

EINFACHE, REGIOSPEZIFISCHE SYNTHESE VON CYCLOALKENONEN AUS LACTONEN

Hans-Josef Altenbach*, Winfried Holzapfel, Gerd Smerat und Stefan H. Finkler

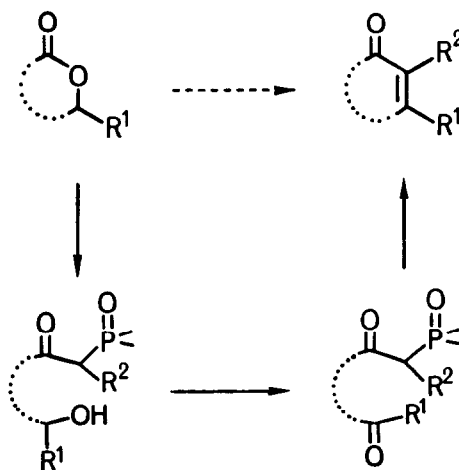
Institut für Organische Chemie der Universität Köln
Greinstraße 4, D-5000 Köln 41

Abstract: The reaction of lithiumalkylphosphonates with γ - or δ -lactones followed by oxidation leads to 2,5- or 2,6-dioxophosphonates, which can be cyclized to cyclopentenones or cyclohexenones, respectively, constituting an easy, regiospecific route to cycloalkenones from lactones.

Ein klassisches Verfahren zur Darstellung von α,β -ungesättigten Cycloalkenonen besteht in der Cyclisierung von geeigneten Diketoverbindungen. Größere Bedeutung besitzt die Methode allerdings nur, wenn die intramolekulare Aldolkondensation regiospezifisch verläuft, so vor allem für die Synthese von Cyclopentenonen aus 1,4-Diketonen [1]. Eindeutig vorherbestimmen läßt sich die Richtung der Cyclisierung zu Enonen, indem man von phosphorsubstituierten Diketoverbindungen ausgeht und den Ringschluß mit Hilfe der Wittig- bzw. Horner-Emmons-Reaktion bewirkt. In den letzten Jahren sind eine Reihe von Beispielen sowohl zur Synthese von fünf- und sechsgliedrigen [2] als auch von höhergliedrigen Cycloalkenonen [3] bekanntgeworden, die als Schlüsselschritt eine solche intramolekulare Olefinierung [4] benutzen. Anwendungsbreite und Nützlichkeit der Synthesen hängen natürlich essentiell von der Zugänglichkeit der benötigten Diketophosphorverbindungen ab.

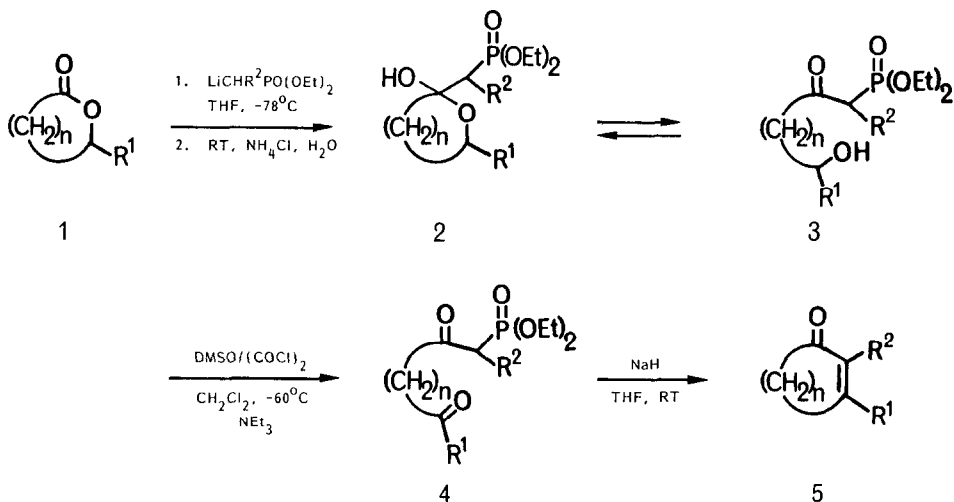
Wir möchten über einen besonders einfachen und variablen Weg zu 2,5- und 2,6-Diketophosphonaten berichten, der von Lactonen ausgeht und eine regiospezifische Synthese von Cycloalkenonen erlaubt.

