

SYNTHESE VON SPIROVERBINDUNGEN—V

(±)-ACORENON AUS (±)-ACORENON-B DURCH KONFIGURATIONSinVERSION AM SPIROCHIRALITÄTszENTRUM

W. RASCHER und H. WOLF*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig, D-3300 Braunschweig, Deutschland

(Received in Germany 23 July 1976; Received in the UK for publication 27 September 1976)

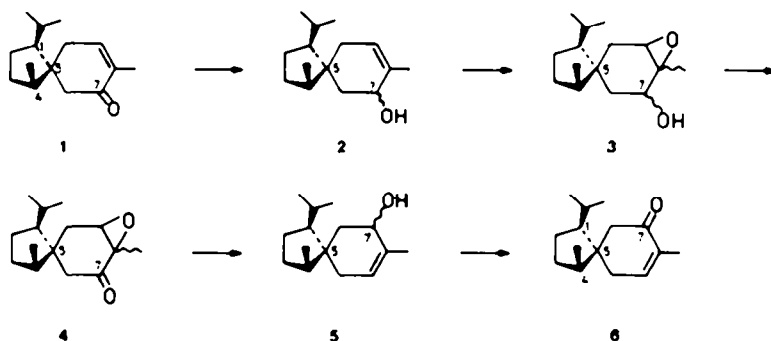
Zusammenfassung—Aus dem kürzlich totalsynthetisch dargestellten Sesquiterpenketon (±)-Acorenon-B (1) wurde durch Wharton-Reaktion seines Epoxi-ketons 4 (±)-Acorenon (6) erhalten. Die stereochemische Korrelation von 1 mit 6 durch Konfigurationsinversion am Spirochiralitätszentrum C-5 stellt gleichzeitig die erste Synthese für 6 dar.

Abstract—The sesquiterpene ketone (±)-acorenone-B (1) formerly obtained by total synthesis was converted by Wharton reaction of its epoxy ketone 4 into (±)-acorenone (6). The stereochemical correlation of 1 with 6 by configurational inversion at the spirochirality center C-5 also represents the first synthesis of 6.

In früheren Arbeiten^{1,2} haben wir über die Totalsynthese des spirocyclischen Sesquiterpen-ketons (±)-Acorenon-B (1) berichtet. Schlüsselreaktion dieser Synthese war die säurekatalysierte Cyclisierung alkenyl-substituierter Cyclopentanol-Derivate, die unter Spiroanellierung verläuft und 1 als Hauptprodukt lieferte neben dem 1,4-*trans*-Spiroketon 4-Epiacorenon.¹ Das andere 1,4-*trans*-Isomere, 4-Epiacorenon-B, war nach einem ähnlichen Syntheseprinzip dargestellt worden.³ Das vierte Stereoisomere, Acorenon (6), das von Šorm *et al.*⁴ aus dem ätherischen Öl von *Acorus calamus* L. isoliert worden ist, konnte bisher nicht erhalten werden. Wir haben *racem.*-6 daher durch Wharton-Reaktion^{5,6} des aus 1 erhaltenen Epoxiketons 4 dargestellt. Diese Reaktionssequenz beinhaltet eine Konfigurationsinversion am Spirochiralitätszentrum C-5 und war bereits für die Konfigurationskorrelation in der "1,4-*trans*-Reihe" durchgeführt worden.

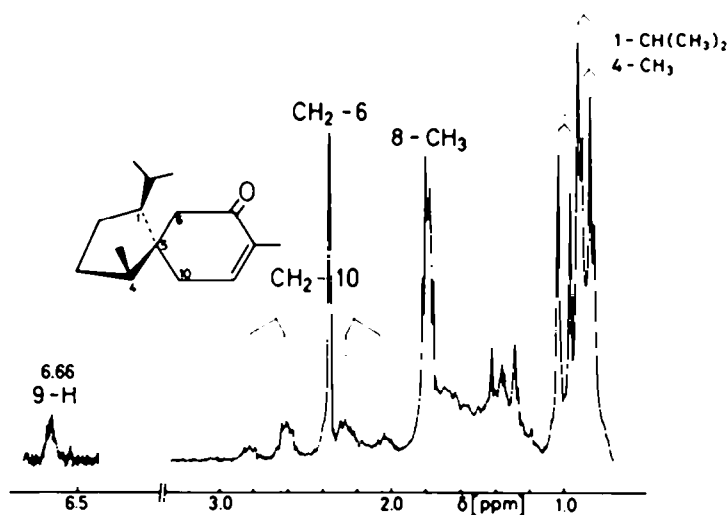
isobutylaluminiumhydrid¹⁰ zum Allylkohol 2 (91%) reduziert, dessen Epoxidierung zu 3 (87%) mit *m*-Chlorperbenzoesäure¹¹ in Chloroform durchgeführt werden konnte.

