

Lithiumperchlorat/Triethylamin, ein neues Reagens zur Synthese von 3-Oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-enen aus α -Haloketonen und Furan

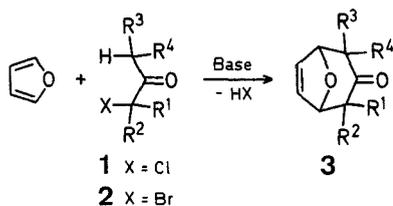
Rolf HERTER, Baldur FÖHLISCH*

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Die basen-induzierte Dehydrohalogenierung von α -Haloketonen in Gegenwart von Furanen ist vermutlich der im Prinzip einfachste Weg zu 3-Oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-enen (**3**), wertvollen Edukten zur Synthese von Troponen und anderen Naturstoffen¹. Die Bicyclen **3** können als [4+3]-Cycloadukte von Cyclopropanonen oder Allylium-2-olaten ("Oxallylen") an das 1,3-Dien-System des Furans betrachtet werden^{2,3,4}.

0039-7881/82/1132-0976 \$ 03.00

© 1982 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York



In einigen Fällen führt schon die Dehydrohalogenierung mit Triethylamin oder Natrium-methoxid in Methanol zu relativ guten Ausbeuten an **3**^{5,6}. Ein breiteres Spektrum von α -Haloketonen kann im Solvens 2,2,2-Trifluoroethanol umgesetzt werden¹. α -Bromoketone reagieren auch mit Silber-tetrafluoroborat/Triethylamin in Acetonitril zu den Produkten **3**⁷. Die beiden letzteren Verfahren liefern zwar hohe Ausbeuten, doch sind die verwendeten Hilfsstoffe teuer und müssen daher regeneriert werden.

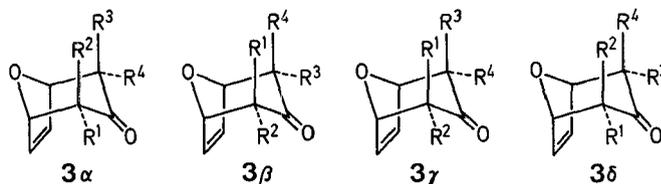
Auf der Suche nach einem billigeren, möglichst nicht-nucleophilen, jedoch polaren Reaktionsmedium haben wir gefunden, daß die Bildung der Bicyclen **3** durch Lithiumperchlorat beschleunigt wird. In reinem Furan und in der Mischung Furan/ α -Haloketon löst sich jedoch nur wenig Lithiumperchlorat. Für die präparative Nutzung dieses Salz-Effektes ist die Wahl des Lösungsmittels entscheidend. In Diethyl-ether löst sich Lithiumperchlorat gut und das bei der Dehydrohalogenierung gebildete Triethylammonium-chlorid bzw. -bromid fällt im Lauf der Reaktion aus, wodurch das Fortschreiten der Reaktion visuell verfolgt werden kann. Tetrahydrofuran, Ethylenglykol-dimethylether, Aceton, 2-Propanol oder *t*-Butanol lösen zwar Lithiumperchlorat ebenfalls, aber das Reaktionsgemisch bleibt homogen; in diesen Solventien wurden (am Beispiel des Ketons **2i**) vergleichbare Reaktionszeiten und Ausbeuten beobachtet; Keton **2o** reagiert jedoch langsamer. Die Reaktion in Lithiumperchlorat/Diethyl-ether läuft bereits bei Raumtemperatur ab (Tabelle 1). Die Bicyclen **3** können durch einfache Destillation des Rohproduktes isoliert werden, da (laut gas-chromatographischer Analyse) keine weiteren flüchtigen Produkte gebildet werden.

