

Tabelle 1. Produkte (5), (6) und (7) aus dem Dianion (2) und Elektrophilen. Sämtliche IR- und ^1H -NMR-spektroskopischen Daten sind mit den angegebenen Strukturen vereinbar. Die *cis*- und *trans*-Kopplungen in (5) bzw. (6) wurden durch Entkopplungsmessungen bestimmt. Alle Verbindungen ergaben innerhalb von 0.3 % korrekte Elementaranalysen. (7f), (7g), (7i) und (7j) fallen als Gemische zweier Diastereomere an (laut ^{13}C -NMR-Analyse).

mit (2) umgesetztes Elektrophil	Nr.	E	Produkte (5) und (6)			J_{cis} (5) oder J_{trans} (6) [Hz]	Nr.	R	Produkt (7)		
			Ausb. [%]	Physik. Daten	R'				Ausb. [%] [a]	Physik. Daten $n_D^{22}/$ F_p [$^\circ\text{C}$]	
H ₂ O	(5a)	H	78	$n_D^{21} = 1.5392$	8						
D ₂ O	(5b)	D	76	$n_D^{21} = 1.5410$	7.5						
CH ₃ I	(5c)	CH ₃	60–72	$n_D^{22} = 1.5362$	8						
<i>n</i> -C ₄ H ₉ Cl	(5d)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	59	$n_D^{21.5} = 1.5288$	8						
Isobutylen- oxid	(5e)	(CH ₃) ₂ C(OH)CH ₂	32	$n_D^{22} = 1.5350$	8		(7e)			71	1.5196
Propanal	(5f)	CH ₃ CH ₂ CH(OH)	20–35	$F_p = 36\text{--}37^\circ\text{C}$	8.5	(7f)	H	C ₂ H ₅	68	1.5206	
2-Methyl- propanal	(5g)	(CH ₃) ₂ CH—CH(OH)	35	$n_D^{20.5} = 1.5312$	8	(7g)	H	(CH ₃) ₂ CH	72	1.5168	
Cyclo- hexanon	(5h)	(CH ₂) ₅ C(OH)	25	$F_p = 54\text{--}55^\circ\text{C}$	9	(7h)	—(CH ₂) ₅ —		85	1.5342	
Benzaldehyd	(6i)	C ₆ H ₅ CH(OH)	38–53	$F_p = 93\text{--}95^\circ\text{C}$	16.5	(7i)	H	C ₆ H ₅	94	49–53	
Allylaceto- phenon	(6j)	CH ₂ =CH—(CH ₂) ₂ —C(C ₆ H ₅)(OH)	48	$F_p = 64^\circ\text{C}$	16.0	(7j)	CH ₂ =CH—(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	65	1.5573	
Benzo- phenon	(6k)	(C ₆ H ₅) ₂ C(OH)	40–65	$F_p = 111\text{--}112^\circ\text{C}$	16.0	(7k)	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	86	84–85	

[a] Bezug auf (5) oder (6).

mit Halogeniden und Epoxid sowie α -Hydroxyalkylierung mit aliphatischem Aldehyd und Keton ergab ausschließlich *cis*-Verbindungen (5)^[4], während die Umsetzung von (2) mit aromatischen Carbonyl-Derivaten (Benzaldehyd, Allylacetophenon, Benzophenon) nur *trans*-Addukte (6) lieferte (siehe Tabelle 1, NMR-Kopplungskonstanten). Wir beobachteten in keinem Fall Mischungen von Konfigurationsisomeren (5)/(6); Strukturisomere, die aus dem Angriff des Elektrophils an einem anderen Atom von (2) als C-5 resultierten, wurden bei den chromatographischen Produktanalysen ebenfalls nicht entdeckt. Neben (5) oder (6) identifizierten wir bei den meisten Ansätzen das Dimer (6j) (5 bis 10 %) des Ausgangsketons (3) und ein Gemisch (15 bis 45 %) von 1-Phenyl-2-, -3- und -4-penten-1-onen, also von (3) und seinen Isomeren.

Behandelt man die Addukte von (2) an Aldehyde und Ketone oder Isobutylenoxid in 0.1 M Lösung (THF : CH₃OH (1:1)/6h/Raumtemp.) mit 1 Äquivalent Natriummethanolat und arbeitet mit wäßriger Säure auf, so erhält man die Tetrahydrofurane oder -pyranen (7) in hohen Ausbeuten (siehe Tabelle 1). Die Doppelbindung rückt bei diesem Prozeß offensichtlich in Konjugation zur Carbonylgruppe, worauf sich die HO-Gruppe intramolekular addiert.

