

REGIOSELEKTIVE [4+3]-CYCLOADDITIONEN VON HETEROSUBSTITUIERTEN ALLYLIUM-  
2-OLATEN (OXALLYLEN) AN 2-METHYLFURAN

Baldur Föhlisch\*, Robert Flogaus, Jutta Oexle und Angelika Schädel

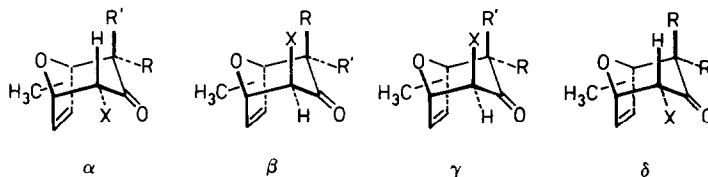
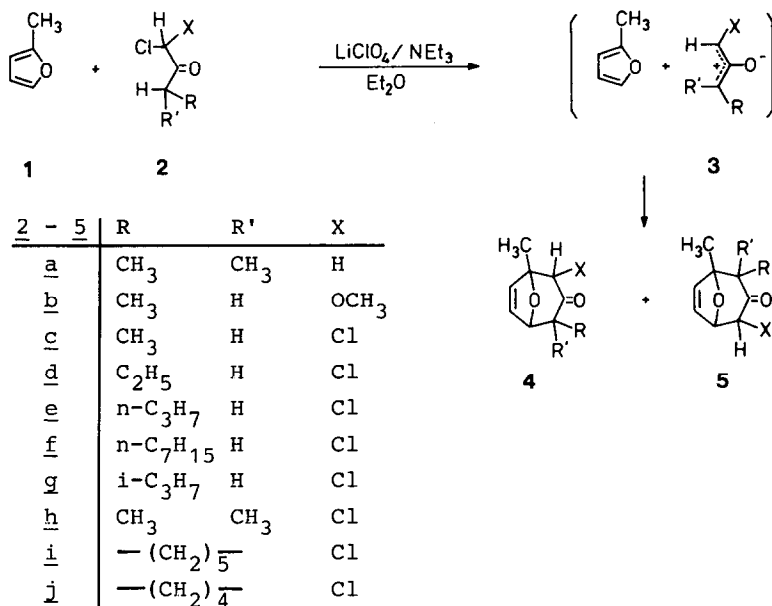
Institut für Organische Chemie, Biochemie und Isotopenforschung der  
Universität Stuttgart, Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Summary: 1,1-Dichloro- and 1,3-dichloro-2-alkanones react with 2-methylfuran in the presence of lithium perchlorate/triethylamine to form 2-chloro-1-methyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-ene-3-ones predominantly.

Allylium-2-olate (Oxallyle) können nun nach verschiedenen Methoden erzeugt werden. Diese reaktiven Zwischenstufen sind vor allem interessant als Komponenten für [4+3]-Cycloadditionen zur Synthese von Cycloheptenonen<sup>1</sup>. Erzeugt man in Gegenwart eines unsymmetrischen Diens Oxallyle, die an den Kohlenstoff-Termini verschiedene Substituenten tragen, so stellt sich die Frage nach der Regioselektivität der [4+3]-Cycloaddition. Angesichts des großen Potentials regioselektiver Diels-Alder-Reaktionen für die organische Synthese wurden wir angespornt, regioselektive [4+3]-Cycloadditionen zu entwickeln. Da Furan in besonders guter Ausbeute an Oxallyle cycloaddiert wird, setzten wir für eine erste systematische Untersuchung 2-Methylfuran (1) mit  $\alpha$ -Chlorketonen (2) nach der Lithiumperchlorat/Triethylamin-Methode<sup>2</sup> um. In einer Cycloaddition an das unsymmetrisch substituierte Oxallyl 3 sollten die am Brückenkopf methylierten 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one 4 und 5 entstehen; mit drei verschiedenen Substituenten R, R', X sind von den beiden Regioisomeren jeweils vier exo-endo-Stereoisomere ( $\alpha$  -  $\delta$ ) möglich.

