

Chimia 45 (1991) 379–382
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009–4293

6-Chloromethylierte 2-(*tert*-Butyl)-1,3-dioxan- und -1,3-dioxin-4-one aus (*R*)- oder (*S*)-4,4,4-Trichloro-3-hydroxybuttersäure

Albert K. Beck, Andreas Brunner [1], Vittorio Montanari [2] und Dieter Seebach*

Abstract. Enantiopure (2*S*,6*R*)- and (2*R*,6*S*)-2-(*tert*-butyl)-1,3-dioxan-3-ones (2 and 3, resp., *cis*-configuration) are prepared from each of the commercially available enantiomeric 4,4,4-trichloro-3-hydroxybutanoic acids and pivalaldehyde (52%, after crystallization). Bromination of 2 with NBS in CCl₄ gives an unstable bromo-trichloro-dioxanone to which structure D is tentatively assigned. Passing a solution of the crude product D in Et₂O through a column of acidic Al₂O₃, (*S*)-6-(bromodichloromethyl)-2-(*tert*-butyl)-1,3-dioxin-4-one (7) is formed (ca. 70% overall yield from 2 on a 50-mmol scale). Treatment of the crude D with Zn powder in Et₂O leads to (*S*)-2-(*tert*-butyl)-6-(dichloromethyl)-1,3-dioxin-4-one (9, ca. 35% from 2 on a 20-mmol scale). Reductive dehalogenations of 2 and 7 with triphenyltin hydride can be carried out selectively to produce the (dichloromethyl)- and (chloromethyl)-dioxanones 5 and 6, resp., and the (dichloromethyl)-, (chloromethyl)-, and non-chlorinated dioxinones 9, 10, and 11, resp. (yields after distillation and chromatography 37–49%).

Dioxanone und Dioxinone aus chiralen β -Hydroxycarbonsäuren haben sich für die verschiedensten Umwandlungen in der EPC-Synthese bewährt [3]. Ein durch enantioselective Katalyse in der (*R*)- oder (*S*)-Form leicht herstellbares β -Hydroxybuttersäure-Derivat ist das (Trichloromethyl)lacton A [4] (Schema 1). Gezielte reduktive Dechlorierung von A oder der zugehörigen Carbonsäuren ist bisher nicht beschrieben worden [5]. Die 4,4,4-Trichloro-3-hydroxybuttersäuren 1 und *ent*-1 sind kommerziell zugänglich [6], so dass wir in grossem Stil die enantiomeren Dioxanone 2 und 3 herstellen und ihre Reaktivität studieren konnten.

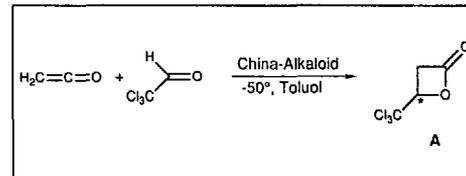
Die schon früher gemachte Erfahrung, dass die Herstellung praktisch jedes neuartigen Dioxanons aus einem Aldehyd und einer 3-Hydroxy-carbonsäure sorgfältiger Optimierung bedarf [7], bewahrheitete sich auch hier (s. Tab. im Exper. Teil). Selektivität und/oder Ausbeute bei der Bildung des *cis*-(Trichloromethyl)-dioxanons 2 sind unbefriedigend, wenn Pivalaldehyd nicht in grossem Überschuss eingesetzt wird; als beste Lösungsmittel bewährten sich Cyclohexan und Benzol, als günstigster Katalysator Camphersulfonsäure (CAS). In 95% Ausbeute wird so ein durch einmalige Kristallisation (Hexan/Et₂O) trennbares 18:1 (*cis/trans*)-Gemisch von 2 und 4 (Hydroxysäure/Aldehyd 1:5, C₆H₆, CAS) erhalten [8].

