

Erzeugung von Cyclopropanon-Oxallyl-Zwischenstufen aus α -Mesyloxyketonen: [4 + 3]-Cycloadditionen an Furan und Cyclopentadien

Baldur Föhlisch* und Iris Herrscher¹⁾

Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 10. Juni 1985

Die Methansulfonate der α -Hydroxyketone **9a–d** reagieren mit Furan in 2,2,2-Trifluoroethanol/Triethylamin zu den 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen **8a–d**, welche aus Cyclopropanon-Oxallyl-Zwischenstufen durch eine [4 + 3]-Cycloaddition entstehen. Verglichen mit den strukturgleichen α -Chloroketonen werden kürzere Reaktionszeiten erreicht. In Lithiumperchlorat/Diethylether/Triethylamin läßt sich aus 2-Oxobutyl-methansulfonat (**10d**) und Furan auch das (*endo* + *exo*)-2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**8d α** + **β**) in befriedigender Ausbeute darstellen. Mit Cyclopentadien liefern die Methansulfonate **10d** und **10c** 2-Methyl- bzw. 2,2-Dimethylbicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**15d**, **15c**).

Generation of Cyclopropanone-Oxyallyl Intermediates from α -Mesyloxyketones: [4 + 3] Cycloadditions to Furan and Cyclopentadiene

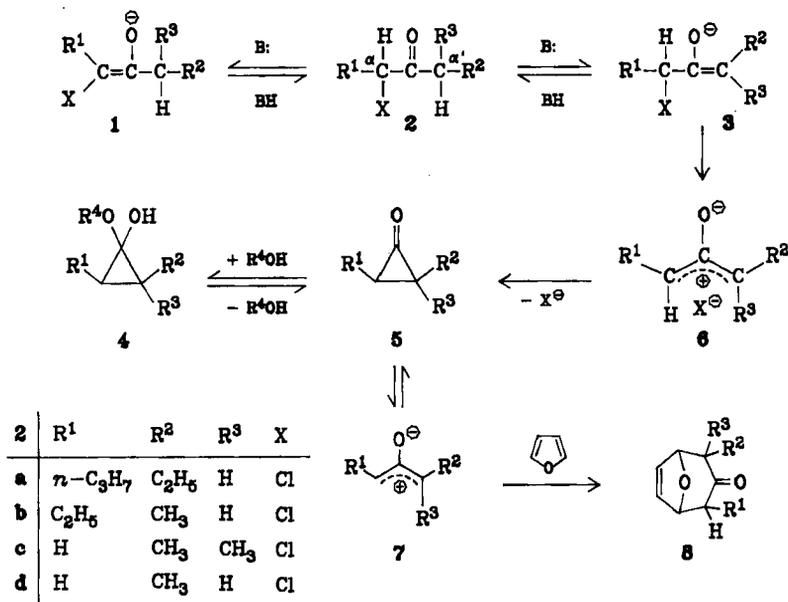
The methanesulfonates of the α -hydroxyketones **9a–d** react with furan in 2,2,2-trifluoroethanol/triethylamine to provide the 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones **8a–d** which arise from cyclopropanone-oxyallyl intermediates by a [4 + 3] cycloaddition. Compared with the α -chloroketones of the same structure, shorter reaction times were reached. In lithium perchlorate/diethyl ether/triethylamine, the (*endo* + *exo*)-2-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (**8d α** + **β**) can also be prepared in satisfactory yield starting from 2-oxobutyl methanesulfonate (**10d**) and furan. With cyclopentadiene, the methanesulfonates **10d** and **10c** form 2-methyl- and 2,2-dimethylbicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (**15d**, **15c**), respectively.

Verschiedene α -Halogenketone, wie z.B. 2-Chlor-3-pentanon reagieren mit Natriummethoxid in Methanol zu Cyclopropanon-halbacetalen, die sich mit Furan zu 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onen (**8**) umsetzen (Schema 1)²⁾.

Abhängig von den Substituenten am α -Halogenketon-Grundgerüst können jedoch Konkurrenzreaktionen ablaufen, welche die Ausbeute an Cycloaddukt **8** mindern. Sie kann gesteigert werden, wenn man die α -Halogenketone in schwach nucleophilen Reaktionsmedien hoher Ionisierungskraft (Trifluorethanol³⁾, Lithiumperchlorat/Diethylether⁴⁾) mit Basen in Gegenwart von 1,3-Dienen umsetzt. Selbst dann läßt sich aus 1-Chlor-2-butanon (**2d**) das erwartete Cycloaddukt **8d** nur mit ca. 5% Ausbeute gewinnen, und mit *sec*-Alkyl- α -halogenketonen sind die Reaktionszeiten etwas lang⁴⁾.

Abgesehen von dem konkurrierenden Angriff von Nucleophilen (Solvens, Enolat-Ionen **1** und **3**) am Carbonyl- oder Halogen-substituierten Kohlenstoffatom der Edukte sind zwei Gleichgewichte (**1** \rightleftharpoons **2** und **2** \rightleftharpoons **3**, Schema 1) zu berücksichtigen:

Schema 1



Die Deprotonierung eines α -Halogenketons erfolgt am halogensubstituierten α -Kohlenstoffatom rascher als am α' -Kohlenstoffatom. Das im Gleichgewicht gebildete Enolat 1 kann mit dem Edukt 2 unter Aldoladdition oder Alkylierung zu unerwünschten Produkten weiterreagieren.

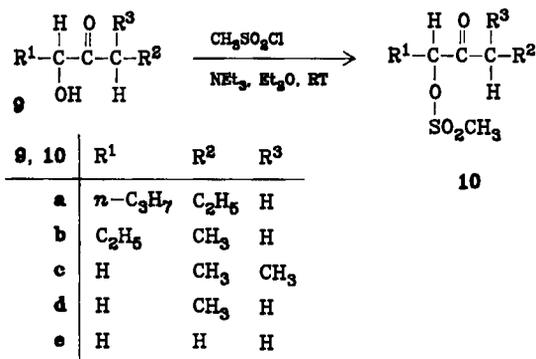
Nur die langsamere Deprotonierung am α' -Kohlenstoffatom führt zum Enolat 3, mit dem Halogenatom in Allylstellung, welches nach nucleofugem Abgang über das Ionenpaar 6 den Cyclopropanonring 5 bildet.

