

CIRCULARDICHROISMUS—XXXV¹

COTTON-EFFEKT VON α,β -CYCLOPROPYL-LACTONEN

G. SNATZKE und E. OTTO

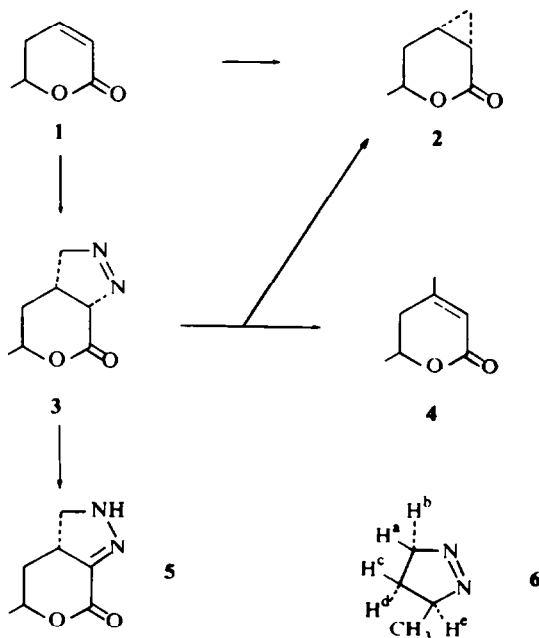
Organisch-Chemisches Institut der Universität Bonn, Bonn, Germany

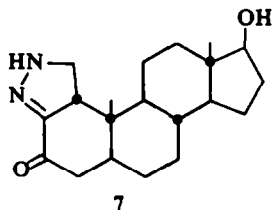
(Received in Germany 2 January 1969; Received in the UK for publication 13 January 1969)

Zusammenfassung—Am Beispiel des 2,3-Methylen- δ -caprolactons-(2*S*, 3*S*, 5*S*) (**2**) wird gezeigt, dass die Regel über den CD der $n \rightarrow \pi^*$ Bande von α,β -Cyclopropylketonen auf entsprechende Lactone übertragen werden kann.

Abstract—Using 2,3-methylene- δ -caproic lactone-(2*S*, 3*S*, 5*S*) (**2**) it was shown that the rule for the CD of the $n \rightarrow \pi^*$ band of α,β -cyclopropyl ketones can be applied to the corresponding lactones.

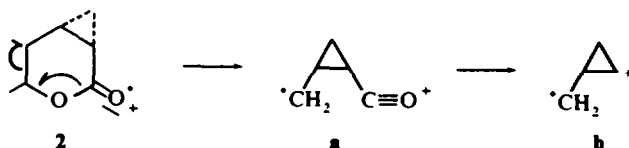
VOR KURZEM haben wir gezeigt,² dass einige Regeln über den Zusammenhang zwischen dem Circular dichroismus (CD) und der Chiralität von Ketonen mit dissymmetrischer I. Sphäre³ auf entsprechende Lactone übertragen werden dürfen, wenn man berücksichtigt, dass die Lactongruppe dabei koplanar aufgebaut ist (α,β -Epoxy-lactone, transoide α,β -ungesättigte und β,γ -ungesättigte Lactone bzw. Säurederivate). Um die Erweiterung auf α,β -Cyclopropyl-lactone zu untersuchen, haben wir nun (2*S*)-2,3-Methylen-dihydro-parasorbinsäure (= 2,3-Methylen- δ -caprolacton-(2*S*,3*S*,5*S*)) (**2**) dargestellt und fanden tatsächlich das aus der entsprechenden Ketonregel^{4,5} vorausgesagte Vorzeichen des Cotton-Effekts.





Parasorbinsäure (1) liess sich durch Corey-Reaktion⁶ in der Modifikation nach Landor und Punja⁷ leicht in das gewünschte 2 überführen, doch war die vollständige Abtrennung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial nur durch verlustreiche Chromatographie möglich. UV-, IR- und NMR-Spektren entsprechen der Struktur (siehe experimenteller Teil), im Massenspektrum entsteht der base peak $m/e = 82$ (a) durch Sprengung der Bindungen 1-6 und 4-5 (gesichert durch einen metastabilen

SCHEME 1



peak $m^* = 53.4$, berechnet 53.4), der durch CO-Verlust ($m^* = 35.6$, berechnet 35.6) in ein Fragment b ($m/e = 54$) übergeht, welches noch CH_3 verlieren kann ($m^* = 28.3$, berechnet 28.2). Die Stereochemie von 2 wurde durch unabhängige Synthese bewiesen.