Durch wohlbekannt Standardreaktionen stellten wir aus dem Dioxanon 2 eine Reihe

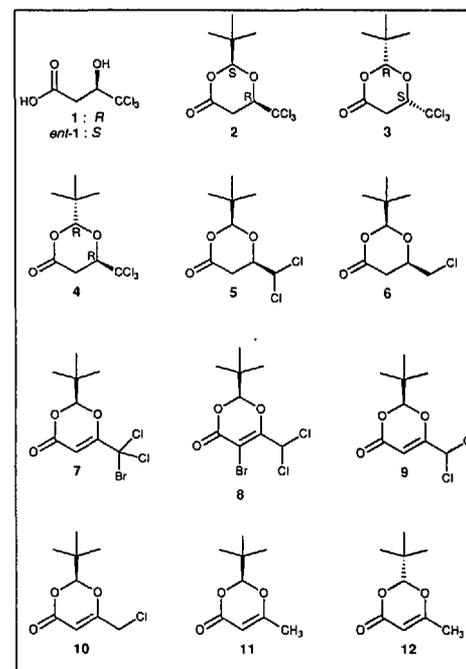
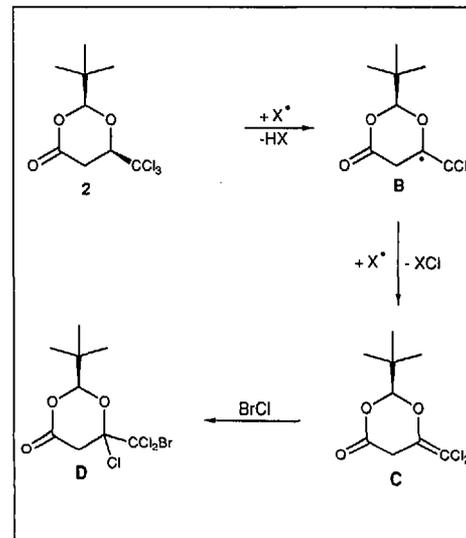
von Dechlorierungs- und Dehydrierungsprodukten her. Die stufenweise Reduktion mit Organozinn-hydriden/cat. Azoisobutyronitril (AIBN) ergab die kristallinen (Dichloromethyl)- und (Monochloromethyl)-dioxanone 5 und 6. Bei Verwendung von Bu₃SnH erwies sich jedoch die vollständige Abtrennung von Zinn-Derivaten aus dem Produktgemisch als äusserst schwierig. Dieses Problem konnte mittels Ph₃SnH umgangen werden, dahierbei die Produkte durch Destillation von den schwerer flüchtigen Zinn-Derivaten abtrennbar waren. Interessant war wieder einmal der Verlauf der radikalischen Bromierung von 2 mit *N*-Bromosuccinimid (NBS) / cat. AIBN oder Dibenzoyl-peroxid (DBPO) in CCl₄ (vgl. die entsprechenden Reaktionen mit Methyl-, Ethyl- [9] und (Trifluoromethyl)-dioxanon [10]). Unabhängig von der Menge des eingesetzten NBS bildete sich ein orangefarbener Feststoff, der sich beim Versuch der Reinigung zersetzte (s. Diskussion weiter unten). So wurde aus einer Aluminiumoxid-Säule eine Mischung der beiden isomeren Bromdichloro-Derivate 7 und 8 eluiert. Mit ca. 30fachem Gewicht an saurem Al₂O₃ (Alox S, Aktivitätsstufe 1) in Et₂O wurden ca. 70% Dioxinon 7 (bezogen auf eingesetztes Dioxanon 2) erhalten. Behandeln einer Etherlösung obigen Feststoffes mit Zn-Pulver führte in einer Gesamtausbeute von ca. 35% von 2 zum Dichloro-dioxinon 9. Dasselbe Produkt entstand auch durch Ph₃SnH-Reduktion von 7. Weiterreduktion von 9 ergab das Monochloro-dioxinon 10 bzw. das nicht halogenierte Dioxinon 11 ([α]_D²⁰ = +209), das Enantiomere des früher aus (*R*)-3-Hydroxybuttersäure erhaltenen Dioxinons 12 ([α]_D²⁰ = -218 [9a][11]).

