

Ozonolyse von Enolethern. 9 [1]. Synthese und Ozonolyse von 5,6,7,8-Tetrahydrochroman

Kurt Schank* und Petra Beljan

Saarbrücken, Fachrichtung 11.2 Organische Chemie der Universität des Saarlandes

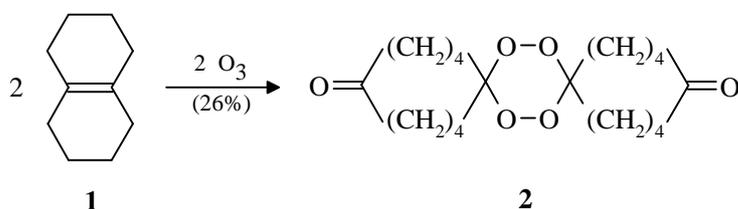
Eingegangen am 17. Januar 1995

Ozonolysis of Enol Ethers. 9. Synthesis and Ozonolysis of 5,6,7,8-Tetrahydrochroman

Abstract. The regioselectivity of the transfer of three oxygens of ozone to the olefinic carbons of the rigid substituted enol ether 5,6,7,8-tetrahydrochroman (**3**) is proved by isolation of ω -caprinolactone **5** instead of an earlier claimed oxacyclodecanone **4**.

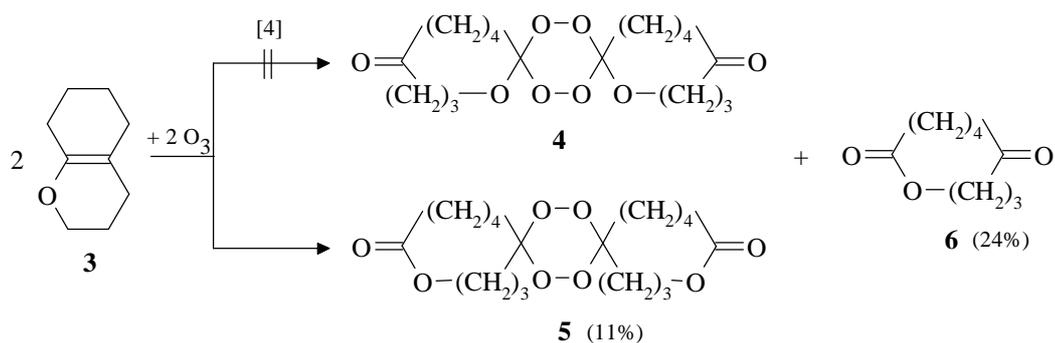
Criegee und Wenner [2] fanden, daß 9,10-Oktalin (**1**) unter normalen Ozonolysebedingungen [3] kein Ozonid mehr bildet, sondern es entsteht das Cyclodecanon-Derivat **2**.

Schema 1: Ozonisierung von 9,10-Oktalin nach Criegee [2]



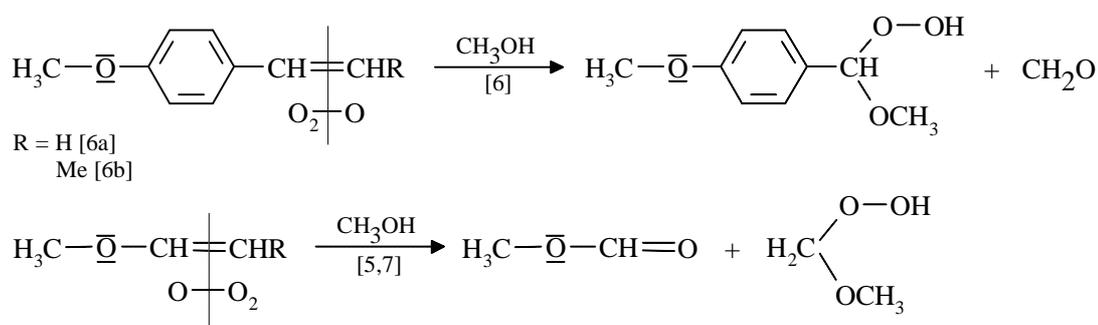
Die Symmetrie der Doppelbindung in **1** läßt keine Beobachtung einer Regioselektivität der Verteilung der drei Ozonsauerstoffe auf die beiden Kohlenstoffatome der Doppelbindung zu. Austausch einer der vier an die Doppelbindung gebundenen Methylengruppen gegen einen Ethersauerstoff führt zum Enolether **3**, dessen Unsymmetrie nunmehr eine einfache Regioselektivitätsstudie der Sauerstoffverteilung bei der Ozonolyse der Doppelbindung zulassen muß [4].