Verbindung (2) ist das erste Carbonyl-Derivat, welches von Elektrophilen an C-5 angegriffen wird. Bisher gibt es nur E⁵-Bausteine, deren Carbonylgruppe geschützt ist^[5] oder deren Verwendung auf Thio-Claisen-Umlagerungen beruht^[6].

Eingegangen am 25. Januar 1977
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht [Z 656]

CAS-Registry-Nummern:

(1): 4734-99-0 / (2): 61812-39-3 / (3): 3240-29-7 / (4): 61752-44-1 / (5a): 61752-45-2 / (5b): 61752-46-3 / (5c): 61752-47-4 / (5d): 61752-48-5 / (5e): 61752-49-6 / (5f): 61752-50-9 / (5g): 61752-51-0 / (5h): 61787-97-1 / (6i): 61752-52-1 / (6j): 61752-53-2 / (6k): 61752-54-3 / (7e): 10599-29-8 / *cis*-(7f): 61752-55-4 / *trans*-(7f): 61752-56-5 / *cis*-(7g): 61752-57-6 / *trans*-(7g): 61752-58-7 / (7h): 61752-59-8 / *cis*-(7i): 61752-60-1 / *trans*-(7i): 61752-61-2 / *cis*-(7j): 61752-62-3 / *trans*-(7j): 61752-63-4 / (7k): 61752-64-5 / H₂O: 7732-18-5 / D₂O: 7789-20-0 / CH₃I: 74-88-4 / *n*-C₄H₉: 542-69-8 / Isobutylenoxid: 558-30-5 / Propanal: 123-38-6 / 2-Methylpropanal: 78-84-2 / Cyclohexanon: 108-94-1 / Benzaldehyd: 100-52-7 / Benzophenon: 119-61-9 / Kaliumhydrid: 7693-26-7 / sec-Butyllithium: 598-30-1 / Z-1-Phenyl-2-penten-1-on: 61752-65-6 / E-1-Phenyl-2-penten-1-on: 61752-66-7.

[1] Beispiele: G. Köbrich, W. E. Breckhoff, W. Drischel, Justus Liebigs Ann. Chem. 704, 51 (1967); E. J. Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 94, 4395

(1972); Tetrahedron Lett. 1973, 1611; B. Ganem, ibid. 1974, 4467; F. Kido, T. Fujishita, K. Tsutsumi, A. Yoshikoshi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 337.

[2] D. Seebach, N. Meyer, Angew. Chem. 88, 484 (1976); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 438 (1976); K. H. Geiß, D. Seebach, B. Seuring, Chem. Ber. 110 (1977), im Druck; und in diesen Arbeiten zit. Lit.

[3] Hydrolyse an dieser Stelle liefert das Ausgangsketon (3) mit unverschobener Doppelbindung zurück.

[4] Vgl. hierzu das Dilithium-Derivat von 1,3,5-Hexatrien: R. B. Bates et al., J. Am. Chem. Soc. 96, 5640 (1974); 97, 6271 (1975); J. Org. Chem. 41, 1620 (1976).

[5] I. Fleming, W. E. Long, Synth. Commun. 5, 177 (1975).

[6] H. Yamamoto et al., J. Am. Chem. Soc. 95, 2693, 4446, 5803 (1973).

4-Hydroxy-2-cyclopenten-1-one aus Ketonen und 3-Nitropropionylchlorid. Eine einfache Methode zum Aufbau von Fünfringen^[**]

Von Dieter Seebach, Marvin S. Hoekstra und Gerd Protschuk^[*]

Wir haben kürzlich über eine Cyclisierung berichtet^[1], bei der aus Carbonylverbindungen (1) über die 6-Nitro-1,3-dicarbonylverbindungen (2) hoch funktionalisierte und substituierte Sechsringe (3) in diastereomeren-reiner Form entstehen. Entsprechende 5-Nitrodiketone (4) sollten zu Fünfringen (5) cyclisieren. Wir beschreiben hier einen Zugang zu Derivaten (4) und erste Beispiele für deren Überführung in Produkte (5), (6) oder (7), die in Abhängigkeit von der Struktur der Vorläufer und von den Reaktionsbedingungen entstehen.

