

Carl Metzger, Dieter Borrmann und Richard Wegler

Umsetzungen von Ketonen mit Keten in Gegenwart von Bortrifluorid

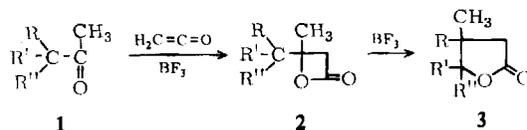
Aus den Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorien der Farbenfabriken Bayer AG, Werk Elberfeld

(Eingegangen am 16. Dezember 1966)

α-Di- und -trisubstituierte Ketone setzen sich mit Keten unter katalytischem Einfluß von Bortrifluorid über die Zwischenstufen der β-Lactone zu γ-Lactonen um. Bei der Umlagerung wandert Wasserstoff oder eine Methylgruppe. Ein Reaktionsmechanismus wird diskutiert, und Aufspaltungsreaktionen der γ-Lactone werden beschrieben.

Unter dem Einfluß von Bortrifluorid addieren sich Ketene an Carbonylverbindungen und ergeben β-Lactone¹⁾. Genügend aktivierte Carbonylverbindungen, wie zum Beispiel Chloral, bilden auch ohne Katalysatoren mit in situ erzeugten Ketenen β-Lactone²⁾.

Unser Arbeitskreis befaßt sich seit geraumer Zeit mit der Darstellung und Umsetzung von β-Lactonen. Dabei haben wir festgestellt, daß einige Methylketone der Struktur **1** bei der Umsetzung mit Keten in Gegenwart von Bortrifluorid β-Lactone **2** liefern, die durch den Katalysator schon bei deren Darstellung leicht Umlagerung zu γ-Lactonen **3** erfahren. Die primär gebildeten β-Lactone konnten wir infrarotspektroskopisch nachweisen. Die Struktur der Endprodukte haben wir durch chemische Umsetzungen (vgl. Schema 1) und an Hand von IR- und NMR-Spektren sicherstellen können.



	R	R'	R''
a	H	CH ₃	CH ₃
b	CH ₃	CH ₃	CH ₃
c	H	-[CH ₂] ₅ -	
d	CH ₃	-[CH ₂] ₅ -	

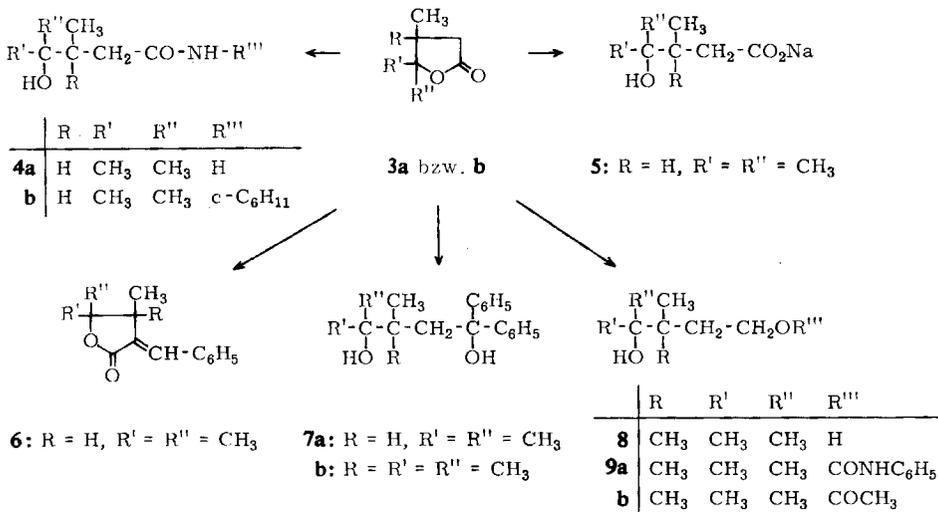
Die γ-Lactone verhalten sich hinsichtlich ihrer Aufspaltbarkeit durch Amine außerordentlich verschieden. So konnte zum Beispiel eine Ringaufspaltung von **3b** mit

¹⁾ Vgl. Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. VI/2, S. 511 ff. (β-Lactone), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1963.