Dazu wurde an 1 Diazomethan angelagert,⁸ was zu dem sehr instabilen 1'-Pyrazolin-Derivat 3 führte. Während einige entsprechende Keto-Analoga⁹ gefasst werden konnten, lagern sich Ester, die noch ein H am C-2 tragen, spontan in die 2'-Isomere um.⁸ Eine Ausnahme bildete nur das Addukt mit Dimethyldiazomethan an Butenolid.¹⁰ Durch Arbeiten bei tiefer Temperatur gelang uns die Isolierung von 3, und seine Konstitution folgt aus den spektroskopischen Daten. So tritt im UV-Spektrum die N=N-Bande bei 322 nm auf,¹⁰⁻¹⁴ im IR-Spektrum fanden wir die Lactonbande bei 1735 cm^{-1} (dieses wurde bei Zimmertemperatur aufgenommen und gab daher bereits eine schwache NH-Bande von 5, entsprechend etwa 5% Verunreinigung); im NMR-Spektrum (aufgenommen bei -30°) wurde für das Proton an C-2 ein Doppeltriplett bei $\tau = 4.81$ gefunden, wobei die eine Koppelkonstante $J_{2,3} = 9.5 \text{ Hz}$ ähnlich der entsprechenden $J_{de} = 8.5 \text{ Hz}$ im Pyrazolin 6 ist,¹¹ und auch die Fernkopplung $J_{2,5} = 3 \text{ Hz}$ etwa den bei 6 gefundenen¹¹ ($J_{ae} = 2.3 \text{ Hz}$, $J_{be} = 2.0 \text{ Hz}$) entspricht. Das Multipllett der Methylenprotonen an C-5' liegt wegen des Einflusses der Lactongruppe bei $\tau = 5.13$ und damit bei etwas tieferem Feld, als die Methylenprotonen H^a und H^b in 6 ($\tau = 5.57$ und 5.90).¹¹ Die Stereochemie wurde aus dem CD der $n_+ \rightarrow \pi^*$ -Azobande bestimmt, die optisch aktiv ist,^{12,13} und deren Vorzeichen nach einer früher von uns gefundenen Regel^{15,16} eindeutig die (2S)-Konfiguration von 3 beweist. Bei etwa 235 nm fanden wir eine zweite, ebenfalls positive CD-Bande. Sie tritt in allen bisher von uns untersuchten Pyrazolinlactonen auf^{15,16} und gehört möglicherweise zur $n_- \rightarrow \pi^*$ -Anregung.¹⁴

Bereits bei Zimmertemperatur lagert sich **3** sehr schnell in sein 2'-Isomeres **5** um, dessen spektroskopische Daten (siehe experimenteller Teil) für seine Struktur beweisend sind. Im Massenspektrum findet man nur einen sehr kleinen Molekülpeak, daneben einen ebenfalls sehr kleinen peak $M-2$ (eventuell bereits thermische Dehydrierung zum entsprechenden Pyrazol?) und ansonsten ein Fragmentierungsmuster, das mit dem von **2** praktisch identisch ist. Der CD von **5** beweist ebenfalls die Konfiguration des Pyrazolinringes, da wir eine intensive positive Bande bei 296 (+16.5) und eine stark negative bei 244 nm (−14.5) fanden, während das analoge, aber im Bereich des Chromophors enantiomere Steroidketon **7** einen im wesentlichen dazu spiegelbildlichen Cotton-Effekt ergab.^{12†}

Die Umlagerungsgeschwindigkeit von **3** in **5** ist stark lösungsmittelabhängig: in Benzol ist sie sehr gross, in Acetonitril dagegen relativ langsam, so dass in letzterem Lösungsmittel die Geschwindigkeitskonstante der Umlagerung (aus der Zunahme der UV-Bande bei 294 nm) ermittelt werden konnte. Die Reaktion ist exakt monomolekular (vgl. experimentellen Teil) und hat bei 20° eine Geschwindigkeitskonstante von 0.178 (Halbwertszeit von **3** daraus 3.89 Tage).

Fotochemisch lässt sich aus **3** Stickstoff abspalten,^{10, 17} wobei ein Gemisch von **2** und der 3-Methyl-parasorbinsäure (**4**) entsteht. Das auf diesem Wege erhaltene Methylenlacton **2** war aufgrund seiner spektroskopischen Daten in jeder Beziehung identisch mit dem aus **1** direkt dargestellten Produkt (vgl. oben). Die Struktur von **4** ergibt sich wieder aus den physikalischen Daten, der Brechungsindex stimmt mit dem in der Literatur¹⁸ beschriebenen überein. Sein Massenspektrum entspricht weitgehend dem des Isomeren **2**, doch tritt anstelle von $m/e = 67$ ein relativ intensiver peak bei $m/e = 68$ (wie im Massenspektrum von **1**) auf.