Schema 2: Ozonisierung von 5,6,7,8-Tetrahydrochroman



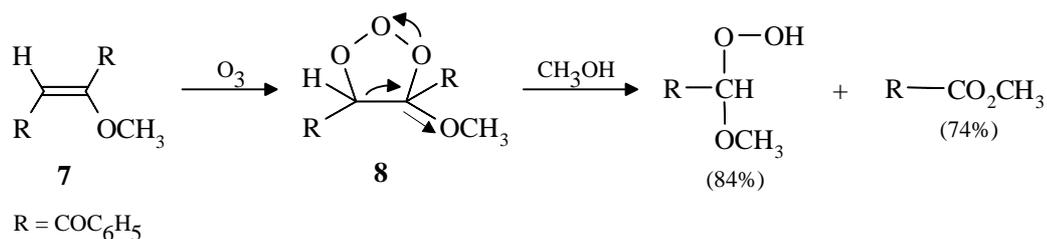
Dabei folgt der Strukturvorschlag von Borowitz und Rapp [4] für die angenommene Zwischenstufe **4** der für das Alkenozonolyseschema nach Criegee vorauszusetzenden Regioselektivität der [3+2]-Cycloreversion eines Primärozonids, wonach das Donor-substituierte C-Atom zum Carbonyloxid und das andere C-Atom zur Carbonylkomponente werden soll [5]. Diese Regioselektivitätsregel der Sauerstoffverteilung basiert im wesentlichen auf Untersuchungen an p-substituierten Styrolen [6], wobei die Zwitterionbildung am einfachsten mit Methanol als Abfangreagenz deutlich wird. p-Methoxystyrol ist formal nur ein Phenylloges vom Methylvinylether, bei dessen Ozonolyse aber eine inverse Sauerstoffverteilung beschrieben wird [7].

Schema 3: Vergleich der regioselektiven Peroxidbildung bei der Ozonolyse von 4-Methoxystyrol und Methoxyethen in Gegenwart von Methanol



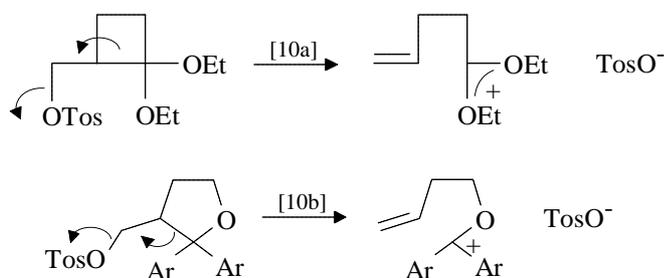
Bailey, der die gleiche Regioselektivität der Sauerstoffverteilung bei der Ozonolyse von **7** in Gegenwart von Methanol gefunden hat [8], machte als Erklärung den unrealistischen Vorschlag [9], daß zwar der +M-Effekt der Methoxy-Gruppe erwartungsgemäß die konzertierte [3+2]-Cycloaddition des Ozons an die Doppelbindung zum Primärozonid **8** dirigieren soll, daß dann aber dessen Cycloreversion durch den -I-Effekt der Methoxygruppe dirigiert wird.

Schema 4: Enoletherprimärozonid-Cycloreversion nach Bailey [9]



Dieses Postulat widerspricht der bekannten Reaktivität von α -Halogenethern verglichen mit verwandten Alkylhalogeniden, von Acetalen gegenüber Ethern und bezüglich von C,C-Spaltungen den Grob-Fragmentierungen in 3-Stellung nucleofug substituierter Ether und Acetale [10].