Für die Bildung der reaktiven Zwischenstufe 5 und damit des Cycloadduktes 8 sollte es günstig sein, wenn die Schritte $2 \rightarrow 3$ und $3 \rightarrow 6 \rightarrow 5$ möglichst rasch und der Schritt $2 \rightarrow 1$ möglichst langsam ablaufen. Medien hoher Ionisierungskraft sollten die Reaktion $3 \rightarrow 5$ beschleunigen. Eine weitere Möglichkeit, dies zu erreichen, bestünde in der Wahl einer besseren Abgangsgruppe, wie Sulfonat. Der Abgangsgruppeneffekt wird vermutlich dann besonders groß sein, wenn – wie in Schema 1 postuliert – die Weiterreaktion des allylischen Enolats 3 hohen S_N1-Charakter hat⁵⁾. Ein weiterer Vorteil, Ketone mit Sulfonat-Abgangsgruppen anstelle von α -Halogenketonen zu verwenden, ergibt sich, wenn man die Schwierigkeiten bedenkt, die bei der regiochemisch gezielten Synthese von α -Chlor- und α -Bromketonen auftreten können⁶⁾. Hingegen können α -Hydroxyketone unter anderem durch C–C-Verknüpfung aufgebaut werden^{7–16)}, so daß nur noch die OH-Gruppe durch einen Sulfonsäurerest aktiviert werden muß.

Darstellung der 2-Oxoalkyl-methansulfonate (10)

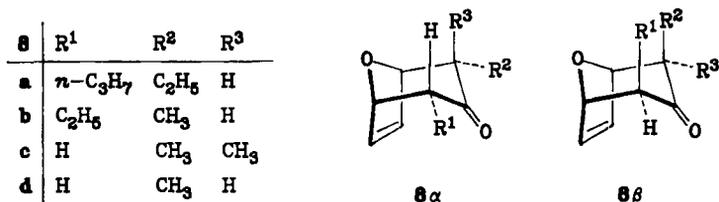
Als Abgangsgruppe wählten wir den billigen Methansulfonat-Rest (Mesylat-Rest) und setzten daher einige α -Hydroxyketone (9a–e) in etherischer Lösung nach im Prinzip bekannter Methode^{17–19)} mit Methansulfonsäurechlorid in Ge-

genwart der Hilfsbase Triethylamin um. Unter rascher Abscheidung von Triethylamin-hydrochlorid reagierten die Hydroxyketone in 30–60 min in guten Ausbeuten zu den Sulfonaten **10a–e**. Sobald die Hydroxyketone abreagiert haben, sollten die Reaktionsansätze aufgearbeitet werden. Bei der Darstellung von **10a** stellten wir nämlich fest, daß sich nach eintägigem Stehenlassen des Ansatzes bei Raumtemperatur ein erheblicher Anteil an α -Chlorketon **2a** gebildet hatte, nach 7 Tagen war **10a** kaum noch zu finden. Das zunächst ausgefallene Triethylamin-hydrochlorid löste sich während dieser Zeit auf. Offensichtlich findet durch nucleophile Substitution ein Austausch der Mesylatgruppe gegen das Chlorid des Triethylamin-hydrochlorids statt.



Reaktionen mit Furan in 2,2,2-Trifluorethanol/Triethylamin

Zum Vergleich mit den α -Halogenketonen^{3,20} ließen wir die Mesylate **10a–e** in Trifluorethanol/Furan (1:1 v/v) bei Raumtemperatur mit 2 Äquivalenten Triethylamin reagieren. Wie erwartet lieferten die Mesylate des Butyroids und Propionoids (**10a, b**) bei Raumtemperatur in 2–4stündiger Reaktionszeit und in Ausbeuten von >70% die 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one **8a** und **8b**. Im letzteren Fall zeigt sich deutlich der beschleunigende Effekt der Mesylat- gegenüber der Chlorid-Abgangsgruppe: 4-Chlor-3-hexanon (**2b**) benötigt nämlich für die Reaktion zu **8b** unter denselben Bedingungen 2 Tage²⁰. Gaschromatogramme und ¹H-NMR-Spektren zeigten, daß von den vier möglichen *endo-exo*-Stereoisomeren in beiden Fällen nur die *endo-endo*- sowie *exo-exo*-Stereoisomeren **8 α** und **8 β** im Verhältnis 93:7 gebildet wurden.

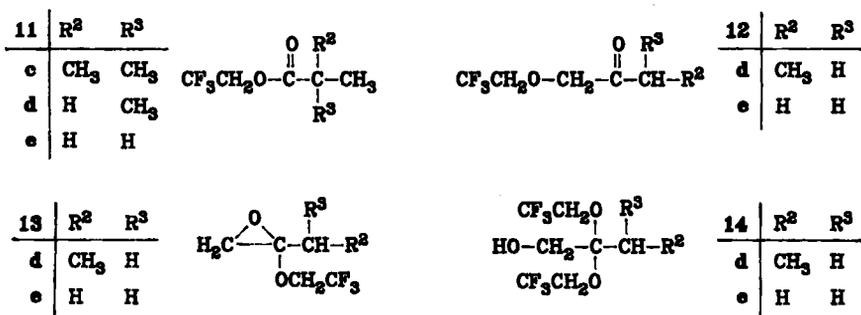


Langsamer (in 2 Tagen), aber immer noch etwa zehnmal rascher als das strukturelle Chlorid **2c**³⁾ (25 Tage), reagierte das verzweigte Mesylat **10c**; die Ausbeute an **8c** (47%) war nahezu gleich wie mit dem Chlorid **2c**.

Das Mesylat des 1-Hydroxy-2-butanons (**10d**) ergab nach 11 Tagen Reaktionszeit nur 13% an Bicyclus **8d**; das Verhältnis der beiden *endo-exo*-Stereoisomeren **8d α** und **8d β** betrug 60:40. Die beiden Isomeren wurden erstmals von *Turro* und Mitarbeitern²¹⁾ durch Cycloaddition von Furan an 2-Methylcyclopropanon im Solvens Dichlormethan hergestellt. — Das strukturell einfachste Mesylat **10e** lieferte kein 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**8e**), obwohl es nach einem Tag abreagiert hatte.