Die thermisch empfindlicheren Tricyclen **3n** und **3o** können durch adsorptive Filtration an Kieselgel gereinigt werden. Das einfachste α -Haloketon, Chloroaceton (**1a**), wird zwar dehydrohalogeniert (2 h, 20 °C), liefert jedoch kein 3-Oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**3a**), sondern ein dunkles Harz. Aus 1-Chloro-2-butanon (**1b**) entsteht der erwartete Bicyclus **3b** nur in einer Ausbeute von wenigen Prozenten. 3-Chloro-3-methylbutanon (**1c**) setzt sich zwar in guter Ausbeute zu **3c** um, doch ist die Reaktionszeit für eine präparative Nutzung zu lang. Sehr viel rascher und mit ebenso guter Ausbeute reagiert das isomere Chloroketon **1d**. Das hochmethylierte 2-Chloro-2,4-dimethyl-3-pentanon reagiert extrem langsam; nach 1 Monat wird höchstens eine Ausbeute von 1% erreicht.

Die so nicht oder nur auf unbefriedigende Weise zugänglichen Verbindungen **3a** und **3b** können jedoch durch Enthalo-genierung der chlorierten Bicyclen **3e** oder **3f** bzw. **3g** hergestellt werden, die aus den leicht erhältlichen Polychloroketonen **1e**, **f**, **g** entstehen. Analog läßt sich **3h** zu **3d** \equiv **3c** enthalogenieren. Die länger-kettigen α -Chloro- und α -Bromoketone **1**, **2i**, **j**, **k**, 2-Halocyclopentanone, -cyclohexanone und -cyclododecanone ergaben gute Ausbeuten. 2-Halocyclooctanon läßt sich nicht mit Furan umsetzen.

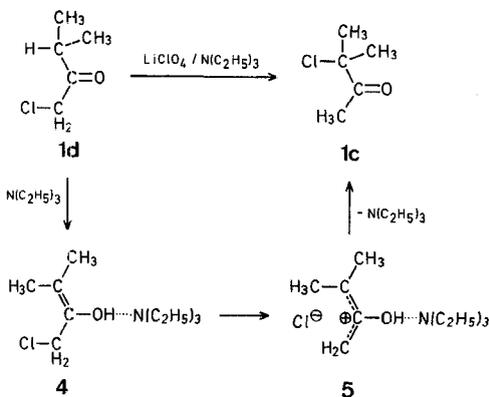
Substituenten an C-2 und C-4 der bicyclischen Verbindungen **3b-k** können im Prinzip die *exo*- oder *endo*-Position einnehmen (Stereoisomere **3a-d**). Die *endo-endo*-Stereoisomeren **3a,b-k** dominieren im Stereoisomeren-Gemisch oder werden

ausschließlich gebildet. Von den cyclischen α -Haloketonen bilden α -Halocyclopentanone und -cyclohexanone ausschließlich, α -Halocycloheptanone überwiegend, die *exo-exo*-Isomeren (**3la**, **3ma**, **3na**). Bei der Reaktion der Halocyclododecanone entsteht hingegen in hoher Stereoselektivität das *endo-endo*-Isomer **3o**. Die meisten Stereoisomeren-Gemische konnten durch Mitteldruck-Liquidchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethyl-acetat (6/1 bis 10/1) getrennt werden.



Bei der Reduktion von α,α' -Dibromoketonen in Furan^{3,4} erhält man neben dem *endo-endo*-Isomeren **3a** einige Prozent an *endo-exo*-Isomeren (**3 γ** , **3 δ**). Diese treten bei unserer Reaktion zurück zugunsten der thermodynamisch weniger stabilen *exo-exo*-Isomeren **3 β** (beachte insbesondere **3k β**). Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß bei unserer Methode W-konfigurierte Allylium-Ionen stärker begünstigt sind und bevorzugt über kompakte, aber auch gedehnte Übergangszustände³ an das Furan cycloaddiert werden.

Einen Hinweis zum Reaktionsmechanismus gibt die Umsetzung des Chloroketons **1d**: Neben dem Bicyclus **3c** \equiv **3d** ließ sich das zu **1d** isomere Chloroketon **1c** nachweisen (G.L.C.; ¹H-N.M.R.). Wir nehmen an, daß es über das Halo-Enol **4** durch Allyl-Umlagerung in einem engen Ionen-Paar (**5**) gebildet wird. Auch der beschleunigende Einfluß des Lithiumperchlorats steht mit der Bildung eines 2-Hydroxy- oder 2-Oxidoallylium-perchlorat-Ionenpaares in Einklang, welches an das Furan cycloaddiert werden könnte.



