

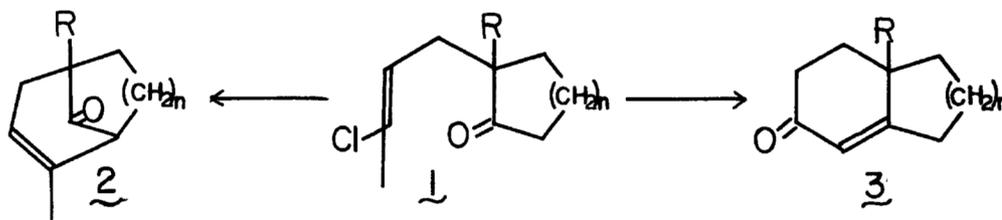
MODIFIZIERTE WICHTERLE REAKTION.
 EIN NEUER WEG ZUR SYNTHESE VON Δ^2 -CYCLOHEXENONEN

Makoto KOBAYASHI und Takeshi MATSUMOTO

Chemisches Institut, Naturwissenschaftliche Fakultät,
 Hokkaido Universität, Sapporo 060

In stark protonierungsfähigen organischen Reaktionsmedien wie $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{HClO}_4$ (9:1, V/V), $\text{CH}_3\text{NO}_2-\text{HClO}_4$ (9:1, V/V) usw. liefert die α -(3-Chlor-2-butenyl)-ketone die Δ^2 -Cyclohexenone in hohen bis mässigen Ausbeuten. Die Natur und der Anwendungsbereich dieser Cyclisierungsreaktion wurden untersucht.

Wie bereits V. Prelog et al.^{1a)} sowie andere Autoren^{1b,c,d)} gezeigt haben, führt die Einwirkung von konz. H_2SO_4 auf bei C-2 3-Chlor-2-butenylierte 2-Alkoxy-carbonyl- und 2-Alkyl-cyclohexanone 1 ($n=2$) (Wichterle Reaktion)²⁾ im allgemeinen fast ausschliesslich zu verbrückten Bicyclen von Typ 2 über. In der vorliegenden Abhandlung beschreiben wir neue Reaktionsbedingungen, unter denen in protonierenden organischen Medien die Δ^2 -Cyclohexenone 3 ($n=1,2$) aus den Verbindungen vom Strukturtyp 1 in guten Ausbeuten abgeleitet werden. Der Strukturtyp 3 ist bekanntlich für den Aufbau von gewissen Naturstoffen sehr wertvoll.



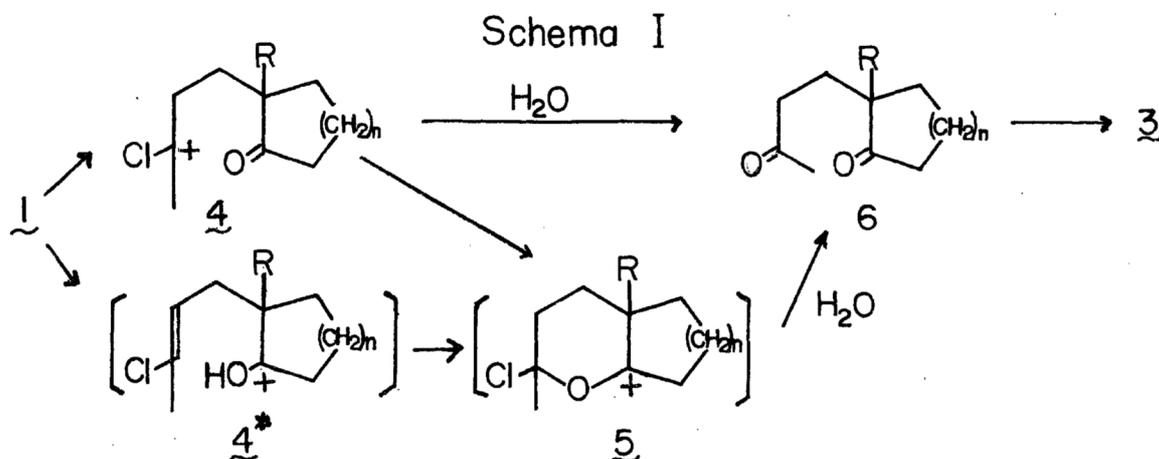
R = Alkoxy-carbonyl od. Alkyl $n=1$ od. 2