Als Nebenprodukt der Reaktion von **10c** wurde Pivalinsäure-2,2,2-trifluorethylester (**11c**) identifiziert; er muß durch Favorskii-Umlagerung über das Anion des 2,2-Dimethylcyclopropanon-trifluorethylhalbacetals (**4**, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = CF_3CH_2$) entstehen. Durch GC-MS-Analyse glaubten wir anfangs, das Halbacetal in Spuren nachgewiesen zu haben, doch ließ sich dieses Ergebnis nicht mehr reproduzieren.

Wir synthetisierten auch die 2,2,2-Trifluorethylester der Isobuttersäure (**11d**) und Propionsäure (**11e**), welche bei der analogen Favorskii-Umlagerung der Mesylate **10d** bzw. **10e** entstehen sollten. Zwar wurden im GC/CI-MS der Produkte aus **10d** zwei Komponenten mit $m/z = 171$, dem für das MH^+ -Ion von **11d** erwarteten Wert angezeigt, die von **11d** verschiedenen gaschromatographischen Retentionszeiten und CI-MS-Fragmentierungsmuster ließen jedoch keine Favorskii-Umlagerung erkennen. Bei der GC/CI-MS-Analyse der Produkte aus **10e** entdeckten wir eine Verbindung mit $m/z = 157$, welche jedoch ebenfalls nicht mit dem Ester **11e** übereinstimmte. Da wir keine Favorskii-Umlagerung beobachten konnten, halten wir es für unwahrscheinlich, daß die im GC/MS detektierten Verbindungen Cyclopropanon-halbacetale (**4**) sind, sondern vermuten dahinter α -Trifluorethoxyketone (**12d,e**), Trifluorethoxyoxirane (**13d,e**) oder α -Hydroxy-trifluorethylacetale (**14d,e**). Letztere können aus **13d,e** durch Addition von Trifluorethanol entstehen; im CI-MS-Plasma kann sich sehr leicht Trifluorethanol abspalten, wodurch der Fragmentpeak als Peak höchster Masse erscheint.



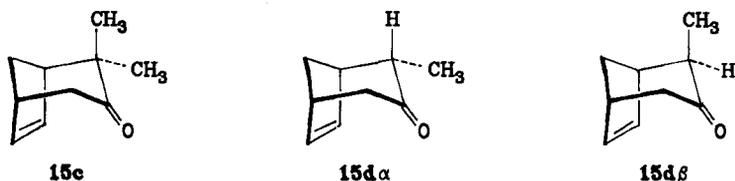
Reaktionen in Lithiumperchlorat/Diethylether/Triethylamin

Die aus **10c–e** gebildeten Produkte lassen erkennen, daß selbst im schwach nucleophilen Trifluorethanol die Solvolyse als Konkurrenzreaktion zur Cycloaddukt-Bildung in Erscheinung treten kann, was die Ausbeuten an den Bicyclen **8** herabsetzt.

Lösungen von Lithiumperchlorat in Diethylether besitzen ebenfalls die Eigenschaft, Ionisationen und Dissoziationen zu fördern. Von *Winstein* und Mitarbeitern im Jahre 1959 entdeckt, wurde der Effekt in den siebziger Jahren durch *Pocker* et al. an verschiedenen Substraten, u. a. 1-Phenylallylchlorid, studiert und auf die starken Coulomb-Felder von Lithiumperchlorat-Ionenpaaren und höheren Aggregaten zurückgeführt, welche mit polaren Übergangszuständen in Wechselwirkung treten („elektrostatische Katalyse“)^{22,23}. Zweifellos besitzen Lösungen von Lithiumperchlorat in Diethylether kaum nucleophilen Charakter, aber eine hohe Ionisierungskraft, was auch immer die Ursache sein mag. Solvolytische Konkurrenzreaktionen sollten in diesem Reaktionsmedium nicht auftreten.

Ohne Kenntnis der Arbeiten *Pockers* fanden wir, daß eine Reihe von α -Halogenketonen mit Furan in Lithiumperchlorat/Diethylether/Triethylamin zu den Bicyclen **8** reagiert⁴. Wiederum zeigen die Mesylate **10c** und **10d** deutlich kürzere Reaktionszeiten (ca. 30 min) als die strukturgleichen Chloride⁴. Die Ausbeute an **8c** ist dieselbe, gleichgültig ob man vom Chlorketon **2c** oder vom Mesylat **10c** ausgeht. Bemerkenswert ist jedoch die Reaktion von **10d**, die 51% **8d α + β** im Verhältnis 57:43 liefert: 1-Chlor-2-butanon (**2d**) ergab unter vergleichbaren Bedingungen nach 5 Tagen nur 5% **8d**. Das Mesylat des 1-Hydroxy-2-propanons (**10e**) verharzte bei der Umsetzung; ein Cycloaddukt (**8e**) konnte nicht nachgewiesen werden.

Als weitere Dien-Komponente wurde Cyclopentadien mit **10c** und **10d** umgesetzt. Die Mesylate reagierten nach ca. 30 min zu den erwarteten Bicyclen²¹ **15c** (52% Ausbeute) und **15d** (38% Ausbeute) ab, wobei die *endo/exo*-Isomeren **15d α** und **15d β** im Verhältnis 45:55 entstanden. Da hier das energiereichere *exo*-Isomere **15d β** überwog, erhärteten wir die Konfigurationszuordnung durch einen Äquilibrierungsversuch in Natriummethoxid/Methanol: nach vier Tagen betrug das Verhältnis von **15d α** und **15d β** 84:16.



