

γ-BUTYROLACTONE AUS METALLIERTEN ENAMINEN

BURKARD COSTISELLA, HANS GROSS und HANS SCHICK

Zentralinstitut für Organische Chemie der Akademie der Wissenschaften der DDR, Rudower Chaussee 5, DDR-1199 Berlin-Adlershof, Deutsche Demokratische Republik

(Received in Germany 31 January 1983)

Zusammenfassung—Enamine des allgemeinen Typs 1 mit anionenstabilisierenden Substituenten *a* sind durch Horner-Reaktion geeigneter Phosphonate mit Aldehyden zugänglich. Deprotonierung von 1 gibt Aminoallylanionen 2, die mit Carbonylverbindungen in Abhängigkeit von *a* entweder Butyrolactone 8 bzw. 10 oder ungesättigte 6-Ringlactone 13 liefern. Das Verfahren läuft auf einen gezielten Aufbau von Lactonen aus 2 Carbonylverbindungen und einem α-aminosubstituierten Phosphonat hinaus.

Abstract—Enamines of type 1 with anion-stabilizing substituents *a* are available by Horner-reaction of suitable phosphonates with aldehydes. Deprotonation of 1 gives aminoallyl anions 2, which react with carbonyl compounds (depending on *a*) either to butyrolactones 8 resp. 10 or to 6-membered lactons 13. This process amounts to synthesis of lactones from two carbonyl compounds and an α-aminosubstituted phosphonate.

Enamine des allgemeinen Typs 1, die anionenstabilisierende Substituenten *a* in α-Position enthalten, lassen sich mit starken Basen zum Aminoallylanion 2 deprotonieren.¹⁻³

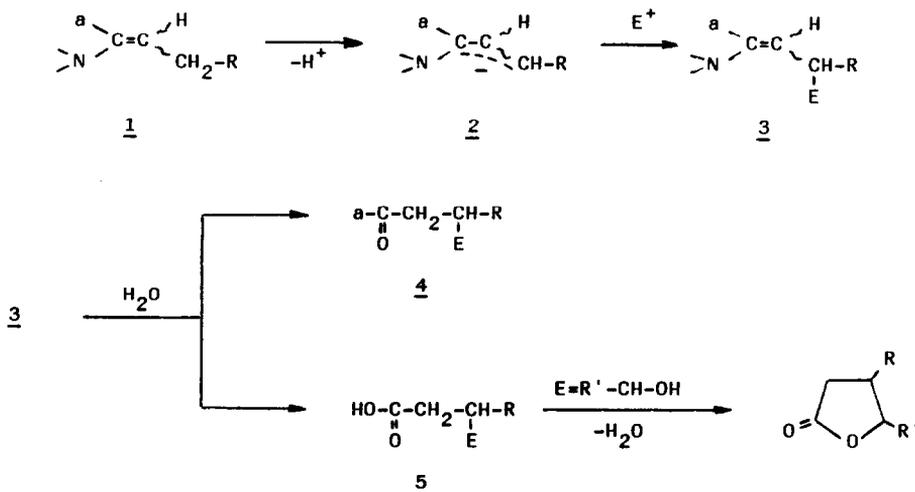
Diese ambivalenten Anionen reagieren mit elektrophilen Partnern nach bisherigen Erfahrungen in γ-Position zu den substituierten Enaminen 3, deren Hydrolyse in Abhängigkeit vom Substituenten *a* und den Reaktionsbedingungen entweder die Carbonylverbindung 4 oder unter Abspaltung des Substituenten *a* die Carbonsäure 5 liefert. Je nach Elektrophil *E* sind von 5 aus Folgereaktionen möglich. Ist *E* = Hydroxyalkyl, erfolgt unter Wasserabspaltung eine Cyclisierung zu γ-Butyrolactonen. Für diese Reaktion sind bisher 2 Beispiele bekannt.^{1,3} Da Lactone als Synthesehilfsmittel bzw. Endprodukte von grossem Interesse sind und andererseits für die erforderlichen Enamine 1 aus vorangegangenen Untersuchungen einfache Synthesen zur Verfügung ste-

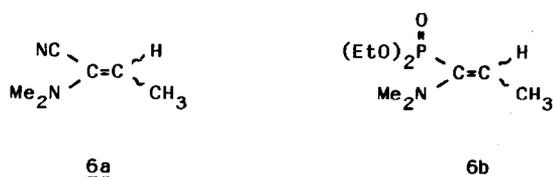
hen,^{3,4} haben wir die Anwendbarkeit dieser Reaktion in Abhängigkeit von dem Rest *a* genauer untersucht.

