Neue Synthesewege zu chlorsubstituierten Tropon-Derivaten

Günther Seitz,* Robert van Gemmern

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Philipps-Universität, Marbacher Weg 6, D-3550 Marburg/Lahn, West Germany

New Syntheses of Chloro-Substituted Derivatives of Tropone

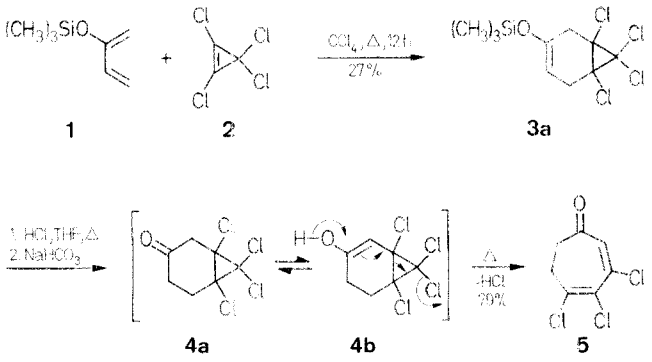
The Diels-Alder reaction of donor-substituted 1,3-dienes with tetrachlorocyclopropene leads to novel bicyclo[4.1.0]heptenes, which on acidic hydrolysis and oxidation yield a new series of chloro-substituted derivatives of tropone by way of elimination of hydrogen chloride concerted with an electrocyclic opening of the three membered ring.

Wir haben die Diels-Alder-Reaktion von Tetrachlorcyclopropen (**2**)[1] an elektronenreiche 1,3-Diene dazu genutzt, neue Tropon-Derivate zu synthetisieren. Grundlage des Reaktionsprinzips ist eine sich der [4 + 2]-Cycloaddition anschließende, durch Eliminierung von Chlorwasserstoff ausgelöste elektrocyclische Cyclopropan-Allyl-Valenzisomerisierung, deren Synthesepotential zur Herstellung substituierter Tropone bzw. Tropolone bisher kaum genutzt wurde.[2]

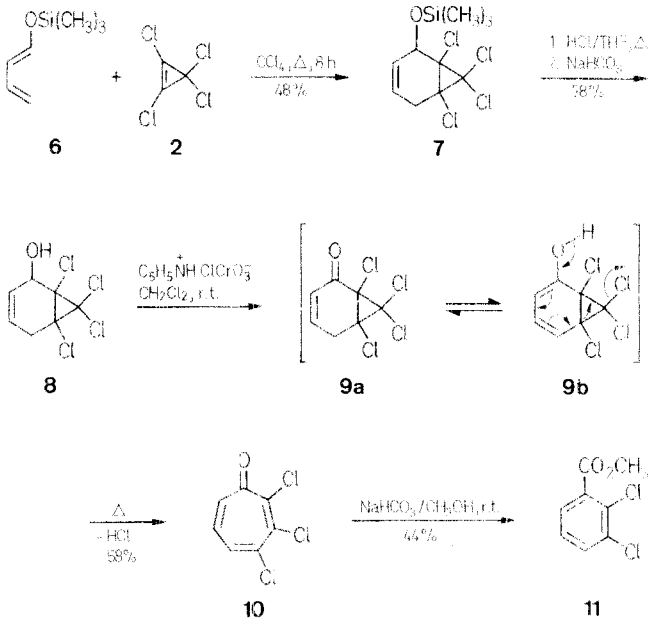
Als Edukte benutzten wir trimethylsilyloxy-substituierte 1,3-Diene[3] (**1, 6** und **12**), die *via* Diels-Alder-Reaktion mit **2** in mittleren Ausbeuten die Bicyclo[4.1.0]heptene **3a, 7** und **3b** liefern.[4] Die säurekatalysierte Hydrolyse von **3a** führt zum

Heruntergeladen von: University of Illinois at Chicago. Urheberrechtlich geschützt.