Erhitzt man zum Beispiel eine Lösung von 100 mg 2-Methyl-2-(3-chlor-2-butenyl)-cyclohexanon 1 ($R=\text{Me}, n=2$)^{1d)} in 9 ml Ameisensäure in Anwesenheit von 1 ml 60 % wässriger HClO_4 1.5 Std. unter Rückfluss, so gewinnt man nach der üblichen Bearbeitung (Neutralisierung mit NaHCO_3 , Extrahierung mittels AcOEt, Säulenchromatographie an SiO_2) 80 mg (98 %) NMR-spektroskopisch sowie gaschromatographisch reines Methylcyclohexanon 3 ($R=\text{Me}, n=2$)^{1d)}. Der Erfolg dieser Reaktion hängt stark vom Lösungsmittel ab; in Tabelle I ist der Einfluss von Lösungsmitteln sowie von der zugesetzten Säure zusammengestellt. Sehr interessant ist die Tatsache, dass dieser Ringschluss nur in Lösungsmitteln wie HCO_2H , AcOH und CH_3NO_2 , die schwächer basisch als Olefine ($\text{p}K_b \sim 18$) sind, stattfindet. Vermutlich würde in solcher Lösungsmitteln die Protonierung an der C=C Doppelbindung weitgehend begünstigt als in der stärker basischen, alkoholischen bzw. ätherischen

Tabelle I. Lösungsmittel-Effekt in Cyclisierung 1 → 3 (R=Me, n=2)^{a)}

Nr.	Lösungsmitteln	pK _b ^{b)}	Säuren	Rückflussdauer	Ausbeuten ^{c)}
1	AcOH	20.2	HClO ₄ ^{d)}	2 Std.	98 %
2	AcOH		H ₂ SO ₄ ^{d)}	4	90
3	HCO ₂ H		HClO ₄	1.5	98
4	HCO ₂ H		HBr ^{e)}	1	90
5	CH ₃ NO ₂	25	HClO ₄	1	55 ^{g)}
6	Cl ₂ CHCO ₂ H		HClO ₄	0.75 ^{f)}	75
7	EtOH	~16	HClO ₄	8	0 ^{h)}
8	Dioxan	~17.8	HClO ₄	3	0 ^{h)}
9	AcOH ⁱ⁾		p-TsOH ^{j)}	3	~0 ^{h)}
10	HCO ₂ H ^{k)}		p-TsOH	2.5	77

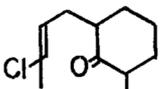
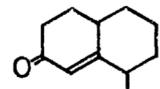
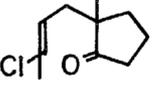
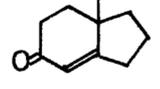
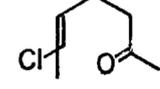
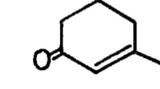
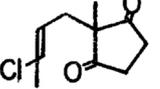
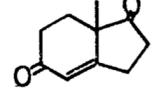
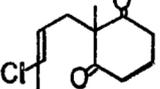
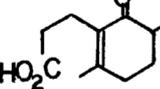
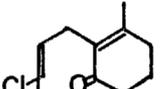
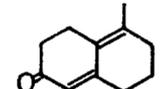
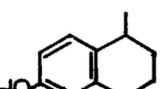
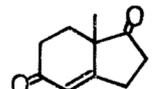
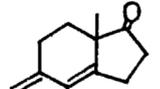
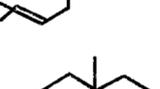
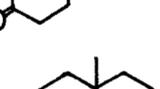
a) In Versuchen 1-8 gleicht das Verhältnis von Lösungsmittel-Säure-Substrat demjenige von oben beschriebenem Beispiel. b) pK_b-Werte des Gleichgewicht, Lösungsmittel + H⁺ ⇌ Lösungsmittel-H⁺, J.B.Hendrickson, D.J.Cram und G.S.Hammond, "Organic Chemistry" 3rd Ed., McGraw-Hill Book Company, New York (1970), S.304. c) Ausbeuten der gaschromatographisch rein isolierten Produkte. d) 60 % wässrige Lösung. e) 47 % wässrige Lösung. f) bei 130°C. g) Als Nebenprodukte wurde eine harzartige Substanz erhalten. h) Das Ausgangsmaterial wurde fast quantitativ zurückerhalten. i) Eisessig(99-100%). j) Monohydrat, (Lösungsmittel:Säure=9:1, Gew/Gew). k) 90 % wässrige Säure.