Schema 5: Durch Alkoxy-Gruppen dirigierte C,C-Spaltungen [10]

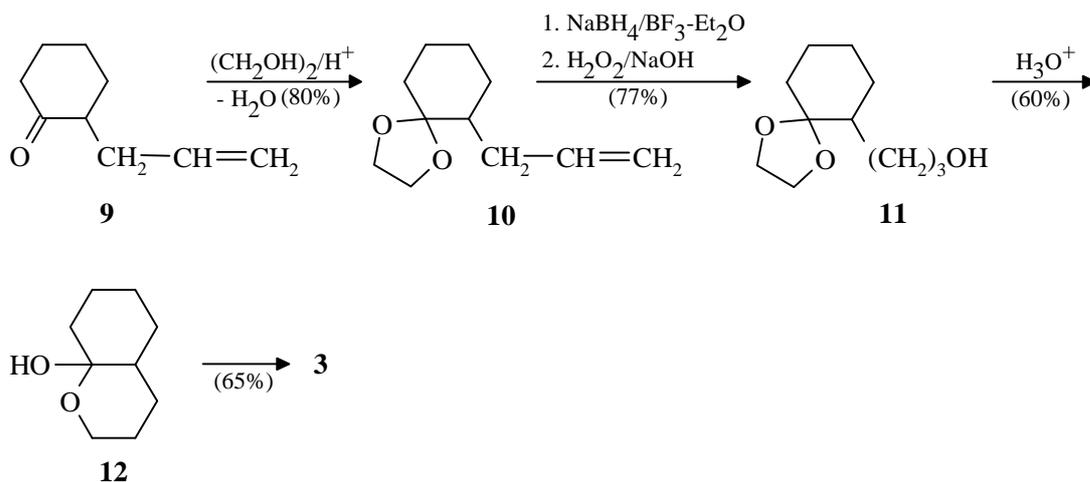


Ergebnisse und Diskussion

Um Zweifel bezüglich der Struktur des zu erwartenden Tetroxans auszuräumen, wird 5,6,7,8-Tetrahydrochroman (**3**) nochmals ozonisiert und das gebildete Tetroxan säulenchromatographisch abgetrennt. Dabei zeigt sich, daß dem Tetroxan nicht die Struktur des postulierten Dispiroketons **4**, sondern die des isomeren Dispirolactons **5** entsprechend Schema 2 zukommt. Möglicherweise ist dieser Strukturbeweis von einer gewissen Bedeutung, da Dispiro-1,2,4,5-tetroxane als eine neue Klasse von antimalariaaktiven Peroxiden beschrieben werden [11]. Isoliertes Hauptprodukt ist das Ketolacton **6** [12], das zugleich eine willkommene Referenzsubstanz für die Strukturabsicherung von **5** über IR- und ^{13}C -NMR-Analyse ist, da es im Zehning sowohl eine Ketoncarbonyl- als auch in weitest möglicher Entfernung davon eine Estercarbonylgruppe besitzt (s. Tab. 1). Da die Herstellung von Ausgangsenoether **3** nach der von Borowitz und Rapp angegebenen Vielstufensynthese nur zu minimaler Ausbeute führt, wobei die schon als mäßig angegebenen Ausbeuten in den einzelnen Stufen nicht erreicht werden konnten, wird eine einfache Alternativsynthese beschritten. Hierzu wird leicht

zugängliches 2-Allylcyclohexanon (**9**) [13] an der Ketogruppe acetalisiert und das erhaltene Acetal **10** sukzessiver Hydroborierung und Hydroperoxidoxidation zum Alkohol **11** unterworfen, dessen saure Hydrolyse in der Hitze sofort den Enolether **3** über das Halbacetalintermediat **12** liefert.

