

Franz Effenberger, Peter Fischer, Günter Prossel¹⁾ und Gebhard Kiefer²⁾

Enoläther, IX³⁾

Stereospezifische Cycloaddition von Sulfonylisocyanaten an Enoläther — Konfiguration, Isomerisierung und Umlagerung der Cycloaddukte

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 11. November 1970)

N-Tosyl-azetidinone-(2) **10a**–**13a** und **10b**–**13b** bzw. 2,2-Diphenyl-cyclobutanone **22a**–**25a** und **22b**–**25b** entstehen unter stereospezifischer *cis*-Addition bei der Umsetzung von *p*-Tosylisocyanat bzw. Diphenylketen mit den Enoläthern **6a**–**9a** und **6b**–**9b**. Während die Cyclobutanone beständig sind, isomerisieren die sterisch einheitlichen Azetidinone in Substanz langsam, rascher in Lösung zu einem an *trans*-Verbindung reicheren Gleichgewichtsgemisch. Sehr viel langsamer verläuft die irreversible Umlagerung der Azetidinone zu den β -Alkoxyacrylamiden **14**–**17**. Anhand der ¹H-NMR-Spektren werden Struktur und Konformation der Enoläther, der Azetidinone und der Cyclobutanone diskutiert; bei den cyclischen Verbindungen scheinen primär konformative Effekte die Lage der NMR-Signale zu beeinflussen.

Enol Ethers, IX³⁾

Stereospecific Cycloaddition of Sulfonylisocyanates to Enol Ethers — Configuration, Isomerization and Rearrangement of Cycloadducts Primarily Formed

N-Tosylazetidin-2-ones **10a**–**13a** and **10b**–**13b**, resp. 2,2-diphenylcyclobutanones **22a**–**25a** and **22b**–**25b** are formed *via* stereospecific *cis*-addition upon reaction of enol ethers **6a**–**9a** and **6b**–**9b** with *p*-tosylisocyanate, resp. diphenylketene. Whereas the cyclobutanones are stable, the sterically pure azetidinones undergo isomerization, slow in the solid state, faster in solution, the *trans*-compound predominating in the equilibrium mixture. Much slower, by irreversible rearrangement of the azetidin-2-ones, β -alkoxyacrylamides **14**–**17** are formed. Structure and conformation of the enol ethers, azetidinones and cyclobutanones are discussed, the arguments being based on ¹H n.m.r. spectra. In the cyclic compounds, conformational effects seem to have the main influence upon the position of the n.m.r. signals.

Enoläther reagieren mit Sulfonylisocyanaten zu 4-Alkoxy-azetidinonen-(2)⁴⁾, mit *N*-Sulfinyl-sulfonamiden zu 1,2-Thiazetidin-1-oxiden⁵⁾. In beiden Fällen haben wir stereospezifische *cis*-Addition nachweisen können⁶⁾. Bei der Umsetzung von *p*-Toluolsulfonylisocyanat (**1**) mit den *cis*- bzw. *trans*-Enoläthern **2a** bzw. **2b** entstehen die

¹⁾ Aus der Dissertation G. Prossel, Univ. Stuttgart 1969.

²⁾ Aus der Dissertation G. Kiefer, Univ. Stuttgart 1967.

³⁾ VIII. Mitteil.: F. Effenberger und O. Gerlach, Tetrahedron Letters [London] 1970, 1669.

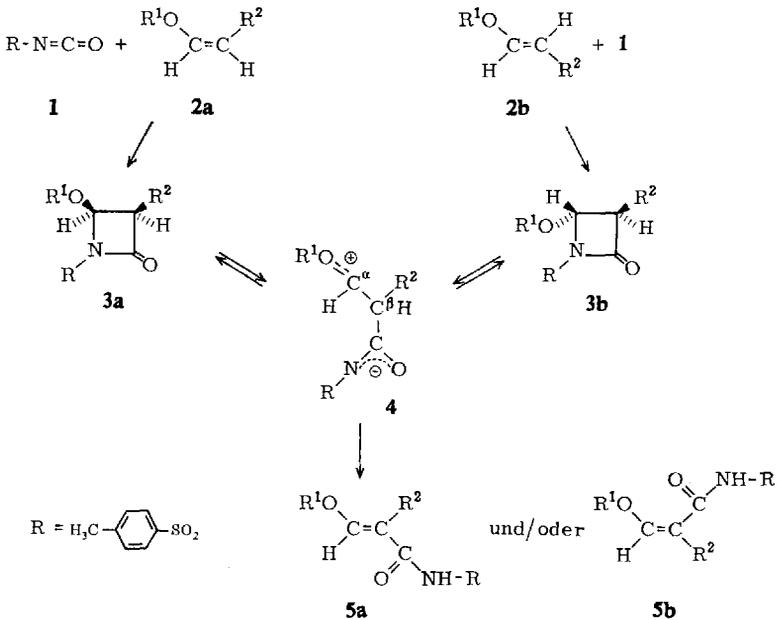
⁴⁾ F. Effenberger und R. Gleiter, Chem. Ber. 97, 1576 (1964).

⁵⁾ F. Effenberger und R. Gleiter, Chem. Ber. 99, 3903 (1966).

⁶⁾ F. Effenberger und G. Kiefer, Angew. Chem. 79, 936 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 951 (1967).

epimeren β -Lactame **3a** bzw. **3b**. In Lösung isomerisieren die sterisch einheitlichen Azetidinone zu einem Gleichgewichtsgemisch, in dem **3b** gegenüber **3a** überwiegt (Formelschema A). Da die Cycloaddition rascher verläuft als die Isomerisierung,

Formelschema A



lassen sich beide Reaktionen nebeneinander verfolgen. Wesentlich langsamer als die Addition und Isomerisierung verläuft die irreversible Umlagerung der Azetidinone-(2) zu β -Alkoxy-acrylamiden **5**⁶⁾.