Schema 1



Die im Schema 1 wiedergegebene Überführung eines Lactons in ein Cycloalkenon hatte trotz ihrer Attraktivität bis vor kurzem wenig Aufmerksamkeit gefunden. Als erster hat P.A. Aristoff 1981 im Zuge

einer Synthese von 6 α -Carbaprostaglandin I₂ zeigen können [2h], daß die Reaktionsfolge - zumindest im speziellen bicyclischen Fall [5] - realisierbar ist. Die Reaktion von Lithiumalkylphosphonaten mit Enollactonen, bei der das cyclisierungsfähige Anion eines Diketophosphonats in situ gebildet wird, ist hingegen schon lange bekannt [2a]. Da aber in der Regel Lactone leichter zugänglich sind als Enollactone, erschien es uns lohnend zu untersuchen, ob die Methode ihrer Umwandlung in Cycloalkenone allgemeineren Charakter hat und sich auch zur Darstellung von monocyclischen Enonen eignet.

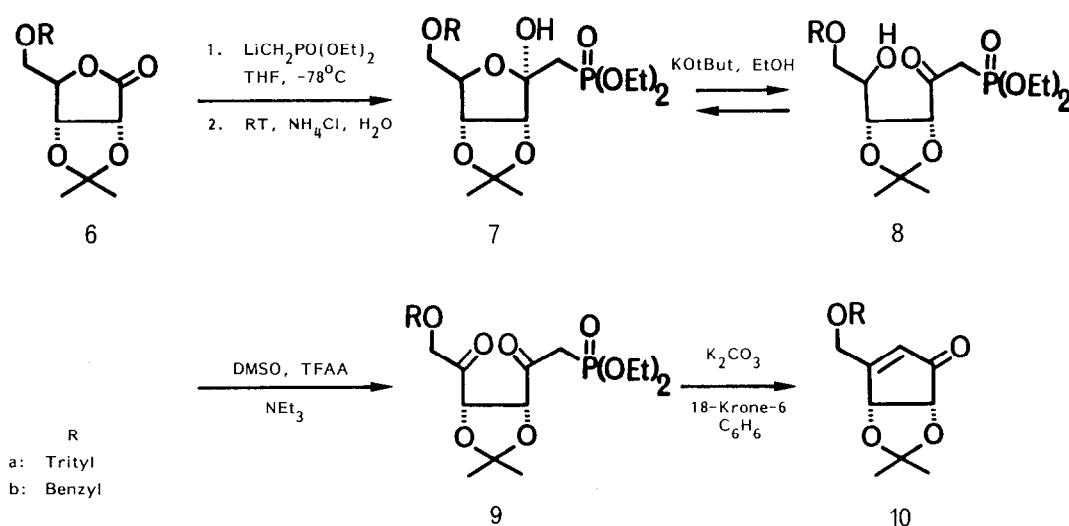


In Analogie zur Umsetzung mit Carbonsäureestern [6] ergeben phosphoryl-stabilisierte Carbanionen auch mit einfachen γ - und δ -Lactonen eine glatte Additionsreaktion [7,8]. Ein vollständiger Umsatz wird nur erzielt, wenn mindestens zwei Äquivalente Lithiumalkylphosphonat eingesetzt werden, da das nach einem Erstangriff durch Ringöffnung entstehende β -Ketophosphonat aufgrund seiner Acidität ein zweites Mol verbraucht. Durch Bildung des stabilisierten Enolats ist allerdings die Ketofunktion gegen einen weiteren Angriff von metallorganischer Verbindung geschützt, wie er im Fall der Reaktion von Lactonen mit Alkylolithium- oder Grignard-Verbindung normalerweise auftritt [9]. Nach wäßriger Aufarbeitung und Abtrennung des überschüssigen Alkanphosphonsäureesters durch Destillation oder Chromatographie erhält man die erwarteten Hydroxyketophosphonate (3), die laut NMR-Analyse bis zu 50 % in der cyclischen Halbketalform als Lactole (2) vorliegen. Diese Tatsache erweist sich aber in den aufgeführten Beispielen für die Weiterreaktion als unproblematisch: mit DMSO -Oxalylchlorid-Triethylamin [10] kann meist eine befriedigende Oxidation des Gleichgewichtsgemischs zum Diketon (4) erzielt werden. Nur für die primäre Alkoholfunktion in (3a) und (3b) ist es günstiger, als Oxidationsmittel Pyridiniumchlorochromat [11] zu benutzen. Die anschließende Cyclisierung zum Cycloalkenon bereitet unter üblichen Bedingungen mit Natriumhydrid in Tetrahydrofuran keine Schwierigkeiten. Wie die in Tab. 1 aufgeführten Beispiele belegen, bietet die dreistufige Reaktionsfolge eine variable und effiziente Möglichkeit zur Darstellung von spezifisch substituierten Cyclopentenonen und Cyclohexenonen. Sie gestattet z.B. nicht nur die Synthese von Dihydrojasmon (5e) [12] bzw. dessen Sechsringhomologen (5f) (aus dem leicht erhältlichen Hexanphosphonsäurediethylester und γ -Valerolacton bzw. δ -Caprolacton), sondern ermöglicht auch einen einfachen Zugang zu dem als Baustein für Prostaglandine vielfach verwendeten 2-(6-Carboxihexyl)-cyclopent-2-en-1-on (5g) [$\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = (\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$] [13]. Ausgangsprodukte für (5g) sind γ -Butyrolacton