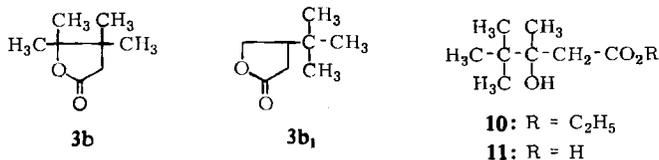
²⁾ D. Borrmann und R. Wegler, Chem. Ber. 99, 1245 (1966).

Ammoniak oder Aminen nicht erreicht werden. Auch eine Kondensation von **3b** mit Benzaldehyd, die mit **3a** recht glatt verlief (**6**), gelang nicht. Undurchsichtig blieb die Umsetzung von **3b** mit Natriummethylat in absolutem Methanol. Aus dem Rückstand der eingedampften Reaktionslösung ließ sich **3b** durch Extraktion mit absolutem Petroläther in über 50-proz. Ausbeute wiedergewinnen.

Schema 1



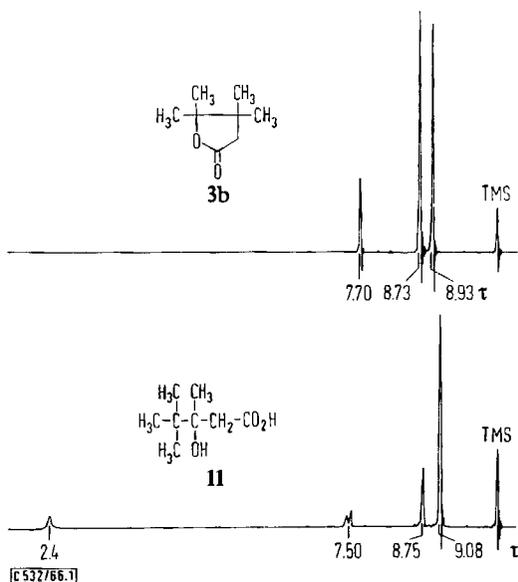
Für das γ -Lacton **3a** dürfte die von uns angegebene Konstitution zweifelsohne richtig sein. **3a** wurde schon von *Fittig* und *Krafft*³⁾ auf anderem Wege dargestellt, doch berichteten die Verfasser über keine vergleichbaren Aufspaltungsprodukte. Für das γ -Lacton **3b** kommen zwei Konstitutionen in Frage (**3b** und **3b₁**). *Newman* und *Rosher*⁴⁾ beschrieben die Darstellung eines γ -Lactons aus 2-Hydroxy-2.3.3-trimethyl-butan-carbonsäure-(1)-äthylester (**10**) mittels Phosphoroxchlorid, dem sie die Konstitution **3b₁** gaben. Wir arbeiteten diese Darstellung nach und fanden, daß das erhaltene Lacton mit unserem Lacton **3b** identisch war. Das Kernresonanzspektrum läßt sich mit **3b₁** nicht vereinbaren, sondern spricht eindeutig für **3b** (vgl. Abbild.). Auch massenspektroskopische Untersuchungen stützen die Formel **3b**^{*)}.



^{*)} Wir danken Herrn Prof. Dr. G. Spittler, Göttingen, für die Aufnahme der Massenspektren.

³⁾ R. Fittig und O. Krafft, Liebigs Ann. Chem. **208**, 71 (1881).

⁴⁾ M. S. Newman und R. Rosher, J. org. Chemistry **9**, 221 (1944).