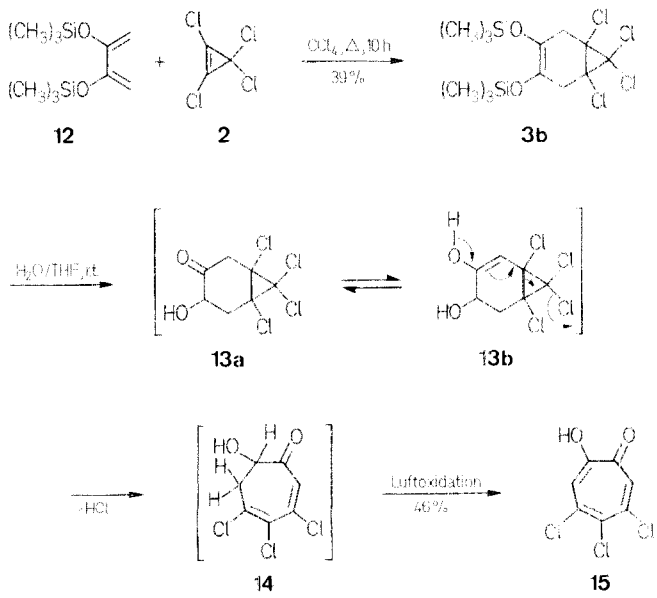
instabilen Keto-Enol **4a** ⇌ **4b**, das beim Erhitzen im Zuge einer Eliminierung von Chlorwasserstoff unter gleichzeitiger Öffnung des Dreirings zum chlorsubstituierten Dihydrotropon **5** umlagert (Schema **A**).



Schema **A**



Schema **B**



Schema **C**

Bei entsprechender Behandlung des Diels-Alder-Addukts **7** mit 1 N Salzsäure in Tetrahydrofuran entsteht der bicyclische Alkohol **8**, der nicht ohne weiteres Valenzisomerisierung eingeht. Dazu ist die Oxidation zum bicyclischen Keto-Enol **9a** ⇌ **9b** erforderlich, was mit Pyridiniumchlorochromat in guten Ausbeuten gelingt.[5] Das Gemisch **9a** ⇌ **9b**, in dem **9a** dominiert, ist instabil, läßt sich aber spektroskopisch charakterisieren.[6] Beim Erhitzen erfolgt, wie schon bei **4a** ⇌ **4b** beobachtet, quantitative Umlagerung zum bisher unbekannten 2,3,4-Trichlortropon **(10)**. Erwähnenswert ist, daß beim Behandeln von **9a** ⇌ **9b** mit Natriumhydrogencarbonat in Methanol nicht **10**, sondern 2,3-Dichlorbenzoesäuremethylester **11** als einzig isolierbares Reaktionsprodukt entsteht[6] (Schema **B**). Hydrolysiert man **3b**, so lassen sich Zwischenstufen wie **13a** ⇌ **13b** oder **14** nicht rein darstellen. **13b** eliminiert spontan Chlorwasserstoff und wandelt sich beim Aufbewahren in Gegenwart von Luftsauerstoff vermutlich über das α-Hydroxyketon **14** in das 4,5,6-Trichlortropolon **(15)** um (Schema **C**).

Geräte und Methoden: Elektronenspektren: Beckmann Acta MVI Spectrophotometer. Elementaranalysen: CH-Analyzer nach Dr. Salzer der Fa. Labormatic/Wösthoff und CHN-Autoanalyzer 185 der Fa. Hewlett-Packard (nur für N-Analysen). Die Schwefel- und Halogenbestimmungen erfolgten nach der Schöninger-Methode. Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät nach Dr. Tottoli der Glasapparatefabrik W. Büchi ermittelt; ihre Angabe erfolgt unkorrigiert. Infrarotspektren: Spektrophotometer 257 und 398 der Fa. Perkin-Elmer. Massenspektren und Hochauflösungen: Massenspektrometer 7070 von Vacuum Generators; Ionisierung erfolgte durch Elektronenstoß (70 eV) oder chemisch mit Ammoniak. NMR-Spektren: Varian T 60 (60 MHz, 37°C, ^{1}H), Varian XL 100 (25°C, ^{13}C), Jeol JNM-FX-100 und JNM-GX-400 (100 bzw. 400 MHz, 25°C, ^{1}H und ^{13}C). Die Verschiebungswerte gegenüber TMS oder den verwendeten deuterierten Lösungsmitteln als innerem Standard beziehen sich auf die δ-Skala.

