

## $\gamma$ -LACTONE AUS EPOXI-KETONEN VIA WITTIG-HORNER-REAKTION

Norbert Bensei, Helga Marschall<sup>\*</sup> und Peter Weyerstahl

Institut für Organische Chemie, Techn. Univ. Berlin, D-1000 Berlin 12

(Received in Germany 5 May 1976; received in UK for publication 25 May 1976)

Die Wittig-Horner-Reaktion<sup>1)</sup> von Alkoxy-carbonylmethylphosphonsäure-dialkylester (1,  $(RO)_2POCH_2CO_2R$ ) mit Epoxi-ketonen wurde bisher nur an wenigen Beispielen untersucht<sup>2)</sup>. Wir wollten diese Reaktion anwenden, um so nach saurer Hydrolyse und Hydrierung zu  $\gamma$ -Lactonen mit einer weiteren Hydroxylgruppe im Molekül zu gelangen.

Die andere Variante dieser Lactonsynthese, die Wittig-Horner-Reaktion von 1 mit  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ketonen, anschließende selektive Epoxidierung der  $\gamma, \delta$ -Doppelbindung, Hydrierung des  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Esters und Lactonisierung wird zur Zeit von uns ebenfalls bearbeitet.

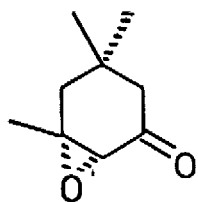
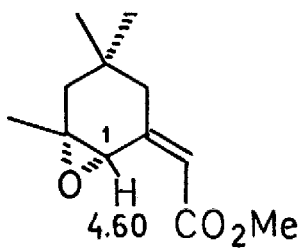
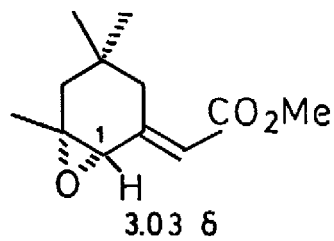
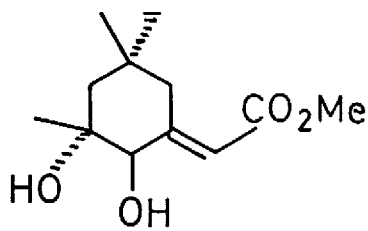
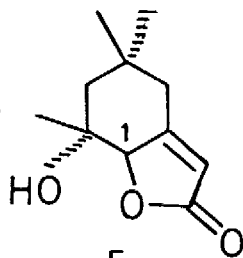
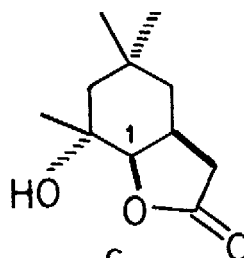
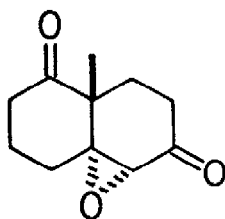
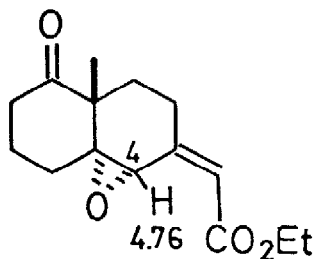
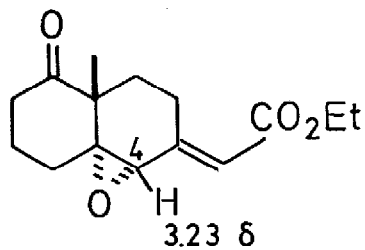
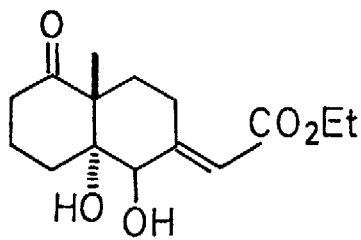
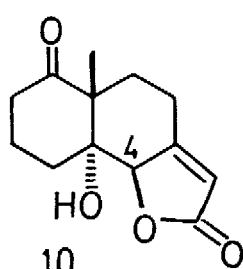
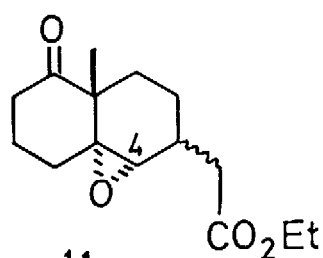
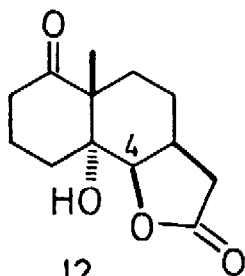
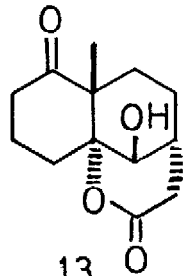
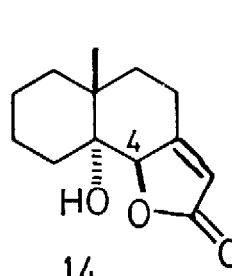
Isophoronoxid (2)<sup>3)</sup> reagiert mit 1 ( $R = CH_3$ ) und NaH als Base in THF zum E/Z-Gemisch der Epoxi-ester 3 [80% Ausbeute; Sdp.  $90^\circ C/0.4$  Torr; IR<sup>4)</sup> ( $CHCl_3$ ): 1715, 1650  $cm^{-1}$ ; NMR<sup>4)</sup> ( $CCl_4$ , E : Z = 2 : 3) E - 3:  $\delta$  0.80,  $\delta$  0.99,  $\delta$  1.31 (3  $CH_3$ ),  $\delta$  3.03 (H - 1),  $\delta$  3.63 ( $CO_2CH_3$ ),  $\tau$  5.99 (J = 1 Hz, -CH=); Z - 3:  $\delta$  0.80,  $\delta$  0.93,  $\delta$  1.36 (3  $CH_3$ ),  $\delta$  3.66 ( $CO_2CH_3$ ),  $\delta$  4.60 (H - 1),  $\tau$  5.81 (J = 1 Hz, -CH=)].