Während Isomerisierung und Umlagerung über die zwitterionische Zwischenverbindung **4** – mit möglicher freier Drehbarkeit um die C^{α} – C^{β} -Bindung – ablaufen müssen, sind für die Cycloaddition ein einstufiger Mehrzentrenprozeß oder eine Zweistufenreaktion über **4** zu diskutieren. *Huisgen* und Mitarbb. wägen in ihren umfassenden Arbeiten über die Cycloadditionen mit Ketenen^{7a)} die beiden mechanistischen Alternativen für polare 2 + 2-Cycloadditionen anhand der freien Energieprofile gegeneinander ab; sie halten bei der Addition von Diphenylketen an Vinyläther den einstufigen Mehrzentrenprozeß für gesichert. Für die Addition von Dimethylketen an Enamine, die aufgrund der sehr viel günstigeren Ladungsstabilisierung bereits als Grenzfall zu betrachten ist, haben *Huisgen* und *Otto*^{7b)} Konkurrenz zwischen einem Synchronmechanismus und einer über den 1,4-Dipol verlaufenden Zweistufenreaktion nachgewiesen; die beiden Reaktionswege zeigen stark unterschiedliche Solvensabhängigkeit.

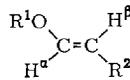
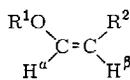
⁷⁾ ^{7a)} *R. Huisgen, L. A. Feiler und G. Binsch*, Chem. Ber. **102**, 3460 (1969), dort weitere Literaturzitate; ^{7b)} *R. Huisgen und P. Otto*, J. Amer. chem. Soc. **91**, 5922 (1969).

Eine eingehende Untersuchung der Umsetzung von Sulfonylisocyanaten mit einer Reihe unterschiedlich substituierter Enoläther erschien uns in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse. Der Einfluß von Substituenten und Reaktionsbedingungen auf die Geschwindigkeit der Isomerisierung und der Cycloaddition sollte vergleichbar sein, sofern identische Zwischenstufen durchlaufen werden; im anderen Fall müßten in der Beeinflussbarkeit beider Reaktionen deutliche Unterschiede auftreten. Um daneben auch den Einfluß des elektrophilen Reaktionspartners abzuschätzen, haben wir Additionen von Diphenylketen an Enoläther in unsere Untersuchungen mit einbezogen, soweit sie von *Huisgen* und Mitarbb. noch nicht beschrieben sind^{7a)}.

A. Struktur der eingesetzten Enoläther

Die Enoläther werden über Varianten beschriebener Verfahren^{8a-c)} aus Aldehyd-acetalen synthetisiert; die *cis*- und *trans*-Enoläther lassen sich gaschromatographisch in mindestens 98proz. Reinheit trennen.

Die *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der reinen Isomeren wird NMR-spektroskopisch aus der Größe der Kopplungskonstante J_{H^α, H^β} ermittelt (Tab. 1). In Übereinstimmung mit Literaturwerten⁹⁾ für *cis-trans*-isomere Alkoxy-alkyl-äthylene (J_{cis} 6.2–6.7, Tab. 1. ¹H-NMR-Daten der Enoläther 6–9 in τ (2.0 m in CCl_4 , TMS als int. Standard)^{a)}



	R ¹	R ²	J [Hz]				H^α	H^β	J_{H^α, H^β} [Hz]
			H $^\gamma$, H $^\delta$	H $^\beta$, H $^\gamma$	H $^\alpha$, H $^\gamma$	H $^\alpha$			
6a	CH ₃ 6.46 (s)	$\overset{\gamma}{CH_3}$	8.48 (dd)	—	6.7	1.4	4.21 (dq)	5.72 (5)	6.4
6b	CH ₃ 6.58 (s)	$\overset{\gamma}{CH_3}$	8.45 (dd)	—	6.7	1.4	3.78 (dq)	5.40 (6)	12.8
7a	CH ₃ 6.48 (s)	$\overset{\gamma}{CH_2CH_3}$ δ	9.07 (t) 7.98 (13)	7.2	7.0	1.3	4.26 (dt)	5.75 (dt)	6.2
7b	CH ₃ 6.57 (s)	$\overset{\gamma}{CH_2CH_3}$ δ	9.04 (t) 8.06 (13)	7.1	6.9	1.3	3.77 (dt)	5.36 (dt)	12.6
8a	C ₂ H ₅ 8.78 (t) 6.28 (q)	$\overset{\gamma}{CH_3}$	8.49 (dd)	—	6.7	1.6	4.17 (dq)	5.74 (5)	6.1
8b	C ₂ H ₅ 8.79 (t) 6.38 (q)	$\overset{\gamma}{CH_3}$	8.49 (dd)	—	6.6	1.5	3.86 (dq)	5.36 (6)	12.7
9a	C ₂ H ₅ 8.78 (t) 6.28 (q)	$\overset{\gamma}{CH_2CH_3}$ δ	9.07 (t) 7.97 (13)	7.3	6.7	1.4	4.21 (dt)	5.76 (4)	6.3
9b	C ₂ H ₅ 8.79 (t) 6.38 (q)	$\overset{\gamma}{CH_2CH_3}$ δ	9.05 (t) 8.08 (13)	7.1	6.9	1.2	3.85 (dt)	5.35 (dt)	12.7

a) s Singulett; dd Dublett von Dubletts; dt Dublett von Triplets; dq Dublett von Quadruplets; n Zahl der beobachteten Linien.