Aufgrund der NMR- und Massenspek-

Schema 1



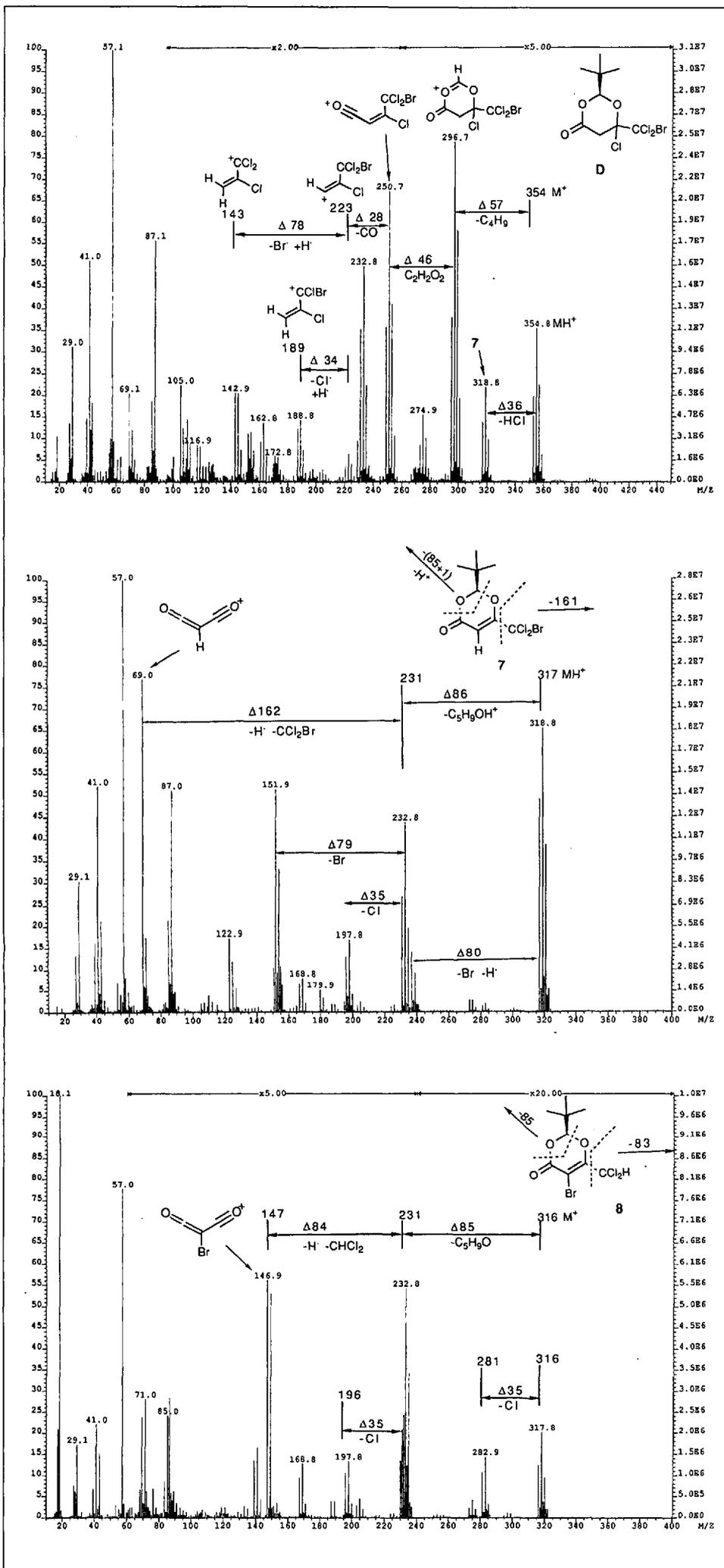
Schema 2



tren des mit NBS in CCl₄ gebildeten, instabilen Primärproduktes, des oben erwähnten orangefarbenen Feststoffes, könnte es sich um das Bromid D handeln (s. Fig., oben) – vielleicht durch radikalische Dehydrochlorierung über die Zwischenprodukte B und C entstanden [12] (s. Schema 2). Das Dioxinon 8 mit ringständigem Brom bildet sich aus dem Rohprodukt der NBS-Reaktion in grösseren Mengen mit basischem statt saurem Alox; formal entspringt es einer Allyl-Verschiebung des Br-Atoms in 7.

Umsetzungen der hier beschriebenen halogenierten Dioxanone und Dioxinone unter C,C-Verknüpfung werden in einer späteren Arbeit beschrieben werden.

* Korrespondenz: Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstr. 16
CH-8092 Zürich



Figur. Massenspektren des Zwischenprodukts D sowie der Dioxinone 7 und 8

Herrn Dr. W. Amrein danken wir für die tatkräftige Unterstützung bei der Interpretation der Massenspektren und Frau T. Aeschbach für die Mithilfe bei der Durchführung vieler hier beschriebener Experimente.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die verwendeten Lsgm. wurden entweder in handelsüblicher *puriss*-Qualität verwendet oder nach Standardmethoden getrocknet und destilliert. Das bei den Reduktionsreaktionen benutzte Toluol wurde jeweils durch Einleiten von Ar für 30 min entgast. **Reagenzien:** Pivalaldehyd [13] wurde zur Reinigung destilliert, Ph_3SnH wurde nach [14] hergestellt und alle übrigen Reagenzien in handelsüblicher Qualität eingesetzt. DC: DC-Fertigplatten Kieselgel 60 *F₂₅₄* (Merck); Entwicklung der nicht UV-aktiven Dioxanone durch Besprühen mit einer Lsg. aus 25 g Phosphormolybdänsäure, 10 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 60 ml konz. H_2SO_4 und 940 ml H_2O und nachfolgendes Stehenlassen. 'Flash'-Chromatographie (FC) [15]: Kieselgel 60 (Fluka, Korngrösse 0,040–0,063 mm). Destillationen wurden mittels eines Kugelrohrfens (Büchi GKR-50, Sdp. entspricht Luftbadtemp.) durchgeführt. Schmp.: *Tottoli*-Schmelzpunkts-Bestimmungsapparat (Büchi 510) mit 50°-Bereich-Anschützthermometern; nicht korrigiert. $[\alpha]_{\text{RT}}^{\text{D}}$: Perkin-Elmer 241 in 1-dm-Zellen ($\lambda = 589$ nm bzw. 365 nm). IR-Spektren: Perkin-Elmer 983 (KBr) und Perkin-Elmer 782 (Film). $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker WM 300 (300 MHz). $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Varian XL-300 (75 MHz). Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten bez. TMS ($\delta = 0$), die Kopplungskonstanten *J* in Hz, angegeben. Alle Spektren wurden in CDCl_3 als Lsgm. aufgenommen. MS: VG-Tribid. Angabe von *m/z*, in Klammern Intensität in % bez. des intensivsten Signals. Die Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor des Laboratoriums für Organische Chemie der ETH-Zürich durchgeführt.

Acetalisierung von 1 mit Pivalaldehyd: Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1)

In einem 250 ml Rundkolben wurden 20,7 g (0,1 mol) **1** in 100 ml Lsgm. vorgelegt. Nach Zugabe der entsprechenden Menge Pivalaldehyd und des Katalysators (1 g) wurde am Wasserabscheider unter Luftabschluss (Ar) am Rückfluss erhitzt. Nach 24 h wurde das Gemisch abkühlen gelassen und mit 100 ml ges. NaHCO_3 -Lsg. versetzt, wobei teilweise heftige Gasentwicklung auftrat (nicht umgesetzte Säure). Das gebildete Phasengemisch wurde zuerst mit 100 ml, dann mit 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 100 ml H_2O gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Abdampfen des Lsgm. i. RV. ergab ein farbloses, kristallines Rohprodukt als Gemisch der beiden Diastereoisomeren **2** und **4**, aus welchem das Dioxanon **2** durch Umkristallisation aus Hexan/ Et_2O rein erhalten wurde.