Als Startprodukte für die Synthese der Lactone verwendeten wir zunächst die *E/Z*-Gemische von 1 - Dimethylamino - 1 - cyano - propen - (1) 6^a bzw. von 1 - Dimethylamino - 1 - diethylphosphono - propen - (1) 6^b.

Nach Deprotonierung von 6 mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) bei -70° setzten wir mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden um. Die primär entstehenden Hydroxyenamine 7 wurden ohne vorherige Isolierung unmittelbar mit wässriger Salzsäure zu den in 4-Stellung substituierten γ-Butyrolactonen 8^{a-f} (s. Tabelle 1) hydrolysiert, die sich durch Destillation in reiner Form gewinnen liessen. Aus 8^e liess sich durch katalytische Hydrierung das gesättigte Lacton 8^g gewinnen.

Da bei der Synthese der Lactone 8 stets unter gleichen Bedingungen gearbeitet wurde, können die





Ausbeuten unmittelbar miteinander verglichen werden. Es zeigte sich, dass aus dem Phosphoenamin **6b** (Methode B) stets niedrigere Ausbeuten an **8** als aus dem Cyanoderivat **6a** (Methode A) erzielt wurden. Möglicherweise sind die Enamine **6a** und **6b** unterschiedlich deprotonierbar. Auf analoge Zusammenhänge zwischen Ausbeuten bei der Alkylierung verschieden substituierter Enamine und deren Deprotonierbarkeit hat bereits H. Ahlbrecht² hingewiesen. Das Lacton **8d** (Dihydrojasmolacton) hat einen jasmintartigen Geruch^{5,6} und **8g** einen sandelartigen Geruch.^{5,7}

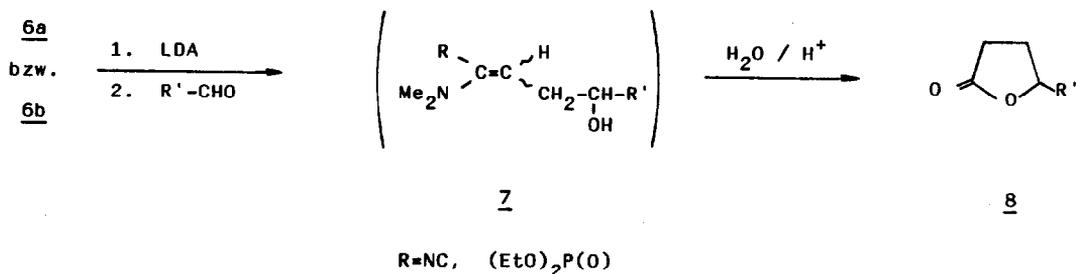
Wenig befriedigend verlief die oben beschriebene Reaktionsfolge mit dem homologen Cyanoenamin **9**: nach Deprotonierung mit LDA, und Umsetzung mit Aldehyden wurden die 3,4-substituierten γ -Butyrolactone **10a** und **10b** nur in 20% iger bzw.

13%iger Ausbeute erhalten. Die Lactone **10a** bzw. **10b** enthalten jeweils zwei Asymmetriezentren. Aus den NMR-Spektren sind keinerlei Hinweise auf das Vorliegen von Diastereomergemischen zu entnehmen.

In anderer Weise als mit den Cyano- bzw. Phosphoenaminen **6** verlief die obige Reaktionssequenz mit dem Methoxycaronylderivat **11**: Umsetzung mit LDA und Benzaldehyd führte zum Hydroxyenamin **12**, dessen saure Hydrolyse nur sehr uneinheitliche Produkte lieferte.

Bei Destillation des Rohproduktes entstand unter Abspaltung von Methanol das 6-Ringlacton **13**, dessen Struktur mittels NMR-Spektroskopie eindeutig gesichert werden konnte (Daten s. Tabelle 3). Das hier vorgestellte Verfahren ist präparativ insofern von Interesse, da das Lactonskelett einfach und ökonomisch aus insgesamt drei Kohlenstoffkomponenten zusammengebaut wird: aus dem Phosphonat **14** und zwei Aldehyden (C-Atome im Fettdruck). Zunächst reagiert **14** mit dem ersten Aldehyd zum Enamin **6**, das dann mit dem zweiten Aldehyd in beschriebener Weise in das entsprechende Lacton überführt wird.