8) 8a) *M. G. Voronkov*, Zhur. obshchei. Khim. (J. allg. Chem. russ.) **20**, 2060 (1950), C. A. **45**, 5607h (1951); 8b) *M. Farina, M. Peraldo und G. Bressan*, Chim. e Ind. [Milano] **42**, 967 (1960), C. A. **55**, 11284b (1961); 8c) *Ruhrchemie Akt.-Ges. (Erf. W. Rottig und O. Liethen)*, Dtsch. Bundes-Pat. 1019090 (1957), C. A. **54**, 10403e (1960).

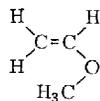
9) *L. M. Jackman*, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry (2nd Edition), S. 302, Pergamon Press, New York 1969.

J_{trans} 12.0–12.6 Hz) finden wir bei unseren Enoläthern für das Verhältnis J_{cis}/J_{trans} sehr genau 1 : 2 (6.1–6.4; 12.6–12.8 Hz). Die Allylkopplung H^α, H^γ ist bei den Propenyläthern sowohl am H^α - wie am H^γ -Signal eindeutig abzulesen (Dublett von Quadrupletts bzw. Dublett von Dubletts). Bei den Butenyläthern wird das H^γ -Spektrum recht kompliziert.

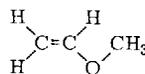
Die Veränderungen bestimmter chemischer Verschiebungen in den acht analysierten Enoläthern sind teilweise sehr gering, jedoch stets signifikant und systematisch. Wie für **9a**, **b**¹⁰⁾ und für 2-Alkoxy-butene-(2)¹¹⁾ beschrieben, erscheint das H^β -Signal unserer Verbindungen in *cis*-Stellung zum Alkoxy-Rest (*trans*-Enoläther) um ca. 0.4 ppm bei tieferem Feld als in *trans*-Stellung (*cis*-Enoläther). In der Literatur wird dieser Effekt mit der Anisotropie des Alkoxy-Restes gedeutet, die für ein *trans*-ständiges olefinisches H-Atom zu einer im Mittelwert um 0.22 ppm höheren Abschirmungskonstante führt als für das vicinale *cis*-H-Atom¹²⁾. Unklar bleibt dabei jedoch, weshalb H^α in den Methyläthern größere, in den Äthyläthern vergleichbare Verschiebung zu tieferem Feld zeigt, da die Abschirmungskonstanten von Alkylgruppen für *cis*- und *trans*-Protonen nahezu gleich sind¹²⁾. Für die H^γ -Resonanzen der Alkylsubstituenten finden wir für $R^2 = C_2H_5$ entsprechende, im Betrag wesentlich geringere Verschiebung, für $R^2 = CH_3$ keinen Unterschied bzw. umgekehrten shift.

Benndorf und Mitarbb.¹¹⁾ finden für die Verschiebung der CH_3O - bzw. CH_2O -Protonen bei *cis-trans*-isomeren Enoläthern τ_{cis} um 0.1–0.15 ppm $> \tau_{trans}$. Wir finden hingegen τ_{cis} konsistent um 0.1 ppm bei tieferem Feld als τ_{trans} . Die Divergenz kann auf den unterschiedlichen Solventien beruhen (CS_2 , CCl_4).

Unsere Beobachtungen lassen sich über die bevorzugte Konformation der Enoläther deuten. Cahill und Mitarbb.¹³⁾ haben für Methylvinyläther die planare *s-cis*-Struktur (A) gesichert, die um ca. 1 kcal/Mol stabiler ist als das andere mögliche Rotamere (B).



A



B

Bei der Untersuchung einer Reihe von Enoläthern finden Okuyama, Fueno und Furukawa¹⁴⁾ für Propenyl-methyläther relativ hohe Stabilität der *trans*- verglichen mit der *cis*-Konfiguration; sie erklären dies mit der Möglichkeit der *trans*-Verbindung, die günstige *s-cis*-Konformation einzunehmen, was für das *cis*-Isomere aus sterischen Gründen ausgeschlossen ist. Andere japanische Autoren haben bei der Untersuchung temperaturabhängiger 1H -NMR-Spektren von Alkyl-vinyläthern ebenfalls gefunden, daß für Methyl-vinyläther — der Äthyläther zeigt vergleichbares Verhalten — die *s-cis*-Konformation energetisch günstiger ist¹⁵⁾.

Übertragen wir dieses Argument auf die Enoläther **6–9** und vergleichen ein Stuart-Kalotten-Modell mit einem auf Tillieu's Suszeptibilitätswerten basierendem Anisotropiediagramm für die $C=C$ -Doppelbindung¹⁶⁾, so liegen in der *cis*-Konfiguration, wo nur

¹⁰⁾ H. O. House und V. Kramar, J. org. Chemistry **28**, 3362 (1963).

¹¹⁾ G. Benndorf, N. G. Hauthal, R. Holm und W. Hoebold, J. prakt. Chem. **311**, 586 (1969).

¹²⁾ C. Pascual, J. Meier und W. Simon, Helv. chim. Acta **49**, 164 (1966).

¹³⁾ P. Cahill, L. P. Gold und N. L. Owen, J. chem. Physics **48**, 1620 (1968).

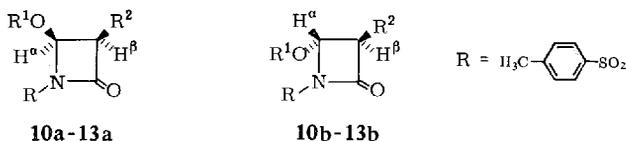
¹⁴⁾ T. Okuyama, T. Fueno und J. Furukawa, Tetrahedron [London] **25**, 5409 (1969).