Die Jones-Oxidation¹² von 3 erfolgte bei 0°C und einer maximalen Reaktionsdauer von 15 Min. ohne Epoxidspaltung und ergab ein Gemisch der beiden diastereomeren Epoxiketone 4 (83%), die chromatographisch trennbar sind. Aus dem NMR-Spektrum wurde ein Isomerenverhältnis von 3:2 ermittelt. Die anschließende Wharton-Reaktion⁵ von 4 in methanolischer Lösung mit Hydrazinhydrat/Eisessig bei 0°C^{6,11} ergab den Allylkohol 5 mit einer Ausbeute von 22% und stellte den Engpass der Reaktionsfolge 1→6 dar. Andere Reaktionsbedingungen,¹⁴ insbesondere Temperaturerhöhung, führten zu keiner Ausbeutverbesserung. Die Konfigurationsinversion am Spirochiralitätszentrum von 5 gegenüber dem Eduktalkohol 2 ergibt sich aus den ¹H-NMR-Spektren:



Die direkte Epoxidierung von 1 mit alkalischem Wasserstoffperoxid unter den von Klein und Ohloff⁶ angegebenen Reaktionsbedingungen gelang nicht, da offenbar die sterische Abschirmung durch die cisoiden Alkyl-Substituenten die Reaktionsfähigkeit des Spiroktons 1 herabsetzt, wie bereits von Eschenmoser⁷ und Ohloff^{7,8} an anderen sterisch gehinderten Systemen beobachtet worden ist. Schärfere Reaktionsbedingungen führten dagegen zur Ringspaltung und Bildung oxydativer Abbauprodukte.^{6,9} 1 wurde daher zunächst mit Di-

Während bei 2 mit transoider Anordnung der Hydroxylfunktion zu den 1,4-Dialkylsubstituenten drei Methyldubletts bei $\delta = 0.81, 0.85$ und 0.96 ppm auftreten, sind bei 5 im Bereich von $\delta = 0.82-0.98$ ppm sechs Methyldubletts nachweisbar, obgleich 2 wie auch 5 als C-7-Epimerengemisch vorliegen, wie sich aus den jeweils zwei Signalen für die 8-Methylgruppe ergibt. Oxydation des Allylkohols 5 mit Chromschwefelsäure/Aceton¹² lieferte GC-einheitliches (±)-Acorenon (6; 85%), dessen Konstitution und relative Konfiguration durch oxydativen Abbau zur

Abb. 1. ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , δ_{TMS} [ppm]) von (\pm) -Acorenon (6).

bekannten *cis*-2-Isopropyl-5-methyl-1,1-cyclopentandiessigsäure^{1,2} und das NMR-Spektrum bewiesen werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 1) von 6 treten die 6-Methylenprotonen als Singulett bei $\delta = 2.31$ ppm auf, während die allylischen 10-Methylenprotonen als AB-Dubletts bei $\delta = 2.14$ und 2.64 ppm erscheinen, deren vier Signale durch vicinale und homoallylische Kopplung jeweils zu Multipletts aufgespalten sind. Die Multiplizität dieser Methylenprotonensignale hat ihre Ursache in einer bevorzugten Halbsesselkonformation des Cyclohexenonringes, bedingt durch die verschiedenen Alkylsubstituenten am Cyclopentanring. Das ^1H -NMR-Spektrum von 6 unterscheidet sich damit signifikant von dem seines C-5-Epimeren 1² und denen der beiden 1,4-*trans*-konfigurierten Spiroketone.^{1,3} Von den obigen Argumenten unabhängige Konfigurationsbeweise für die stereoisomeren Acorenone 1 und 6 ergeben sich aus den ^{13}C -NMR-Spektren.¹⁵

EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektren. Beckman IR 5 bzw. Perkin-Elmer 521. **NMR-Spektren.** Bruker HX-90-Spektrometer (TMS als innerer Standard).—Die chemischen Verschiebungen von AB-Dubletts wurden nach der Formel¹⁶ $[(\nu_1 - \nu_2)^2 - J_{AB}^2]^{1/2} = \Delta\nu_{AB}$ ermittelt. **Massenspektren (MS).** MS 9 oder MS 30 der AEI, Manchester (100°C, Elektronenenergie 70 eV).—**Gaschromatogramme:** "Aerograph Autoprep 705" (Wülckens Instruments Research Inc.) mit Flammenionisationsdetektor, Trägergas Stickstoff. Folgende Bedingungen wurden eingehalten: Trägergasgeschwindigkeit 30 ml/min; Injektor- und Detektortemp. jeweils 300°C; die Säulentemperatur (T_s) variiert und wird jeweils angegeben. Als Trennsäulen wurden Stahlrohre von $6.0\text{ m} \times 1/8''$ verwendet; Säulenfüllmaterial 1% OV 17 auf Chromosorb G AW-DMCS, 80/100 mesh der Firma Varian. Es werden jeweils Netoretentionszeiten (t_R) angegeben, wobei als Totzeit vereinfachend die Bruttoerhaltungszeit von Methan ermittelt wurde.—Die Elementaranalysen wurden von I. Beetz, Kronach ausgeführt. Für die präparative Schichtchromatographie diente Kieselgel PF₂₅₄ der Fa. Merck ($20 \times 100\text{-cm}$ -Platten, 1 mm, nach Lufttrocknung Aktivierung 4 h bei 140°C. Angabe der Chromatogramme als präp. SC (Laufmittelgemisch; Anzahl der Entwicklungen).

rel.-(1S,4S,5R)-1-Isopropyl-4,8-dimethyl-spiro[4.5]dec-8-en-7-ol (2). Zu einer Lösung von 1.085 g (4.9 mmol) (\pm) -Acorenon-B^{1,2} GC-einheitlich in 30 ml absol. Benzol wurden

bei 0°C (Bad-temp.) unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb 1 h 8.2 ml (8 mmol) einer 20%igen Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid¹⁹ in *n*-Hexan getropft. Die Reaktionslösung wurde weitere 2 h bei 0°C gerührt, danach allmählich mit insgesamt 120 ml Methanol versetzt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abgenußt und mit 150 ml heissem Methanol gewaschen. Abziehen des Lösungsmittels *i. Vak.* und Reinigen des Rückstandes durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 3:1) ergaben 1.00 g (91%) 2 als farbloses zähes Öl. MS: *m/e* (%) 222 für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ (M^+ , 52), 207 (7), 204 (3), 189 (5), 179 (16), 161 (19), 84 (100). NMR (CDCl_3): $\delta = 0.81$ (d, 7 Hz, 4- CH_3 , 0.85 und 0.96 (2 d, 6.5 Hz, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.72 und 1.77 (2 m, 8- CH_3), 4.0–4.4 (m, 7-H), 5.47 (m, olef. 9-H). IR (Film): 3340 (OH), 1020 cm^{-1} (C–O).

Epoxid des 1-Isopropyl-4,8-dimethyl-spiro[4.5]dec-8-en-7-ols (3). Die Lösung von 930 mg (4.2 mmol) Allylalkohol 2 in 30 ml Chloroform wurde bei 0°C innerhalb von 15 Min. portionsweise mit 1.5 g (7.5 mmol) *m*-Chloroperbenzoesäure¹¹ ($\geq 85\%$) versetzt und 1 h gerührt. Nach vierstündigem Stehenlassen bei Raumtemp. wurde der Reaktionsansatz mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat/Natriumthiosulfat versetzt und dreimal mit Chloroform und einmal mit Essigester extrahiert. Aufarbeiten der organischen Phasen und Reinigen durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 3:1) ergaben 870 mg (87%) 3 als weisse Kristallnadeln mit einem Schmelzbereich von 70–75°C (nach NMR-Spektrum Isomerengemisch). MS: *m/e* (%) 238 (M^+ , 15), 223 (3), 220 (4), 205 (5), 195 (8), 177 (37), 167 (40), 109 (100). NMR (CDCl_3): $\delta = 0.78$ –1.00 (9H, mehrere Dubletts, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 1.42 und 1.45 (3H, 2 s, 8- CH_3), 3.10–3.23 (1H, m, 9-H), 3.90–4.20 ppm (1H, m, 7-H). IR (Film): 3350 (OH), 1040

(C–O), 845 cm^{-1} (C–O–C). $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (238.4) Ber. C, 75.56; H, 10.99; Gef. C, 75.50; H, 10.98.