Alle verwendeten Reagentien und Lösungsmittel müssen wasserfrei sein.

3-Oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ene (**3b-o**); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer Lösung von Lithiumperchlorat (4.26 g, 40 mmol) in Diethyl-ether (36 ml) gibt man unter Rühren nacheinander Triethylamin (4.05 g, 40 mmol) und Furan (54 ml). Danach läßt man unter Rühren bei Raumtemperatur das in Furan/Ether (10 ml, 6 : 4 v/v) gelöste α -Haloketon (**1** oder **2**; 20 mmol) zutropfen. Nach der in Tabelle 1 angegebenen Reaktionszeit (gas-chromatographische Kontrolle) wird das Gemisch mit Wasser (200 ml) versetzt und mit Ether (5 \times 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung (80 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird mit dem überschüssigen Furan im Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand unter vermindertem Druck im Kugelrohr destilliert oder chromatographiert.

endo+*exo*-2-Methyl-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**3ba**+**3b**) durch Enthalo-genierung von **3ga-d**:

Eine Lösung des Isomeren-Gemisches **3g** (1.20 g, 6.95 mmol) in trockenem Methanol (3 ml) wird zu einer gut gerührten Suspension von Zink/Kupfer-Paar [aus 1.36 g, 20.9 mmol Zinkstaub und 133 mg, 2.1 mmol Kupfer(I)-chlorid¹⁰] in mit Ammoniumchlorid gesättigtem Me-

Tabelle 1. 3-Oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ene (3) aus α -Haloketonen (1, 2) und Furan

| α -Halo-Keton | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | Reaktionszeit ^a | Produkt 3 ^b | Ausbeute [%] | Kp/torr [°C] ^c | Stereoisomeren-Verhältnis $\alpha : \beta : \gamma : \delta$ | Literatur ^d bzw. Summenformel ^e |
|----------------------|---|------------------------------------|-----------------|---|----------------------------|------------------------|--------------|---------------------------|--|---|
| 1b | H | H | H | CH ₃ | 5 d | 3b | 5 | 80–100°/15 | 55 : 45 — — ^g | 2 |
| 1c | CH ₃ | CH ₃ | H | H | 117 d | 3c | 68 | 120–140°/12 | 100 — — — ^f | 2 |
| 1d | H | H | CH ₃ | CH ₃ | 43 h | 3d \equiv 3c | 66 | | 100 — — — ^f | 2 |
| 1e | Cl | Cl | H | Cl | 2.5 h | 3e | 34 | 70–90°/0.001 | 100 : 0 — — ^g | 6 |
| 1f | Cl | Cl | Cl | Cl | 2.5 h | 3f | 51 | 90–110°/0.001 | 100 — — — ^f | 1 |
| 1g | Cl | H | H | CH ₃ | 2 h | 3g | 72 | 60–80°/0.005 | 61 : 5 : 16 : 18 ⁱ | C ₈ H ₉ ClO ₂ (172.6) |
| 1h | CH ₃ | CH ₃ | H | Cl | 2 h | 3h | 52 | 70–90°/0.001 | 100 : 0 — — ^g | C ₉ H ₁₁ ClO ₂ (186.6) |
| 1i | CH ₃ | H | H | CH ₃ | 6 h | 3i | 78 | 60–80°/0.4 | 81 : 19 : 0 — — ^h | 3,8 |
| 2i | CH ₃ | H | H | CH ₃ | 2.5 h | 3i | 75 | | 82 : 18 : 0 — — ^h | |
| 1j | C ₂ H ₅ | H | H | C ₂ H ₅ | 24 h | 3j | 83 | 60–80°/0.03 | 74 : 24 : 2 — — ^h | C ₁₁ H ₁₆ O ₂ (180.25) |
| 2j | C ₂ H ₅ | H | H | C ₂ H ₅ | 5 h | 3j | 79 | | 78 : 21 : 1 — — ^h | C ₁₁ H ₁₆ O ₂ (180.25) |
| 2k | <i>i</i> -C ₃ H ₇ | H | H | <i>i</i> -C ₃ H ₇ | 15 d | 3k | 47 | 70–85°/0.06 | 82 : 18 : 0 — — ^h | 4, C ₁₃ H ₂₀ O ₂ (208.3) |
| 1l | H | —(CH ₂) ₂ — | H | H | 4 h | 3l | 64 | 80–110°/0.6 | 100 : 0 — — ^g | |
| 2l | H | —(CH ₂) ₂ — | H | H | 5 h | 3l | 63 | | 100 : 0 — — ^{g,i} | 5 |
| 1m | H | —(CH ₂) ₃ — | H | H | 45 h | 3m | 81 | 90–110°/0.01 | 100 : 0 — — ^g | |
| 2m | H | —(CH ₂) ₃ — | H | H | 4.5 h | 3m | 68 | | 100 : 0 — — ^g | 4 |
| 1n | H | —(CH ₂) ₄ — | H | H | 34 d | 3n | 11 | — ^j | 93 : 7 — — ^g | 9 |
| 2n | H | —(CH ₂) ₄ — | H | H | 11 d | 3n | 16 | | 92 : 8 — — ^g | |
| 1o | H | —(CH ₂) ₅ — | H | H | 30 h | 3o | 56 | — ^k | 5 : 95 : 0 — — ^h | 9 |
| 2o | H | —(CH ₂) ₅ — | H | H | 23 h | 3o | 58 | | 7 : 93 : 0 — — ^h | |