Schema 6: Verbesserte Synthese für 5,6,7,8-Tetrahydrochroman ausgehend vom Allylcyclohexanon **9**



Aus dem Ozonolyseergebnis von **3** lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1) Criegee hat u.W. keine Enolether ozonisiert; die von ihm festgestellte Regioselektivität betrifft die Stabilisierung von Carbeniumkohlenstoff durch Alkylsubstituenten [6c], die durch Arylsubstituenten beschreiben Fliszár [6a] und Keaveney, Pappas [6b].
- 2) Die von Borowitz und Rapp [4] vermutete Analogie für Alkoxy substitution wurde hier widerlegt.
- 3) 1,2,3-Trioxolane als Intermediate wurden bei Enoletherozonolysen noch nie nachgewiesen. Selbst das bislang einzig bei tiefer Temperatur kristallin erhältliche 1,2,3-Trioxolan aus trans-1,2-Di-tert.butylethylen [14] läßt sich in Diethylether nicht mehr nachweisen, eine direkt an die Doppelbindung gebundene Ethergruppe muß einen solchen Effekt in wesentliche höherem Maß zeigen. Die inverse Sauerstoff-Verteilung bei der Enoletherozonolyse schließt somit das Reaktionsschema nach Criegee wie schon früher festgestellt [1] aus.
- 4) Die von Bailey [9] gegebene Erklärung für die Regioselektivität der Sauerstoffverteilung bei der Enoletherozonolyse, wonach die Cycloaddition durch den +M-Effekt des Ether-substituenten dominiert werden soll, die Cycloreversion des Ozonadduktes jedoch trotz

Tabelle 1. SC-Trennung: Glasrohr, Länge 80 cm, Querschnitt 3 cm, stationäre Phase Kieselgel 0.002-0.05 mesh von Macherey und Nagel, mobile Phase Dichlormethan, Fraktionierung über Fraktionssammler in 10 ml-Portionen mit spektroskopischer Kontrolle, da **5** mittels UV-Belichtung ($\lambda = 254; 366 \text{ nm}$) nicht erkennbar ist. Peroxidbestimmung: Wäßrig, methanolisch essigsäure Kaliumiodidlösung, Tetroxan **5** wird dabei erst beim Erhitzen nachweisbar. 2-Allylcyclohexanon (**9**) [13], Kp. 83-87°C/ 13 Torr.

2-Allylcyclohexanonethylenacetal (**10**): Eine Lösung von 70 g (0.51 mol) **9**, 36.1 g (0.58 mol) Ethylenglykol und 100 mg 4-Toluolsulfonsäure in 300 ml Toluol wird bis zur Beendigung der Wasserabscheidung am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit verd. Natronlauge (2 m) und Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und fraktioniert destilliert. Ausbeute: 73.9 g (80%), **10**, Kp. 102-105°C/13 Torr (Lit. [17] 90.5-92.5°C/ 8.5 Torr).

2-(3-Hydroxypropyl)cyclohexanonethylenacetal (**11**): Eine Suspension von 3.9 g (0.1 mol) NaBH_4 in 170 ml absol. THF wird mit 62.0 g (0.34 mol) **10** versetzt. Im Verlauf von 4 h werden hierzu 19.3 g (0.14 mol) frisch destilliertes Bortrifluoridetherat in 23 ml absol. THF getropft und noch 1 h bei Raumtemp. weitergerührt. Nicht umgesetztes NaBH_4 wird durch Zugabe von 18 ml Wasser vorsichtig zersetzt, danach werden 36 ml 3 m NaOH zugegeben und dann tropfenweise so mit 36 ml 30-proz. Wasserstoffsuperoxid versetzt, daß die Reaktions- temperatur nicht über 35°C steigt. Zur Beendigung der Oxidation läßt man über Nacht rühren. Von der ausgefallenen Borsäure wird abfiltriert und aus dem Filtrat THF abdestilliert. Das resultierende zweiphasige Gemisch wird getrennt, die wäßrige Phase wiederholt mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird fraktioniert destilliert. Ausbeute: 52.3 g (77%) **11**, Kp. 84°C/0.03 Torr (Lit. [18] 95°C/0.08 Torr).

2-Oxabicyclo[4.4.0]-decan-1-ol (**12**): Ein Gemisch von 48 g (0.24 mol) **11**, 160 ml 0.6 m Salzsäure und 320 ml Dioxan wird 24 h bei 50°C gerührt. Aus der resultierenden gelben Lösung wird das Dioxan abdestilliert und der erkaltete Rückstand mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Fraktionierte Destillation liefert 22.5 g (60%) **12** als farbloses Öl vom Kp. 62°C/0.02 Torr (Lit. [18] 75-76°C/0.08 Torr), das beim Stehenlassen kristallisiert; Fp. 63-65°C (Lit. [18] 64-66°C).