Der CD des Cyclopropylactons **2** gibt in Äthanol eine negative Bande bei 223 nm (−1.79). Daneben fanden wir noch eine sehr schwache Vorbande bei 262 nm (+0.055), die aber höchstwahrscheinlich von etwa 1% Verunreinigung durch **4** her stammt. Ähnliche CD-Spektren wurden in *i*-Octan und Trifluoräthanol erhalten. Nach Fig. 1 kommt der Cyclopropylring in einen "positiven Oktanten"¹⁹ zu liegen, was

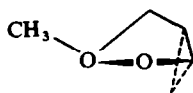


FIG. 1 Oktantenprojektion von **2**.

nach der "inversen Regel" für entsprechende Ketone^{4, 5} zu einem negativen Cotton-Effekt führen sollte, wie er auch gefunden wurde. Auch für α,β -Cyclopropyl-lactone lässt sich also erwartungsgemäss der Zusammenhang zwischen CD und Chiralität der Regel für analoge Ketone entnehmen. Die kurzwellige K-Bande konnte nicht vermessen werden; eine Übertragung der dafür gültigen Regel bei Ketonen²⁰ liess sich also nicht prüfen.

† In Lit. 12 wurde **7** irrtümlich mit 1 α H-Konfiguration angegeben.

EXPERIMENTELLER TEIL

Allgemeine Versuchsbedingungen wie in Lit. 21. Der CD wurde mit dem Roussel-Jouan-Dichrographen Modell 185 (für Verbindung 3 mit dem alten Modell in der früher beschriebenen²² Tieftemperatureinrichtung) gemessen und in der Form λ [in nm] ($\Delta\epsilon$) angegeben. Alle Konzentrationen für UV- und CD-Spektren in mg/g.

2.3-Methylen- δ -caprolacton-(2S, 3S, 5S) [(2S), (3S)-Methylen-dihydro-*para*sorbinsäure] (2). Zu einer Suspension von 0.6 g (25 mMol) Natriumhydrid in 50 ccm Dimethylformamid werden in einer Portion 5.53 g (26 mMol) Trimethylsulfoniumjodid²³ zugegeben. Nach 5 Minuten ist die Wasserstoffentwicklung beendet: man rührt 15 Min. und gibt dann langsam 2.7 g (25 mMol) Parasorbinsäure (1)²⁴ zu, die vorher in 15 ccm Dimethylformamid gelöst wurde. Während der exothermen Reaktion tritt leichte Gelbfärbung ein. Die Reaktionslösung wird auf 50 ccm 30%-ige HCl (in Eiswasser) gegossen und 10mal mit Äther (je 25 ccm) extrahiert. Die Ätherextrakte werden viermal mit Wasser (je 25 ccm) gewaschen, das Waschwasser wird erneut 10mal mit Äther (je 25 ccm) extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wird über eine Kieselgelsäule (d = 3 cm, l = 1 m) mit Benzol-Essigester (1:1) aufgetrennt. Die Mittelfractionen enthalten reines 2 (424 mg = 13.5%), das bei der Sublimation im Wasserstrahlvakuum (Kühlung mit Trockeneis/Aceton) weisse Kristalle vom Schmp. 1-3° gibt. UV: (Äthanol, c = 0.231): Endabsorption 210 nm (ϵ = 239). IR: (CCl₄): 3015 (w) Cyclopropyl. 1730 (s), 1245 (s) und 1060 (s) Lacton. NMR: (CDCl₃): 8.72/d (J = 6 Hz) CH₃, 5.78/m CH—O—. 7.55 bis 9.5/breit 6H (übrige Protonen). CD: (Äthanol, c = 2.24): 280 (0), 262 (+0.055), 252 (0), 223 (-1.79): (*i*-Octan, c = 4.37): 310 (0), 270 (+0.08), 259 (0), 227 (-1.30): (Trifluoräthanol, c = 1.69): 290 (0), 252 (+0.032), 243 (0), 212 (-3.36). C₇H₁₀O₂ (126.2). MS: *m/e* (Rel. Int. in %): 126 (12), 111 (8), 82 (100), 67 (10), 54 (40), 43 (20), 39 (24).