8,9-Epoxiacorenon-B (4). 820 mg Epoxialkohol 3 wurden in 30 ml Aceton gelöst und bei 0°C unter Rühren tropfenweise mit einer standardisierten Chromschwefelsäure-Lösung¹⁷ versetzt, bis anhaltende Braunfärbung eintrat. Nach 15 Min. wurde das überschüssige Reagens durch Zugabe von Isopropanol reduziert, die Lösung *i. Vak.* weitgehend eingeeengt und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Mehrfache Extraktion mit Äther, Aufarbeiten der organischen Phase und Reinigen durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 4:1) ergaben 675 mg (83%) 4 als farbloses Öl, das nach NMR-Spektrum aus zwei Isomeren bestand. MS: *m/e* (%) 236 (M^+ , 38), 221 (19), 218 (6), 208 (44), 203 (9), 193 (71), 175 (47), 165 (69), 137 (100). NMR (CDCl_3): $\delta = 0.77$ –1.01 (9H, 6d, 1- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 4- CH_3), 3.40 (1H, m, 9-H) und, jeweils für ein Isomeres, 1.35 (s, 8- CH_3), 2.88 (d, $J = 14$ Hz, 6-H) bzw. 1.38 (s, 8- CH_3) und 3.25 ppm (d, $J = 14$ Hz, 6-H) im Intensitätsverhältnis 3:2. Durch den Anisotropie-effekt der Epoxiketon-Funktion¹⁷ wird jeweils ein Dublett aus dem AB-Spektrum der 6- CH_2 -Protonen hochfeld-verschoben und ist nicht mehr analysierbar. IR (Film):

1715 (CO), 835 cm^{-1} ($\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \diagdown \end{array} \text{C}$). $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (236.3) Ber. C, 76.28; H, 10.20; Gef. C, 76.18; H, 10.17.

rel. - (1*S*,4*S*,5*S*) - 1 - Isopropyl - 4,8 - dimethyl - spiro[4.5]dec - 8 - en - 7 - ol (5). 433 mg Epoxiketon 4 in 20 ml absol. Methanol wurden bei 0°C mit 5 ml Hydrazinhydrat (100%ig) und nach einigen Min. mit ca. 6 Tropfen Eisessig versetzt (Wharton-Reaktion).¹ Die gelb gefärbte Reaktionslösung liess man 12 h bei 0°C stehen. Danach wurde mit 100 ml Wasser aufgenommen und mehrfach mit Äther extrahiert. Nach Aufarbeiten der organischen Phase und Reinigen durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 3:1) erhielt man 89 mg (22%) 5 als blassgelbes Öl. MS: *m/e* (%) 222 (M^+ , 38), 207 (3), 204 (4), 189 (2), 179 (10), 161 (13), 84 (100). NMR (CDCl_3): δ = 0.82, 0.85, 0.86, 0.89, 0.93, 0.98 (9H, 6 d, 1-CH(CH_3)₂, 4-CH₃), 1.73 und 1.77 (2 m, 8-CH₃), 4.05–4.40 (1H, m, 7-H), 5.44 ppm (1H, m, olef. 9-H). IR (Film): 3300 (OH), 1030 cm^{-1} (C–O). $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}$ (222.4) Ber. C, 81.03; H, 11.79; Gef. C, 80.94; H, 11.79.

