

Friedrich Nerdel, Peter Weyerstahl und Klaus Zabel¹⁾

Fragmentierungsreaktionen an Carbonylverbindungen mit β -ständigen elektronegativen Substituenten, XIV *)

Zur Bildung eines 2-Alkoxy-azetidins

Aus der Technischen Universität Berlin, Lehrstuhl für Theoretische Organische Chemie (Eingegangen am 25. Oktober 1968)

Bei der Umsetzung von 2-Methyl-2-tosyloxymethyl-propanal-(1)-anil (**2**) mit Kaliummethylat in Dioxan wird das sehr empfindliche 2-Methoxy-3.3-dimethyl-1-phenyl-azetidin (**3**) erhalten. In methanolischer Lösung reagiert **3** sofort weiter zu dem Anilino-acetal **5**.

In der IX. Mitteil.²⁾ beschrieben wir die Reaktion von β -Tosyloxy-aldehyden mit Alkoholaten, die in guten Ausbeuten zu viergliedrigen cyclischen Acetalen, den 2-Alkoxy-oxetanen, führte. Fragmentierung trat dabei nur in untergeordnetem Maße auf.

Es war zu prüfen, ob bei der Übertragung der Reaktion auf β -Tosyloxy-aldimine viergliedrige cyclische *N,O*-Acetale (2-Alkoxy-azetidine), eine bisher unbekannte Verbindungsklasse, oder verstärkt Fragmentierungsprodukte auftreten würden.

Von Bartlett³⁾ war bei der Solvolyse eines 3*H*-Indol-Derivats Fragmentierung beobachtet worden, und nach Wittig⁴⁾ lieferte die saure Hydrolyse eines β -Hydroxy-aldimins zum Teil Fragmentierungsprodukte.

Als Ausgangssubstanz für unsere Untersuchungen wählten wir das 2-Methyl-2-tosyloxymethyl-propanal-(1)-anil (**2**), erhältlich durch Kondensation von 2-Methyl-2-tosyloxymethyl-propanal-(1) (**1**)²⁾ mit Anilin. Allerdings mußte von sehr reinem **1** ausgegangen werden, damit die Kondensation ohne Nebenreaktionen ablief. Die Darstellung und Reinigung von **1** konnte gegenüber l. c.²⁾ verbessert werden.

Umsetzung von **2** mit Kaliummethylat in Dioxan

2 wurde in absolutem Dioxan mit äquivalenten Mengen Kaliummethylat unter Rückfluß erhitzt. Die Solvolysen verliefen nie vollständig, mußten aber nach maximal einer Stunde abgebrochen werden, um Verharzung zu vermeiden. Die übliche Aufarbeitung mit Wasser/Äther²⁾ führte zu rascher Verharzung, weshalb das Reaktionsgemisch durch präparative Schichtchromatographie getrennt wurde. Im Dünnschicht-

*) XIII. Mitteil.: F. Nerdel, P. Weyerstahl und K. Lucas, Tetrahedron Letters [London] 1968, 5751.

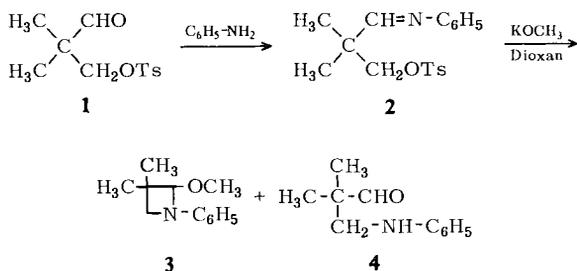
¹⁾ K. Zabel, Diplomarb., Techn. Univ. Berlin 1967.

²⁾ F. Nerdel, D. Frank, H.-J. Lengert und P. Weyerstahl, Chem. Ber. 101, 1850 (1968).

³⁾ M. F. Bartlett, D. F. Bickel und W. I. Taylor, J. Amer. chem. Soc. 80, 126 (1958).