Tab. 1. Ausb. in %	n	R ¹	R ²	2/3	4	5
a	2	H	H	69	42	51
b	2	H	(CH ₂) ₇ OTHP	53	62	52
c	2	CH ₃	H	77	48	59
d	2	C ₄ H ₉	H	75	51	55
e	2	CH ₃	C ₅ H ₁₁	76	56	60
f	3	CH ₃	C ₅ H ₁₁	58	84	63

und das durch Arbusow-Reaktion aus Tetrahydropyran-yl-geschütztem 8-Bromooctanol gewonnene Diethylphosphonat (Kp = 175°C; 0.8 Torr; Ausb. 40 %); das abgeleitete Cyclopentenon (5b) läßt sich durch Jones-Oxidation in einem Schritt in (5g) überführen [13e].

Grenzen des vorgestellten Weges zu cyclischen Enonen deuteten sich an, als wir versuchten, ihn auf komplexere Lactone zu übertragen. Ein Projekt galt der Umwandlung des geschützten D-Ribonolactonderivats (6a) [14] in das optisch aktive Cyclopentenon (10a), das sich als Zwischenstufe für eine enantioselective Synthese von Neplanocin A [15], einem carbocyclischen Analogon von Adenosin mit bemerkenswerten antibiotischen und tumorinhibierenden Eigenschaften anbot. Eine Synthese von (10a) über den (9a) entsprechenden Diketophosphonsäuredimethylester haben erstmals Lim und Marquez beschrieben [16]. Gewonnen hatten sie das Diketophosphonat aus D-Ribose in einer 11-stufigen Synthese mit aufwendiger Schutzgruppentechnik. Inzwischen ist von den Autoren auch die Totalsynthese von Neplanocin A veröffentlicht worden [17], bei der sie einen vereinfachten Weg zu dem Benzylether-geschützten Cyclopentenon (10b) ausgehend vom D-Ribonolactonderivat (6b) benutzten. Dieser Weg folgt der gleichen Konzeption, die wir unabhängig bearbeitet haben, benötigt allerdings eine Stufe mehr.



Der erste Schritt beider Synthesen, die Umsetzung von geschütztem D-Ribonolacton mit Lithiummethylphosphonat, führt wie bei den einfachen γ -Lactonen glatt zu einem Addukt. [Ausb. an (7a): 85 %],

welches aber ausschließlich in der cyclischen Lactolform vorliegt und bisher nicht direkt zum gewünschten Diketon (9a) oxidiert werden konnte. Aus der Beobachtung, daß ein vollständiger Umsatz von (6a) entgegen den Erfahrungen auch bei Verwendung nur eines Äquivalents Methylphosphonatanion erfolgt, läßt sich schließen, daß die Tendenz zur Ringöffnung selbst auf der Stufe des Lactolanions gering ist. Die Tatsache, daß bei der Addition ausschließlich ein Diastereomeres gebildet wird, dem vermutlich die Konfiguration (7a) zukommt, dürfte auf einen aus sterischen Gründen bevorzugten Angriff von der der Isopropylidengruppe entgegengesetzten Seite zurückzuführen sein [18].

Lim und Marquez erreichten die für eine Oxidation notwendige Ringöffnung des Addukts, indem sie ihr System zunächst mit Benzoylchlorid-Pyridin in ein acyclisches Dibenzoat umwandelten, das anschließend verseift wurde. Wir haben festgestellt, daß man das geöffnete Produkt (8a) auch in einem Schritt durch Behandlung mit Kalium-*t*-butylat in Ethanol erhalten kann (Ausb. 82 %). (8a) läßt sich mit DMSO-Trifluoressigsäureanhydrid-Triethylamin [19] ohne Komplikationen in das Diketophosphonat (9a) überführen (Ausb. 85 %). Die Cyclisierung zum optisch aktiven Cyclopentenon (10a) erfolgt - wie beschrieben [15] - mit Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 in Benzol.