Nachdem 1-Chlor-2-butanon mit unsubstituiertem Furan den erwarteten Bicyclus nur in einer Ausbeute von wenigen Prozenten ergeben hatte, ließen wir das höher methylierte 1-Chlor-3-methyl-2-butanon (2a), welches ein besser stabilisiertes und unsymmetrischeres Allylium-Ion liefern sollte, mit 1 reagieren. Die Reaktion zeigte jedoch keinerlei Regioselektivität, denn man erhielt ein 1:1 - Gemisch der erwarteten und bereits bekannten Cycloaddukte 4a und 5a<sup>3</sup>. Aus dem Methoxyketon 2b<sup>4</sup> hingegen entstanden die Bicyclen 4ba und 5ba im Verhältnis 1:3.

Regioselektivität in umgekehrtem Sinne zeigen die Reaktionen der 1,1-Dichlor-2-alkanone 2c - i. Hier dominieren die Regioisomeren 4 (Tabelle). Wie bei der [4+3]-Cycloaddition des unsubstituierten Furans und auch mit 2b bilden sich mit dem Lithiumperchlorat/Triethylamin-Reagens bevorzugt die endo-2,-



endo-4-konfigurierten Stereoisomeren 4 $\alpha$  und 5 $\alpha$  neben den exo-exo-Produkten 4 $\beta$ . Die Bicyclen 5 $\beta$  und die endo-exo-Isomeren 4/5 $\gamma, \delta$  konnten nicht isoliert werden; ihr Anteil beträgt laut GC  $\leq 5\%$ . So zeigt das Kapillar-GC des aus 2c erhaltenen Reaktionsgemisches 7 Peaks mit dem Intensitätsverhältnis 26:1:1:3:49:20:0.1 (FID, nach steigender Retentionszeit geordnet). Die drei Hauptprodukte konnten durch Mitteldruck-Chromatographie isoliert und als die Isomeren 4c $\alpha$  (49% GC), 4c $\beta$  (26% GC) und 5c $\alpha$  (20% GC) identifiziert werden. Die Strukturzuordnung der Isomeren basiert auf den charakteristischen Unterschieden in der Vicinalkopplung exo- und endo-ständiger Protonen an C-4 mit dem Brückenkopf-Proton 5-H ( $^3J_{4x,5} = 4-5$  Hz,  $^3J_{4n,5} < 1$  Hz) und auf dem entschirmenden Effekt, dem exo-Protonen an den Kohlenstoffatomen C-2 und C-4 unterliegen<sup>1,2</sup>. Auch die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigen charakteristische Unterschiede. Das Verhältnis der Regioisomeren 4:5 ist mit dem Isobutylketon 2g und den am  $\alpha$ -Kohlenstoff doppelt alkylsubstituierten Dichlorketonen 2h und 2i besonders hoch.

Viel einfacher als die 1,1-Dichlor-2-alkanone 2h, i lassen sich die isomeren 1,3-Dichlor-2-alkanone 6a und 6b durch Doppelchlorierung von Isopropylmethylketon und Cyclohexylmethylketon mit Sulfurylchlorid herstellen<sup>5</sup>. Sie sollten

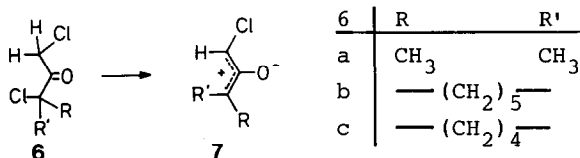
Tabelle. 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (4,5) aus 2-Methylfuran (1) und  $\alpha$ -Chlorketonen (2, 6) mit  $\text{LiClO}_4/\text{NET}_3$  in Diethylether bei Raumtemperatur<sup>a</sup>