⁴⁾ G. Wittig und H. D. Frommheld, Chem. Ber. 97, 3548 (1964).

chromatogramm des Reaktionsprodukts erschien neben Ausgangsmaterial nur ein Fleck, bei der präparativen Schichtchromatographie traten jedoch 2 Substanzen auf. Als unpolarere wurde 2-Methoxy-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetid (3), als polarere Substanz der durch Hydrolyse aus 3 entstandene Anilino-aldehyd 4 isoliert.



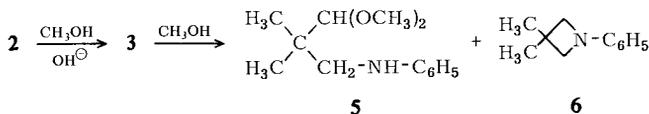
3, äußerst empfindlich gegen Luftfeuchtigkeit, war nicht völlig rein zu erhalten. Im IR-Spektrum findet sich eine starke Bande bei 1080/cm für die OCH₃-Gruppe. Das NMR-Spektrum zeigt 2 Singulets für 2 CH₃-Gruppen bei 8.92 und 9.17 τ, ein Singulett der OCH₃-Gruppe bei 6.67, ein Dublett mit $J = 1.2$ Hz für das Methin-Proton bei 6.48 und ein AB-System bei $\tau_A = 6.71$, $\tau_B = 7.265$ ($J_{AB} = 11$ Hz), dessen B-Teil mit 1.2 Hz angespalten ist.

Da die erste Bande des AB-Systems durch das CH₃O-Signal verdeckt ist, wurde durch Einstrahlung der errechneten Frequenz des A-Teils der B-Teil zum angespaltenen Singulett transformiert. Die long range-Koppelung des Methin-Protons mit einem Proton der CH₂-Gruppe wurde ebenfalls durch Spinentkopplung bewiesen.

Das Massenspektrum zeigt außer dem Molpeak und einem starken ($M^+ - \text{OCH}_3$)-Signal den Basispeak bei MZ 144, der durch Abspaltung von CH₃OH und einem CH₃-Radikal entstanden sein dürfte.

Umsetzung von 2 mit methanolischer Kalilauge

Bei der Umsetzung von 2 mit methanolischer Kalilauge wurde niemals 3, jedoch bis zu 47% das Anilino-acetal 5 und 1% 6 isoliert. Um zu prüfen, ob 5 erst nach längerer Reaktionszeit entsteht, wurde ein Versuch nach 10 Minuten abgebrochen und aufgearbeitet. Neben viel unverändertem 2 wurde jedoch lediglich 5 erhalten.



Fragmentierung trat selbst in untergeordnetem Maße nicht auf.

Die Struktur von 5 gründet sich auf die Spektren. Die IR-Banden bei 3395, 1600, 1095 und 1060/cm zeigen die Anilino- und die Acetal-Gruppen an. Im NMR-Spektrum finden sich 4 Singulets bei τ 9.05, 7.04, 6.55 und 6.08 für die CH₃-Gruppen, die CH₂-Gruppe, die OCH₃-Gruppen und das CH-Proton. Das NH-Proton erscheint als breites Signal bei τ 5.98, die Phenylprotonen liegen bei 2.9–3.65. 5 liefert ein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon.

Die Bildung von **5** kann wohl nur über intermediäres **3**, das mit Methanol Ringspaltung erleidet, erklärt werden, im Einklang mit der Beobachtung von Hassner⁵⁾, daß Alkoxy-aziridine mit Methanol leicht zu den entsprechenden Amino-acetalen gespalten werden.

Die Struktur des Nebenprodukts **6** ergibt sich aus dem NMR-Spektrum (Singulett bei τ 8.68 und 6.50 für die CH_3 - bzw. CH_2 -Gruppen und Signale von 2.8–3.8 für die Phenylprotonen) und dem Massenspektrum. Hier tritt neben dem Molpeak bei MZ 161 der Basispeak bei MZ 105 auf, der durch Abspaltung von Isobutylen gebildet wird. Das Auftreten von **6** ist mit der Bildung von Oxetanen bei der Solvolyse der β -Tosyloxy-aldehyde²⁾ vergleichbar. Offensichtlich wird **2** in geringem Maße zum Anilino-Derivat reduziert, das leicht zum Azetidin **6** cyclisieren kann.