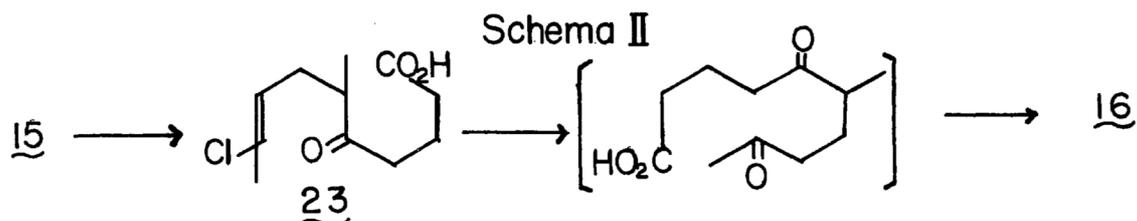
Lösungsmitteln. Das intermediäre Ion 4 (Schema-1) würde dann über das Keton von Typ 6 zum Endprodukt umgewandelt. Obwohl die Möglichkeit von primärer Protonierung an der Carbonylgruppe (pK_b ~ 20.8) des 1 nicht versagt wird, erscheint dieser Verlauf (1 → 4* → 6) auf Grund von den später beschriebenen Befunden weniger wahrscheinlich. Dass die Reaktion das Vorliegen von Wasser erfordert (Versuche 9, 10) ist verständlich, wenn man die intermediäre Bildung von 1,5-Diketon 6 annimmt.

In Tabelle II wurden andere Reaktionsbeispiele gezeigt. Unter der neuen Cyclisierungsbedingung ergaben die chlor-butenylierten gesättigten Ketone 2^{1d)}, 9^{3,9)} und 11^{3,9)} die entsprechenden α, β -un gesättigten Ketone 8^{1d)}, 10⁴⁾ und 12^{1b)} in

Tabelle II

Substrate	Produkte	Media	Rückflussdauer	Ausbeuten.
<u>7</u> 	<u>8</u> 	HClO ₄ -HCO ₂ H	1 Std.	70 %
<u>9</u> 	<u>10</u> 	HClO ₄ -HCO ₂ H	1	50
<u>11</u> 	<u>12</u> 	HClO ₄ -HCO ₂ H	1	70
<u>13</u> 	<u>14</u> 	HBr - HCO ₂ H	2.5	40
<u>15</u> 	<u>16</u> 	HClO ₄ -HCO ₂ H	2.5	50
<u>17</u> 	<u>18</u> 	HClO ₄ -HCO ₂ H	1.5	70
	<u>19</u> 	HBr - AcOH	3.5	45
<u>20</u> 	<u>21</u> 	HBr - HCO ₂ H	1	50
<u>22</u> 	<u>3</u> 	HClO ₄ -HCO ₂ H	4.5	35