NMR-Spektren von $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -Tetramethyl- γ -butyrolacton (**3b**) und 2-Hydroxy-2.3.3-trimethylbutan-carbonsäure-(1) (**11**) (in CCl_4)

Reaktionsmechanismus

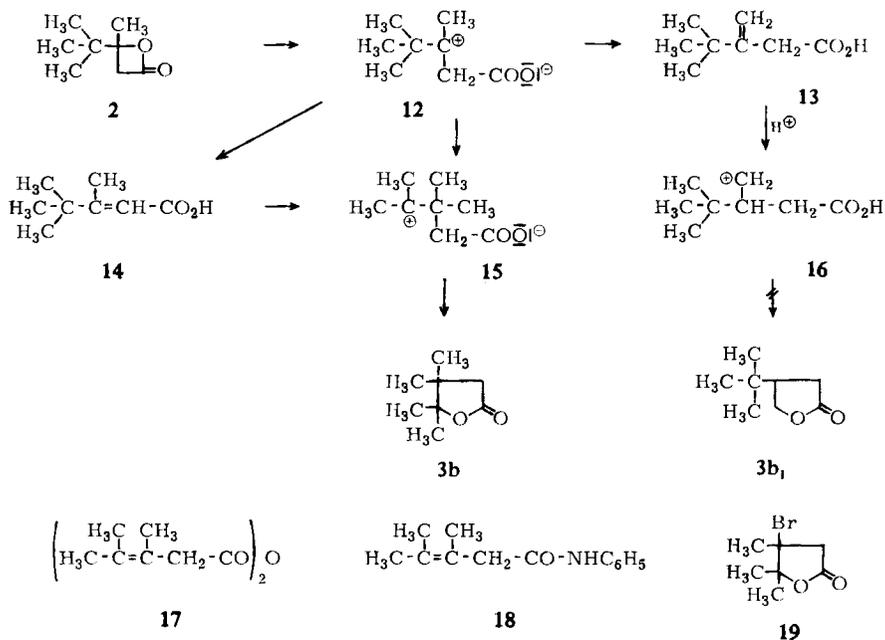
γ -Lactone der Konstitutionen **3a** und **3c**, die aus α -disubstituierten Ketonen oder den entsprechenden Aldehyden mit Keten entstehen⁵⁾, können sich über β,γ -ungesättigte Carbonsäuren⁶⁾, wobei Wasserstoff als Proton wandert, oder durch Hydridwanderung bilden. Bei Anwendung von Ketonen, die in α -Stellung dreifach substituiert sind, wie zum Beispiel **1b** und **1d**, gibt es für das zwischenzeitlich entstehende Zwitter-Ion **12** mehrere Stabilisierungsmöglichkeiten (vgl. Schema 2). Unter Wanderung eines Protons entsteht erstens die α,β -ungesättigte Carbonsäure **14**, die wir spektroskopisch nachweisen konnten. Zweitens wandert aus einer β -ständigen Methylgruppe von **12** ein Proton, wobei die ebenfalls spektroskopisch nachweisbare β,γ -ungesättigte Carbonsäure **13** gebildet wird. **13** dürfte aber kaum Intermediärprodukt der γ -Lacton-Bildung sein, da diese über das wenig begünstigte Carbonium-Ion **16** verlaufen müßte. Offensichtlich ist eine andere Stabilisierungsrichtung bevorzugt, bei der eine Methylgruppe aus dem tert.-Butylrest von **12** anionoid — nach Art einer Wagner-Meerwein-Umlagerung — wandert. Das so entstehende Zwitter-Ion **15** stabilisiert sich durch Cyclisierung zum Lacton **3b**.

Als Nebenprodukte der β -Lacton-Umlagerung entstehen in geringer Menge β,γ -ungesättigte Carbonsäuren, von denen einige Derivate hergestellt werden konnten (das bei der Darstellung von **3a** gebildete Anhydrid **17** lieferte das Anilid **18** und das Bromlacton **19**). α,β -Ungesättigte Carbonsäuren werden nur in untergeordneten Mengen gebildet, wie mittels Kernresonanz-Spektroskopie nachgewiesen wurde.

⁵⁾ Eastman Kodak Co. (Erf. R. H. Hasek und E. U. Elam), Amer. Pat. 3004989, C.A. **56**, 4623e (1962).

⁶⁾ S. B. Schryver, J. chem. Soc. [London] **63**, 1332 (1893).