(2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(trichloromethyl)-1,3-dioxan-4-on (**2**). Nach AAV 1 wurden 20,7 g (0,1 mol) **1**, 60 ml (0,54 mol) Pivalaldehyd und 1 g CAS in 100 ml Benzol umgesetzt. Aufarbeitung ergab 26,25 g (95%) kristallines Rohprodukt als Gemisch (18:1) von **2** und **4**. Eine Umkristallisation aus 80 ml Hexan und 10 ml Et_2O lieferte 14,45 g (52%) laut $^1\text{H-NMR}$ diastereoisomerenreines **2**. Für die Analytik wurde eine Probe zweimal aus Hexan/ Et_2O umkristallisiert. Schmp. 132,0–132,6° (Hexan/ Et_2O). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11,8$ ($c = 1,00$, CHCl_3). IR (KBr): 2980*m*, 2960*m*, 2940*m*, 2910*w*, 2870*w*, 1740*s*, 1480*m*, 1420*m*, 1360*m*, 1340*s*, 1280*m*, 1260*s*, 1210*m*, 1120*m*, 1030*m*, 990*s*, 970*m*, 910*w*, 850*m*, 820*s*, 790*s*, 760*m*, 640*m*, 460*w*. $^1\text{H-NMR}$: 1,05 (*s*, *t*-Bu); 2,99, 3,03 (*AB* von *ABX*, $J_{\text{AB}} = 18$, $J_{\text{AX}} = 8$, $J_{\text{BX}} = 6$, 2H-C(5)); 4,49 (*X* von *ABX*, $J_{\text{AX}} = 8$, $J_{\text{BX}} = 6$, H-C(6)); 5,02 (*s*, H-C(2)). $^{13}\text{C-NMR}$: 23,70 (CH_3); 32,11 (CH_2); 35,40 (C); 82,12 (CH); 98,11 (C); 106,68 (CH); 166,06 (C). MS: 275 (34), 219 (16), 171 (56), 153 (11), 143 (20), 125 (7), 109 (14), 87 (27), 71 (18), 57 (100), 41 (19), 29 (8). Anal. ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{O}_3$ (275,56): C 39,23, H 4,76; gef.: C 39,44, H 4,91.

(2*R*,6*S*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(trichloromethyl)-1,3-dioxan-4-on (**3**). Umsetzung von 20,7 g (0,1 mol) **ent-1** mit 60 ml (0,54 mol) Pivalaldehyd, genau wie für **1**

Tabelle. Acetalisierung von **1** mit Pivalaldehyd im 100-mmol-Massstab unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Lsgm.	Katalysator	mol-equiv. Aldehyd	Ausbeute an 2 + 4 [%]	Verhältnis 2/4
Cyclohexan ^{a)}	PyHOTos ^{b)}	1,5	50	12 : 1
Cyclohexan ^{a)}	PyHOTos/HOTos ^{c)}	1,5	83	1,6 : 1
Cyclohexan	PyHOTos/HOTos	5	75	5 : 1
Toluol ^{a)}	PyHOTos	1,5	63	1,3 : 1
Benzol ^{a)}	PyHOTos	1,5	41	14 : 1
Benzol	PyHOTos/HOTos	1,5	74	1,5 : 1
Benzol	PyHOTos/HOTos	5	quant.	10 : 1
Benzol	CAS ^{d)}	5	95	18 : 1
Benzol	CAS	2	84	9 : 1
Cyclohexan	CAS	5	80	10 : 1

^{a)} 50-mmol-Ansatz.

^{b)} PyHOTos = Pyridinium-(toluol-4-sulfonat).

^{c)} HOTos = *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat; es wurden je 0,5 g der beiden Katalysatoren eingesetzt.

^{d)} CAS = Camphersulfonsäure.

beschrieben, ergab 26,90 g (95%) **3** und *ent*-**4** im Verhältnis 15:1. Eine Umkristallisation aus 100 ml Hexan und 40 ml Et₂O lieferte 14,26 g (52%) laut ¹H-NMR diastereoisomerenreines **3**. Für die Analytik wurde eine Probe 2mal aus Hexan/Et₂O umkristallisiert. Schmp. 131,8–132,2° (Hexan/Et₂O). [α]_D^{RT} = -11,7 (c = 1,00, CHCl₃). Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **2** überein.

(2*R*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(*chloromethyl*)-1,3-dioxan-4-*on* (**4**). Bei einem Acetalisierungsversuch zur Herstellung von **2** wurde aus der Mutterlauge der Umkristallisation durch FC (Pentan/Et₂O) und Umkristallisation aus Pentan/Et₂O **4** isoliert. Schmp. 146,0–148,5° (Pentan/Et₂O). [α]_D^{RT} = +56,4 (c = 1,06, CHCl₃). ¹H-NMR: 1,03 (s, *t*-Bu); 3,11, 3,18 (AB von ABX, J_{AB} = 16, J_{AX} = 11, J_{BX} = 6, 2H-C(5)); 4,62 (X von ABX, J_{AX} = 11, J_{BX} = 6, H-C(6)); 5,39 (s, H-C(2)). ¹³C-NMR: 23,86 (CH₃); 31,48 (CH₂); 34,72 (C); 80,18 (CH); 100,35 (C); 104,17 (CH); 167,40 (C).

Herstellung der Dioxinone 7 und 8. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung von 2 zum Zwischenprodukt D (AAV 2)

1 equiv. **2** wurde mit 2,2 equiv. NBS und ca. 5 mg AIBN oder DBPO in CCl₄ (ca. 2 ml pro mmol Dioxanon) unter Luftausschluss (Ar) am Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Bei 5–20-mmol-Ansätzen betrug die Reaktionszeit 4–6 h, bei 50–75 mmol Ansätzen 22–40 h, wobei alle 10 h ca. 5 mg Radikalstarter zugegeben wurde. Das Succinimid wurde durch Filtration abgetrennt und das Lsgm. i. RV. abgezogen. Das erhaltene, orangefarbene Rohprodukt **D** wurde bis zur weiteren Verwendung im Kühlschranks bei 4° aufbewahrt. Die Ausbeuten an **D**, Diastereoisomerenverhältnis laut ¹H-NMR 3:1, wurden nicht bestimmt, da keine Reinigungsmöglichkeit für das Rohprodukt gefunden wurde. **Hauptprodukt**: ¹H-NMR: 1,09 (s, *t*-Bu); 3,43, 3,81 (2*d*, je J = 18, 2H-C(5)); 5,37 (s, H-C(2)). **Nebenprodukt**: ¹H-NMR: 1,07 (s, *t*-Bu); 3,63, 3,76 (2*d*, je J = 14, 2H-C(5)); 5,26 (s, H-C(2)). MS: s. Fig., oben.