Δ^1 -Pyrazolino-[2,3-*c*]- δ -caprolacton-(2S,3R,5S) (3). 4.48 g (40 mMol) Parasorbinsäure (1) werden in 50 ccm absolutem Äther gelöst, mit Trockeneis/Aceton auf -70° gekühlt und langsam unter Rühren bei -70° zu einer Lösung von 80 mMol Diazomethan in 150 ccm absolutem Äther zugetropft. Man lässt über Nacht bei -30° stehen und saugt die ausgefallenen Kristalle rasch unter Stickstoff ab. Man erhält 4.4 g (71.4%) rohes 3, die durch Ausfrieren aus absolutem Äther gereinigt werden. Schmp. 58-62° bei raschem Erhitzen: es erfolgt dabei gleichzeitig Umlagerung zu 5, das dann bei 88-89° endgültig schmilzt. UV: (Acetonitril, c = 0.0328): λ_{\max} = 322 nm (ϵ = 428). IR: (CHCl₃): 3390 (vw) NH (durch beginnende Zersetzung), 1735 (s) 1245 (m) und 1065 (s) Lacton, 1565 (w) —N=N—. NMR: 8.66/d (J = 6 Hz) CH₃, 8.27/m 2H an C-4, 7.16/m H an C-3, 6.07/m H an C-5, 5.13/q (J_{2,5} = 3 Hz J_{3,5} = 9 Hz) 2H an C-5', 4.81/sext. (J_{2,3} = 9.5 Hz, J_{2,5} = 3 Hz) H an C-2. CD: (Acetonitril, c = 0.0419): 340 (0), 322 (+19.5), 280 (0), 235 (+6.35).

Umlagerung von 3 in 5:

t (Tage)	3	7	13	20	Grenzwert
c (10 ⁻² mg/g)	1.48	2.34	2.96	3.16	3.28
ln $\frac{c_0 - c}{c_0}$	-0.610	-1.261	-2.326	-3.317	-∞

Fotolyse von 3. 2.26 g (15 mMol) 3 werden in 300 ccm absolutem Äther suspendiert und unter trockenem Stickstoff und Rühren auf -70° gekühlt. Dann wird bei -70° zwei Stdn. mit einem Hg-Hochdruckbrenner Q 81 der Firma Hanau bestrahlt. Von nicht umgesetztem Produkt wird abfiltriert, der Äther im Vak. abgezogen und das zurückbleibende Öl (ca. 1.1 g) wird über eine Kieselgelsäule (d = 3 cm, l = 1 m) mit Benzol-Essigester (1:1) aufgetrennt. Nach geringen Anteilen unpolarer Produkte wird zunächst 4 eluiert, darauf nach einigen Mischfractionen 2, 2 und 4 entstehen in etwa gleichen Ausbeuten, zusammen etwa 600 mg (31.5%). 2 erwies sich als völlig identisch mit dem aus 1 direkt hergestellten Produkt. 4: n_D^{20} = 1.479 (Lit.¹⁸: n_D^{30} = 1.4746). UV: (Äthanol, c = 0.0245): λ_{\max} = 212 nm (ϵ = 7950). IR: (CCl₄): 1725 (s), 1690 (s), 1240 (s) und 1130 (s) Lacton, 1380. NMR: (CDCl₃): 8.59/d (J = 6 Hz) ω -Methyl, 8.00/quint. (J unter 1 Hz) CH₃ an C-3, 7.71/d von Multiplets (Aufspaltung 8 Hz) 2H an C-4, 5.45/m CH—O—. 4.20/m H an C-2. CD: (Acetonitril, c = 0.321): 290 (0), 255 (+3.52), 207.5 (+4.52), C₇H₁₀O₂ (126.2). MS: *m/e* (Rel. Int. in %): 126 (9), 111 (10), 82 (100), 68 (18), 54 (19), 43 (15), 39 (48).