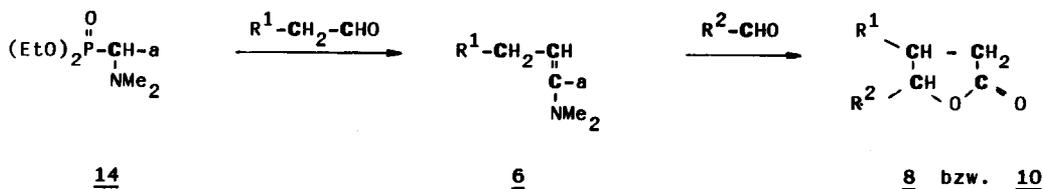
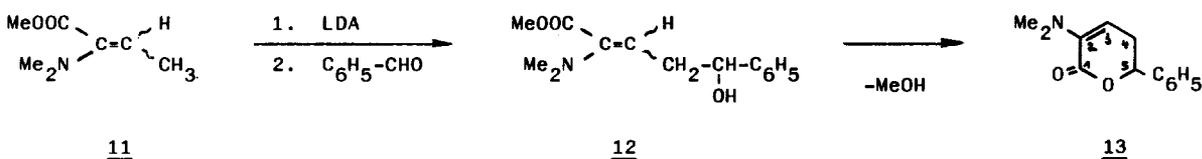
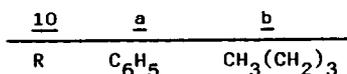
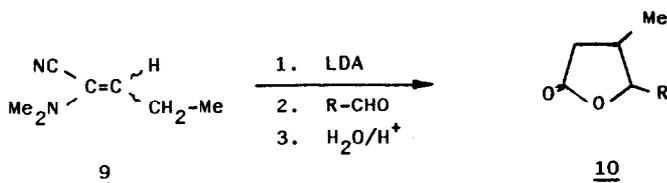
Je nach eingesetzten Aldehyden sind so unterschiedlich substituierte γ -Butyrolactone zugänglich.

Tabelle 1. γ -Butyrolactone **8**

<u>8</u>	R'	Ausbeute (% d.Th.)	
		Methode A ^a	Methode B ^a
<u>a</u>	C ₆ H ₅ -	46	38
<u>b</u>		37	27
<u>c</u>	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	40	28
<u>d</u>	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	42	28
<u>e</u>		38	31
<u>f</u>	CH ₃ -CH=CH-	18	11
<u>g</u>		72 ^{b)}	

a) Methode A: ausgehend von 6a, Methode B: ausgehend von 6b

b) aus 8e durch katalytische Hydrierung



a = CN, (EtO)₂P(O)

Tabelle 2. γ-Butyrolactone 8 bzw. 10

Nr.	Sdp. (°C/Torr) n _D (°C)	Summenformel (Molgewicht)	Analysen		Charakteristische CH (4-Position)	¹³ C-NMR-Signale CO
			Ber. C Gef. C	H H		
<u>8a</u>	204-207 / 35	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	74,05	6,21	81,1	176,8
	1.5411 (23)	(162,2)	74,17	6,11		
<u>8b</u>	156-161 / 0,01	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	64,07	4,89	81,3	176,8
	1.5601 (24)	(206,2)	64,21	4,98		
<u>8c</u>	140-144 / 16	C ₈ H ₁₄ O ₂	67,57	9,92	81,2	177,5
	1.4450 (24)	(142,2)	67,51	9,81		
<u>8d</u>	94-98 / 0,03	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	70,54	10,66	81,1	177,3
	1.4530 (22)	(170,3)	70,41	10,51		
<u>8e</u>	93-94 / 0,01	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	74,13	7,92	83,9 ^a	177,0 ^a
	1.5055 (28)	(178,2)	74,01	7,96		
<u>8f</u>	143-147 / 18	C ₇ H ₁₀ O ₂	66,64	7,99	81,1	177,2
	1.4810 (24)	(126,2)	66,70	8,17		
<u>10a</u>	87-92 / 0,02	C ₁₁ H ₁₂ O ₂	74,98	6,86	84,0	176,8
	1.5210 (20)	(176,2)	74,78	6,99		
<u>10b</u>	60-64 / 0,01	C ₉ H ₁₆ O ₂	69,20	10,32	83,8	176,9
	1.4460 (21)	(156,2)	69,01	10,08		

^a: Exo-endo Isomerengemisch

Tabelle 3. Charakteristische NMR-Daten von 13

C-Atom	¹³ C	Multiplizität (off-Resonanz)	¹ H	J
1	161,6	s	-	
2	138,6	s	-	
3	114,9	d	5,62dd	3,5 und 6,0
4	31,3	t	Überlagert durch NMe ₂	
5	79,3	d	5,30dd	5,2 und 10,5
NMe ₂	41,7	q	2,62s	

EXPERIMENTELLES

Die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian CFT 20, Standard HMDS intern-Werte bezogen auf TMS, Lösungsmittel CDCl₃ (δ -Werte in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz).