1,6,7,7-Tetrachlor-3-trimethylsilyloxy-*cis*-bicyclo[4.1.0]hept-3-en (3a):
2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien[7] (**1**; 1.42 g, 10 mmol) und Tetrachlorcyclopropen[8] (**2**; 1.78 g, 10 mmol) werden in trockenem CCl_4 (5 mL) 12 h unter Argon zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibt eine braune Flüssigkeit, die im Kugelrohr bei 75°C/0.5 Torr fraktioniert wird. Es destilliert eine blaßgelbe Flüssigkeit, die bei der zweiten Destillation zu einem farblosen Feststoff erstarrt, der sich an der Luft wieder verflüssigt. Wegen der extremen Hydrolyseempfindlichkeit muß das Produkt unter Argon bei 0 bis +5°C aufbewahrt werden. Ausbeute: 0.86 g (27%); Sdp. 70–75°C/0.5 Torr.

$C_{10}H_{14}Cl_4OSi$ (320.1) ber. C 37.52 H 4.41
gef. 37.24 4.24

MS (70 eV): *m/z* = 283 (M^+ -Cl, 13.6%); 73 (100%).

IR (KBr): ν = 2955, 2900, 2840, 1725, 1688, 1438, 1408, 1359, 1289, 1254, 1225, 1195, 1145, 1120, 1065, 1025, 957, 942, 886, 862, 848, 792, 766, 754, 702, 640, 625, 588, 530, 505, 490, 408 cm^{-1}.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 4.58 (m, 1H, H-4); 3.08 (mc, 2H, CH_2); 2.85 (mc, 2H, CH_2); 0.18 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

3,4,5-Trichlorcyclohepta-2,4-dien-1-on (5):
1,6,7,7-Tetrachlor-3-trimethylsilyloxy-*cis*-bicyclo[4.1.0]hept-3-en (**3a**; 3.20 g, 10 mmol) und 1 N HCl (1.5 mL) in THF (30 mL) werden 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig unter Zugabe von festem $NaHCO_3$ neutralisiert, filtriert und die Lösung getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels verbleibt eine bräunliche Flüssigkeit, die durch adsorptive Filtration SC gereinigt wird (Säule 20 cm, Durchmesser 2 cm, Kieselgel 70–230 mesh ASTM, CCl_4). Nach Einengen des Eluats verbleibt eine blaßgelbe Flüssigkeit, in der mittels DC neben **5** ein weiteres, nicht identifiziertes Reaktionsprodukt nachweisbar ist. Durch Kugelrohrdestillation (120°C/0.6 Torr) erhält man analysenreines **5** als hellgelbe Flüssigkeit. Ausbeute 1.66 g (79%); Sdp. 120°C/0.6 Torr.

$C_7H_5Cl_3O$ (211.5) ber. C 39.76 H 2.38 Cl 50.29
gef. 39.79 2.54 50.26

MS (70 eV): *m/z* = 210 (M^+, 65.9%); 147 (100%).

Heruntergeladen von: University of Illinois at Chicago. Urheberrechtlich geschützt.

IR (NaCl): ν = 3050, 2950, 2860, 1708, 1682 (C=O), 1587, 1553, 1444, 1412, 1338, 1312, 1257, 1210, 1150, 1022, 1008, 980, 903, 887, 862, 825 cm^{-1}.

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 6.17 (s, 1H, H-2); 3.03 (mc, 2H, CH_2); 2.55 (mc, 2H, CH_2).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 195.0, 148.2, 131.2, 129.5, 125.5, 36.9, 32.3.