Die mit den D-Ribonolactonderivaten beobachteten Schwierigkeiten bei der Oxidation des Alkylphosphonataddukts traten auch bei Versuchen mit anderen Zuckerlactonen [20] auf und scheinen eine Begrenzung der vorgestellten Methode zu bedeuten. Über Lösungsmöglichkeiten für diesen kritischen Schritt werden wir in Kürze berichten.

Literatur

- [1] Übersicht: R.A. Ellison, *Synthesis* 1973, 397; T.L. Ho, *Synth. Commun.* 4, 265 (1974). Bezüglich der Probleme bei der regioselektiven Aldölcyclisierung von 1,5-Diketonen siehe: S. Danishefski, A. Zimmer, *J. Org. Chem.* 41, 4059 (1976); M. Larcheveque, G. Valette, T. Cuvigny, *Synthesis* 1977, 424.
- [2] a) C.A. Henrick, E. Böhme, J.A. Edwards, J.H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5926 (1968); b) P.A. Grieco, C.S. Pogonowski, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3071 (1973); c) R.D. Clark, L.G. Kózar, C.H. Heathcock, *Synth. Commun.* 5, 1 (1975); d) H.-J. Altenbach, *Angew. Chem.* 91, 1005 (1979); e) E. Piers, B. Abeysekera, J.R. Scheffer, *Tetrahedron Lett.* 1979, 3279; f) B.M. Trost, D.P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 5699 (1980); g) H.J. Bestmann, G. Schade, G. Schmid, *Angew. Chem.* 92, 856 (1980); h) P.A. Aristóff, *J. Org. Chem.* 46, 1954 (1981); i) H.-J. Altenbach, R. Korff, *Angew. Chem.* 94, 388 (1982).
- [3] a) M.R. Roberts, R.H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 7626 (1979); b) K.C. Nicolaou, S.P. Seitz, M.R. Pavia, N.A. Petasis, *J. Org. Chem.* 44, 4011 (1979); c) G. Büchi, H. Wüest, *Helv. Chim. Acta* 62, 2661 (1979).
- [4] Übersicht: K.B. Becker, *Tetrahedron* 36, 1717 (1980).
- [5] Über die intermediäre Bildung von Brückenkopf-Enonen nach diesem Schema aus bicyclischen Lactonen berichten: H.O. House, J.L. Haack, W.C. McDaniel, D. VanDerveer, *J. Org. Chem.* 48, 1643 (1983).
- [6] E.J. Corey, G.T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 5654 (1966).
- [7] Eine unabhängige Untersuchung der Addition von Lithiummethylphosphonsäureestern an Lactone mit anderer Zielrichtung wurde von R.W. Hoffmann et al. unternommen; vgl. vorstehende Publikation.
- [8] Das stärker acide α -Angelicalacton geht hingegen mit Lithiummethylphosphonat keine Addition ein, sondern erleidet - wie Heathcock [2c] berichtet - nur Enolisierung.
- [9] K. Nützel in Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie", G. Thieme Verlag, Stuttgart 1973, Bd.13/2a S. 281.
- [10] A.B. Smith, III, P.A. Levenberg, *Synthesis* 1981, 567.
- [11] E.J. Corey, J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
- [12] Bezüglich einer früheren Synthese von (5e) aus γ -Valerolacton: M.C. Mussatto, D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* 45, 4002 (1980).
- [13] Frühere Synthesen von (5g): D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* 47, 564 (1982) und dort zitierte Literatur.
- [14] Darstellbar aus dem bekannten 2,3-O-Isopropyliden-D-ribonolacton mit Tritylchlorid in Pyridin (Ausb. 80 %)
- [15] Frühere Synthese: M. Arita, K. Adachi, Y. Ito, H. Sawai, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* 105, 4049 (1983).
- [16] M.-I. Lim, V.E. Marquez, *Tetrahedron Lett.* 1983, 4051.
- [17] M.-I. Lim, V.E. Marquez, *Tetrahedron Lett.* 1983, 5559.
- [18] Vgl.: H. Ogura, H. Takahashi, T. Itoh, *J. Org. Chem.* 37, 72 (1972).
- [19] S.L. Huang, K. Omura, D. Swern, *J. Org. Chem.* 41, 3329 (1976).
- [20] Unveröffentlichte Versuche mit W. Holzappel und H.-J. Dax.