Bei langsamer Zugabe von gekühlten, aminfreien Lösungen der Li-Enolate der Ketone (1) zu einer zwischen –80 und –100°C gerührten THF-Lösung einer äquimolaren Menge β -Nitropropionylchlorid^[2] erhält man mit 65 bis 90 % Ausb. die Diketone (4)^[3] (Tabelle 1, oben). Zur Cyclisierung verwendeten wir zunächst die für die Reaktion (2) → (3) ausgearbeiteten Bedingungen^[1] (Variante A): Eingießen des Dilithiumsalzes (4'), gelöst in THF, in ein großes Volumen Wasser und langsame Neutralisation mit Essigsäure. Inzwischen fanden

[*] Prof. Dr. D. Seebach [+], Dr. M. S. Hoekstra, G. Protschuk
Institut für Organische Chemie der Universität
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Gießen

[+] Neue Anschrift: Laboratorium für Organische Chemie der ETH
Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt Se 158/11) und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung dieser Arbeit.

wir eine vereinfachte Versuchsführung (Variante B), nach der wir eine THF-Lösung des Nitroketon (4) in eine Pufferlösung (pH=8.5) geben. Dabei entstehen nach kurzen Reaktionszeiten die Hydroxycyclopentenone (6), die sich nach

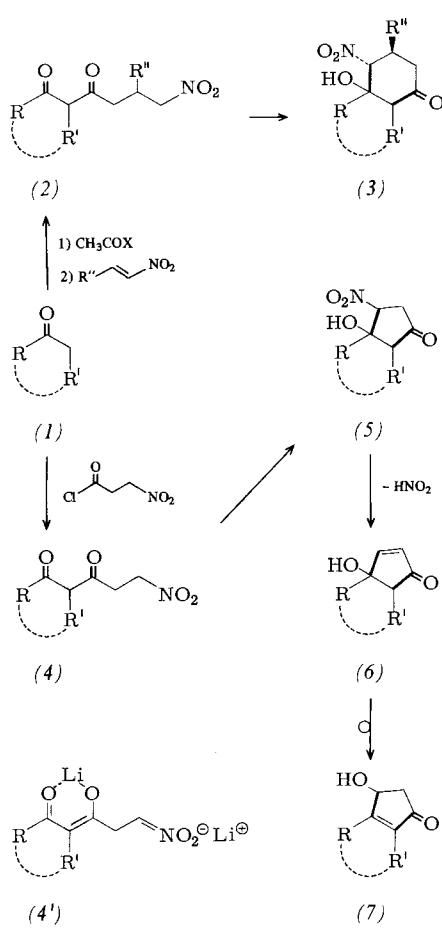


Tabelle 1. Ausbeuten und Daten der Nitroketonen (4) und der Fünfring-Derivate (5) bis (7).

Produkt [Reaktionsvariante]	Ausb. [%]	Physikalische oder spektroskopische Daten
(4a), R=C ₂ H ₅ , R'=CH ₃	80	Kp=180°C/3 Torr [b]
(4b), R=R'=-(CH ₂) ₄ -	65	Fp=47-48°C
(4c), R=R'=-(CH ₂) ₅ -	73	Fp=70-73°C
(4d), R=R'=-(CH ₂) ₆ -	69	Fp=53-54°C
(4e), R=R'=-(CH ₂) ₁₀ -	75	Fp=119°C
(4a) → (7a) [Var. B, 15 h]	35	¹ H-NMR: α-Hydroxy-CH, δ=4.9 ppm (m)
(4b) → (6b) [Var. A]	42	¹ H-NMR: Vinyl-H, δ=6.10 und 7.52 ppm
(4b) → (7b) [Var. B, 12.5 h]	31	¹ H-NMR: OH, δ=4.4 (br. s), α-Hydroxy-CH, 4.8 ppm (m)
(4c) → (6c) [Var. A]	67	Fp=68.8-70.2°C [c]
(4c) → (6c) [Var. B, 2.3 h] [d]	88	Fp=68-70°C
(4c) → (7c) [Var. B, 18 h] [d]	60	Kp=180°C/8 Torr [b]
(4d) → (6d) [Var. A]	16	Kp=160°C/0.01 Torr [b]
(4e) → (5e) [Var. A]	38	Fp=155-156°C

[a] Bisher wurde nur die Acylierung zu (4c) und dessen Cyclisierung optimiert.

[b] Badtemperatur bei Kurzwegdestillation.

[c] Zu ca. 90 % anfallendes chromatographisch abgetrenntes Diastereomer.

[d] Siehe Arbeitsvorschrift.

längerer Zeit vollständig in die Isomeren (7) umlagern^[4]. Nur in einem Fall konnten wir das – vermutlich jedoch stets durchlaufene – Nitrocyclopentanon (5) isolieren (siehe Tabelle 1). Von den Derivaten (5) und (6) bildet sich jeweils ein Diastereomer bevorzugt, die Zuordnungen stehen jedoch noch aus.