4-Substituierte γ -butyrolactone 8

Zu einer Lösung von Diisopropylamin in abs. THF tropft man bei -70° die äquimolare Menge Butyllithium (in Hexan) und rührt 15 min nach. Anschliessend tropft man unter Rühren bei -70° die äquimolare Menge 6a bzw. 6b in THF zu und rührt 2 h bei -60° bis -70° . Danach setzt man die äquimolare Menge Aldehyd in THF zu, erwärmt langsam auf Raumtemp. und rührt 20 h bei Raumtemp. Die dunkle Lösung giesst man in wässrige Ammoniumchloridlösung, schüttelt dreimal mit Ether aus, trocknet über Na₂SO₄ und engt die Lösung ein. Das erhaltene rohe hydroxyalkylierte Enamin versetzt man mit 2n Salzsäure und erwärmt die Mischung 4–5 h auf 70° . Nach Abkühlen schüttelt man dreimal mit Ether aus, trocknet die organische Phase über Na₂SO₄, engt die Lösung ein und destilliert den Rückstand *i. Vak.* (Daten s. Tabelle 2).

4-substituierte 3-Methyl- γ -butyrolactone 10

Das Enamin 9 setzt man wie voranstehend mit LDA und anschliessend mit Aldehyden um und arbeitet analog auf (Daten s. Tabelle 3).

4-(Norbornan-2-) γ -butyrolacton 8g

Zu einer Lösung von 1.78 g (10 mmol) 8e in 40 ml abs. Methanol gibt man 0.02 g PtO₂ und rührt die Mischung 2 h in einer Wasserstoffatmosphäre. Nach dem Absaugen engt man die Lösung ein und destilliert *i. Vak.* Man erhält 1.3 g (72% d.Th.) 8g.—Sdp. $90-93^\circ/0.01$ torr, $n_D^{25} = 1.4968$.—C₁₁H₁₆O₂ (180.2) Ber. C, 73.32; H, 8.95;

Gef. C, 73.48; H, 8.80%.—¹³C-NMR: CH (4-Position): 82.1; 83.3; 84.9; 85.0, CO: 177.1; 177.2 (*Exo/endo*-Isomerengemisch.)

2-Dimethylamino-5-phenyl-penten-(2)-olid(5.1) (13)

Zu einer Lösung von 1.63 g (16 mmol) Diisopropylamin in 15 ml abs. THF gibt man unter Rühren bei -70° 16 mmol Butyllithium in Hexan und rührt 15 min. Danach tropft man bei -70° 2.3 g (16 mmol) 11 in 10 ml abs. THF zu, rührt 2 h bei dieser Temperatur, setzt dann 1.7 g (16 mmol) Benzaldehyd in 5 ml abs. THF zu, lässt die Mischung langsam auf Raumtemp. kommen und rührt 20 h. Die dunkle Reaktionsmischung giesst man in wässrige Ammoniumchloridlösung, schüttelt dreimal mit Ether aus, trocknet über Na₂SO₄, engt die Etherlösung ein und destilliert den Rückstand *i. Vak.* Man erhält 1.33 g (38% d.Th.) 13.—Sdp. $130-140^\circ/0.01$ torr; Schmp. $77-79^\circ$.—C₁₃H₁₅NO₂ (217.3) Ber. C, 71.86; H, 6.96; N, 6.64; Gef. C, 72.11; H, 7.04; N, 6.58%.

Danksagung—Frau R. Bienert danken wir für die exakte Durchführung der Versuche.

LITERATUR

- ¹H. Ahlbrecht und C. Vonderheid, *Synthesis* 512 (1975).
- ²H. Ahlbrecht, *Chimia* 31, 391 (1977).
- ³B. Costisella und H. Gross, *Tetrahedron* 38, 139 (1982).
- ⁴H. Gross und B. Costisella, *Angew. Chem.* 80, 364 (1968); *Ibid.*, *Int. Ed. Engl.* 7, 391 (1968). B. Costisella, I. Keitel und H. Gross, *Tetrahedron* 37, 1227 (1981).
- ⁵G. Ohloff, *Fortschr. Chem. Forsch.* 12, 224 (1969).
- ⁶P. Dubs und R. Stüssi, *Helv. Chim. Acta* 61, 990 (1978). I. Matsuda, S. Murata und Y. Izumi, *J. Org. Chem.* 45, 237 (1980).
- ⁷G. Buchbauer, I. Hell und K. Schindler, *Monatsh. Chem.* 112, 841 (1981).