1,6,7,7-Tetrachlor-2-trimethylsilyloxy-*cis*-bicyclo[4.1.0]hept-3-en (7):
1-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien[9] (**6**; 1.42 g, 10 mmol) und Tetrachlorcyclopropen (**2**; 1.78 g, 10 mmol) werden in trockenem CCl_4 (5 mL) 8 h unter Argon zum Sieden erhitzt. Das nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Öl wird anschließend zweimal im Kugelrohr bei 110–130°C/0.6 Torr destilliert. Das in Form einer klaren Flüssigkeit übergehende Produkt kristallisiert bei der zweiten Destillation in der Vorlage zu einem farblosen, analysenreinen Feststoff. Ausbeute: 1.55 g (48%); Schmp. 69°C.

$C_{10}H_{14}Cl_4OSi$	ber.	C 37.52	H 4.41	Cl 44.30
(320.1)	gef.	37.50	4.37	44.01

MS (70 eV): m/z = 285 (M^+-Cl, 3.3%); 73 (100%).

IR (KBr): ν = 3042, 2950, 2900, 2858, 1675, 1428, 1390, 1340, 1320, 1300, 1265, 1255, 1235, 1190, 1140, 1083, 1003, 976, 960, 928, 892, 870, 855, 800, 768, 758, 700, 650, 617, 591, 575, 499, 422 cm^{-1}.

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 5.60 (mc, 2H, H-3, H-4); 4.42 (mc, 1H, CH); 3.05 (mc, 2H, CH_2); 0.22 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 127.3, 124.5, 67.5, 65.4, 56.4, 32.8, 33.3, 0.31.

1,6,7,7-Tetrachlor-*cis*-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-2-ol (8):
1,6,7,7-Tetrachlor-2-trimethylsilyloxy-*cis*-bicyclo[4.1.0]hept-3-en (**7**; 1.60 g, 5 mmol) und 1 N HCl (1.5 mL) in THF (30 mL) werden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird unter Rühren mit festem $NaHCO_3$ vorsichtig neutralisiert, filtriert und getrocknet ($MgSO_4$). Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein Feststoff, der nach Umkristallisation aus Et_2O/Hexan (1:1) in Form eines flockigen, weißen Kristallpulvers anfällt. Ausbeute: 0.965 g (78%); 98°C (Et_2O/Hexan).

$C_7H_6Cl_4O$	ber.	C 33.91	H 2.44	Cl 57.20
(247.9)	gef.	33.96	2.62	57.21

MS (70 eV): m/z = 211 (M^+, 6.8%), 111 (100%).

IR (KBr): ν = 3385(OH), 3320, 3040, 2910, 2890, 1676, 1670, 1418, 1383, 1348, 1335, 1302, 1234, 1196, 1182, 1132, 1127, 1075, 1058, 1033, 1000, 982, 972, 953, 939, 917, 868, 853, 730, 668, 655, 643, 585, 575, 503, 492, 453, 440, 419, 408 cm^{-1}.

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 6.07–5.53 (m, 2H, H-3, H-4); 4.52 (mc, 1H, CHOH); 3.15 (mc, 2H, CH_2); 2.78 (mc, 1H, OH).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 126.1, 125.7, 67.0, 64.5, 57.3, 52.4, 33.4.

2,3,4-Trichlortropon (2,3,4-Trichlorcyclohepta-2,4,6-trien-1-on) (10):
Zu einer Suspension von Pyridiniumchlorochromat (3.4 g, 15.8 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird unter Rühren eine Lösung des bicyclischen Alkohols **8** (2.5 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) gefügt und 6.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Et_2O (2 × 200 mL) versetzt und die organische Phase vom teerartigen Rückstand abgetrennt. Die vereinigten Etherphasen werden über Nacht zum Absetzen von Schwebestoffen stehen gelassen. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein instabiler Feststoff, der HCl abspaltet (Nachweis mit Indikatorpapier). Zur Vervollständigung der HCl-Abspaltung wird im Kugelrohr bei 120°C/0.2 Torr destilliert. Die übergehende Flüssigkeit kristallisiert in der Vorlage zu einem blaßgelben analysenreinen Feststoff. Ausbeute: 1.21 g (58%); Schmp. 88°C.

