2-propoxy)titanium yielded a mixture of 2 and 3 which was converted into 6-nitro-9-decanolide (4).

Kürzlich haben wir über die Bedeutung von 2-Nitroalkanonen bei Kettenverlängerungsreaktionen berichtet [1]. Durch Anwendung dieses Reaktionsprinzips auf 2-Nitrocycloalkanone ist es möglich, Makrocarbocyclen durch Ringerweiterung zu synthetisieren. So wurde über die Synthese von 2-Hydroxy-5-nitro-12-oxocyclododecencarbonsäuremethylester aus 2-Nitrocyclooctanon und 3-Oxo-4-pentensäuremethylester in 84proz. Ausbeute berichtet [2]. Durch Modifikation der durch die Michael-Reaktion in die 2-Stellung eingeführten Substituenten ist auch die Synthese der Makroheterocyclen erreichbar (über macrocyclische Lactame vgl. [3]). Nachfolgend berichten wir über die Synthese eines 10-gliedrigen Lactons³), welches eine Schlüsselsubstanz für die Synthese natürlicher 10-gliedriger Lactone [5] [6] darstellt.

2-Nitrocyclohexanon [7] reagierte mit Acrylaldehyd in Tetrahydrofuran (THF) bei Gegenwart katalytischer Mengen Triphenylphosphin (1 Std./20°) zu 3-(1-Nitro-2-oxocyclohexyl)propanal (1, $C_9H_{13}NO_4^4$), gelbliches Öl, Sdp. $160^\circ/0.02$ Torr [IR. (CCl₄): 2820, 2720 (CHO), 1739, 1733 (C=O), 1543 (NO₂). – ¹H-NMR.⁵): 9,72 (s, 1 H, CHO); 3,0-2,2 (m, 8 H); 2,2-1,3 ppm (m, 3 H). – MS.: 153 (2, $[M-46]^+$), 55 (100)].

Die Methylierung von 1 in THF erfolgte mit CH₃Ti (OCH(CH₃)₂)₃ [8] in THF (2 Std./20°). Nach Aufarbeitung gemäss [8] wurde chromatographiert (Kieselsäure

¹⁾ Eine ausführlichere Mitteilung ist in Vorbereitung.

²⁾ Teil der geplanten Dissertation von K. K.

³⁾ Bezüglich vergleichbarer Synthesestrategien, vgl. [4].

⁴⁾ Korrekte Werte für die Verbrennungsanalyse liegen vor.

⁵⁾ Alle ¹H-NMR,-Spektren bei 90 MHz in CDCl₃.

Mallinckrodt, 100 mesh) und zwei Substanzen eluiert. Bei der schnellst wandernden handelt es sich um 3^6) (Eluierung: Hexan/Benzol, wechselnde Zusammensetzung), die langsamer wandernde (mit CHCl₃ eluierte) Fraktion enthält die nicht cyclisierten threo- oder erythro-Formen von 2^7). Die Verbindung 3 kristallisiert aus Äther/Pentan in farblosen Nadeln (Smp. 110–113° [MS.: 198 (1, $[M-OH]^+$), 185 (7, $[M-NO]^+$), 55 (100)]).

Aus den IR.- und ¹H-NMR.-Spektren geht hervor, dass in kleiner Konzentration eine zweite Komponente enthalten ist, bei der es sich vermutlich um 2 handelt⁷) [IR. (KBr): 3430 (OH), 1728w, (C=O, 2), 1535 (NO₂). - ¹H-NMR.: u. a. 4,4-4,0 (m, H-C (CH₃)); \approx 3,55 (br. s, OH); 1,16 (d, $J \approx 7$, CH₃ von 3); \approx 1,10 (d, $J \approx 7$, CH₃ von 2)].

Die Ringerweiterungreaktion $3\rightarrow 4$ wurde u.a. in Gegenwart von KH, 18-Krone-6 und Dimethoxyäthan (DME) ca. 1 Std. bei -40° und 4 Std. bei 0° ausgeführt. Nach der üblichen Aufarbeitung [1] wurde über Kieselsäure (Hexan/Benzol) chromatographiert. Das MS. dieses gelblichen Öles zeigt $[M-CH_3]^+$ bei m/z 200 (0,3) und $[M-NO_2]^+$ bei 169 (8). Im IR.-Spektrum (Film) erscheinen Lacton-(1729, 1256)⁸) und Nitrobanden (1545). Auch das ¹H-NMR.-Spektrum

⁶⁾ Mit CH₃MgI bei -50° wurde das gleiche Produkt erhalten.

⁷⁾ Aus chromatographischen Untersuchungen ergeben sich Hinweise, dass die Verbindungen 2 und 3 in einem Gleichgewicht stehen. Diesbezügliche Untersuchungen inklusive der Abklärung der relativen Konfiguration beider Produkte sind im Gange.

⁸⁾ Die Lactongruppe im 9-Decanolid wird durch Banden bei 1720 und 1240 cm⁻¹ (Film) [5] ausgewiesen.

bestätigt die Struktur 4: Das m (2 H) zwischen 5,2 und 4,7 ppm enthält H-C(6) und H-C(9) (Entkopplungsexperimente), die Methylgruppe erscheint als d (J=7,5 Hz) bei 1,23 ppm. Alle anderen Absorptionen finden sich als m zwischen 2,8-1,2 ppm.

Die Transformation von 4 in 6-Oxo-9-decanolid, welches von Wakamatsu et al. [5] zur Synthese natürlicher 10-Ring-Lactone verwendet wurde, ist in Bearbeitung.

Über ähnliche Synthesen anderer Lactone werden wir später berichten.

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Lorenzi-Riatsch, Y. Nakashita & M. Hesse, Helv. Chim. Acta 64, 1854 (1981).
- [2] Y. Nakashita & M. Hesse, Angew. Chem. 93, 1077 (1981); Angew. Chem. Int. Ed. 20, 1021 (1981).
- [3] R. Wälchli & M. Hesse, Helv. Chim. Acta, in Vorbereitung.
- [4] J. R. Mahajan, Synthesis 1976, 110; J. R. Mahajan & J. S. Resck, Synthesis 1980, 998; P. W. Scott, I. T. Harrison & S. Bittner, J. Org. Chem. 46, 1914 (1981); V. Bhat & R. C. Cookson, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1981, 1123.
- [5] T. Wakamatsu, K. Akasaka & Y. Ban, J. Org. Chem. 44, 2008 (1979).
- [6] B. M. Moore & W. V. Brown, Austral. J. Chem. 29, 1365 (1976); T. Ishida & K. Wada, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 209; K. Wada & T. Ishida J. Chem. Soc. Perkin I 1979, 1154.
- [7] Chr. Bischoff & E. Schröder, J. Prakt. Chem. 314, 891 (1972).
- [8] M. D. Rausch & H. B. Gordon, J. Organomet. Chem. 74, 85 (1974); B. Weidmann & D. Seebach, Helv. Chim. Acta 63, 2451 (1980).