Schlußfolgerungen

Alle untersuchten α -Mesyloxyketone reagieren zwar rascher als die analogen α -Chlorketone, eine höhere Ausbeute an Cycloaddukt wird jedoch nur beim 2-Oxobutyl-methansulfonat (**10d**) beobachtet. Offenbar bewirkt hier der Ersatz des α -Chlors gegen den Mesyloxyrest, daß bei der Reaktion mit Triethylamin der Cyclopropanon-Oxallyl-Weg (Schema 1) gegenüber Konkurrenzreaktionen begünstigt wird. Es erhebt sich die Frage, ob 2-Oxobutyl-trifluormethansulfonat ein noch günstigeres Edukt sein wird. Da unsubstituiertes Cyclopropanon keine [4 + 3]-Cycloaddition eingeht²¹, ist es nicht überraschend, daß auch aus der potentiellen Vorstufe **10e** kein Bicyclus **8e** entsteht. Außerdem ist es nicht sicher, ob

das aus **10e** gebildete Enolat **3** ($R^1 = R^2 = R^3 = H$, $X = CH_3SO_3$) überhaupt zu **6** ionisieren kann, da Substituenten, welche die positive Ladung stabilisieren könnten, fehlen. — Die Bevorzugung der *endo*-substituierten Stereoisomeren **8a α** und **8b α** steht im Einklang mit dem Modell der konzertierten [4 + 3]-Cycloaddition eines W-konfigurierten Allylium-2-olats (**7**) an Furan in einem kompakten Übergangszustand²⁴.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* gilt unser Dank für die Förderung dieser Arbeit. Den *Damen und Herren der analytischen Labors* danken wir für Gaschromatogramme, Spektren und Analysen, Herrn *Stefan Reiner* für einen präparativen Beitrag.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Varian T 60, Bruker CXP 300; ¹³C-NMR-Spektren: Bruker CXP 300 und HX 90 E; stets Tetramethylsilan als innerer Standard. IR-Spektren: Perkin-Elmer 457.

Massenspektren in EI-Technik: MAT 711 in Verbindung mit dem Datensystem SS 100 der Firma Varian. Gaschromatographie mit gepackten Glassäulen: Gerät 5710A der Firma Hewlett-Packard, Flammenionisationsdetektor, OV 101 oder OV 210 (5% auf Gaschrom Q) und Carbowax 20M (5% auf Chromosorb G), effektive Säulenlänge 2.3 m, Stickstoff als Trägergas; Strömungsgeschwindigkeit 30 ml/min.

Gaschromatographie mit Kapillarsäulen: Gerät Carlo-Erba Fractovap GI mit Flammenionisationsdetektor und elektronischem Integrator, 20-m-Quarzkapillarsäule, belegt mit SE-54.

GC/MS-Analysen: CI-Technik (Methan als Reaktandgas) mit einem nach *Blum* und *Richter*²⁵ modifizierten Finnigan-GC/MS-System, bestehend aus einem Carlo-Erba-Fractovap 2151 AC-Spezial Gaschromatograph der Firma Brechbühler AG, Urdorf/Schweiz, mit Doppelsplitter und septumfreier Direkteinspritzung nach *Grob*²⁶, direkt gekoppelt mit einem Finnigan-4023-Massenspektrometer mit Incos-Datensystem 2300. Der Reaktandgas-Druck betrug 0.2 Torr, die Temperatur der Ionenquelle 200–220 °C. Schmelzpunkte: Silikonöl-Bad, Gerät Büchi 510, unkorrigiert. Kugelrohr-Destillationen: Kugelrohrföfen-Gerät GKR-50 der Firma Büchi Laboratoriumstechnik AG., Flawil/Schweiz; die angegebenen Temperaturen bei Destillationen sind Ofentemperaturen.

Chemikalien: Methansulfonsäurechlorid wurde vor Gebrauch destilliert. Triethylamin wurde durch Kochen mit Calciumhydrid getrocknet und unmittelbar vor Gebrauch abdestilliert. Diethylether wurde durch Kochen über Natriumdraht absoluiert. Furan (Merck) wurde mit 5proz. wäßriger Kalilauge geschüttelt, bis die wäßrige Phase farblos blieb, über festem KOH getrocknet und vor Gebrauch abdestilliert. 2,2,2-Trifluorethanol (Fluka, Reinheit > 99%) wurde direkt verwendet. Hydroxyaceton (**9e**) der Firma Fluka wurde vor Gebrauch destilliert. Die α -Hydroxyketone **9a** und **9b** wurden nach *Rühlmann*¹⁰, **9c** und **9d** nach *Pfeil* und *Barth*⁸ synthetisiert.

2-Oxoalkyl-methansulfonate (10a–e); allgemeine Arbeitsvorschrift: Zu einer magnetisch gerührten Lösung von 20 mmol α -Hydroxyketon **9** und 3.04 g (30 mmol) Triethylamin in 20 ml absol. Diethylether ließ man unter Eiskühlung 2.52 g (22 mmol) Methansulfonsäurechlorid in 20 ml absol. Diethylether langsam zutropfen; es fiel ein farbloser bis leicht gelblicher Niederschlag aus. Das Gemisch wurde im Eisbad so lange gerührt, bis im GC kein Edukt **9** mehr nachzuweisen war (30–60 min). — Die zum GC entnommene Probe wurde mit Wasser geschüttelt und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und in den Gaschromatographen eingespritzt. — Der Niederschlag (Triethylamin-hydrochlorid) wurde abfiltriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat

wurde mit 100 ml Wasser geschüttelt und im Scheidetrichter getrennt; die wäßrige Phase wurde viermal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 40 ml gesätt. wäßr. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man engte im Rotationsverdampfer ein und destillierte den Rückstand im Kugelrohr.

2-Oxo-1-propylpentyl-methansulfonat (10a): Reaktionszeit 30 min; Destillation bei 90 bis 110°C/0.005 Torr; Ausb. 2.9 g (65%). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 0.8–1.2 (m, 6H, CH₃), 1.2–2.1 (m, 6H, CH₂), 2.57 (t, *J* = 7 Hz, 2H, 3-H), 3.16 (s, –OSO₂CH₃), 4.98 (t, *J* = 6 Hz, 1H, 1-H). — IR (Film): 1720 (C=O), 1360, 1180 cm⁻¹ (–SO₂O–).