Chlor- keton	R	R'	X	Produkte <u>4/5</u>	Ausbeute <u>4 + 5</u>	endo/exo- Verhältnis <u>4<math>\alpha</math>:4<math>\beta</math></u> <sup>b</sup>	Verhältnis <u>(4<math>\alpha</math>+<math>\beta</math>):5<math>\alpha</math></u> <sup>b</sup>	Charakteristische Daten
<u>2a</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	<u>a</u>	49%	-	1 : 1	Lit. <sup>3</sup>
<u>2b</u>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	<u>b</u>	49%	nur <u>4<math>\alpha</math></u> isol.	1 : 3	7
<u>2c</u>	CH <sub>3</sub>	H	Cl	<u>c</u>	68%	2 : 1	4 : 1	7
<u>2d</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	<u>d</u>	64%	2 : 1	6 : 1	7
<u>2e</u>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	<u>e</u>	75%	2 : 1	5 : 1	7
<u>2f</u>	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	Cl	<u>f</u>	59%	2 : 1	5 : 1	7
<u>2g</u>	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	<u>g</u>	54%	2 : 1	>16 : 1	7
<u>2h</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	<u>h</u>	48% <sup>c</sup>	ca.15 : 1 <sup>d</sup>	9 : 1	Lit. <sup>6</sup>
<u>6a</u>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	<u>h</u>	68%	ca.13 : 1 <sup>d</sup>	9 : 1	Lit. <sup>6</sup>
<u>2i</u>	— (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —		Cl	<u>i</u>	83%	8 : 1	16 : 1	7
<u>6b</u>	— (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> —		-	<u>i</u>	75%	9 : 1	16 : 1	7
<u>6c</u>	— (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —		-	<u>j</u>	48% <sup>c</sup>	17 : 1	16 : 1	7

<sup>a</sup> Experimentelle Durchführung und Aufarbeitung wie in Lit.<sup>2</sup> beschrieben. <sup>b</sup> Durch GC bestimmt.

<sup>c</sup> Ausbeute nicht optimiert. <sup>d</sup> GC-Peaks nicht vollständig getrennt.

zum selben Allylium-Ion (7) wie aus 2h und 2i zu erwarten, führen. In der Tat entstehen aus 6a und 6b die Bicyclen 4h,i und 5h,i in ungefähr demselben Isomerenverhältnis. Analog läßt sich das Cycloheptenspirocyclopentan-Skelett (4j/5j) aufbauen.



Die dominierenden Stereoisomeren 4h $\alpha$  - 4j $\alpha$  lassen sich durch eine einfache Umkristallisation aus Petrolether von den übrigen Isomeren abtrennen. Sie können, z.B. durch Zink-Kupfer-Paar, enthalogeniert werden<sup>2</sup>. Mit der Cycloaddition-Enthalogenierung steht damit eine Methode zur regiochemisch gesteuerten Synthese von funktionalisierten,  $\alpha,\beta'$ -alkylsubstituierten Cycloheptanonen zur Verfügung, die zur Synthese von Terpenen interessant sein sollte. Über solche Anwendungen, mechanistische Aspekte und die MO-theoretische Analyse der Regioselektivität werden wir später berichten.

Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Den Herren Bernd Clauß und Rainer Az danken wir für präparative Beiträge.