Schema 2



Nach Aufklärung der Struktur der Reaktionsprodukte aus Ketonen 1 und Keten als γ -Lactone wurde uns ein US-Patent⁵⁾ zugänglich, in dem *Hasek und Elam* über die Umlagerung von aus verzweigten Aldehyden dargestellten β -Lactonen in γ -Lactone in Gegenwart geeigneter Katalysatoren, wie zum Beispiel Bortrifluorid, berichten. Da diese Autoren ihre Umsetzungen ohne Angaben näherer Einzelheiten auf disubstituierte Aldehyde beschränken, ergab sich für sie auch nicht die Notwendigkeit, eine Alkylwanderung bei der Umlagerung zu diskutieren.

Über die Austauschbarkeit des Ketens durch andere Ketene bei der beschriebenen Reaktion wissen wir zur Zeit noch wenig. Die Umsetzungen der Ketone 1 mit in situ erzeugtem Dichlorketen führten zu keinen eindeutigen Ergebnissen.

Bei der Interpretation der IR- und NMR-Spektren war uns Herr Dr. *W. Geiger*, Wuppertal-Elberfeld, behilflich. Wir möchten ihm auch an dieser Stelle herzlich danken.

Beschreibung der Versuche

A. Darstellung der γ -Lactone 3

a) *Umsetzung von Methyl-isopropyl-keton (1a) mit Keten*: In die Lösung von 172 g (2 Mol) frisch dest. 1a in 200 ccm absol. Tetrachlorkohlenstoff leitet man nach Versetzen mit 10 ccm Bortrifluorid-ätherat unter Eiskühlung 84 g (2 Mol) Keten (0.5 Mol/Stde.) ein. Destillation des Rohproduktes, das eine intensive β -Lacton-IR-Absorption bei 1830/cm besitzt, ergibt folgende Fraktionen:

α) 8.4 g 2.5.6-Trimethyl-hepten-(4)-on-(3), Sdp.₁₃ 73–74°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ (154.3) Ber. C 77.87, H 11.76, O 10.37
Gef. C 77.94, 77.97 H 11.87, 11.61 O 10.64
Mol.-Gew. 161 (kryoskop. in Dioxan)

IR (CHCl_3)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1610; $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1675/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 8.97 d; 8.93 d; 7.97 m; 7.6 m; 3.95 τ m.

β) 105 g (41%) β . γ . γ -Trimethyl- γ -butyrolacton (3a), Sdp._{0.4} 60°; n_D^{21} 1.4399–1.4410.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ (128.2) Ber. C 65.60 H 9.44 O 24.97
Gef. C 65.37, 66.04 H 9.87, 9.89 O 24.50

IR (CCl_4)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1770–1790/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 8.98 m; 8.79 s; 8.64 s; 7.65 τ m.

Außer durch fraktionierte Destillation kann eine Reindarstellung von 3a auch durch Lösen bei 30° in 2n NaOH, Ausäthern nicht alkalilöslicher Verunreinigungen und Ansäuern der Alkaliphase – wobei wieder spontan Cyclisierung zum γ -Lacton eintritt – erfolgen.

γ) 7 g 2.3-Dimethyl-buten-(2)-carbonsäure-(1)-anhydrid (17), Sdp._{1–1.5} 123–130°; n_D^{21} 1.4729.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (238.3) Ber. C 70.67 H 9.24 O 20.18
Gef. C 70.72, 70.54 H 9.26, 9.26 O 20.62

IR (CHCl_3)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1630; $\nu_{\text{CO}-\text{O}-\text{CO}}$ 1735 und 1795/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 8.31 s; 6.80 τ s.

b) Umsetzung von Methyl-tert.-butyl-keton (1b) mit Keten: Wie unter a) beschrieben, werden 150 g (1.5 Mol) 1b mit 1.5 Mol Keten behandelt. Bereits beim Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemp. tritt unter starker Wärmetönung Umlagerung des entstandenen β -Lactons zum γ -Lacton ein. Ausb. 140 g (67%) β . β . γ . γ -Tetramethyl- γ -butyrolacton (3b), Schmp. 101° (Ligroin).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ (142.2) Ber. C 67.57 H 9.92 O 22.51
Gef. C 67.10, 67.35 H 9.73, 9.74 O 22.71, 22.89

IR (CHCl_3)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1765–1795/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 8.93 s; 8.73 s; 7.70 τ s.