$C_7H_3Cl_3O$	ber.	C 40.14	H 1.44	Cl 50.78
(209.5)	gef.	39.97	1.74	50.54

MS (70 eV): m/z = 208 (M^+, 18.9%), 180 (M^+-CO, 100%).

IR (KBr): ν = 3080, 3060, 3035, 3010, 1615 (C=O), 1592, 1578, 1538, 1443, 1412, 1353, 1295, 1221, 1105, 1060, 1031, 970, 912, 818, 808, 690, 682, 675, 668, 660, 638, 628, 550, 540, 518, 450 cm^{-1}.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} = 257 nm (lg ε = 3.66).

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 7.53–6.98 (m, 3H, Vinyl-H, H-5, H-6, H-7).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 177.7, 146.9, 142.5, 138.8, 135.6, 131.8, 131.3.

2,3-Dichlorbenzoesäuremethylester (11)[10]:
Vorschrift analog **10**. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene instabile Feststoff wird nicht der Destillation unterworfen, sondern in MeOH (50 mL) gelöst. Der Lösung wird $NaHCO_3$ (2 g) zugesetzt, nach 10 h Rühren wird filtriert und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene braune Öl durch adsorptive Filtration an Kieselgel gereinigt (Säulenlänge 20 cm, Durchmesser 2 cm, Kieselgel, 70–230 mesh, ASTM, Et_2O). Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene ölige Rückstand wird durch Kugelrohrdestillation (100°C, 8 Torr) gereinigt. Ausbeute: 0.9 g (44%); gelbe Flüssigkeit; Sdp. 100°C/0.8 Torr.

$C_8H_6Cl_2O_2$	ber.	C 46.86	H 2.95	Cl 34.58
(205.0)	gef.	46.60	3.11	34.81

MS (70 eV): m/z = 204 (M^+, 27.6%), 73 (100%).

IR (NaCl): ν = 3070, 2995, 2945, 2840, 1940, 1888, 1730, 1580, 1558, 1448, 1430, 1412, 1295, 1280, 1255, 1205, 1258, 1145, 1095, 1052, 975, 918, 878, 850, 810, 760, 750, 722 cm^{-1}.

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 7.84–7.15 (m, $3H_{arom}$); 3.93 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 165.0, 134.3, 132.9, 132.5, 131.4, 128.9, 127.0, 52.5.

1,6,7,7-Tetrachlor-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-*cis*-bicyclo[4.1.0]hept-3-en (3b):
2,3-Bis(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien[11] (**12**; 2.30 g, 10 mmol) und Tetrachlorcyclopropen (**2**; 1.78 g, 10 mmol) werden in trockenem CCl_4 (5 mL) 10 h unter Argon zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein dunkelbraunes Öl, das zweimal im Kugelrohr bei 130°C/1 Torr destilliert wird. Das blaßgelbe, klare Destillat erstarrt beim Abkühlen zu einem Feststoff, der analysenrein anfällt. Ausbeute: 1.60 g (39%); Schmp. 65°C.

$C_{13}H_{22}Cl_4O_2Si_2$	ber.	C 38.24	H 5.43	Cl 34.73
(408.3)	gef.	38.19	5.19	35.03

MS (70 eV): m/z = 406 (M^+, 2.55%); 73 (100%).

IR (KBr): ν = 2960, 2908, 1712, 1434, 1352, 1310, 1268, 1258, 1238, 1221, 1160, 999, 949, 901, 870, 854, 769, 758, 730, 643, 620, 569, 540, 486 cm^{-1}.

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 3.06 (s, 4H, CH_2); 0.20 (s, 18H, $Si(CH_3)_3$).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 128.0, 69.0, 52.5, 37.4, 0.89.

