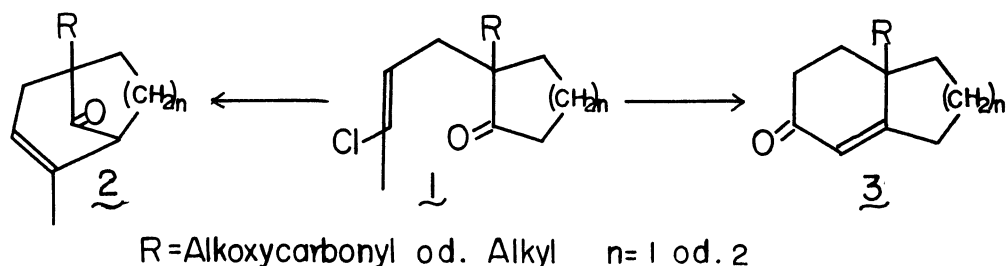


MODIFIZIERTE WICHTERLE REAKTION.
EIN NEUER WEG ZUR SYNTHESE VON Δ^2 -CYCLOHEXENONEN

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.

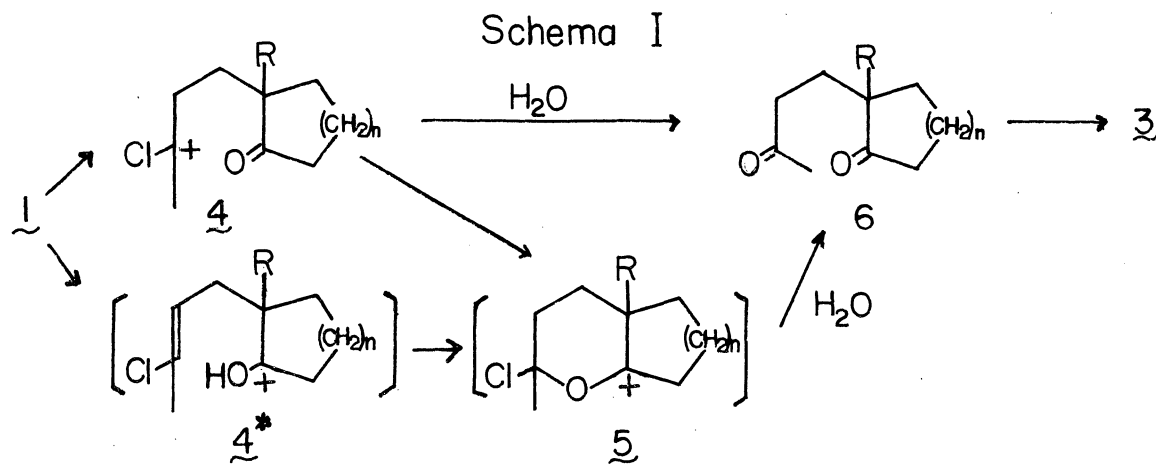


Erhitzt man zum Beispiel eine Lösung von 100 mg 2-Methyl-2-(3-chlor-2-butenyl)-cyclohexanon 1 ($\text{R}=\text{Me}, n=2$)^{1d)} in 9 ml Ameisensäure in Anwesenheit von 1 ml 60 % wässriger HClO_4 1.5 Std. unter Rückfluss, so gewinnt man nach der üblichen Bearbeitung (Neutralisierung mit NaHCO_3 , Extrahierung mittels AcOEt , Säulenchromatographie an SiO_2) 80 mg (98 %) NMR-spektroskopisch sowie gaschromatographisch reines Methylcyclononon 3 ($\text{R}=\text{Me}, n=2$)^{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 ($\text{pK}_b \sim 18$) sind, stattfindet. Vermutlich würde in solcher Lösungsmitteln die Protonierung an der $\text{C}=\text{C}$ 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 ¹⁾		p-TsOH ^{j)}	3	~0 ^{h)}
10	HCO ₂ H ^{k)}		p-TsOH	2.5	77

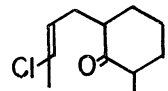
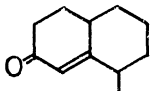
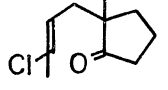
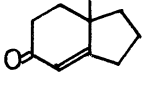
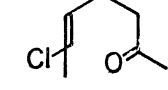
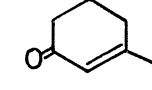
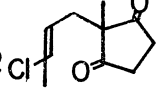
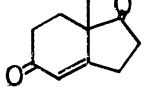
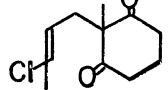
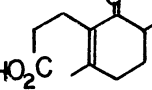
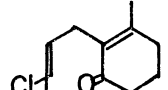
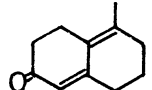
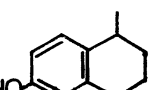
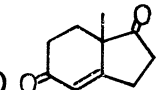
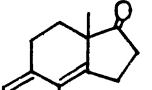
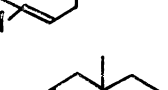
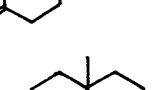
a) In Versuchen 1-8 gleicht das Verhältnis von Lösungsmittel-Säure-Substrat demjenige von oben beschriebenem Beispiel. b) pK_b-Werte des Gleichgewicht, Lösungsmittel + H⁺ ⇌ Lösungsmittel-H⁺, J.B.Hendrickson, D.J.Cram und G.S.Hammond, "Organic Chemistry" 3rd Ed., McGraw-Hill Book Company, New York (1970), 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-ungesättigten 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