¹⁵⁾ K. Hatada, M. Takeshita und H. Yuki, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 4621.

¹⁶⁾ l. c. ⁹⁾, S. 86.

Zur Sicherung der Konfiguration der Azetidinone **10**–**13** dienen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 3); charakteristische Beispiele sind die Spektren der Epimeren **11a** und **b** (Abbild. 1). In Einklang mit der Literatur finden wir für die vicinale Kopplungs-

Tab. 3. $^1\text{H-NMR}$ -Daten der 4-Alkoxy-1-[*p*-toluolsulfonyl]-3-alkyl-azetidinone-(2) in τ (2.0 *m* in CCl_4 , TMS als int. Standard)^{a)}



	R ¹		R ²		$J_{\text{H}^\beta, \text{H}^\gamma}$ [Hz]	H ^{α}	H ^{β}	$J_{\text{H}^\alpha, \text{H}^\beta}$ [Hz]	Ph-CH ₃ (s)
10a	CH ₃	6.35 (s)	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_3$	8.85 (d)	7.5	4.63 (d)	6.67 (dq)	5.5	7.53
10b	CH ₃	6.39 (s)	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_3$	8.79 (d)	7.6	5.01 (d)	7.00 (dq)	1.9	7.53
11a	CH ₃	6.34 (s)	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_2\overset{\delta}{\text{CH}}_3$	~ 9.08 (tf) ~ 8.35 (5)		4.65 (d)	6.86 (dt)	5.4	7.56
11b	CH ₃	6.41 (s)	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_2\overset{\delta}{\text{CH}}_3$	~ 9.08 (tf) ~ 8.38 (5)	7.2	4.94 (d)	7.07 (dt)	1.9	7.55
12a	C ₂ H ₅	8.77 (t) 6.21 (dq) ^{b)} 5.94 (dq) ^{b)}	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_3$	8.86 (d)	7.3	4.53 (d)	6.67 (dq)	5.3	7.55
12b	C ₂ H ₅	6.04 (q)	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_3$	8.81 (d)	7.6	4.95 (d)	7.00 (dq)	1.8	7.55
13a	C ₂ H ₅	8.76 (tf) ^{c)}	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_2\overset{\delta}{\text{CH}}_3$	~ 9.02 (tf) ~ 8.32 (5)	7.7	4.54 (d)	6.87 (dt)	5.3	7.54
13b	C ₂ H ₅	8.77 (t) ^{c)}	$\overset{\gamma}{\text{CH}}_2\overset{\delta}{\text{CH}}_3$	~ 9.05 (tf) ~ 8.35 (5)	7.5	4.88 (d)	7.08 (dt)	1.9	7.54

^{a)} s Singulett; d Dublett; t Triplett; tf Triplett mit Feinstruktur; q Quadruplett; dq Dublett von Quadrupletts; dt Dublett von Triplets; n Zahl der beobachteten Linien.

^{b)} O-CH₂-Protonen nicht äquivalent; J_{gem} (-) 9.6 Hz, J_{vic} 7.1 Hz.

^{c)} Spektren zur Analyse zu komplex; jedoch wahrscheinlich bei **13a** wie bei **13b** nichtäquivalente Äther-Methylen-Protonen.

konstante $J_{\text{H}^\alpha, \text{H}^\beta}$ in der *cis*-Konfiguration 5.3–5.5, in der *trans*-Form 1.8–1.9 Hz^{17–19)} (first order-Analyse ist zulässig: $\Delta\nu/J_{\text{H}^\alpha, \text{H}^\beta} \gg 10$). Nimmt man Diederwinkel von 0° bzw. 120–130° an (Modell), so folgt dieses $J_{\text{cis}}/J_{\text{trans}}$ -Verhältnis auch dem Betrag nach aus der Karplus-Beziehung mit entsprechend modifizierten Konstanten²⁰⁾.

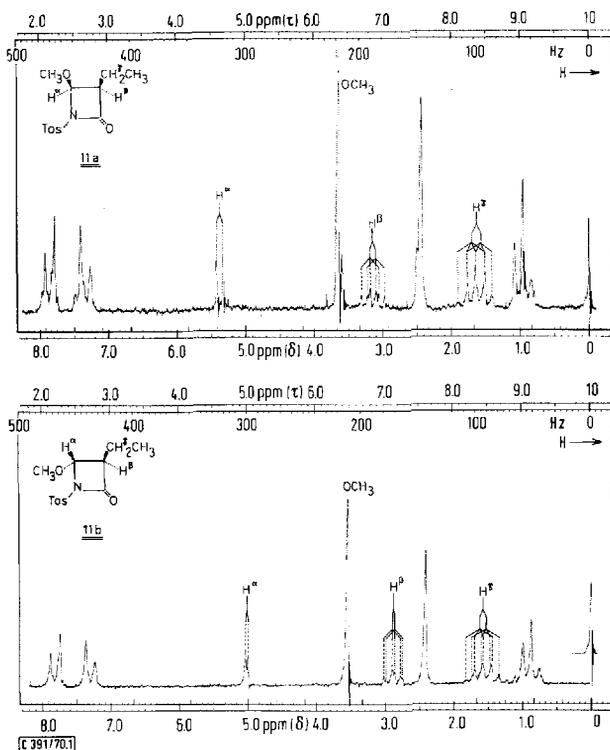
Barrow und *Spotswood*¹⁷⁾ nehmen in ihrer systematischen Untersuchung einer Reihe von β -Lactamen Planarität des Vierrings an; aus der stereospezifischen long range-Kopplung der N-R- zu den C-3-Protonen schließen sie auf eine zwischen sp² und sp³ liegende Hybridisierung am Stickstoff, was Abwinkelung des N-Substituenten gegen den Lactamring bedingt. Die erste Hypothese ist durch eine Röntgenstrukturanalyse der beiden epimeren 3-Isopropyl-

¹⁷⁾ *K. D. Barrow* und *T. M. Spotswood*, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3325: 4.9–5.9 bzw. 2.2–2.8 Hz für *N*-Alkyl- β -lactame.