rel. - (1*S*,4*S*,5*S*) - 1 - Isopropyl - 4,8 - dimethyl - spiro[4.5]dec - 8 - en - 7 - on; (\pm)-Acorenon (6). 82 mg Allylalkohol 5 in 10 ml Aceton wurden, wie für 4 beschrieben, der Jones-Oxydation¹² unterworfen. Aufarbeiten und Reinigen des Rohproduktes durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 17:3) ergaben 69 mg (85%) 6 als farbloses Öl, das nach GC (T_r = 200°C, t_r = 9.0 Min.) einheitlich war. MS: *m/e* (%) 220 (M^+ , 66), 205 (7), 177 (30), 149 (17), 135 (54), 109 (70), 82 (100). NMR (CDCl_3 , Abb.): δ = 0.81–0.83, 0.95 (9H, 3 d, 6.5 Hz, 1-CH(CH_3)₂, 4-CH₃), 1.75 (3H, m, 8-CH₃), 2.31 (2H, s, CH₂-6), 2.14 und 2.64 (AB-Dubletts, J = 20 Hz, CH₂-10; die vier Signale sind durch vicinale und homoallylische Kopplung zu Multipletts aufgespalten), 6.66 ppm (1H, m, olef. 9-H). IR (Film): 1670 cm^{-1} (CO). UV (CH_2OH): λ_{max} = 241.5 nm, $\log \epsilon$ = 3.81. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}$ (220.3) Ber. C, 81.77; H, 10.98; Gef. C, 81.45; H, 11.04. Durch Lemieux-Oxidation¹⁸ von 6, entsprechend der früher für 1 angegebenen Vorschrift,¹ wurde kristalline Dicarbonsäure (MS: ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺ = 224 *m/e*) mit dem für *cis* - 2 - Isopropyl - 5 - methyl - 1,1 - cyclopentan - diessigsäure charakteristischen ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 1 in Lit. Zit.¹) erhalten.

Chemischen Industrie. W.R. dankt für die Gewährung eines Graduierten-Stipendiums.

LITERATUR

- ¹Mitteil. IV: H. Wolf, M. Kolleck und W. Rascher, *Chem. Ber.* **109**, 2805 (1976).
- ²H. Wolf und M. Kolleck, *Tetrahedron Letters* 451 (1975).
- ³H. Wolf, M. Kolleck, K. Claussen und W. Rascher, *Chem. Ber.* **109**, 41 (1976).
- ⁴J. Vrkoč, V. Herout und F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **26**, 1021, 3183 (1961).
- ⁵P. S. Wharton und D. H. Bohlen, *J. Org. Chem.* **26**, 3615 (1961); P. S. Wharton, *Ibid.* **26**, 4781 (1961).
- ⁶E. Klein und G. Ohloff, *Tetrahedron* **19**, 1091 (1963).
- ⁷A. Eschenmoser, D. Felix und G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **50**, 708 (1967).
- ⁸D. Felix, J. Schreiber, G. Ohloff und A. Eschenmoser, *Ibid.* **54**, 2896 (1971).
- ⁹R. D. Temple, *J. Org. Chem.* **35**, 1275 (1970); D. L. Coffen und D. G. Korzan, *Ibid.* **36**, 390 (1971).
- ¹⁰K. E. Wilson, R. T. Seidner und S. Masamune, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 213 (1970).
- ¹¹B. C. Hartmann und B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **37**, 4246 (1972); T. Nambara, S. Ikegawa, T. Ishizuka und J. Goto, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **22**, 2656 (1974).
- ¹²J. Meinwald, J. Crandall und W. E. Hymans, *Org. Syn.* **45**, 77 (1965).
- ¹³G. Ohloff und G. Uhde, *Helv. Chim. Acta* **53**, 531 (1970).
- ¹⁴C. Djerassi, G. von Mutzenbecher, J. Fajkos, D. H. Williams und H. Budzikiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 817 (1965); T. Nakano und M. Hasegawa, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)* **12**, 971 (1964).
- ¹⁵R. Kutschan, H. M. Schiebel, N. Schröder und H. Wolf, *Chem. Ber.* (im Druck).
- ¹⁶J. R. Dyer, *Applications of Absorption Spectroscopy in Organic Compounds*, S. 102. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey (1965).
- ¹⁷N. S. Bhacca und D. H. Williams, *Applications of NMR-Spectroscopy*, S. 101. Holden-Day, London (1964).
- ¹⁸R. U. Lemieux und E. v. Rudloff, *Can. J. Chem.* **33**, 1701 und 1710 (1955); S. B. Laing und P. J. Sykes, *J. Chem. Soc. C* 421 (1968).

Danksagung—Wir danken für Förderung unserer Arbeit aus Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen und des Fonds der