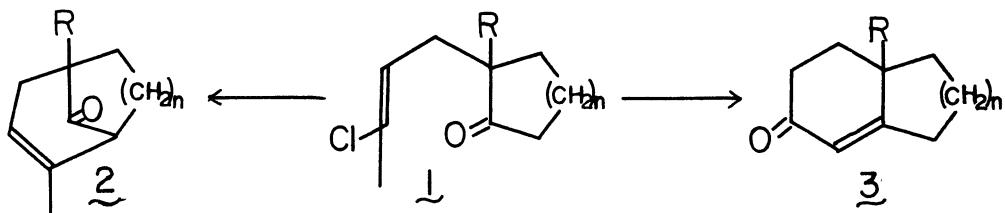


MODIFIZIERTE WICHTERLE REAKTION.
EIN NEUER WEG ZUR SYNTHESE VON Δ^2 -CYCLOHEXENONEN

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=Alkoxykarbonyl od. Alkyl n=1 od. 2

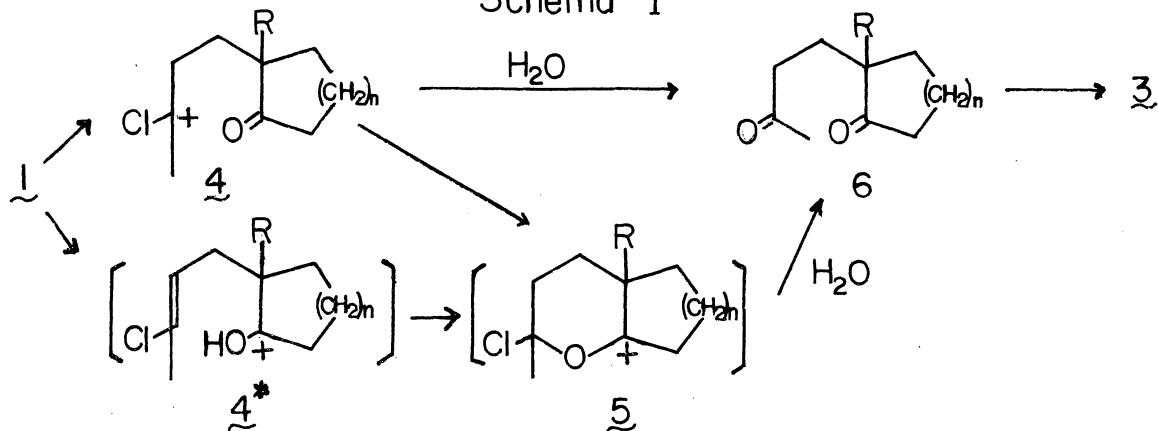
Erhitzt man zum Beispiel eine Lösung von 100 mg 2-Methyl-2-(3-chlor-2-butenyl)-cyclohexanon 1 ($R=\text{Me}, n=2$)^{1d)} in 9 ml Ameisensäure in Anwesenheit von 1 ml 60 % wässriger HClO_4 1.5 Std. unter Rückfluss, so gewinnt man nach der üblichen Bearbeitung (Neutralisierung mit NaHCO_3 , Extrahierung mittels AcOEt , Säulen-chromatographie an SiO_2) 80 mg (98 %) NMR-spektroskopisch sowie gaschromatographisch reines Methyloctalon 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 ($pK_b \sim 18$) 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 \rightarrow 2 (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 ^{e)}	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⁺ \rightleftharpoons 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 zurück erhalten. i) Eisessig(99-100%). j) monohydrat, (Lösungsmittel:Säure=9:1, Gew/Gew). k) 90 % wässrige Säure.