Wir danken dem ERP-Sondervermögen und der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mettler-Gerät FP 1 bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 125 in CHCl_3 , die NMR-Spektren mit einem Varian A-60 bzw. HA-100 mit TMS als innerem Standard aufgenommen. Das Massenspektrum wurde in einem AEI-MS 9 mit 70 eV erhalten.

Die Analysen verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faab.

2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1): 144 g (2.0 Mol) *Isobutanal* und 165 g (2.2 Mol) 40proz. *Formalin*-Lösung werden unter Rühren vermischt und auf 0° abgekühlt. Dazu werden im Laufe von 20 Min. 150 ccm ca. *n* NaOH getropft, weitere 20 Min. bei 0° sowie 8 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Das Produkt wird in Äther aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Äthers wird fraktioniert. 90 g (45%) vom Sdp.₁₄ 82–87° (Lit.²⁾: Sdp.₁₄ 82–84°), die möglichst sofort weiterverarbeitet werden sollen.

2-Methyl-2-p-toluolsulfonyloxymethyl-propanal-(1) (1): Zu 107 g (0.55 Mol) *p-Toluolsulfochlorid* und 79 g (1.0 Mol) *Pyridin* werden unter Kühlung 51 g (0.50 Mol) *2-Methyl-2-hydroxymethyl-propanal-(1)* in wenig *Pyridin* so zugegeben, daß die Reaktionstemp. unter 10° bleibt. Das Gemisch wird 72 Stdn. bei Raumtemp. gerührt, mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Die vereinigten Auszüge werden mit verd. Schwefelsäure und Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO_4 wird der Äther abgezogen. Das zurückbleibende Öl wird nach einigen Stunden fest. Aus Äther/Petroläther kommen 35 g (27%) farblose Nadeln vom Schmp. 62.8° (Lit.²⁾: Schmp. 61.3°).

2-Methyl-2-p-toluolsulfonyloxymethyl-propanal-(1)-anil (2): Zur Aufschlammung von 32.4 g (0.126 Mol) **1** in 20 ccm absol. Äther werden unter Eiskühlung 11.8 g (0.126 Mol) *Anilin* in 10 ccm absol. Äther unter starkem Rühren zugetropft. Die entstehende Emulsion erstarrt nach etwa 2 Stdn. Aus Petroläther 32 g (76%) farblose Nadeln vom Schmp. 69.0°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (331.4) Ber. C 65.23 H 6.39 N 4.23 S 9.67

Gef. C 65.41 H 6.42 N 4.15 S 9.72

IR: 1635, 1600, 1345, 1165/cm.

NMR (A-60, CCl_4): Phenylprotonen + $\text{CH}=\text{N}$ m τ 2.2–3.3 (10), CH_2 s 6.02 (2), CH_3 s 7.63 (3), 2 CH_3 s 8.90 (6).

⁵⁾ A. Hassner und F. W. Fowler, J. Amer. chem. Soc. **90**, 2869 (1968).

Umsetzung von 2 mit Kaliummethylat in Dioxan

15.4 g (0.047 Mol) **2** werden zu einer Suspension von 3.3 g (0.047 Mol) *Kaliummethylat* in 100 ccm absol. Dioxan gegeben und 10 Min. unter Rühren rückfließend erhitzt. Das Kaliumtosylat wird abzentrifugiert und das Dioxan bei 30°/0.2 Torr abgezogen. Ein Teil des Reaktionsprodukts (800 mg) wird durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel Merck PF₂₅₄, Petroläther + 10% Äther) getrennt. Dabei treten 2 Substanzbänder auf:

2-Methoxy-3,3-dimethyl-1-phenyl-azetidin (**3**) als unpolarere Substanz, Ausb. 20 mg (2.5%). Nach Dünnschichtchromatogramm vor der Schichttrennung sind etwa 20% **3** entstanden.