2-Oxabicyclo[4.4.0]dec-1-en (**3**): 16.6 g (0.11 mol) **12** und 100 mg 4-Toluolsulfonsäure in 400 ml Toluol werden bis zur beendigten Wasserabscheidung am Wasserabscheider unter

Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 2 m Natronlauge und Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Fraktionierte Destillation liefert 9.5 g (65%) **3**, Kp. 79-81°C/13 Torr (Lit. [12] 68-72°C/10 Torr).

Ozonolyse von 5,6,7,8-Tetrahydrochroman 3: Eine Lösung von 1.0 g (7.25 mmol) **3** in 40 ml absol. CCl₄ wird bei 0°C mit einem Überschuß Ozon versetzt (12 min entspr. 22.8 mmol). Die zu Beginn farblose Lösung wird dabei gelb. Ozonreste werden mit trockenem Stickstoff entfernt (in einem analogen Ansatz wird durch Titration bei 0°C ein Anteil von 20% polymerem Peroxid ermittelt, unter diesen Bedingungen zeigt entstandenes Tetroxan keinen positiven Peroxidtest). Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig bei Raumtemp. mittels eines Rotationsverdampfers eingengt und der peroxidhaltige Rückstand einer Säulentrennung unterzogen. Auf diese Weise werden 154 mg (11%) Tetroxan **5** (5,18-Dioxo-4,11,12,17,23,24-hexaoxa-di-spiro[9.2.9.2]tetracosan) und 295 mg (24%) Ketolacton **6** (1-Oxacyclodecan-2,7-dion) erhalten, während alle Polymeranteile auf der Säule bleiben. **5** bildet nach Umkristallisation aus Ethanol/Chloroform farblose Kristalle vom Fp. 182-183°C, spektrale Daten vgl. Tab. 1.

C₁₈H₂₈O₈ (372.4) Ber. C 58.05 H 7.58 Gef. C 57.72 H 7.85

Das Ketolacton **6** (1-Oxacyclodecan-2,7-dion) vom Fp. 67-68°C zeigt die schon beschriebenen Eigenschaften (vgl. Tab. 1, Lit. [12] Fp. 64-70°C) und wird zum direkten Vergleich auf die beschriebene Weise [12] aus **3** und MCPBA in 60% erhalten.

Tabelle 1: Charakteristische Spektraldaten von **5** und **6**

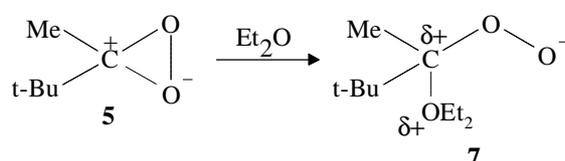
	CI-MS ^a) (120 eV, NH ₃ , 154 °C) m/e (%)	IR (KBr) ^b) ν [cm ⁻¹]	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^c) δ [ppm]	¹³ C-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^d) δ [ppm]
5	374 (6.7), M+1; 373 (33.7), M ⁺ ; 85 (100) u. Dimerderivate: 170 (14.7), 171 (52.4), 172 (5.2)	1730	4.19 (m, 2H, CH ₂ OC=O)	173.6 (C=O)
6		1720, 1730 (C=O _{Lacton}) (1735/CCl ₄ [12]) 1700 (C=O _{Keton}) (1710/CCl ₄ [12])	4.27 (t, 2H, J=5.4 Hz, CH ₂ OC=O) (4.25, t, 2H [12])	173.2 (C=O _{Lacton}); 210.5 (C=O _{Keton})

a) Finnigan MAT-90; b) Beckman IR-33; c) Bruker AM400 bei 400 MHz; d) Bruker AM 400 bei 100 MHz