(*S*)-6-(*Bromodichloromethyl*)-2-(*tert*-butyl)-1,3-dioxin-4-*on* (**7**). Nach AAV 2 wurden 13,78 g **2** (50 mmol), 19,58 g (110 mmol) NBS und eine Spatelspitze AIBN in 80 ml CCl₄ umgesetzt. So wurden 21,32 g oranges Öl erhalten, welches beim Stehenlassen durchkristallisierte. Das ¹H-NMR zeigte ein Verhältnis **D**/2 von 13:1 an. Eine Lsg. von 2,98 g des so angefallenen Rohprodukts in 25 ml Et₂O wurden auf ein mit 100 g Alox S gefülltes Chromatographierrohr (Ø 3 cm) aufgetragen. Eluieren mit 200 ml Et₂O unter leichtem

Überdruck, Abziehen des Lsgm. i. RV. und Trocknen am H.V. ergab 1,57 g farbloßes Dioxinon **7** (71% bez. eingesetztem **2**), welches bei RT. nicht stabil war und sich nach wenigen Tagen gelblich färbte. Bei 4° aufbewahrt trat hingegen auch nach mehreren Monaten keine Zersetzung ein. Für die Analytik wurde eine Probe über Kieselgel chromatographiert (FC, Pentan/Et₂O 1:1). R_f 0,42 (Pentan/Et₂O 7:1); 0,57 (CH₂Cl₂). Schmp. 50,8–51,2°. [α]_D^{RT} = +118,0 (c = 1,025, CHCl₃). IR (KBr): 3120w, 2980m, 2970m, 2940w, 2910w, 2880w, 1755s, 1745s, 1630s, 1490m, 1460w, 1410m, 1390m, 1370s, 1350s, 1240m, 1220m, 1150m, 1075s, 1050w, 980w, 950m, 910m, 845m, 835m, 800m, 780s, 750s, 660w, 645w, 580w. ¹H-NMR: 1,14 (s, *t*-Bu); 5,21 (s, H-C(2)); 6,16 (s, H-C(5)). ¹³C-NMR: 23,83 (CH₃); 34,73 (C); 69,36 (C); 95,17 (CH); 108,30 (CH); 161,44 (C); 166,78 (C). MS: s. Fig., mitte. Anal. ber. für C₉H₁₁BrCl₂O₃ (317,99): C 33,99, H 3,49; gef.: C 33,99, H 3,41.

(*S*)-5-Bromo-2-(*tert*-butyl)-6-(*dichloromethyl*)-1,3-dioxin-4-*on* (**8**). Nach AAV 2 wurden 1,38 g **2** (5 mmol), 1,96 g (11 mmol) NBS und ca. 5 mg DBPO in 10 ml CCl₄ umgesetzt, was 2,03 g orangefarbenes, wachsartiges Rohprodukt ergab, welches laut ¹H-NMR praktisch kein Edukt mehr enthält. Dieses Rohprodukt **D** wurde in 25 ml Et₂O gelöst und auf ein mit 20 g basischem Aluminium-oxid (Alox B) gefülltes Chromatographierrohr (Ø 2 cm) aufgetragen. Durch Eluieren mit 75 ml Et₂O unter leichtem Überdruck, Abziehen des Lsgm. i. RV. und Trocknen am H.V. wurden 790 mg (50% bez. **2**) gelbliches Öl erhalten, wobei das ¹H-NMR ein Verhältnis der beiden Olefine **7** und **8** von 5:4 anzeigte. Da **7** und **8** bei Verwendung des Laufmittels Pentan/Et₂O den gleichen R_f-Wert aufwiesen, wurde eine FC mit CH₂Cl₂/Pentan 1:1 durchgeführt; es wurden 80 mg reines **8** (5% bez. **2**) und 50 mg reines **7** (3% bez. **2**) erhalten. Aus den Mischfraktionen wurden zusätzlich 560 mg **7/8** (7:5) isoliert. Die Gesamtausbeute an **7** und **8** betrug 43% bez. eingesetztem **2**. Verbindung **8** ist bei RT. wesentlich stabiler als das Isomere **7**; es wurde trotzdem vorsichtshalber bei 4° aufbewahrt, wobei auch nach mehreren Monaten keine Zersetzungserscheinungen auftraten. R_f 0,42 (Pentan/Et₂O 7:1); 0,62 (CH₂Cl₂). Schmp. 52,0–53,0°. [α]_D^{RT} = +205,6 (c = 1,02, CHCl₃). IR (KBr): 3030w, 2980m, 2960m, 2940w, 2910w, 2880w, 1760s, 1625m, 1485w, 1465w, 1410m, 1380m, 1370m, 1350s, 1260w, 1220m, 1170s, 1085s, 1050m, 1005m, 985w, 955w, 930w, 800w, 780w, 765m, 740s, 650m, 610w. ¹H-NMR: 1,13 (s, *t*-Bu); 5,23 (s, H-C(2)); 6,77 (s, H-Cl₂C). ¹³C-NMR: 23,76 (CH₃); 34,77 (C); 64,09 (CH); 91,54 (C); 107,86 (CH); 158,0 (C); 162,34 (C). MS: s. Fig., unten. Anal. ber. für

C₉H₁₁BrCl₂O₃ (317,99): C 33,99, H 3,49; gef.: C 33,72, H 3,37.