IR: 1600, 1495, 1080/cm.

NMR (HA-100, CDCl₃): m τ 2.8–3.6 (5), d 6.48 ($J = 1.2$ Hz) (1), s 6.67 (3), AB-System 6.71, 7.26₅ ($J = 11$ Hz) (2), B-Teil mit 1.2 Hz angespalten, s 8.92 (3), s 9.17 (3). Spinentkopplung (Einstrahlung bei 2749 Hz): B-Teil wird Singulett; (Einstrahlung bei 2706 Hz): Methinproton wird Singulett; (Einstrahlung bei 2785 Hz): Anspaltung des B-Teils verschwindet.

Massenspektrum: 191 (Molpeak, 50%), 160 (43%), 144 (100%), 120 (33%), 118 (28%), 106 (20%), 91 (14%), 77 (18%), 65 (13%).

2-Methyl-2-anilinomethyl-propanal-(1) (**4**) als polarere Substanz, Ausb. 150 mg (15%).

IR: 3400, 2610, 1720, 1600, 1495/cm.

NMR (HA-100, CDCl₃): CHO s τ 0.47 (1), Phenylprotonen m 2.8–3.5 (5), CH₂ s 6.78 (2), 2 CH₃ s 8.83 (6).

Umsetzung von 2 mit methanolischer Kalilauge

31.7 g (0.096 Mol) **2** werden in 30 ccm absol. *Methanol* gelöst. Dazu wird eine Lösung von 5.4 g (0.096 Mol) *Kaliumhydroxid* in 20 ccm absol. *Methanol* gegeben, 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, danach das *Methanol* abgezogen. 19.8 g Solvolyseprodukt werden an 900 g Kieselgel (0.15–0.30 mm) chromatographiert und mit Petroläther + 10% Äther eluiert. Es werden 32 Fraktionen zu je 150 ccm aufgefangen.

Fraktionen 1 + 2: 0.33 g, noch unrein. Reinigung durch präparative Schichtchromatographie an Kieselgel (Merck HF₂₅₄) mit Petroläther.

3,3-Dimethyl-1-phenyl-azetidin (**6**), 0.25 g (1%).

C₁₁H₁₅N (161.3) Ber. C 81.94 H 9.38 N 8.69 Gef. C 79.77 H 8.74 N 7.81

IR: 1600, 1485, 1462, 1360, 1310, 1160, 972/cm.

NMR (HA-100, CCl₄): s. S. 1608.

Massenspektrum: 161 (20%), 105 (100%), 104 (34%), 77 (24%).

Fraktionen 3–11: 9 g rohes *2-Methyl-2-anilinomethyl-propanal-(1)-dimethylacetal* (**5**), aus Petroläther 7.5 g (47%) farblose Schuppen vom Schmp. 45.0°.

C₁₃H₂₁NO₂ (223.3) Ber. C 69.92 H 9.48 N 6.27 Gef. C 70.73 H 9.40 N 6.50

IR: s. S. 1607.

NMR (HA-100, CCl₄): s. S. 1607.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 156.9° (Zers.) (aus Äthanol/Wasser).

C₁₇H₁₉N₅O₄ (357.4) Ber. C 57.13 H 5.36 N 19.60 Gef. C 56.68 H 5.56 N 19.81

IR: 3320, 1620, 1600, 1590, 1500, 1430, 1335, 1310/cm.

NMR: CH s τ 2.53 (1), CH₂ s 6.73 (2), 2 CH₃ s 8.69 (6).

Fraktionen 12–19: 2.34 g (12%) nicht umgesetztes **2**.

Fraktionen 21–32: 2.5 g unreines, z. T. polymeres Material, das nicht weiter identifiziert wurde.

[491/68]