¹⁸⁾ *H. B. Kagan*, *J. J. Basselier* und *J. L. Luche*, Tetrahedron Letters [London] **1964**, 941: 5.5–6.0 bzw. 2.3–2.5 Hz für *N*-Phenyl- β -lactame.

¹⁹⁾ *E. J. Moriconi* und *J. F. Kelly*, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 1435: 7.25 – 7.50 bzw. 3.75–4.00 Hz für *N*-Chlorsulfonyl- β -lactame.

²⁰⁾ l. c. ⁹⁾, S. 282.



Abbild. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (60 MHz in DCCl_3) der epimeren 4-Methoxy-1-[*p*-toluolsulfonyl]-3-äthyl-azetidinone-(2).

a) *cis*-Konfiguration (**11a**), TMS als int. Standard. b) *trans*-Konfiguration (**11b**), TMS als ext. Standard

1.4-diaryl-azetidinone-(2) gesichert²¹⁾; für den Diederwinkel zwischen Vierring und *N*-Phenyl-Rest finden diese Autoren jedoch nur $8-10^\circ$, beschränken die allgemeine Gültigkeit dieses Befunds allerdings auf den Festzustand. *Barrow* und *Spotswood* geben bei den epimeren 3-Methyl-4-phenyl-*N*-benzyl-azetidinonen-(2) $\Delta\nu_{cis/trans}$ für das H^α -Signal mit $0.5-0.7$ ppm an, wir finden für H^α $\Delta\nu_{cis/trans}$ $0.29-0.42$ ppm. Da der — paramagnetische — Anisotropieeffekt der SO_2 -Gruppe bei Annahme eines planaren Stickstoffs für *cis*- und *trans*-Konfiguration gleich ist, muß diese Diskrepanz durch konformative Faktoren bedingt sein, die aber nur bei einer Winkelung des *N*-Substituenten gegen den Lactamring wirksam werden können. Der nahezu gleich starke, für OCH_3 - und OC_2H_5 -Verbindungen jeweils identische (0.33 bzw. 0.21 ppm) diamagnetische shift der H^β -Resonanz zwischen *cis*- und *trans*-Azetidinonen ist ebenfalls nur über Konformationseffekte erklärbar, da der Anisotropieeinfluß der Alkoxygruppe höchstens zu paramagnetischer Verschiebung führen sollte (zudem haben wir (s. u.) bei 2.2-Diphenyl-cyclobutanonen zeigen können, daß dieser Effekt nur geringfügige Verschiebung des H^β -Signals bewirkt: -0.10 bis $+0.10$ ppm). Nimmt man für den Stickstoff — mehr oder weniger starke — Abweichung von der trigonalen Hybridisierung an, so wird der *N*-Substituent sicher auf die zum Alkoxyrest *trans*-ständige Seite des Vierrings aus-

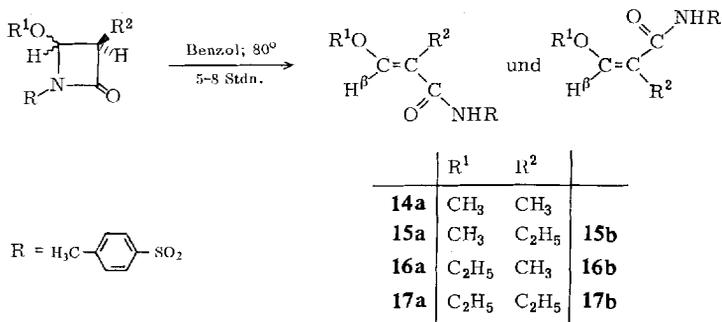
²¹⁾ *J. L. Luche et al., Tetrahedron [London] 24, 1275 (1968).*

weichen¹⁷⁾; damit kommt H^β in den *trans*-Azetidinonen sehr viel weiter vom paramagnetischen Anisotropiefeld des Tosylrestes zu liegen und absorbiert bei entsprechend höherem Feld. Daß H^β in der *cis*- wie in der *trans*-Konfiguration nicht auf den Wechsel OCH_3/OC_2H_5 , sondern nur auf den Austausch von CH_3 gegen C_2H_5 reagiert, zeigt wiederum die 1.3-Wechselwirkung.

Insgesamt scheinen uns die NMR-Spektren der Azetidinone **10**–**13** nur erklärbar über stark unsymmetrische Konformerbesetzung bei gleichzeitiger Annahme eines nicht-planaren Lactam-Stickstoffs, wobei über die Lage der Hybridisierung zwischen sp^2 und sp^3 keine Aussagen möglich sind.

C. β -Alkoxy-*N*-[*p*-toluolsulfonyl]- α -alkyl-acrylsäureamide aus den Azetidinonen-(2)

Bei längerem Stehenlassen in Lösung, rascher beim Erhitzen, lagern sich Azetidinone des Typs **3a/b** um in β -Alkoxy-acrylamide **5a/b** (Formelschema A, S. 1988). Mit einer Ausnahme finden wir neben $\sim 90\%$ der Isomeren **5a** mit zueinander *trans*-ständigen Alkoxy- und Säureamid-Resten etwa 10% *cis*-Isomeres **5b** (Tab. 4).