70, 50 bzw. 70 % Ausbeuten. Während das Cyclopentandion-Derivat 13^{3,9)} das Hydroindandion 14⁵⁾ in 40 % Ausbeute liefert, ergab das Cyclohexan-Derivat 15⁶⁾ nicht das erwartete Wieland-Miescher Keton,⁷⁾ sondern die acyclische Chlor-carbonsäure 23^{8,9)} die sich beim weiteren Kochen zur ungesättigten Ketocarbonsäure 16^{8,9)} cyclisieren lässt (Schema-II). Im Gegensatz zu früheren Reaktionsbedingungen (konz. H₂SO₄), unter denen die α, β -ungesättigten Ketone 17^{1b)} und 20¹⁰⁾ die bloss hydrolysierten 1,5-Diketone¹¹⁾ lieferten, führten die neuen Bedingungen 17 und 20 zu den cyclischen $\alpha, \beta : \gamma, \delta$ -ungesättigten Ketonen 18^{1b)} bzw. 21¹⁰⁾ über. Unter drastischen Bedingungen wurde aus 17 ein Phenol 19⁹⁾ erhalten. Besonders merkwürdig erscheint der Fall von Bis-chlor-olefin 22⁹⁾ in welchem keine Carbonylgruppe vorliegt und daher keine Beteiligung von Carbonylgruppe im Hydrolysisierungsschritt zu erwarten ist. Dass 22 dennoch das cyclisierte Produkt



$\underline{3}$ ($R=Me, n=2$) in mässiger Ausbeute liefert, weist darauf hin, dass auch bei den allen oben erwähnten chlor-butenylierten Ketonen die intermediäre Bildung von $\underline{4}^*$ als auch die Beteiligung von der Nachbargruppe ($\underline{1} \rightarrow \underline{5} \rightarrow \underline{3}$) nicht so wichtig sein könnte. Alle bisher erwähnten Befunde zusammengenommen, würde der grobe Verlauf der neuen Cyclisierungsreaktion arbeitshypothetisch als $\underline{1} \rightarrow \underline{4} \rightarrow$ (direkt oder über $\underline{5}$) $\underline{6} \rightarrow \underline{3}$ (Schema-I) aufgezeichnet.

Literaturen und Anmerkungen

- 1) a) V.Prelog, P.Barman und M.Zimmermann, *Helv.Chim.Acta*, 32, 1284 (1949); V.Prelog und M.Zimmermann, *ibid.*, 32, 2360 (1949).
 b) S.Julia, *Bull.Soc.Chim.Fr.*, 21, 780 (1954).
 c) W.G.Lauben und J.W.McFarland, *J.Amer.Chem.Soc.*, 82, 4245 (1960).
 d) J.A.Marshall und D.J.Schaeffer, *J.Org.Chem.*, 30, 3642 (1965).
- 2) O.Wichterle, *Collect.Czech.Chem.Comm.*, 12, 93 (1947); O.Wichterle und M.Hudlicky, *ibid.*, 12, 101, 129 (1947); O.Wichterle, J.Procházka und J.Hofman, *ibid.*, 13, 300 (1948).
- 3) Bereitet durch Alkylierung mittels 1,3-Dichlor-buten-2(cis:trans=3:7) nach dem üblichen Verfahren.
- 4) R.Robinson, E.C.Feu und F.J.McQuillin, *J.Chem.Soc.*, 53 (1937).
- 5) C.B.C.Boyce und J.S.Whitehurst, *J.Chem.Soc.*, 2022 (1959).
- 6) I.N.Nazarov, S.N.Anachenko und I.V.Torogov, *Zh.Obshch.Khim.*, 26, 819 (1956); *Chem.Abstr.*, 50, 13843h (1956).
- 7) F.Wieland und K.Miescher, *Helv.Chim.Acta*, 33, 2215 (1950).
- 8) Als flüssiges Methyl Ester isoliert.
- 9) Die Struktur wurde MS-, IR-, sowie NMR-spektroskopisch bestätigt.
- 10) O.I.Fedrova, G.S.Grienko und V.I.Maskimov, *Zh.Org.Khim.*, 4, 611, 614, 1219 (1968); *Chem.Abstr.*, 62, 3061, 96945k (1968).
- 11) a) L.Velluz, G.Nominé und J.Mathieu, *Angew. Chem.*, 72, 725 (1960).
 b) S.Danishefsky, L.S.Grawley, D.M.Solomon und P.Heggs, *J.Amer.Chem.Soc.*, 93, 2356 (1971).

(Eingegangen am 28.Juni,1973)