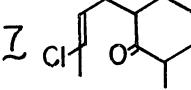
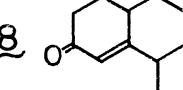
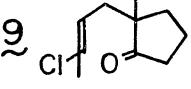
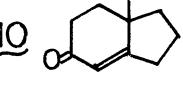
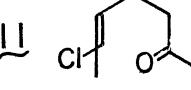
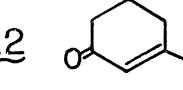
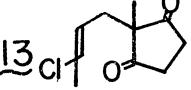
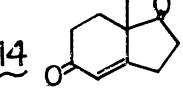
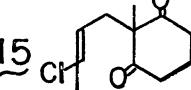
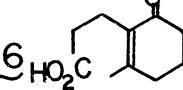
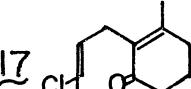
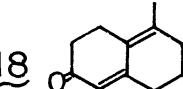
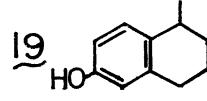
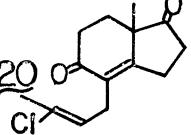
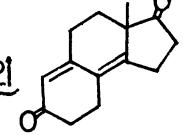
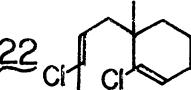
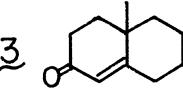
Schema I



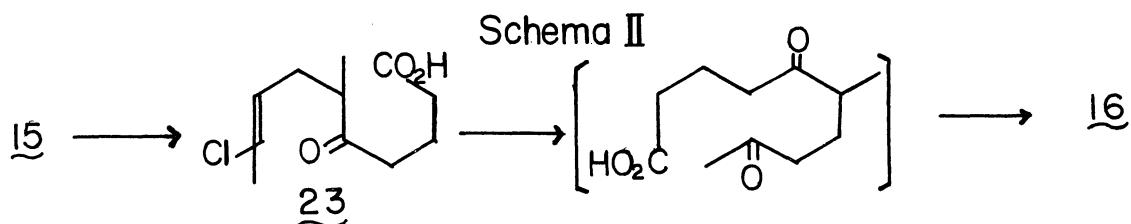
Lösungsmitteln. Das intermediäre Ion 4 (Schema-I) würde dann über das Keton von Typ 6 zum Endprodukt umgewandelt. Obwohl die Möglichkeit von primärer Protonierung an der Carbonylgruppe (pK_b~20.8) des 1 nicht versagt wird, erscheint dieser Verlauf (1 \rightarrow 4 \rightarrow 6) auf Grund von den später 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)}, 2^{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
		$\text{HClO}_4-\text{HCO}_2\text{H}$	1 Std.	70 %
		$\text{HClO}_4-\text{HCO}_2\text{H}$	1	50
		$\text{HClO}_4-\text{HCO}_2\text{H}$	1	70
		$\text{HBr} - \text{HCO}_2\text{H}$	2.5	40
		$\text{HClO}_4-\text{HCO}_2\text{H}$	2.5	50
		$\text{HClO}_4-\text{HCO}_2\text{H}$	1.5	70
		$\text{HBr} - \text{AcOH}$	3.5	45
		$\text{HBr} - \text{HCO}_2\text{H}$	1	50
		$\text{HClO}_4-\text{HCO}_2\text{H}$	4.5	35

70, 50 bzw. 70 % Ausbeuten. während das Cyclopentandion-Derivat  das Hydro-indandion  in 40 % Ausbeute liefert, ergab das Cyclohexan-Derivat  nicht das erwartete Wieland-Miescher Keton⁷⁾, sondern die acyclische Chlor-carbonsäure  die sich beim weiteren Kochen zur ungesättigten Ketocarbonsäure  cyclisieren lässt (Schema-II). Im Gegensatz zu früheren Reaktionsbedingungen (konz. H_2SO_4), unter denen die α, β -ungesättigten Ketone  und  die bloss hydrolysierten 1,5-Diketone¹¹⁾ lieferten, führten die neuen Bedingungen  und \alpha, \beta : \gamma, \delta-ungesättigten Ketonen  bzw.  über. Unter drastischen Bedingungen wurde aus



3 ($\text{R}=\text{Me}, n=2$) in mässiger Ausbeute liefert, weist darauf hin, dass auch bei den allen oben erwähnten chlor-butenylierten Ketonen die intermediäre Bildung von 4* als auch die Beteiligung von der Nachbargruppe (1 → 2 → 3) nicht so wichtig sein könnte. Alle bisher erwähnten Befunde zusammengekommen, würde der grobe Verlauf der neuen Cyclisierungsreaktion arbeitshypothetisch als 1 → 4 → (direkt oder über 5) 6 → 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.Commun.*, 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-but-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.*, 69, 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)