Molgewichtsbestimmung (Dampfdruckosmometrie): ber.: 317,99; gef.: 333,61 ± 2,4%.

Reduktion des Dioxanons 2 und des Dioxinons 7 mit Ph₃SnH: Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)

In einem 25-ml-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 1 mmol von **2** oder von **7** und die entsprechende Menge Ph₃SnH in 5 ml entgastem Toluol vorgelegt. Nach Zugabe von ca. 5 mg AIBN wurde bei einer Badtemp. von 60–70° unter Ar gerührt. Das Lsgm. wurde anschliessend i. RV. abgezogen und der Rückstand im Kugelrohrfen destilliert (100°/0,025 Torr). Das erhaltene Destillat wurde durch FC gereinigt.

(2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(*dichloromethyl*)-1,3-dioxan-4-*on* (**5**). Nach AAV 3 wurden 275 mg (1 mmol) **2** und 350 mg (1 mmol) Ph₃SnH 37 h umgesetzt, wobei jeweils nach ca. 12 h weiteres AIBN zugegeben wurde. Nach Destillation wurden 195 mg farbloßes, kristallines Rohprodukt erhalten. Eine FC (Pentan/Et₂O 2:1) ergab 97 mg (40%) **5**. Schmp. 59,2–60,2°. [α]_D^{RT} = +94,9 (c = 1,025, CHCl₃). IR (KBr): 2980m, 2960m, 2900m, 1745s, 1480m, 1425w, 1360m, 1350m, 1250s, 1110m, 980s, 775s, 620m. ¹H-NMR: 1,01 (s, *t*-Bu); 2,86, 2,89 (AB von ABMX, J_{AB} = 18, J_{AM} = 8, J_{BM} = 6, 2H-C(5)); 4,32 (M von ABMX, J_{AM} = 8, J_{BM} = 6, J_{MX} = 5, H-C(6)); 4,96 (s, H-C(2)); 5,78 (X von ABMX, J_{MX} = 5, Cl₂CH-C(6)). ¹³C-NMR: 23,76 (CH₃); 31,08 (CH₂); 35,28 (C); 71,64 (CH); 76,59 (CH); 106,99 (CH); 166,58 (C). MS: 245 (0,4 [M+1]⁺), 241(4), 183 (16), 161 (4), 137 (77), 109 (17), 86 (31), 71 (44), 57 (100), 43 (46), 29 (23), 18 (15). Anal. ber. für C₉H₁₄Cl₂O₃ (241,11): C 44,83, H 5,85; gef.: C 44,97, H 5,84.

(2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(*chloromethyl*)-1,3-dioxan-4-*on* (**6**). Nach AAV 3 wurden 275 mg (1 mmol) **2** und 700 mg (2 mmol) Ph₃SnH 10 h umgesetzt. Nach Destillation wurden 178 mg farbloßes, kristallines Rohprodukt erhalten. Eine FC (Pentan/Et₂O 1:1) ergab 90 mg (43%) **6**. Schmp. 68,5–69,0°. [α]_D^{RT} = +114,7 (c = 1,06, CHCl₃). IR (KBr): 2980m, 2960m, 2910m, 1745s, 1480m, 1420m, 1365m, 1345s, 1250s, 1110m, 1080s, 990s, 755m, 720m, 560w. ¹H-NMR: 1,00 (s, *t*-Bu); 2,63, 2,75 (AB von ABMNX, J_{AB} = 18, J_{AX} = 10, J_{BX} = 5, 2H-C(5)); 3,58, 3,62 (MN von ABMNX, J_{MN} = 12, J_{MX} = 6, J_{NX} = 5, ClCH₂-C(6)); 4,11–4,20 (X von ABMNX, m, H-C(6)); 4,94 (s, H-C(2)). ¹³C-NMR: 23,83 (CH₃); 33,57 (CH₂); 35,28 (C); 45,33 (CH); 73,22 (CH); 107,89 (CH); 167,03 (C). MS: 208,5 (65, [M+1]⁺), 207,5 (5), 149 (11), 103 (100), 85 (12), 71 (8), 57 (44), 41 (17), 28 (8). Anal. ber. für C₉H₁₅ClO₃ (206,67): C 52,31, H 7,32; gef.: C 52,24, H 7,30.

(*S*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(*dichloromethyl*)-1,3-dioxin-4-*on* (**9**). Nach AAV 3 wurden 318 mg (1 mmol) **7** und 350 mg (1 mmol) Ph₃SnH 8 h umgesetzt. Nach Destillation wurden 229 mg teilweise kristallines, farbloßes Rohprodukt isoliert. Eine FC (Pentan/Et₂O 6:1) ergab 118 mg (49%) kristallines **9**. R_f 0,18 (Pentan/Et₂O 7:1). Schmp. 62,0–63,0°. [α]_D^{RT} = +159,5 (c = 1,01, CHCl₃). IR (KBr): 3100m, 3030m, 2980m, 2940w, 2910w, 2880w, 1810w, 1745s, 1635s, 1490m, 1470w, 1400s, 1365s, 1285m, 1230m, 1220m, 1210s, 1155m, 1075s, 1050m, 970w, 955m, 945m, 905m, 860w, 800w, 765s, 740m, 650m, 620m. ¹H-NMR: 1,11 (s, *t*-Bu); 5,16 (s, H-C(2)); 5,83 (s, Cl₂CH-C(6)); 6,13 (d, J = 0,5, H-C(5)). ¹³C-NMR: 23,86 (CH₃); 34,67 (C); 64,66 (CH); 96,57 (CH); 107,89 (CH); 161,8 (C); 166,49 (C). MS: 239 (3, M⁺), 203 (3), 153 (74), 146 (19), 118 (65), 87 (43), 69 (74), 57 (100), 41 (75), 29 (55), 18 (74). Anal. ber. für C₉H₁₂Cl₂O₃ (239,10): C 45,21, H 5,06; gef.: C 45,23, H 5,12.