Tab. 4. β -Alkoxy-*N*-[*p*-toluolsulfonyl]- α -alkyl-acrylamide aus Azetidinonen-(2) durch Erhitzen in Benzol

Einges. Azetidinon-(2) ^{a)}	% Ausb. (Form)	Erhaltene Acrylamide				NH
		H^β	¹ H-NMR-Daten in τ (2.0 m in DCCl_3 , TMS als int. Standard)			
			R^1	R^2		
10a + 10b	14a	67 (Öl)	2.7	CH_3 6.26 (s)	CH_3 8.32 (d) ($J = 0.8$ Hz)	0.9
11a + 11b	15a	85 (Öl)	2.75	CH_3 6.25 (s)	C_2H_5 9.10 (t) 7.80 (q)	0.9
	15b		3.39	CH_3 6.10 (s)		
12a + 12b	16a	80 (Öl)	2.6	C_2H_5 8.77 (t) 6.03 (q)	CH_3 8.30 (d) ($J = 0.8$ Hz)	0.83
	16b		3.30	C_2H_5 5.86 (q)	CH_3 8.37 (d)	
13a + 13b	17a	74 (Schmp. 98–101°)	2.66	C_2H_5 8.79 (t) 6.01 (q)	C_2H_5 9.08 (t) 7.79 (q)	0.77
	17b		3.30			

^{a)} Da die Isomerisierung rascher erfolgt als die Umlagerung, haben wir von vornherein Epimerengemische eingesetzt, die aus $30\text{--}45\%$ *cis*- und $55\text{--}70\%$ *trans*-Azetidinon bestehen.

Da die beobachtete Isomerisierung freie Drehbarkeit um die $C^\alpha\text{--}C^\beta$ -Bindung in **4** voraussetzt, müssen sterische Gründe für die bevorzugte Bildung der Isomeren **5a** verantwortlich sein.

Tab. 5. 3-Alkoxy-4-alkyl-2,2-diphenyl-cyclobutanone-(I) aus Enoläthern 6–9 mit Diphenylketen

Einges. Enoläther	Erhaltene % Ausb.	Cyclobutanone Schmp. ^{a)}	R ¹	¹ H-NMR-Daten in τ (2.0 m in DCCl ₃ , TMS als int. Standard) ^{b)}					Phenyl $J_{\text{H}^\alpha, \text{H}^\beta}$ [Hz]			
				R ²	$J_{\text{H}^\delta, \text{H}^\gamma}$ [Hz]	H ^{α}	H ^{β}	H ^{β}				
6a	22a	90	118–120°	CH ₃	6.86 (s)	γ CH ₃	8.81 (d)	7.3	5.33 (d)	6.46 (5)	7.8	2.83 (s) 2.62 (m)
6b	22b	65	110–112°	CH ₃	6.55 (s)	γ CH ₃	8.73 (d)	7.2	5.63 (d)	6.55 (4)	6.6	2.77 (s) 2.62 (m)
7a	23a	90	68–70°	CH ₃	6.89 (s)	γ CH ₂ CH ₃ δ	8.98 (tf) 8.21 (m)	7.7	5.29 (d)	6.59 (4)	7.8	2.81 (m) 2.58 (m)
7b	23b	86	Öl	CH ₃	6.58 (s)	γ CH ₂ CH ₃ δ	9.00 (tf) ~8.35 (m)		5.54 (d)	6.64 (4)	6.5	2.78 (s) 2.61 (m)
8a	24a	86	36–38°	C ₂ H ₅	9.10 (t) 6.96 (dq) ^{e)} 6.70 (dq) ^{e)}	γ CH ₃	8.86 (d)	7.3	5.34 (d)	6.59 (d) ^{d)}	7.9	2.93 (s) 2.70 (m)
8b	24b	84	Öl	C ₂ H ₅	8.84 (t) 6.36 (q)	γ CH ₃	8.74 (d)	7.1	5.56 (d)	6.54 (s)	6.8	2.77 (s) 2.64 (m)
9a	25a	89	52–54°	C ₂ H ₅	9.10 (t) 6.91 (dq) ^{e)} 6.67 (dq) ^{e)}	γ CH ₂ CH ₃ δ	~9.04 (tf) ~8.25 (5f)	7.65	5.25 (d)	6.68 (4)	7.9	2.80 (m) 2.58 (m)
9b	25b	87	Öl	C ₂ H ₅	8.89 (t) 6.36 (q)	γ CH ₂ CH ₃ δ	9.01 (tf)		5.46 (d)	6.60 (4)	6.5	2.77 (s) 2.61 (m)

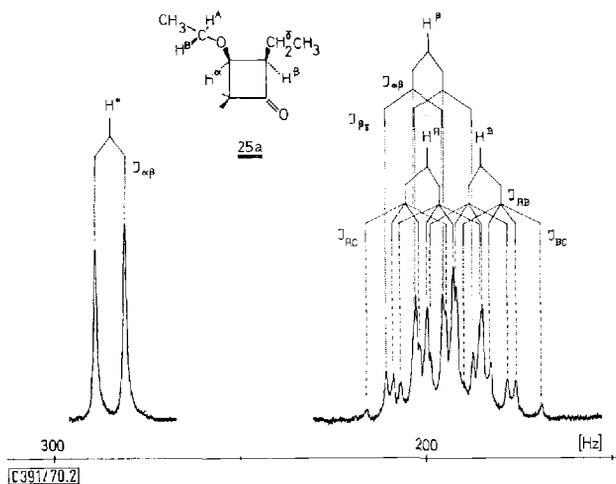
a) Schmelzpunkte der Reinprodukte.

b) s Singulett; d Dublett; t Triplett; tf Triplett mit Feinstruktur; dq Dublett von Quadrupletts; m Multipllett; n Zahl der beobachteten Linien.

c) O–CH₂-Protonen nicht äquivalent; J_{gem} (–) 8.6 Hz, J_{vic} 6.9 Hz.d) Signallage durch Doppelresonanz (Enkoppelung von H ^{γ}) bestimmt.e) O–CH₂-Protonen nicht äquivalent; J_{gem} (–) 9.15 Hz, J_{vic} 6.90, 7.20 Hz (Unterschied nicht signifikant).