Im NMR-Spektrum des Z-Isomeren fällt die auf Grund des Anisotropie-Effekts der Carboxylgruppe um 1.57 ppm nach tieferem Feld verschobene Lage des Epoxid-protons besonders auf.

Aus 3 erhält man durch Erwärmen in Aceton/2n  $H_2SO_4$  (10 : 1, 2 h) neben dem Diol 4 das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Lacton 5. [40% Ausb.; Schmp.  $109^\circ C$ ; IR (KBr): 3420, 1720, 1635  $cm^{-1}$ ; NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.95 ( $CH_3$ ),  $\delta$  1.18 (2  $CH_3$ ),  $\delta$  4.82 (H - 1),  $\tau$  5.83 (J = 1.5 Hz, -CH=)].

5 wird mit  $PtO_2$  in Methanol zum cis-Lacton 6 hydriert. [95% Ausb.; Schmp.  $80^\circ C$ ; IR (KBr): 3480, 1770  $cm^{-1}$ ; NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  0.91,  $\delta$  1.12,  $\delta$  1.35 (3  $CH_3$ ),  $\delta$  4.09 (J = 3 Hz, H - 1)].

Das aus Wieland-Miescher-Keton dargestellte Diketo-epoxid 7<sup>5)</sup> reagiert mit 1 ( $R = C_2H_5$ ; in DME mit NaH) selektiv zu einem 1 : 1-Gemisch der E/Z-Ester 8 [85% Ausb.; Sdp.  $130^\circ C/3 \cdot 10^{-2}$  Torr; IR ( $CCl_4$ ): 1720,

2Z-3E-34567Z-8E-891011121314

1640  $\text{cm}^{-1}$ ]. Die  $\underline{E}/\underline{Z}$ -Isomeren 8 können chromatographisch getrennt werden. [1. Fraktion:  $\underline{Z}$ -8, Schmp. 186°C; NMR ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau$  1.26 ( $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.28 ( $\text{CH}_3$ ),  $\eta$  4.15 ( $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ),  $\delta$  4.76 (H - 4),  $\tau$  5.88 ( $J = 1$  Hz,  $-\text{CH}=\text{}$ ); 2. Fraktion:  $\underline{E}$ -8; NMR ( $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  1.27 ( $\text{CH}_3$ ),  $\tau$  1.27 ( $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  3.23 (H - 4),  $\eta$  4.12 ( $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ),  $\tau$  5.93 ( $J = 1$  Hz,  $-\text{CH}=\text{}$ )].

Aus dem  $\underline{E}/\underline{Z}$ -8-Gemisch wird durch Erwärmen mit Aceton/ $2n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  neben dem Diol 9<sup>6)</sup> das Lacton 10<sup>7)</sup> erhalten. [35% Ausb.; Schmp. 181°C; IR (KBr): 3380, 1720, 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.99 ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  4.86 (H - 4),  $\tau$  5.83 ( $J = 1.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{}$ ); MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$  Ber.: 236.1049, Gef.: 236.1043].

Die Hydrierung von  $\underline{E}/\underline{Z}$ -8 mit  $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$  in Benzol liefert ein 1 : 1-Gemisch der epimeren Ester 11 [95% Ausb.; Sdp. 125°C/3.10<sup>-2</sup> Torr; IR ( $\text{CCl}_4$ ): 1745, 1725  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau$  1.26, 1.27 ( $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  1.31 ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  2.80 ( $J = 1$  Hz) und  $\delta$  3.05 ( $J = 4$  Hz, H - 4),  $\eta$  4.09, 4.11 ( $J = 7$  Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ); MS:  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$  Ber.: 266.1518, Gef.: 266.1540].