Die IR-, ¹H- und ¹³C-NMR- und MS-Spektren, sowie die Elementaranalysen der neuen Verbindungen (4) bis (7) sind im Einklang mit den angegebenen Strukturen. So folgt aus den „gekoppelten“ ¹³C-NMR-Signalen der Carbonyl-C-Ato-

me von (7) (Aufspaltung durch zwei geminale H-Atome) die β-Hydroxyketon-Struktur dieser Umlagerungsprodukte. Wie die im Formelbild (7) durch fetten Druck hervorgehobenen neu entstandenen Bindungen zeigen, stellt das β-Nitropropionylchlorid letztlich den Synthesebaustein (HO)⁺CH—CH₂—CO dar. Keine andere der vielen bekannten Methoden zum Aufbau fünfgliedriger Ringe nach dem Schema C₃ + C₂ liefert Derivate mit dem Funktionalitätsmuster wie die hier beschriebene Folge von zwei einfach durchführbaren Schritten. Der Cyclisierungsschritt bedarf weiterer Optimierung. Synthesen von Jasmonoiden, Rethrolonoiden, Prostanoiden und anderen fünfringhaltigen Naturstoffen werden zur Zeit untersucht.

Arbeitsvorschrift

3a-Hydroxy-4,5,6,7,8,8a-hexahydroazulen-1(3aH)-on (6c) und 3-Hydroxy-3,4,5,6,7,8-hexahydroazulen-1(2H)-on (7c) aus 2-(3-Nitropropionyl)-1-cycloheptanon (4c): Eine Mischung aus 2.13 g (4c), 3.1 ml Diisopropylamin, 80 ml THF, 13 ml n-Hexan und 200 ml Salzsäure-Borat-Pufferlösung (pH=8) wird bei Raumtemperatur 2.3 h heftig gerührt und dann mit 10proz. wäßriger Essigsäure angesäuert. Man extrahiert dreimal mit CH₂Cl₂, wäscht die organischen Phasen mit 2.5proz. NaHCO₃ und H₂O, trocknet über Na₂SO₄ und erhält nach Abziehen des Lösungsmittels 1.69 g Rohprodukt, aus dem durch Chromatographie (SiO₂, Ether/CCl₄ 4:1) 1.46 g (6c) (88 %) vom Fp=68 bis 70°C (aus CHCl₃/C₆H₁₄) erhalten werden. Nach 18 h Reaktionszeit unter sonst gleichen Bedingungen (einschließlich Aufarbeitung und Reinigung) isoliert man 0.99 g (60 %) (7c) als Öl vom Kp=180°C (Badtemperatur)/8 Torr.

Eingegangen am 9. März 1977 [Z 694]

CAS-Registry-Nummern:

(1a): 107-87-9 / (1b): 108-94-1 / (1c): 502-42-1 / (1d): 502-49-8 / (1e): 830-13-7 / (4a): 62250-63-9 / (4b): 62250-64-0 / (4c): 62250-65-1 / (4d): 62250-66-2 / (4e): 62250-67-3 / (5e): 62250-68-4 / (6b): 62250-69-5 / (6c): 62250-70-8 / (6d): 62250-71-9 / (7a): 62250-72-0 / (7b): 62250-73-1 / (7c): 62250-74-2 / β-Nitropropionylchlorid: 51834-15-2.

[1] D. Seebach, V. Ehrig, Angew. Chem. 86, 446 (1974); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 400 (1974); Chem. Ber. 108, 1961 (1975).

[2] Aus käuflicher (Aldrich) β-Nitropropionsäure und Thionylchlorid in Gegenwart einer Spur DMF; 75 % Ausb.; Kp=78°C/4 Torr [G. Barger, F. Tutin, Biochem. J. 12, 405 (1918)].

[3] Zur Durchführung dieser allgemein anwendbaren 1:1-Reaktion von Enolaten mit Säurechloriden siehe: A. K. Beck, M. S. Hoekstra, D. Seebach, Tetrahedron Lett. 1977, 1187.

[4] Vgl. G. Stork, C. Kowalski, G. Garcia, J. Am. Chem. Soc. 97, 3258 (1975); T. Shono, Y. Matsumura, H. Hamaguchi, K. Nakamura, Chem. Lett. 1976, 1249; G. Piancatelli, A. Scettri, Synthesis 1977, 116.