Literatur

- [1] a) 6., 7. Mitteilung: K. Schank, C. Schuhknecht, Sulfur Lett. **12** (1990) 83, 91;
b) 8. Mitteilung: K. Schank, M. Weiter, als Manuskript an J. Prakt. Chem./Chemiker-Ztg. ("Elektronen-Transfer-Oxygenierung als Grund für eine Abweichung von der üblichen 1:1-Stöchiometrie bei Alkenozonolysen ?")
- [2] a) R. Criegee, G. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **564** (1949) 9;
b) H. Kropf, M. Maher-Detweiler in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. E13/1 (Herausg. H. Kropf), S. 736, Thieme Stuttgart 1988
- [3] Bildung einiger tricyclischer Ozonide bei der Ozonolyse bicyclischer Olefine auf Polyethylen: K. Griesbaum, V. Ball, Tetrahedron Lett. **35** (1994) 1163
- [4] I.J. Borowitz, R.D. Rapp, J. Org. Chem. **34** (1969) 1370
- [5] G. Zvilichovsky, B. Zvilichovsky in Supplement E2: The chemistry of hydroxyl, ether and peroxide groups (Ed. S. Patai), Chapt. 13, p. 687 on p. 698, 751, Wiley-Interscience 1993
- [6] a) S. Fliszár, Tetrahedron Lett. **1966**, 6083;
b) Propenylbenzole: W.P. Keaveney, J.J. Pappas, Tetrahedron Lett. **1969**, 841;
c) Aliphatische Ketozone aus 1,1,2-Trimethylethylenen, Abhängigkeit der Spaltungsrichtung vom 4. Substituenten: R. Criegee, S.S. Bath, B.v. Bornhaupt, Chem. Ber. **93** (1960) 2891
- [7] a) R.L. Kuczkowski in Advances in Oxygenated Processes, Vol. 3, pp. 1-42, JAI Press 1991;
b) M. Nojima in Reviews on Heteroatom Chemistry (Ed. S. Oae), Vol. 5, Chapt. 2, MYO Tokyo 1991;
c) K.J. McCullough, M. Nojima in Organic Peroxides (Ed. W. Ando), Chap. 13, p. 661 on p. 688, Wiley and Sons, Chichester 1992
- [8] P.S. Bailey, S.B. Mainthia, C.J. Abshire, J. Am. Chem. Soc. **82** (1960) 6136
- [9] P.S. Bailey in Ozonation in Organic Chemistry, Vol. I, p. 121, Academic Press N.Y. San Francisco London 1978
- [10] a) W. Kirmse, S. Schneider, Chem. Ber. **102** (1969) 2440; s.a. W. Kraus, C. Chassin, R. Chassin, Tetrahedron Lett. **1970**, 1277 und dort zit. Literatur;
b) R.K. Hill, S. Barcza, J. Org. Chem. **27** (1962) 317

- [11] J.L. Vennerstrom, H.-N. Fu, W.Y. Ellis, A.L. Ager, Jr., J.K. Wood, S.L. Andersen, L. Gerena, W.K. Milhous, *J. Med. Chem.* **35** (1992) 3023; Zitat aus *ChemInform* **52** (1992) Referat 227
- [12] I.J. Borowitz, G. Gonis, R. Kelsey, R. Rapp, G.J. Williams, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 3032
- [13] W.L. Howard, N.B. Lorette, *Org. Synth. Coll. Vol.* **5** (1973) 25
- [14] a) R. Criegee, G. Schröder, *Chem. Ber.* **93** (1960) 689;
 b) V. Ramachandran, R.W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 2197 in Tab. I, S. 2198;
 c) R.W. Murray, V. Ramachandran, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 813, dort "we believe that the ether is acting as a nucleophilic solvent and converts **5** into **7**":



- [15] Elektronenaffinitäten der Sauerstoffoligomere in kcal/mol vgl. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Edit. **1994-1995** (Ed. D.R. Lide) 10 - 180, 182, 183: O 33.69; O₂ 10.40; O₃ 48.49
- [16] S.F. Nelson, *Acc. Chem. Res.* **20** (1987) 269
- [17] D.P. Brust, D.S. Tarbell, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 1251
- [18] H.K. Becker, *Helv. Chim. Acta* **60** (1977) 68