Δ^2 -Pyrazolino-[2,3-*c*]- δ -caprolacton-(3*R*,5*S*) (5). 1.25 g 3 werden bei Zimmertemperatur in 120 ccm absolutem Benzol gelöst und langsam mit 100 ccm Petroläther (Kp. 60–90°) bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Kühlen auf 0° fallen schwach gelbliche Kristalle aus. Man erhält 242 mg (19.3%) 5. die Mutterlauge enthält daneben noch einige weitere Zersetzungsprodukte. Schmp.: 88–89°. UV: (Acetonitril. $c = 0.0523$): $\lambda_{\max} = 294$ nm ($\epsilon = 7450$). IR: (CHCl₃): 3390 (s) N—H. 1725 (s) Lacton. 1570 (s) C=N—. NMR: (CDCl₃): 8.57/d ($J = 6.6$ Hz) CH₃. 7.90/m 2H an C-4. 5.8–6.9/m H an C-3 und 2H an C-5'. 5.26/m CH—O—. 3.4/breit H an N-1'. CD: (Acetonitril. $c = 0.435$): 340 (0). 296 (+16.5). 267 (0). 244 (–14.5). MS: m/e (Rel. Int. in %): 154 (0.4). 152 (0.2). 126 (9). 111 (10). 82 (100). 67 (6). 54 (28). 43 (17). 39 (26). (C₇H₁₀N₂O₂ (154.2): Ber: C. 54.6; H. 6.50; N. 18.20. Gef: C. 55.2; H. 6.73; N. 18.15%).

Danksagung—Herrn Dr. H.-W. Fehlhaber danken wir sehr für die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren. der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie sehr für die finanzielle Unterstützung. Frl. L. Penzien und Herrn E. Kirmayr für gewissenhafte Messungen. und Herrn Apotheker H. Töller für apparative Hilfe bei der Aufarbeitung der Vogelbeeren.

LITERATUR

- ¹ XXXIV. Mitteilung: G. Snatzke, G. Wollenberg, J. Hrbek, Jr., F. Šantavý, K. Bláha, W. Klyne und R. I. Swan. *J. Chem. Soc.* im Druck.
- ² G. Snatzke, H. Schwang und P. Welzel. in R. Bonnett und J. G. Davis (Herausg.). *Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry* S. 159. United Trade Press, London (1967).
- ³ zur Definition vgl. G. Snatzke. *Tetrahedron* **21**, 413 (1965).
- ⁴ C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff und E. Klein. *Ibid.* **21**, 163 (1965).
- ⁵ K. Schaffner und G. Snatzke. *Helv. Chim. Acta* **48**, 347 (1965).
- ⁶ E. J. Corey und M. Chaykovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 867, 3782 (1962).
- ⁷ S. R. Landor und N. Punja. *J. Chem. Soc. (C)* 2495 (1967).
- ⁸ K. v. Auwers und E. Cauer. *Liebigs Ann.* **470**, 284 (1929).
- ⁹ R. Wiechert und E. Kaspar. *Chem. Ber.* **93**, 1710 (1960); G. W. Krakower und H. A. van Dine. *J. Org. Chem.* **31**, 3467 (1966); O. Schmidt, K. Prezewowsky, G. Schulz und R. Wiechert. *Chem. Ber.* **101**, 939 (1968).
- ¹⁰ M. Franck-Neumann. *Angew. Chem.* **80**, 42 (1968).
- ¹¹ R. J. Crawford, A. Mishra und R. J. Dummel. *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3959 (1966).
- ¹² G. Snatzke und J. Himmelreich. *Tetrahedron* **23**, 4337 (1967).
- ¹³ E. M. Kosower und D. J. Severn. *Tetrahedron Letters* 3125 (1966).
- ¹⁴ M. B. Robin, R. R. Hart und N. A. Kuebler. *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1564 (1967).
- ¹⁵ M. Suchý, L. Dolejš, V. Herout, F. Šorm, G. Snatzke und J. Himmelreich. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **34**, 229 (1969).
- ¹⁶ G. Snatzke. *Riechstoffe, Aromen und Körperpflegemittel*. im Druck.
- ¹⁷ vgl. z. B. T. V. van Auken und K. L. Rinehart, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3736 (1962).
- ¹⁸ F. G. Young. *Ibid.* **71**, 1346 (1949); I. Alkonyi. *Chem. Ber.* **98**, 3099 (1965).
- ¹⁹ W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961).
- ²⁰ K. Kuriyama, H. Tada, Y. K. Sawa, S. Itô und I. Itoh. *Tetrahedron Letters* 2539 (1968).
- ²¹ G. Snatzke und G. Eckhardt. *Chem. Ber.* **101**, 2010 (1968).
- ²² G. Snatzke, D. Becher und J. R. Bull. *Tetrahedron* **20**, 2443 (1964); G. Snatzke und E. Schwinum. *Ibid.* **22**, 761 (1966).
- ²³ R. Kuhn und H. Trischmann. *Liebigs Ann.* **611**, 117 (1958).
- ²⁴ R. Kuhn und D. Jerchel. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **76**, 413 (1943).