Das Filtrat enthält nach NMR-Untersuchungen folgende Säuren im Verhältnis 9:1:

2-tert.-Butyl-propen-(2)-carbonsäure-(1) (13) und
3-tert.-Butyl-crotonsäure (14).

Eine Trennung sowohl der Säuren als auch der entsprechenden Methylester gelang nicht. Die Identifizierung erfolgte durch Vergleich der Spektren mit denen authent. Säuren bzw. Ester. Im NMR-Spektrum des Methylestergemisches traten folgende Peaks auf (in CCl_4): 14-Methylester: 8.95 s; 7.88 m; 6.41 s; 4.35 τ . 13-Methylester: 8.95 s; 7.10 m; 6.41 s; 5.18 und 5.01 τ .

c) Umsetzung von Methyl-cyclohexyl-keton (1c) mit Keten: 50 g (0.4 Mol) 1c werden, wie unter a) beschrieben, mit 0.4 Mol Keten behandelt. Durch Destillation des β -lactonhaltigen Rohproduktes erhält man 29 g (44%) β -Methyl- γ . γ -pentamethylen- γ -butyrolacton (3c), Sdp._{0.7} 105–107°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.55, 71.55 H 9.67, 9.63

IR (CCl_4)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1770–1790/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 8.95 d; 8.4 m; 7.8 τ m.

⁷⁾ IR-Aufnahmen in Lösung: Konzentration 5% bei einer Schichtdicke von 0.16 mm.

⁸⁾ TMS als inneres Bezugssystem. s = Singulett, d = Duplett, m = Multipllett, q = Quartett, t = Triplett; Gerät: Varian A 60.

d) *Umsetzung von 1-Methyl-1-acetyl-cyclohexan (1d) mit Keten*: 44.6 g (0.32 Mol) **1d** werden, wie unter a) beschrieben, mit 0.32 Mol *Keten* umgesetzt. Durch Destillation des β -lactonhaltigen Rohproduktes erhält man 25 g (49%) β -*Dimethyl- γ - γ -pentamethylen- γ -butyrolacton (3d)*, Sdp._{0.3} 85–89°; Schmp. 35–37° (Petroläther).

$C_{11}H_{18}O_2$ (182.3) Ber. C 72.49 H 9.95 Gef. C 72.92, 72.96 H 9.99, 10.01

IR (CCl₄)⁷⁾: $\nu_{C=O}$ 1745–1770/cm. NMR (CCl₄)⁸⁾: 8.98 s; 8.4 m; 7.72 τ s.

B. Umwandlung der γ -Lactone 3

a) *4-Hydroxy-3.4-dimethyl-valeriansäure-amid (4a)*: 10.0 g (0.08 Mol) **3a** werden mit 50 ccm flüssigem *Ammoniak* 12 Stdn. im Autoklaven auf 100° erhitzt. Schmp. 118° (Essigester); Ausb. 3.9 g (35%).

$C_7H_{15}NO_2$ (145.2) Ber. N 9.65 Gef. N 9.27

IR (CHCl₃)⁷⁾: $\nu_{NHC=O}$ 1560 und 1675; ν_{OH} 3560; ν_{NH_2} 3380 und 3480/cm.

b) *4-Hydroxy-3.4-dimethyl-valeriansäure-cyclohexylamid (4b)*: In 50 ccm Äthanol werden 12.8 g (0.1 Mol) **3a** mit 20 g *Cyclohexylamin* 20 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Schmp. 101° (Essigester); Ausb. 4.2 g (18%).

