

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-oxocyclo-dodecencarbonsäuremethylester aus 2-Nitrocyclooctanon und 3-Oxo-4-pentensäuremethylester in 84prozent. Ausbeute berichtet [2]. Durch Modifikation der durch die *Michael*-Reaktion in die 2-Stellung eingeführten Substituenten ist auch die Synthese der Makroheterocyclen erreichbar (über makrocyclische 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**, C₉H₁₃NO₄⁴⁾, gelbliches Öl, Sdp. 160°/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

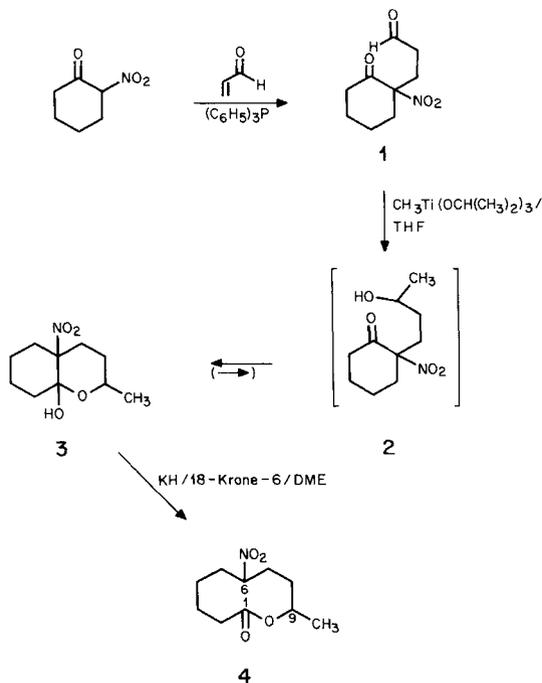
1) Eine ausführlichere Mitteilung ist in Vorbereitung.

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 CHCl_3 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, $[\text{M}-\text{OH}]^+$), 185 (7, $[\text{M}-\text{NO}]^+$), 55 (100)]).

Aus den IR.- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren geht hervor, dass in kleiner Konzentration eine zweite Komponente enthalten ist, bei der es sich vermutlich um **2** handelt⁷⁾ [IR. (KBr): 3430 (OH), 1728 w , (C=O, **2**), 1535 (NO₂). - $^1\text{H-NMR}$.: 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 Ringerweiterungsreaktion **3**→**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 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ bei m/z 200 (0,3) und $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$ bei 169 (8). Im IR.-Spektrum (Film) erscheinen Lacton-(1729, 1256)⁸⁾ und Nitrobanden (1545). Auch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum

6) Mit CH_3MgI 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).