C₉H₁₈O₄S (222.3) Ber. C 48.63 H 8.16 S 14.42 Gef. C 48.73 H 8.18 S 14.47

1-Ethyl-2-oxobutyl-methansulfonat (10b): Reaktionszeit 30 min; Destillation bei 60 bis 80°C/0.003 Torr; Ausb. 2.23 g (57%). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.03 und 1.09 (jeweils t mit *J* = 7 Hz, 6H, CH₃), 1.92 (m, mit dem Habitus eines quint, Linienabstand 7 Hz, 2H, diastereotope Methylen-H), 2.62 (q, *J* = 7 Hz, 2H, 3-H), 3.16 (s, 3H, –OSO₂CH₃), 4.96 (X-Teil eines ABM₃X-Spektrums mit dem Habitus eines dd, 1H, 1-H). — IR (Film): 1720 (C=O), 1360, 1180 cm⁻¹ (–SO₂O–). — MS (70 eV): *m/z* = 194 (1%, M⁺), 115 (5, M⁺ – SO₂CH₃), 79 (4, SO₂CH₃), 71 (11), 57 (100).

Eine befriedigende Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

C₇H₁₄O₄S Ber. 194.0613 Gef. 194.0612 (MS)

3-Methyl-2-oxobutyl-methansulfonat (10c): Reaktionszeit 30 min; Destillation bei 70 bis 90°C/0.005 Torr; Schmp. 34–35°C; Ausb. 2.25 g (76%). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.17 (d, *J* = 7 Hz, 6H, 4-H + 3-CH₃), 2.73 (sept, *J* = 7 Hz, 1H, 3-H), 3.22 (s, 3H, –OSO₂CH₃), 4.92 (s, 2H, 1-H). — IR (CHCl₃): 1735 (C=O), 1355, 1175 cm⁻¹ (–SO₂O–).

C₆H₁₂O₄S (180.2) Ber. C 39.99 H 6.71 S 17.79 Gef. C 40.08 H 6.66 S 17.79

2-Oxobutyl-methansulfonat (10d): Reaktionszeit 60 min; zum Extrahieren nimmt man Ethylacetat anstelle des Ethers, da **10d** schlechter löslich ist. Destillation bei 85–100°C/0.005 Torr; Schmp. 28–30°C; Ausb. 2.59 g (78%). — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (t, *J* = 7 Hz, 3H, 4-CH₃), 2.53 (q, *J* = 7 Hz, 2H, 3-H), 3.22 (s, 3H, –OSO₂CH₃), 4.83 (s, 2H, 1-H). — IR (CHCl₃): 1740 (C=O), 1355, 1175 cm⁻¹ (–SO₂O–).

C₃H₁₀O₄S (166.2) Ber. C 36.14 H 6.06 S 19.29 Gef. C 36.34 H 6.11 S 19.50

2-Oxopropyl-methansulfonat (10e): Reaktionszeit 60 min; zum Extrahieren nimmt man Ethylacetat. Destillation bei 80–120°C/0.005 Torr; Ausb. 2.1 g (69%). Lit.²⁷⁾ Sdp. 104°C/0.4 Torr. — ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ = 2.23 (s, 3H, 3-H), 3.20 (s, 3H, –OSO₂CH₃), 4.81 (s, 2H, 1-H). — IR (Film): 1735 (C=O), 1355, 1170 cm⁻¹ (–SO₂O–).

Reaktionen der Methansulfonate 10 mit Furan und Triethylamin; allgemeine Arbeitsvorschriften

Verfahren A: in 2,2,2-Trifluorethanol: Man löste 10 mmol 2-Oxoalkyl-methansulfonat **10** in 10 ml Furan, fügte 10 ml 2,2,2-Trifluorethanol und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin zu und ließ den verschlossenen Kolben bei Raumtemp. stehen. Nach beendeter Reaktion (s. u., Verfolgung durch GC) wurde das Gemisch in 100 ml Wasser oder stark verdünnte wäßrige Salzsäure gegossen und viermal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 40 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Rotationsverdampfer wurde im Kugelrohr destilliert.

Verfahren B: in Lithiumperchlorat/Diethylether: Zu einer magnetisch gerührten Lösung von 4.26 g (40 mmol) Lithiumperchlorat in 36 ml trockenem Diethylether gab man 4.05 g

(40 mmol) Triethylamin und 54 ml Furan und ließ das in 10 ml Furan/Diethylether (6:4 v/v) gelöste Methansulfonat **10** (20 mmol) zutropfen. Nach beendeter Reaktion (GC-Kontrolle) wurde das Gemisch in 200 ml stark verdünnte wäßrige Salzsäure gegossen und viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 80 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Rotationsverdampfer wurde im Kugelrohr destilliert.

(*endo-2,endo-4*)- + (*exo-2,exo-4*)-2-Ethyl-4-propyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**8a α** + **8a β**): Aus **10a** nach Verfahren A in 3.5 h Reaktionszeit; Destillation bei 80–100°C/0.005 Torr; Ausb. 1.46 g (75%), farbloses Öl. Das Kapillar-GC (50–250°C, 5°C/min) zeigte zwei Peaks mit $t_r = 21.5$ min (7%) und $t_r = 21.8$ min (93%), die den Stereoisomeren *exo-2-Ethyl-exo-4-propyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on* (**8a β**) und *endo-2-Ethyl-endo-4-propyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on* (**8a α**) zugeordnet wurden. Diese Zuordnung bestätigte sich im ¹H-NMR-Spektrum. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ – 1.10 (m, 2-CH₂CH₃ und 4-CH₂C₂H₅), 1.42 (mc, 4-CH₂C₂H₅), 1.77 (mc, 2-CH₂CH₃), 2.55–2.63 (m, 2-H), 2.63–2.71 (m, 4-H), 4.75 (s, 1-H von **8a β**), 4.77 (s, 5-H von **8a β**), 4.92 (d, $J_{4,5} = 4.5$ Hz, 1-H von **8a α**), 4.95 (d, $J_{1,2} = 4.4$ Hz, 5-H von **8a α**), 6.28 (s, 6-H und 7-H von **8a β**), 6.29 (s, 6-H und 7-H von **8a α**). – ¹³C-NMR (22.63 MHz, CDCl₃): **8a α** : $\delta = 208.16$ (C=O), 133.25 (C-7), 133.18 (C-6), 81.30 (C-1), 81.01 (C-5), 57.22 (C-4), 55.32 (C-2), 27.55 (4-CH₂CH₂CH₃), 20.71 (4-CH₂CH₂CH₃), 18.62 (2-CH₂CH₃), 14.26 (4-CH₂CH₂CH₃), 12.10 (2-CH₂CH₃). – **8a β** : $\delta = 211.50$ (C=O), 134.73 (C-7), 133.57 (C-6), 80.11 (C-1), 79.82 (C-5), 57.60 (C-4), 55.68 (C-2), 33.62 (C-?), 24.82 (C-?), 20.84 (C-?), 13.93 (4-CH₂CH₂CH₃), 12.30 (2-CH₂CH₃). – IR (Film): 3075 (=C–H), 1705 cm⁻¹ (C=O).