4,5,6-Trichlortropolon (4,5,6-Trichlor-2-hydroxy-cyclohepta-2,4,6-trien-1-on) (15):
Eine Lösung von 1,6,7,7-Tetrachlor-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-cis-bicyclo[4.1.0]hept-3-en (**3b**; 2.04 g, 5 mmol) in THF (30 mL) wird mit H_2O (3 mL) versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trocknen der Lösung (Na_2SO_4) und Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein instabiler Feststoff, der HCl abspaltet (Nachweis mit Indikatorpapier). Zur Vervollständigung der HCl-Abspaltung wird das Rohprodukt zwei Wochen an der Luft stehen gelassen, anschließend der Rückstand mit Petrolether/CH_2Cl_2 (1:4) extrahiert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende Feststoff wird abschließend aus Aceton umkristallisiert, wobei das Produkt in Form blaßgelber Kristallnadeln anfällt. Ausbeute: 0.52 g (46%); Schmp. 149–150°C.

$C_7H_3Cl_3O_2$	ber.	C 37.29	H 1.34	Cl 47.17
(225.5)	gef.	37.49	1.69	46.76

MS (70 eV): m/z = 224 (M^+, 71.1%); 196 (100%).

IR (KBr): ν = 3500–3000, 2945, 2915, 2845, 1768, 1723, 1602 (C=O), 1525, 1458, 1438, 1418, 1346, 1312, 1271, 1261, 1125, 1100, 1078, 1032, 975, 937, 898, 888, 860, 821, 792, 772, 715, 684, 585, 570 cm^{-1}.

UV (CH_2Cl_2): λ_{max} (lg ε) = 256 (3.52), 338 (2.81), 374 (2.72), 391 nm (2.64).

^1H-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 8.00 (bs, 1H, OH); 7.62 (s, 2H, H-3, H-7).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$/TMS): δ = 167.1, 144.4, 132.3, 123.6.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir vielmals für finanzielle Förderung, der Bayer AG, der BASF AG und der Hoechst AG für großzügige Chemikalienspenden.

Received: 13 March 1987; revised: 7 May 1987

Heruntergeladen von: University of Illinois at Chicago. Urheberrechtlich geschützt.

(1) Law, D.C.F., Tobey, S.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2376.
Williamson, K.L., Littsu, Y.F., Hall, F.H., Swager, S., Coulter, M.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6717.
Jefford, C.W., Acar, M., Delay, A., Mareda, J., Burger, U. *Tetrahdron Lett.* **1979**, 1913.
(2) Zusammenfassungen:
Lloyd, D. *Non-Benzenoid Conjugated Carbocyclic Compounds*, Elsevier, Amsterdam, 1984.
Pietra, F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 132.
Pietra, F. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 293 und dort zitierte Literatur.
s. auch: Banwell, M.G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 847.
Banwell, M.G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4543.
(3) House, H.O., Czuba, L.J., Gall, M., Olmstead, H.D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324.
Brownbridge, P. *Synthesis* **1983**, 1 und 85.
Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 400.
(4) Die Ausbeuten wurden nicht optimiert. Ausbeuteverluste sind einerseits durch lange Reaktionszeiten, nicht vollständige Umsetzung und teilweise Zersetzung von Edukten und Produkten während der Herstellung bedingt; dies macht andererseits mindestens zweifache Kugelrohrdestillation erforderlich, was zwangsläufig ebenfalls zu Ausbeuteeinbußen führt.
(5) Corey, E.J., Williams, J.W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *31*, 2647.
(6) Zum Mechanismus der Umlagerung **10** → **11** s. Lit.[5] sowie van Gemmern, R. *Dissertation*, Philipps-Universität Marburg, 1986.
(7) Jung, M.E., McCombs, C.A. *Org. Synth.* **1978**, *58*, 163.
(8) Tobey, S.W., West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2478.
Tobey, S.W., West, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2481.
Sepiol, J., Soulen, R.L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3791.
Glück, C., Poignée, V., Schwager, H. *Synthesis* **1987**, 260.
(9) Fleming, J.J., Goldhill, J., Patersen, J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *34*, 3205.
(10) Brox, D. *Monatsber. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin* **1964**, *6*, 661.
(11) Murai, S., Ryu, J., Katayama, K., Kendo, K., Sonoda, N. *Chem. Lett.* **1977**, 1219.

Heruntergeladen von: University of Illinois at Chicago. Urheberrechtlich geschützt.