Literatur und Fußnoten

1. H.M.R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 96, 29 (1984).
2. R. Herter und B. Föhlisch, *Synthesis* 1982, 976.
3. N.J. Turro, S.S. Edelson, J.R. Williams, T.R. Darling und W.B. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 2283 (1969), erhielten 4a + 5a im selben Verhältnis aus 2-Methylfuran und 2,2-Dimethylcyclopropanon.
4. Hergestellt aus 1-Methoxy-2-butanon und Sulfurylchlorid in Tetrachlorkohlenstoff bei 0°C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (t, J = 7 Hz, 4-H), 2.75 (q, J = 7 Hz, 3-H), 3.63 (s, CH<sub>3</sub>O-), 5.63 (s, 1-H).
5. P.D. Wyman und P.R. Kaufman, *J. Org. Chem.* 29, 1956 (1964).
6. N. Shimizu, M. Tanaka und Y. Tsuno, *J. Am. Chem. Soc.* 104, 1330 (1982).
7. Für die neuen Bicyclen liegen zufriedenstellende Elementaranalysen und Massenspektren vor. Einige charakteristische NMR-Daten (CDCl<sub>3</sub>) folgen:  
4ba: δ = 0.95 (d, J = 7 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.83 (dq, J<sub>4H,CH<sub>3</sub></sub> = 7 Hz, J<sub>45</sub> = 4-5 Hz, 4-H), 3.62 (s, CH<sub>3</sub>O-), 3.65 (s, 2-H), 4.82 (dd, J<sub>45</sub> = 4<sup>2</sup>5 Hz, J<sub>56</sub> = 1-2 Hz, 5-H), 6.07-6.33 (m, 6-H, 7-H).  
5ba: δ = 1.02 (d, J = 7 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.58 (q, J = 7 Hz, 2-H), 3.57 (s, CH<sub>3</sub>O-), 3.97 (d, J<sub>45</sub> = 5 Hz, 4-H), 5.00 (dd, J<sub>45</sub> = 5 Hz, J<sub>56</sub> = 1-2 Hz, 5-H), 6.05-6.33 (m, 6-H, 7-H).  
4ca: δ = 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 1.66 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.94 (dq, J<sub>4H,CH<sub>3</sub></sub> = 7.0 Hz, J<sub>45</sub> = 4.8 Hz, 4-H), 4.38 (s, 2-H), 4.87 (dd, J<sub>45</sub> = 4.8 Hz, J<sub>56</sub> = 1.6 Hz, 5-H), AB-Teilspektrum mit δ<sub>A</sub> = 6.22 (7-H), δ<sub>B</sub> = 6.31 (6-H), J<sub>AB</sub> = J<sub>67</sub> = 6.1 Hz, dessen Tieffeld-Teil verdoppelt ist (J<sub>56</sub> = 1.6 Hz).  
4cb: δ = 1.53 (d, J = 7.5 Hz, 4-CH<sub>3</sub>), 1.57 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.43 (tq, J<sub>4n,5</sub> ≈ J<sub>2n,4n</sub> ≈ 1 Hz, J<sub>4H,CH<sub>3</sub></sub> = 7.5 Hz, 4-H), 3.79 (d, <sup>4</sup>J<sub>2n,4n</sub> = 0.9 Hz, 2-H), 4.73 (bs, 5-H), AB-Teilspektrum mit δ<sub>A</sub> = 6.01 (7-H), δ<sub>B</sub> = 6.38 (6-H), J<sub>AB</sub> = J<sub>67</sub> = 5.8 Hz, dessen Tieffeld-Teil verdoppelt ist (J<sub>56</sub> = 1.9 Hz).  
5ca: δ = 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 2.75 (q, J = 7.0 Hz, 2-H), 4.60 (dd, J<sub>45</sub> = 4.8 Hz, J<sub>2n,4n</sub> = 0.5 Hz, 4-H), 5.08 (dd, J<sub>45</sub> = 4.8, J<sub>56</sub> = 1.6 Hz, 5-H), AB-Teilspektrum mit δ<sub>A</sub> = 6.21 (7-H), δ<sub>B</sub> = 6.34 (6-H), J<sub>AB</sub> = J<sub>67</sub> = 6.1 Hz, dessen Tieffeld-Teil verdoppelt ist (J<sub>56</sub> = 1.6 Hz).  
4da: δ<sub>13C</sub> = 11.94 und 19.04 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 21.26 (1-CH<sub>3</sub>), 58.21 (C-4), 70.00 (C-2), 81.14 (C-5), 88.43 (C-1), 133.89 und 135.37 (C-6,7), 199.30 (C-3).  
4db: δ<sub>13C</sub> = 12.14 und 25.85 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 19.59 (1-CH<sub>3</sub>), 56.29 (C-4), 62.55 (C-2), 80.91 (C-5), 84.93 (C-1), 133.92 und 137.10 (C-6,7), 202.25 (C-3).  
4ea: δ<sub>13C</sub> = 14.16, 20.61 und 27.90 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.32 (1-CH<sub>3</sub>), 56.41 (C-4), 70.06 (C-2), 81.39 (C-5), 88.49 (C-1), 133.99 und 135.43 (C-6,7), 199.49 (C-3).  
4eb: δ<sub>13C</sub> = 13.81, 20.71 und 34.58 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 19.59 (1-CH<sub>3</sub>), 54.33 (C-4), 62.48 (C-2), 81.14 (C-5), 84.89 (C-1), 133.86 und 137.10 (C-6,7), 202.44 (C-3).