Die Konfiguration der Cycloaddukte wird NMR-spektroskopisch geklärt. Im Gegensatz zu Cyclopropanen²⁴⁾ zeigen Cyclobutane keine eindeutige Gesetzmäßigkeit der relativen Werte für J_{cis} und J_{trans} . Bei einer Serie von Alkyl-, Brom- und Alkylbrom-cyclobutanonen wird jedoch J_{cis} zu 8.7–9.7, J_{trans} zu 6.4–9.0 Hz gefunden²⁵⁾; für Cycloaddukte von Ketenen mit Enoläthern sind Werte von 8.0 und 6.9 Hz²⁶⁾ bzw. 8.1 und 7.0 Hz²⁷⁾ angegeben. Bei den Cycloaddukten in Tab. 5 finden wir für $J_{H^{\alpha}, H^{\beta}}$ einmal 6.5–6.8, zum anderen 7.8–7.9 Hz (jeweils ± 0.1 Hz), so daß sich den vier Verbindungen mit der größeren Kopplungskonstante die *cis*-Konfiguration (**a**), den Cyclobutanonen **22b**–**25b** die *trans*-Struktur zuordnen läßt.

In den *cis*-Äthoxy-cyclobutanonen **24a** und **25a** sind wie in der von *Huisgen*²⁷⁾ untersuchten *cis*-Propyloxy-Verbindung die O–CH₂-Protonen nicht äquivalent; sie zeigen ein ABC₃-Spektrum (Abbild. 2). Die – negativen²⁷⁾ – geminalen Kopplungskonstanten J_{AB} liegen mit 8.6 (**24a**) und 9.15 Hz (**25a**) im Betrag etwas unter Literaturwerten (9.4 Hz²⁸⁾, 10.4 bis 10.8 Hz²⁹⁾), was auf unsrer ABX₃-Analyse beruhen kann, die nach Literaturangaben³⁰⁾ nicht unbedingt zuverlässig ist.



Abbild. 2. Ausschnitt aus dem NMR-Spektrum von *cis*-3-Äthoxy-4-äthyl-2,2-diphenylcyclobutanon-(1) (**25a**) (2.0 *m* in DCCl₃, TMS als int. Standard)

Unterschiedliche chemische Verschiebung der Methylenprotonen wird nur bei den beiden *cis*-Verbindungen gefunden, obwohl die Symmetrie in der *cis*- wie in der *trans*-Konfiguration gleich niedrig ist. Daher muß die beobachtete Nichtäquivalenz wohl weniger auf „intrinsic nonequivalence“ zurückzuführen sein als auf eine sterisch bedingte ungleiche Besetzungs-

24) I. c.⁹⁾, S. 286.

25) B. Braillon, J. Salaün, J. Gore und J. M. Conia, Bull. Soc. chim. France **1964**, 1981.

26) J. C. Martin, V. W. Goodlett und R. D. Burpitt, J. org. Chemistry **30**, 4309 (1965).

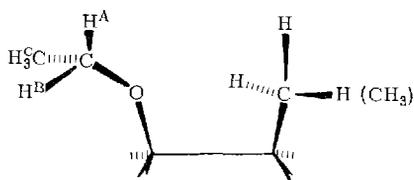
27) I. Fleming und D. H. Williams, Tetrahedron [London] **23**, 2747 (1967).

28) P. R. Schafer, D. R. Davis, M. Vogel, K. Nagarajan und J. D. Roberts, Proc. nat. Acad. Sci. USA **47**, 49 (1961).

29) W. L. Meyer, D. L. Davis, L. Foster, A. S. Levinson, V. L. Sawin, D. C. Shew und R. F. Weddleton, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1573 (1965).

30) F. Kaplan und J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4666 (1961).

dichte der einzelnen Konformationen. Dies legt auch die identische Verschiebung $\Delta\nu_{\text{H}^{\text{A}}\text{H}^{\text{B}}}$ von 0.26 ppm für die *cis*-Methyl- bzw. *cis*-Äthyl-Verbindung nahe, da Substitution eines H durch CH_3 keinen zusätzlichen sterischen Druck auf die Äthoxy-Gruppe bewirkt:



Entsprechend beschreiben Meyer und Mitarbb.²⁹⁾ bei einer Reihe von 10-Äthoxycarbonyl-decalinen überwiegende Konformations-Kontrolle für die Nichtäquivalenz der Ester-Methylen-Protonen.