Herstellung von 9 ausgehend von 2 durch NBS-Bromierung und Reduktion mit Zn-Pulver

Eine Mischung aus 5,5 g (20 mmol) **2**, 6 g (34 mmol) NBS, 100 mg AIBN und 30 ml CCl₄ wurden 6 h unter Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in AAV 2 beschrieben. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Et₂O gelöst und mit ca. 10 mg Zn-Pulver versetzt. Sobald sich das Zn gelöst hatte, wurden zusätzliche 1,3 g (20 Atom-equiv.) Zn-Pulver zugegeben und über Nacht bei RT. gerührt. Anschliessend wurde 1 h am Rückfluss erhitzt und das schwarze Gemisch filtriert. Das Filtrat wurde mit NaHCO₃-Lsg. gewaschen, nochmals filtriert und das Lsgm. i. RV. abgezogen. Aus

dem Rückstand wurden nach einer FC (Hexan/Et₂O 6:1) 1,77 g (37%) **9** isoliert. Die anal. Daten stimmen mit den oben angegebenen Werten überein.

(*S*)-2-(*tert*-Butyl)-6-(chloromethyl)-1,3-dioxin-4-on (**10**). Nach AAV **3** wurden 318 mg (1 mmol) **7** und 880 mg (2.5 mmol) Ph₃SnH während 25 h umgesetzt. Nach Destillation wurden 183 mg eines farblosen Öls erhalten. Eine FC (Pentan/CH₂Cl₂ 1:1) ergab 97 mg (47%) **10** als Öl. [α]_D²⁰ = +169,3 (c = 1,27, CHCl₃). IR (Film): 3100_w, 2960_m, 2910_w, 2880_w, 1745_s, 1635_s, 1485_m, 1395_s, 1360_s, 1260_m, 1220_m, 1155_m, 1075_s, 960_m, 905_m, 820_m, 745_w. ¹H-NMR: 1,08 (s, *t*-Bu); 4,07 (dd, J = 14, J = 0,6, H-H'ClC-C(6)); 4,15 (dd, J = 14, J = 0,9, H'-HCIC-C(6)); 5,12 (s, H-C(2)); 5,63 (s, H-C(5)). ¹³C-NMR: 23,89 (CH₃); 34,50 (C); 40,36 (CH₂); 97,31 (CH); 107,18 (CH); 162,09 (C); 168,20 (C). MS: 205 (65, [M+1]⁺), 147 (7), 119 (100), 112 (24), 84 (25), 69 (35), 57 (57), 41 (24), 29 (8). Anal. ber. für C₉H₁₃ClO₃ (204,65): C 52,82, H 6,40; gef.: C 52,79, H 6,37.

(2*S*,6*R*)-2-(*tert*-Butyl)-6-methyl-1,3-dioxin-4-on (**11**). Nach AAV **3** wurden 275 mg (1 mmol) **7** und 1,40 g (4 mmol) Ph₃SnH 45 h umgesetzt, wobei nach 12 h weiteres AIBN zugegeben wurde. Nach Destillation wurden 124 mg farbloses, kristallines Rohprodukt erhalten. Eine FC (CH₂Cl₂) ergab 98 mg (48%) **11**. Schmp. 59,5–60,4°. [α]_D²⁰ = +209,4 (c = 0,975, CHCl₃); für das Enantiomere **12** wurden folgende Werte gefunden: Schmp. 60–62° (Hexan/Et₂O) [16], [α]_D²⁰ = -218 (c = 1,00) [9b][11]. Die Proben von **11** und **12** ergaben identische Spektren.