C₁₂H₁₈O₂ (194.3) Ber. C 74.20 H 9.33 Gef. C 74.00 H 9.47

(*endo-2,endo-4*)- + (*exo-2,exo-4*)-2-Ethyl-4-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**8b α** + **8b β**): Aus **10b** nach Verfahren A in 2 h Reaktionszeit; Destillation bei 100–110°C/11 Torr; Ausb. 1.30 g (78%), farbloses Öl. Das Kapillar-GC (50–250°C, 5°C/min) zeigte zwei Peaks bei $t_R = 12.8$ min (7%) und $t_R = 13.1$ min (93%) der Stereoisomeren **8b β** und **8b α** , was durch das ¹H-NMR-Spektrum bestätigt wurde. – ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (d, $J_{4-H,4-CH_3} = 7.0$ Hz, 4-CH₃), 0.97–1.11 (m, CH₂CH₃), 1.75–1.92 (m, CH₂CH₃), 2.55–2.66 (m, 2-H), 2.77 (dq, $J_{4,5} = 4.6$ Hz, $J_{4-H,4-CH_3} = 7.0$ Hz, 4-H), 4.63 (bs, 5-H von **8b β**), 4.78 (bs, 1-H von **8b β**), 4.84 (dd, $J_{4,5} = 4.6$ Hz, $J_{5,6} = 1.1$ Hz, 5-H von **8b α**), 4.96 (dd, $J_{1,2} = 4.5$ Hz, $J_{1,7} = 1.1$ Hz, 1-H von **8b α**), 6.26 (s mit Feinaufspaltung, 6-H und 7-H von **8b α**), 6.31 (s mit Feinaufspaltung, 6-H und 7-H von **8b β**). – IR (Film): 3080 (=C–H), 1710 cm⁻¹ (C=O).

C₁₀H₁₄O₂ (166.2) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 72.23 H 8.56

2,2-Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**8c**): Aus **10c** nach Verfahren A in 48 h Reaktionszeit; Ausb. 708 mg (47%). Nach Verfahren B in einer Reaktionszeit von 0.5 h; Ausb. 2.06 g (68%). Destillation bei 80–100°C/11 Torr. Die Verbindung wurde durch ihr ¹H-NMR- und IR-Spektrum²¹⁾ identifiziert.

Nachweis von 2,2,2-Trifluorethyl-2,2-dimethylpropanoat (**11c**) bei der Reaktion von **10c** in Trifluorethanol: Eine Lösung von 5.3 g (28.2 mmol) **10c** in 28 ml Furan wurde mit 28 ml 2,2,2-Trifluorethanol und 7.8 ml Triethylamin versetzt. Man ließ das Gemisch 5 d in einem verschlossenen Kolben bei Raumtemp. stehen, goß in 250 ml verd. wäßrige Salzsäure (120 mmol HCl) und trennte die organische Phase im Scheidetrichter ab. Die wäßrige Phase wurde fünfmal mit je 50 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 ml gesätt. wäßr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung säurefrei gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Ein Gaschromatogramm des Extraktes (Carbowax, 4 min isotherm bei 40°C, dann 40–150°C mit 8°C/min) zeigte neben den Peaks von Diethylether

und Furan Peaks bei $t_r = 1.9, 9.4$ und 19.7 min, die durch Vergleich der Retentionszeiten als **11c**, Trifluorethanol und **8c** identifiziert wurden. Der Peak von **11c** wurde durch Koinjektion mit synthetisierter Vergleichssubstanz (siehe unten) identifiziert. Das Flächenverhältnis der Peaks von **11c** und **8c** betrug ca. 1:1.9.

Zur präparativen Trennung der Komponenten destillierte man den Diethylether und den größten Teil des Trifluorethanol über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen bis 90°C Badtemp. langsam ab. Anschließend wurde das restliche Trifluorethanol und **11c** im Wasserstrahlvakuum bis 100°C Badtemp. abdestilliert, wobei man den Vorlagekolben mit Trockeneis/Aceton kühlte. Das Destillat (8.2 g) bestand laut GC und $^1\text{H-NMR}$ aus **11c** und Trifluorethanol im Verhältnis 1:12, woraus sich eine Ausbeute von 15% **11c** ergibt. — Der Ester **11c** wurde durch GC/CI-MS (siehe unten) strukturell gesichert.

Der Rückstand der Destillation wurde in ein Kugelrohr gegeben und bei einer Ofentemp. von $80\text{--}100^\circ\text{C}/11$ Torr destilliert. Ausb. 2.1 g (49%) **8c**.

(endo + exo)-2-Methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**8d α** + **8d β**): Aus **10d** nach Verfahren A in 42 h Reaktionszeit; Ausb. 183 mg (13%). Nach Verfahren B in einer Reaktionszeit von 0.5 h; Ausb. 1.42 g (51%). Destillation bei $80^\circ\text{C}/10$ Torr; farbloses Öl. Das Kapillargc ($50\text{--}250^\circ\text{C}$, $5^\circ\text{C}/\text{min}$) zeigte bei $t_r = 8.2$ min und 8.4 min die Peaks von **8d β** und **8d α** im Verhältnis 40:60 (Verfahren A) bzw. 43:57 (Verfahren B), was durch das $^1\text{H-NMR}$ und Spektrenvergleich²¹⁾ bestätigt wurde.