$C_{13}H_{25}NO_2$ (227.0) Ber. N 6.16 Gef. N 6.45

IR (CHCl₃)⁷⁾: $\nu_{NHC=O}$ 1510 und 1650; ν_{OH} 3560; ν_{NH} 3400/cm.

c) *Natriumsalz der 4-Hydroxy-3.4-dimethyl-valeriansäure (5)*: 25.5 g (0.2 Mol) **3a** werden in 200 ccm *n NaOH* bei 40° gelöst. Nach Klären mit Tierkohle und Einengen wird aus Äthanol/Aceton umkristallisiert, Schmp. 174°; Ausb. 28.5 g (85%).

$NaC_7H_{13}O_3$ (168.3) Ber. Na 13.67 Gef. Na 14.14

d) β - γ -*Trimethyl- α -benzyliden- γ -butyrolacton (6)*: 12.8 g (0.1 Mol) **3a** und 10.6 g (0.1 Mol) frisch dest. *Benzaldehyd* werden in 50 ccm Benzol bei 20° vereinigt und mit 6 g frischem *Natriummethylat* versetzt. Schmp. 92° (Essigester); Ausb. 10 g (46%).

$C_{14}H_{16}O_2$ (216.3) Ber. C 77.75 H 7.46 Gef. C 78.30, 78.52 H 7.50, 7.50

IR (CHCl₃)⁷⁾: $\nu_{C=C}$ 1655; $\nu_{C=C-C=O}$ 1725–1750/cm.

e) *1.1.2-Trimethyl-4.4-diphenyl-butylenglykol-(1.4) (7a)*: Durch Zugabe von 12.8 g (0.1 Mol) **3a** zu 0.2 Mol *Phenylmagnesiumbromid* in Äther in der Siedehitze erhält man 9.7 g (34%) **7a**. Schmp. 124–125° (Ligroin).

$C_{19}H_{24}O_2$ (284.4) Ber. C 80.88 H 8.51 O 11.25

Gef. C 80.88, 80.82 H 8.58, 8.45 O 10.90

Mol.-Gew. 296, 298 (osmometr. in Aceton)

IR (KBr): ν_{OH} 3380 und 3530/cm. NMR (CDCl₃)⁸⁾: 9.31 d; 8.94 s; 8.4 s; 7.6 s; 5.2 m; 2.7 τ m.

f) *1.1.2-Tetramethyl-4.4-diphenyl-butylenglykol-(1.4) (7b)*: 7.7 g (0.055 Mol) **3b** werden zu 0.055 Mol einer *Phenylmagnesiumbromid*-Lösung in siedendem Äther gegeben. Der beim Aufarbeiten anfallende ölige Rückstand kristallisiert nach 2 Tagen. Schmp. 111–113° (Ligroin); Ausb. 7.0 g (43%).

$C_{20}H_{26}O_2$ (298.4) Ber. C 80.49 H 8.78 O 10.72 Gef. C 81.38, 81.36 H 9.03, 8.84 O 10.24

IR (CHCl₃)⁷⁾: ν_{OH} 3100 und 3580/cm. NMR (CDCl₃)⁸⁾: 9.30 s; 8.71 s; 7.43 s; 6.7 s; 3.8 s; 2.7 τ m.

g) *1.1.2.2-Tetramethyl-butylenglykol-(1.4)* (**8**): Zu einer Suspension von 7.6 g (0.2 Mol) *Lithiumaluminiumhydrid* in 150 ccm absol. Äther wird bei 0° eine Lösung von 30.8 g (0.2 Mol) **3b** in 200 ccm absol. Äther getropft. Danach wird 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und wie üblich alkalisch aufgearbeitet. Sdp.₁₃ 134°, n_D^{21} 1.4604; Ausb. 24.6 g (84%).