Eingegangen am 1. November 1991

- [1] Teil der Diplomarbeit von A. B.
- [2] Forschungsaufenthalt an der ETH Zürich, Okt. 1987–Okt. 1988.
- [3] D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann, in 'Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations', Workshop Conferences Hoechst, Eds. W. Bartmann und K. B. Sharpless, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1987, Vol. 17, S. 85–126; H.-J. Altenbach, 'Chiral Cyclic Acetals in Synthesis', in 'Organic Synthesis Highlights', Eds. J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn und H.-U. Reissig, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1991; neueste Arbeit unserer Gruppe: D. Seebach, U. Misslitz, P. Uhlmann, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1845 und dort zit. Lit.
- [4] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166; H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1181.
- [5] Die in der Literatur beschriebenen Di- und Monochloro-Derivate des Lactons **A** wurden nicht über selektive Reduktion erhalten: M. Iida, T. Araki, K. Teranishi, H. Tani, *Macromolecules* **1977**, *10*, 275; H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1977.
- [6] Der *Lonza AG*, Visp sind wir für die kostenlose Lieferung grösserer Mengen an (*R*)- und (*S*)-4,4,4-Trichloro-3-hydroxybuttersäure zu Dank verpflichtet.
- [7] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 448; A. K. Beck, M. Gautschi, D. Seebach, *Chimia* **1990**, *44*, 291.
- [8] Die *cis*-Konfiguration des im Überschuss gebildeten Diastereoisomeren wurde über ¹H-NMR-Kern-Overhauser-Effekt (NOE) bestimmt. Einstrahlen mit der Frequenz des C(2)-H-Acetal-Signals ergibt einen positiven NOE für das Proton an C(6); Einstrahlung mit der Frequenz des *t*-Bu-Signals zeigte keinen NOE auf H-C(6). Dies steht mit der *cis*-Anordnung der Substituenten an C(2) und C(6) in Einklang.
- [9] a) J. Zimmermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1104; b) Y. Noda, D. Seebach, *ibid.* **1987**, *70*, 2137.
- [10] M. Gautschi, unveröffentlichte Versuche, ETH Zürich, 1990–1991.
- [11] D. Seebach, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1147.
- [12] Wird die Reaktion mit 0,9 equiv. NBS durchgeführt, kann in 98% Ausbeute ein Rohprodukt als Diastereoisomerengemisch (6:2) erhalten werden. Bei Verwendung von 1,6 equiv. NBS verlief die Bromierung praktisch quantitativ, auch das Diastereoisomerenverhältnis war mit der obigen Reaktion vergleichbar. Diese Befunde können als weitere Indizien für die Bildung des Monobromids **D** angeführt werden.
- [13] Für die Überlassung grösserer Mengen der 'Bulk'-Chemikalie Pivalaldehyd sind wir der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, zu Dank verpflichtet.
- [14] H. G. Kuivila, *Synthesis* **1970**, 499; D. L. J. Clive, H. W. Manning, T. L. B. Boivin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 972 und die darin zitierten früheren Arbeiten dieser Gruppe.
- [15] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [16] J. Zimmermann, Diss. Nr. 8518, ETH Zürich, 1988; der in [9b][11] angegebene Schmp. von 48,5° hat sich als zu niedrig erwiesen.

Chimia 45 (1991) 382–387
© Schweiz. Chemiker-Verband; ISSN 0009-4293

Cu^{II}-katalysierte Kupplung von Cyclopropyl-carbenoiden**

Markus Borer [1], Thomas Loosli [2] und Markus Neuschwander*

Abstract. Contrary to the reaction of 'Hückel anions' like cyclopentadienide or cyclononatetraenide, treatment of 1-bromo-1-lithio-carbenoids **2** with 1 mol-equiv. of CuCl₂ in THF does not result in an oxidative coupling **2** → **8** (see *Scheme 2*), but in a formal dimerization of two carbenes to give bi(cyclopropylidenes) **10**. Reaction parameters influencing the yields are discussed in the case **2a** → **10a** (R=PhS). Yields of ca. 40% of **10a** are obtained under 'kinetic control' at high concentrations of **2a** and in THF/Et₂O mixtures. Besides CuCl₂, which is catalytically active, FeCl₃ has been found to be a coupling agent as well, while AgBF₄, AgCl, CoF₃, and CuCl were inactive in THF. Mixed couplings of two different carbenoids are possible, while diastereoselectivity of the active transition metal complex seems to be low. First experimental results obtained with **2b** (R=BuO) and **2c** (R=PhCH₂) hint at a considerable scope of the sequence **2** → **10**.

1. Einleitung

Cyclopropyl-carbenoide **2** könnten ausserordentlich vielseitige Synthesebausteine sein. Sie lassen sich aus 1,1-Dibromocyclopropanen **1** bereits bei -100° durch (Halogen/Li)-Austausch generieren [4], zerfallen jedoch oberhalb -80° unter α -Elimination zu Carbenen, welche sich vor allem durch Re-

kombination, C,H-Insertion und Umlagerung stabilisieren.

Cyclopropyl-carbenoide **2** reagieren bei sehr tiefen Temperaturen mit Elektrophilen [5]. Obwohl angenommen wird, dass die Carbenoide **2** zwischen -125 und -100° konfigurationsstabil sind [6], fallen z.B. bei Methylierungen je nach Reaktionsbedingungen [7] sehr unterschiedliche *cis/trans*-3-

Gemische an [8][9]. Dies wird damit erklärt, dass bei -80° eine *cis/trans*-Äquilibrierung der Carbenoide **2** eintritt, welche möglicherweise durch vorhandenes 1,1-Dibromocyclopropan **1** katalysiert wird [6]. Für präparative Zwecke ist die Feststellung wichtig, dass die Produktzusammensetzung durch Variation der Reaktionsbedingungen dramatisch beeinflusst werden kann (vgl. z.B. [8]).

Wir haben uns in den letzten Jahren mit der oxidativen Kupplung von 'Hückel-Anionen' wie Cyclopentadienid und Cyclononatetraenid befasst und gezeigt, dass dieses Verfahren einen direkten Zugang zu Fulvalenen eröffnet [3]; Durch Cu^{II}-induzierte Kupplung des Anions **4** entsteht oft fast quantitativ das Dihydrofulvalen **5**; nach der Deprotonierung (**5** → **6**) führt ein erneuter Umsatz mit Cu^{II}-Salz zum Fulvalen **7**. Ein analoger Plan bietet sich zur einfachen Synthese neuer funktionalisierter Bi(cyclopropylidene) **10** an (*Scheme 2*, unten): Danach

*Korrespondenz: Prof. Dr. M. Neuschwander
Institut für organische Chemie, Universität Bern
Freiestrasse 3
CH-3012 Bern

** 7. Mitteilung über Kupplungsreaktionen. Frühere Mitteilungen vgl. [3]. Diese Arbeit wurde teilweise durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 20-26167.89) unterstützt.