Eine während der Reaktion nach Verfahren A genommene Probe des Gemisches wurde mittels GC/CI-MS untersucht (20-m-SE-54-Kapillarsäule, $50\text{--}250^\circ\text{C}$, $5^\circ\text{C}/\text{min}$; CH_4 als Reaktandgas, 70 eV). Außer den Peaks für **8d α** und **8d β** wurden bei $t_r = 2.8$ min und 2.9 min die Peaks zweier Verbindungen mit $m/z = 171$ angezeigt, die sich den Solvolysenprodukten **12**–**14d** zuordnen lassen. Koinjiziertes 2,2,2-Trifluorethyl-isobutyrat (**11d**) zeigte einen separaten Peak.

Komponente mit $t_r = 2.8$ min: CI-MS (70 eV): $m/z = 171$ (10%, MH^+), 153 (27, $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 151 (6, $\text{MH}^+ - \text{HF}$), 71 (100, $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

Komponente mit $t_r = 2.9$ min: CI-MS (70 eV): $m/z = 171$ (100%, MH^+), 153 (2, $\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 151 (25, $\text{MH}^+ - \text{HF}$), 71 (95, $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$).

2,2,2-Trifluorethyl-2,2-dimethylpropanoat (**11c**): Zu 6.0 g (60 mmol) 2,2,2-Trifluorethanol ließ man unter Eiskühlung 9.6 g (80 mmol) 2,2-Dimethylpropanoylchlorid (Pivaloylchlorid) langsam zutropfen. Man ließ das Gemisch über Nacht bei Raumtemp. rühren und leitete dann Stickstoff durch das Gemisch, um den bei der Reaktion entstandenen Chlorwasserstoff zu vertreiben²⁸⁾. Das Reaktionsgemisch wurde in 100 ml Wasser gegossen und mit 20 ml Diethylether ausgeschüttelt. Die etherische Phase wurde mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Destillation in einer 20-cm-Spaltrohrkolonne erhielt man 5.5 g (50%) **11c** vom Sdp. 110°C , welches jedoch Spuren von Diethylether enthielt (GC) und daher keine befriedigende Elementaranalyse ergab²⁹⁾. — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.28$ (s, $(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2$), 4.50 (q, $J = 8$ Hz, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$). — CI-MS (70 eV): $m/z = 185$ (100%, MH^+), 165 (36, $\text{MH}^+ - \text{HF}$), 85 (11, $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$). — EI-MS (20 eV): $m/z = 184$ (2%, M^+), 85 (5, $\text{M} - \text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$), 58 (4), 57 (100, $\text{M} - \text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$), 56 (12), 41 (4).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2$ Ber. 184.0711 Gef. 184.0710 (MS)

2,2,2-Trifluorethyl-isobutyrat (**11d**): Aus 6.0 g (60 mmol) 2,2,2-Trifluorethanol und 8.52 g (80 mmol) Isobutyrylchlorid analog **11c**. Ausb. 4.34 g (43%) **11d** vom Sdp. 101°C , Spuren von Diethylether enthaltend (GC). — $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (d, $J = 7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.67 (sept, $J = 7$ Hz, >CH-), 4.47 (q, $J = 8.5$ Hz, CH_2CF_3). — IR (Film): 1750

(C=O), 1280, 1175 cm^{-1} (C–F). – CI-MS (90 eV, CH_4 als Reaktandgas): $m/z = 171$ (100%, MH^+), 151 (43, $\text{MH}^+ - \text{HF}$), 71 (32, $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$). – EI-MS (20 eV): $m/z = 170$ (44%, M^+), 150 (4, $\text{M}^+ - \text{HF}$), 71 (64), 43 (100, $\text{M}^+ - \text{COCH}_2\text{CF}_3$).

$\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$ Ber. 170.0554 Gef. 170.0555 (MS)

2,2,2-Trifluorethyl-propionat (11e): Aus 6.0 g (60 mmol) 2,2,2-Trifluorethanol und 7.4 g (80 mmol) Propionylchlorid analog **11c**. Ausb. 4.4 g (47%) **11e**, Spuren Diethylether enthaltend. Sdp. 93°C. – $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.20$ (t, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 2.46 (q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3), 4.49 (q, $J = 8$ Hz, CH_2CF_3). – IR (Film): 1760 (C=O), 1285, 1170 cm^{-1} (C–F). – EI-MS (70 eV): $m/z = 156$ (12%, M^+), 136 (7, $\text{M}^+ - \text{HF}$), 83 (25), 57 (100, $\text{C}_2\text{H}_5 - \text{C}\equiv\text{O}^+$), 29 (58, $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$).

$\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_2$ Ber. 156.0399 Gef. 156.0399 (MS)

2,2-Dimethylbicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (15c): Zu einer gerührten Lösung von 2.13 g (20 mmol) Lithiumperchlorat in 40 ml trockenem Diethylether gab man 13.2 g (200 mmol) frisch destilliertes Cyclopentadien und 4.04 g (40 mmol) Triethylamin. Man ließ eine Lösung von 3.6 g (20 mmol) Methansulfonat **10c** in 15 ml Ether zutropfen. Nach einer Reaktionszeit von 0.5 h wurde das überschüssige Cyclopentadien mit dem Ether im Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand mit 150 ml Wasser versetzt und viermal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen wurden mit 80 ml gesättigter wäßriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Rotationsverdampfer wurde der Rückstand mit 100 ml Petrolether über Kieselgel filtriert, wobei das durch Diels-Alder-Dimerisierung entstandene Dicyclopentadien mit dem Filtrat abgetrennt wurde. Das am Kieselgel adsorbierte Produkt (**15c**) wurde anschließend mit 200 ml Petrolether/Ethylacetat (2:1) eluiert, im Rotationsverdampfer konzentriert und im Kugelrohr bei 80–100°C/11 Torr destilliert. Ausb. 1.55 g (52%). Die Substanz wurde durch ihr $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektrum²¹⁾ identifiziert.