$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_2$ (146.2) Ber. C 65.72 H 12.41 Gef. C 65.29, 65.37 H 12.22, 12.28

IR (CCl_4)⁷⁾: ν_{OH} 3230 und 3630/cm.

h) *N-Phenyl-carbamidsäure-[4-hydroxy-3.3.4-trimethyl-pentylester]* (**9a**): Aus 12.1 g (0.08 Mol) **8** und 10 g (0.08 Mol) *Phenylisocyanat* in siedendem Benzol. Schmp. 123° (Benzol/Ligroin); Ausb. 18 g (82%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (265.4) Ber. C 67.89 H 8.74 N 5.28 O 18.09
Gef. C 68.06, 68.31 H 8.90, 8.77 N 5.45 O 18.17

IR (KBr): $\nu_{\text{O}-\text{CO}-\text{NH}}$ 1600 und 1700; ν_{NH} 3250; ν_{OH} 3450/cm. NMR (CDCl_3)⁸⁾: 9.05 s; 8.82 s; 8.4 s; 8.24 t; 5.70 t; 3.0 s; 2.7 τ m.

i) *1.1.2.2-Tetramethyl-butylenglykol-(1.4)-4-acetat* (**9b**): Aus 12.1 g (0.08 Mol) **8** und 17 g (0.16 Mol) *Acetanhydrid* bei 100°. Sdp.₁₂ 130°; n_D^{20} 1.4515; Ausb. 13.9 g (93%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188.3) Ber. C 63.70 H 10.63 Gef. C 63.42, 63.20 H 10.52, 10.47

IR (CHCl_3)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1730; ν_{OH} 3620/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 9.08 s; 8.87 s; 8.35 t; 8.05 s; 7.1 s; 5.85 τ t.

k) *2.3-Dimethyl-buten-(2)-carbonsäure-(1)-anilid* (**18**): 2 g **17** werden mit der gleichen Menge *Anilin* in exothermer Reaktion umgesetzt. Schmp. 149° (Essigester).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$ (203.3) Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89 O 7.87
Gef. C 77.52, 77.50 H 8.49, 8.61 N 6.81 O 7.81
Mol.-Gew. 205; 200 (osmometr. in Aceton)

IR (CHCl_3)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}-\text{NH}}$ 1600 und 1630–1640; ν_{NH} 3350/cm. NMR (CDCl_3)⁸⁾: 8.23 s; 6.86 s; 2.7 τ m.

l) β -*Brom- β . γ . γ -trimethyl- γ -butyrolacton* (**19**): 3 g **17** werden in Chloroform wie üblich bromiert. Schmp. 116° (Petroläther).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (207.1) Ber. C 40.60 H 5.95 Br 38.95 O 15.45
Gef. C 40.91, 40.95 H 5.37, 5.53 Br 39.59 O 15.28, 15.15
Mol.-Gew. 213 (osmometr. in Aceton)

IR (CHCl_3)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1770–1790/cm. NMR (CDCl_3)⁸⁾: 8.58 s; 8.35 s; 8.12 s; 6.90 τ m.

m) *2-Hydroxy-2.3.3-trimethyl-butan-carbonsäure-(1)-äthylester* (**10**): Nach *Newman* und *Rosher*⁴⁾. Sdp.₁₂ 97–98°; n_D^{21} 1.4408.

IR (CCl_4)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1720; ν_{OH} 3540/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 9.08 s; 8.90 m; 8.73 t; 7.58 m; 6.5 s; 5.84 τ q.

n) *2-Hydroxy-2.3.3-trimethyl-butan-carbonsäure-(1)* (**11**): Durch alkalische Verseifung von **10**. Schmp. 85° (Petroläther).

IR (CCl_4)⁷⁾: $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1700; ν_{OH} 3520; ν_{OH} (Säure) 2600–3400/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 9.08 s; 8.75 s; 7.50 m; 2.35 τ s.

o) *3-tert.-Butyl-crotonsäure* (**14**): Aus **11** nach *Newman* und *Rosher*⁴⁾ mittels *Acetanhydrid*. Schmp. 88° (Petroläther).

IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1640; $\nu_{\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}}$ 1690/cm. NMR (CCl_4)⁸⁾: 8.90 s; 7.85 s; 4.28 s; –1.80 τ s.

p) *Lacton 3b aus 10*⁴⁾: 10 g (0.055 Mol) **10** werden in 50 ccm absol. Benzol mit 10 ccm POCl_3 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Schmp. 101° (Petroläther); Ausb. 5.0 g (66%).

[532/66]