^a Reaktion bei Raumtemperatur (gas-chromatographisch verfolgt).

^b Die Produkte 3 waren laut ¹H-N.M.R.-Spektrum rein; im Gas-Chromatogramm (OV 101) wurden keine Nebenprodukte beobachtet. Wir glauben deshalb, eine Reinheit von >98% oder sogar >99% angeben zu können.

^c Temperatur des Kugelrohrofens (Büchi GKR-50).

^d Von anderen Autoren wurden für die Verbindungen 3 keine Siedepunkte angegeben.

^e Die Mikroanalysen der neuen Verbindungen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ± 0.19 ; H, ± 0.24 ; Cl, ± 0.08 .

^f Nur 1 Isomer möglich.

^g Nur 2 Isomere möglich.

^h Nur 3 Isomere möglich.

ⁱ Die Zuordnung der Isomeren β - δ ist nicht sicher.

^j Isoliert durch Mitteldruck-Chromatographie an Kieselgel mit Petrol-ether/Ethyl-acetat (7/1).

^k Isoliert durch adsorptive Filtration an Kieselgel mit Petrolether/Ethyl-acetat (9/1).

^l Die in unserer früheren Mitteilung³ noch nicht festgelegte *exo-exo*-Konfiguration 3l α wurde von uns inzwischen durch chemische Umwandlung gesichert.