(endo + exo)-2-Methylbicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-on (**15d α** + **15d β**): Aus 3.32 g (20 mmol) Methansulfonat **10d** erhielten wir analog voranstehendem Verfahren 1.7 g Rohprodukt, welches im Kugelrohr bei 80–100°C/10 Torr destilliert wurde. Ausb. 1.04 g (38%). Laut Kapillar-GC (20 m SE-54, 70°C isotherm) betrug das Verhältnis von **15d α** ($t_r = 13.1$ min): **15d β** ($t_r = 12.8$ min) 45:55. Die Substanz wurde durch ihr $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum²¹⁾ identifiziert.

Basenkatalysierte Äquilibrierung des Epimeren-Gemisches 15d α + β : Man löste 46 mg (2 mmol) Natrium in 5 ml trockenem Methanol, fügte 136 mg (1 mmol) des voranstehend beschriebenen Epimeren-Gemisches **15d α,β** zu und ließ das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß stehen. Nach 4 d zeigte das Kapillar-GC (s. o.) ein Verhältnis **15d α** : **15d β** = 84:16 an.

¹⁾ I. Herrscher, Diplomarbeit, Univ. Stuttgart 1984.

²⁾ B. Föhlisch, E. Gehrlich, W. Gottstein und R. Herter, Vortrag auf der Chemie-Dozenten-tagung 1982 in Kaiserslautern am 26.3.1982, Referat A 42, Verlag Chemie, Weinheim 1982.

³⁾ B. Föhlisch, E. Gehrlich und R. Herter, Angew. Chem. **94**, 144 (1982); Angew. Chem. Suppl. **1982**, 241; Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 137 (1982).

⁴⁾ R. Herter und B. Föhlisch, Synthesis **1982**, 976.

⁵⁾ Abgangsgruppeneffekte bei $\text{S}_{\text{N}}1$ - und $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen gesättigter Substrate werden diskutiert bei T. H. Lowry und K. Schueller-Richardson, Mechanismen und Theorie in der Organischen Chemie, 1. dt. Auflage, S. 165 und 203, Verlag Chemie 1980. An allylischen Substraten wurden Abgangsgruppeneffekte unseres Wissens nicht untersucht. Benzylische Substrate zeigen jedoch bei $\text{S}_{\text{N}}1$ -Solvolysen hohe Abgangsgruppeneffekte: H. M. R. Hoffmann, J. Chem. Soc. **1965**, 6753.

- ⁶⁾ Übersicht: O. Bayer in *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, Bd. 7/2c, 4. Aufl., S. 2162–2170, Thieme, Stuttgart 1977.
- ⁷⁾ Übersicht: D. Mayer in Lit.⁶⁾, S. 2177.
- ⁸⁾ E. Pfeil und H. Barth, *Liebigs Ann. Chem.* **593**, 81 (1955).
- ⁹⁾ U. Schräpler und K. Rühlmann, *Chem. Ber.* **97**, 1383 (1964).
- ¹⁰⁾ K. Rühlmann, *Synthesis* **1971**, 236.
- ¹¹⁾ G. M. Rubottom, M. A. Vazques und D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4319.
- ¹²⁾ S. Hünig und G. Wehner, *Synthesis* **1975**, 391.
- ¹³⁾ H. Stetter, R. Y. Rämisch und H. Kuhlmann, *Synthesis* **1976**, 733.
- ¹⁴⁾ J. J. Bloomfield, D. C. Owsley und J. M. Nelke, *Org. React.* **23**, 259 (1976).
- ¹⁵⁾ A. Wisser, *J. Org. Chem.* **44**, 4617 (1979).
- ¹⁶⁾ T. V. Lee und J. Toczek, *Tetrahedron Lett.* **23**, 2917 (1982).
- ¹⁷⁾ J. J. Borowitz, K. C. Kirby, P. E. Rusek und E. Lord, *J. Org. Chem.* **34**, 2687 (1969).
- ¹⁸⁾ X. Creary, *J. Org. Chem.* **44**, 3938 (1979).
- ¹⁹⁾ A. Abad, M. Arnó, J. R. Pedro und E. Seoane, *Chem. Ind. (London)* **1981**, 157.
- ²⁰⁾ E. Gehrlach, Dissertation, in Vorbereitung.
- ²¹⁾ N. J. Turro, S. S. Edelson, J. R. Williams, T. R. Darling und W. B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2283 (1969).
- ²²⁾ ^{22a)} S. Winstein, S. Smith und D. Darwish, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5511 (1959). — ^{22b)} S. Winstein, S. Smith und D. Darwish, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 305 (1964).
- ²³⁾ ^{23a)} Y. Pocker und R. F. Buchholz, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 2075 (1970). — ^{23b)} Y. Pocker und R. F. Buchholz, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4033 (1970). — ^{23c)} Y. Pocker und R. F. Buchholz, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2905 (1971). — ^{23d)} Y. Pocker und D. L. Ellsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2276 (1977). — ^{23e)} Y. Pocker und D. L. Ellsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 2284 (1977). — ^{23f)} D. W. James und R. E. Mayes, *Aust. J. Chem.* **35**, 1775 (1982). — ^{23g)} D. W. James und R. E. Mayes, *Aust. J. Chem.* **35**, 1785 (1982).
- ²⁴⁾ H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **85**, 877 (1973); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **12**, 819 (1973).
- ²⁵⁾ W. Blum und W. Richter, *J. Chromatogr.* **132**, 249 (1977).
- ²⁶⁾ K. Grob, *J. Chromatogr.* **151**, 311 (1978).
- ²⁷⁾ F. L. M. Pattison und J. E. Millington, *Can. J. Chem.* **34**, 757 (1956).
- ²⁸⁾ Zum Verfahren siehe V. A. Komarov, A. V. Fokin, K. V. Frosina und Kh. A. Abdulganicva, *Zh. Obshch. Khim.* **37**, 684 (1967); *J. Gen. Chem. USSR* **37**, 640 (1967).
- ²⁹⁾ 2,2,2-Trifluorethyl-2,2-dimethylpropanoat (Pivalinsäure-2,2,2-trifluorethylester) wurde im Rahmen von biologischen Tests synthetisiert; die Autoren geben jedoch keinerlei charakteristische Daten für die Verbindung an: J. W. Czerkawski und G. Breckenridge, *Br. J. Nutr.* **34**, 429 (1975) [*Chem. Abstr.* **83**, 202305c (1975), Registry-No. 57392-43-5].

[129/85]