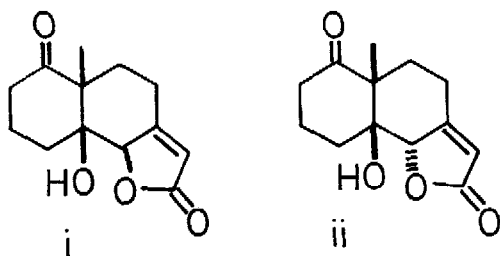
Die saure Hydrolyse (Aceton/ $2n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 2 h, 70°C) ergibt ein Gemisch der beiden *cis*-Lactone 12 und 13 [60% Ausb.], das durch Chromatographie getrennt wird [12: Schmp. 210°C; IR (KBr): 3360, 1770, 1690  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.13 ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  4.10 ( $J = 4$  Hz, H - 4); 13: Schmp. 138°C; IR (KBr): 3420, 1760, 1740, 1710  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\delta$  1.13 ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  4.23 ( $J = 4$  Hz, H - 4); MS:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$  Ber.: 238.1205, Gef.: 238.1206].

Die Lage und die Kopplungskonstante des Lactonprotons (12 H4) stimmen gut überein mit den entsprechenden Werten ( $\delta$ , 4.22,  $J = 4$  Hz), die für das Lactonproton im Dihydroivaxillarin<sup>8)</sup>, einem Guaianolid mit gleicher Partialstruktur, gefunden wurden. Daß das Methylsignal von 12 und 13 den gleichen  $\delta$ -Wert zeigt, wird darauf zurückgeführt, daß nach Dreidingsmodell der Abstand zwischen der Methylgruppe und dem Hydroxylsauerstoffatom in 13 identisch ist, mit der Entfernung zwischen dem Lactonsauerstoffatom und der dazu *cis*-ständigen Methylgruppe in 12.

Ausgehend vom 1-Methyl-bicyclo[4.4.0]dec-5-en-4-on<sup>9)</sup> wurde auf dem gleichen Wege [a)  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{OH}^\ominus$ , b)  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}/\text{NaH}/\text{THF}$ , c) Aceton/ $2n$   $\text{H}_2\text{SO}_4$ ] das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Lacton 14 dargestellt. [Schmp. 183°C; IR (KBr): 3440, 1755, 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.16 ( $\text{CH}_3$ ),  $\delta$  5.11 (H - 4),  $\tau$  5.73 ( $-\text{CH}=\text{}$ ,  $J = 1.5$  Hz)].

1. J. Boutagy und R. Thomas, Chem. Rev. 74, 87 (1974)
2. a) C.R. Popplestone und A.M. Unrau, Can. J. Chem. 51, 1223 (1973); b) L.S. Stanishevskii, J.G. Tishchenko, V.J. Tyvorskii und T.J. Prikota, Zh. Org. Khim. 9, 1369 (1973); C.A. 79, 105012 (1973)
3. Org. Synth. Coll. Vol. IV, S. 552 (1967)
4. IR: PE 237 und 225; NMR: Varian EM - 390;  $\delta$ -Werte; MS: MAT - 711
5. B.M. Trost und T.N. Salzmann, J.C.S. Chem. Commun. 1975, 571
6. 9: Schmp. 165°C; IR (KBr): 3460, 1690, 1645  $\text{cm}^{-1}$ , NMR ( $\text{D}_6$ -DMSO):  $\tau$  1.21 (J = 7 Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $\tau$  1.36 ( $\text{CH}_3$ ), d 3.58 (J = 4 Hz, H - 4), q 4.11 (J = 7 Hz,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ),  $\tau$  4.23 (OH - 5), d 5.35 (J = 4 Hz, OH - 4), d 5.63 (J = 2 Hz,  $-\text{CH}=\text{C}$ ).
7. a) F. Kido, T. Fujishita, K. Tsutsumi und A. Yoshikoshi, J.C.S. Chem. Commun. 1975, 337

Die physikalischen Daten von 10 stimmen nicht überein mit den auf anderem Weg dargestellten Lactonen



b) Aus 10 wird durch Hydrierung mit  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  in Methanol 12 erhalten

8. a) G.D. Anderson, R.S. McEwen und W. Herz, Tetrahedron Lett. 1972, 4423; b) W. Herz, V. Sudarshanam und J.J. Schmid, J. Org. Chem. 31, 3232 (1966)
9. N.C. Ross und R. Levine, J. Org. Chem. 29, 2341 (1964)