Tabelle 2. Physikalische Daten der Verbindungen 3g, h, j, k

| Verbindung | F [°C] (aus Petrolether) | I.R. ν [cm ⁻¹] | ¹ H-N.M.R. (CDCl ₃ /TMS _{int}) δ [ppm] |
|------------------------|--------------------------|--------------------------------|---|
| 3g α - δ | Öl | 3080, 1725, 1585 (Film) | 1.03 (d, $J=7$ Hz, CH ₃ von 3g α + γ); 1.37 (d, $J=7$ Hz, CH ₃ von 3g δ); 1.50 (d, $J=7$ Hz, CH ₃ von 3g β); 2.3–3.4 (m, 1H, 4-H's); 4.60–5.2 (m, 3H, 1-H, 2-H, 5-H); 6.47 (ps, 2H, 6-H+7-H) |
| 3h α | 85–86° | 3085, 1720, 1590 (KBr) | 1.01 (s, 3H, 4-endo-CH ₃); 1.35 (s, 3H, 4-exo-CH ₃); 4.46 (verbreitertes s, 1H, 5-H); 4.74 (d, 1H, $J_{1,2}=4.4$ Hz, 2-exo-H); 5.01 (aufgespaltenes d, 1H, $J_{1,2}=4.4$ Hz, 1-H); 6.50 (ps, 2H, 6-H+7-H) |
| 3j α | 29–30° | 3075, 1705, 1580 (Film) | 0.8–2.3 (m, 10H, C ₂ H ₅); 2.60 (mc, 2H, 2-H, 4-H); 4.97 (d, 2H, $J=4$ Hz, 1-H, 5-H); 6.30 (s, 2H, 6-H, 7-H) |
| 3j β | Öl | 3075, 1705, 1590 (Film) | 0.98 (m, 6H, —CH ₂ —CH ₃); 1.4–2.2 (m, 6H, —CH ₂ —CH ₃ , 2-H, 4-H); 4.77 (s, 2H, 1-H, 5-H); 6.28 (s, 6-H, 7-H) |
| 3k β | 52–53° | 3065, 1730, 1690, 1590 (KBr) | 0.95 (d, 6H, $J=6.5$ Hz); 1.07 (d, 6H, $J=6.3$ Hz) [diastereotope —CH(CH ₃) ₂]; 1.60–2.38 [m, 4H, 2-H, 4-H, —CH(CH ₃) ₂]; 4.95 (s, 2H, 1-H, 5-H); 6.20 (aufgespaltenes s, 2H, 6-H, 7-H) |

thanol (10 ml) gegeben. [Nach 13tägigem Rühren bei Raumtemperatur konnte gas-chromatographisch kein 3g mehr nachgewiesen werden]. Nach dem Ende der Reaktion filtriert man und wäscht den Rückstand mit Methanol (150 ml). Das Filtrat und die Waschflüssigkeit werden in eine wäßrige Lösung (150 ml) von Dinatrium-ethylendiamintetraessigsäure (7 g) gegossen und mit Dichloromethan (6 \times 50 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten Dichloromethan-Extrakte werden mit gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung (50 ml) gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bleibt eine rotbraune Flüssigkeit zurück, die im Kugelrohr bei 50–70 °C/0.5 torr destilliert wird; Ausbeute: 670 mg (70%) einer farblosen Flüssigkeit, laut ¹H-N.M.R.-Spektrum^{2,4} ein Gemisch der Stereoisomeren 3h α und 3h β im Verhältnis 76 : 24.

2,2-Dimethyl-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en (3c):

Aus 3h (745 mg, 4 mmol) nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren; Ausbeute: 338 mg (64%); farblose Kristalle; F: 45–46 °C.

Die Enthalogenierung von 3e und 3f wurde an anderer Stelle^{1,6} beschrieben.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

Eingang: 25. Februar 1982
(geänderte Fassung: 13. Mai 1982)

* Korrespondenz-Adresse.

- ¹ Literatur dazu siehe B. Föhlisch, E. Gehrlach, R. Herter, *Angew. Chem.* **94**, 144 (1982); *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 241; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21**, 137 (1982).
- ² N. J. Turro et al., *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2283 (1969).
- ³ H. M. R. Hoffmann, K. E. Clemens, R. H. Smithers, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 3940 (1972).
- ⁴ H. Takaya, S. Makino, Y. Hayakawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 1765 (1978).
- ⁵ B. Föhlisch, W. Gottstein, R. Kaiser, I. Wanner, *Tetrahedron Lett.* **21**, 3005 (1980). [In dieser Publikation muß ein Fehler berichtigt werden; in Formel 13A muß es heißen n=2 (anstatt n=5)].
- ⁶ B. Föhlisch, W. Gottstein, R. Herter, I. Wanner, *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 246.
- ⁷ J. Mann, A. A. Usmani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1119.
A. P. Cowling, J. Mann, A. A. Usmani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2116.
- ⁸ M. R. Ashcroft, H. M. R. Hoffmann, *Org. Synth.* **58**, 17 (1978).
- ⁹ J. G. Vinter, H. M. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 5466 (1974).
- ¹⁰ R. J. Rawson, I. T. Harrison, *J. Org. Chem.* **35**, 2057 (1970).

0039-7881/82/1132-0979 \$ 03.00

© 1982 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York