Auch die in der *cis*- und *trans*-Konfiguration unterschiedliche chemische Verschiebung der Alkoxy-Protonen-Signale muß auf ungleiche Verteilung zwischen Konformeren zurückgeführt werden, die sich in der Stellung der OR-Gruppe relativ zu den beiden stark anisotropen Phenylkernen unterscheiden. Dies zeigt ein Vergleich zwischen den von Huisgen und Mitarbb. dargestellten 2.2-Dimethyl- und 2.2-Diphenyl-4-methyl-*cis*- bzw. -*trans*-3-propyloxy-cyclobutanonen⁷⁾ (Tab. 6), nach dem nur ein Bruchteil des beobachteten *cis-trans*-shifts

Tab. 6. NMR-Signale in τ der α -OR-Protonen in 3-Alkoxy-cyclobutanonen

Cyclobutanon	OR	<i>cis</i>	<i>trans</i>	$\Delta\nu_{\text{cis/trans}}$	Solvens
2.2.4-Trimethyl- ⁷⁾	O-CH ₂ -C ₂ H ₅	6.56	6.52	0.04	DCCl ₃
2.2-Diphenyl-4-methyl- ⁷⁾	O-CH ₂ -C ₂ H ₅	6.72, 6.94 (H ^A , H ^B)	6.49	0.23, 0.45	
22a/b	O-CH ₃	6.86	6.55	0.31	CCl ₄
23a/b	O-CH ₃	6.89	6.58	0.31	
24a/b	O-CH ₂ -CH ₃	6.70, 6.96 (H ^A , H ^B)	6.36	0.34, 0.60	
25a/b	O-CH ₂ -CH ₃	6.67, 6.91 (H ^A , H ^B)	6.36	0.31, 0.55	

für die α -Alkoxy-Protonen durch die Anisotropie des 3-Alkyl-Substituenten verursacht sein kann. Das H ^{β} -Signal zeigt für alle Verbindungen in Tab. 6 eine *cis-trans*-Verschiebung von nur 0.05–0.10 ppm; entsprechend gering ist der Anisotropieeinfluß der C³-O-R¹-Gruppierung auf H ^{β} anzusetzen, so daß ein Anisotropieeffekt des β -Alkyl-Substituenten nicht Ursache der starken *cis-trans*-Verschiebung der H ^{α} -Resonanzen sein kann. Vielmehr ist wiederum für das *cis*- im Vergleich zum *trans*-Isomeren stark einsichtige Konformeren-Besetzung anzunehmen, wodurch H ^{α} im Mittel weit häufiger in den Kegel negativer Abschirmung der C-O-C-Ätherbindung zu liegen kommt.

In den Huisgenschen und sechs unserer Verbindungen erscheinen die Protonen des einen der beiden Phenylkerne als scharfes Signal, die des zweiten als stark strukturiertes Multipllett; die beiden *cis*-Äthyl-cyclobutanone **23a** und **25a** dagegen zeigen Multiplctts für beide Phenylringe. Da direkte Wechselwirkung Alkyl-Phenyl über den Cyclobutanring hinweg auszuschließen ist, belegt dies nochmals unseren Befund, daß die Lage der NMR-Signale in den Cyclobutanonen **22**–**25** in erster Näherung durch konformative Effekte bestimmt ist.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die großzügige Förderung dieser Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Die NMR-Messungen wurden am Varian A-60 durchgeführt (Temperatursteuerung mit Varian V 6404); soweit nicht anders angegeben, beträgt die Temperatur im Probenkopf 25°.

A. Synthese der Enoläther^{8a-c}

Allgemeine Arbeitsweise: 1 Mol *Acetal* wird zusammen mit 1 g *Phosphorsäure* 3–5 Tage erhitzt, wobei die Ölbadtemp. 20° oberhalb des Sdp. des eingesetzten Acetals gehalten wird. Der laufend gebildete *Enoläther* wird über eine 30 cm lange Füllkörperkolonne in eine Vorlage abdestilliert, die wenig wasserfreies Kaliumcarbonat enthält. Der Enoläther wird durch Ausschütteln mit K₂CO₃-haltigem Wasser weitgehend von azeotrop übergehendem Alkohol befreit, mit Natriumsulfat getrocknet und zweimal über Lithiumaluminiumhydrid fraktioniert.

Propenyl-methyläther (6a/b): Aus 350 g *Propionaldehyd-dimethylacetal* und 3 g *Orthophosphorsäure* werden 157 g (65%) **6a/b** erhalten. Sdp. 44–45°; Lit.^{8b}): Sdp. 44°.

[*Buten-(1-yl)-methyläther (7a/b):* Aus 480 g *Butyraldehyd-dimethylacetal* und 4 g *Orthophosphorsäure* werden 245 g (70%) **7a/b** erhalten. Sdp. 71–74°; Lit.^{8b}): Sdp. 71–76°.

Propenyl-äthyläther (8a/b): Aus 400 g *Propionaldehyd-diäthylacetal* und 3 g *Orthophosphorsäure* werden 198 g (76%) **8a/b** erhalten. Sdp. 69–74°; Lit.^{8c}): 69–75°.

[*Buten-(1-yl)-äthyläther (9a/b):* Aus 350 g *Butyraldehyd-diäthylacetal* und 3 g *Orthophosphorsäure* werden 152 g (63%) **9a/b** erhalten. Sdp. 94–95°; Lit.^{8a}): 94–95°.

Zur gaschromatographischen Trennung der stereoisomeren Enoläther wird ein „Aerograph Autoprep Model A 705“ der Fa. Wilkens Instrument & Research Inc. benutzt.

Enoläther	6a/b	7a/b	8a/b	9a/b
Kolonne	Alum. 6m		Pyrex 6 m	
Phase	OS-138		Carbowax 400	
Träger	Chromos. P 45–60 mesh	Chromosorb AW-DMCS 80–100 mesh		
Belegung	20%		10%	
Injektortemp.	150°	160°	160°	150°
Kolonnentemp.	90°	60°	75°	100°

B. Cycloadditionen von *p*-Toluolsulfonylisocyanat (1) an *cis-trans*-isomere Enoläther

Allgemeine Arbeitsweise: 1 wird in absol. Äther auf 10° abgekühlt und unter Schütteln die äquimolare Menge sterisch einheitlicher *Enoläther* zugegeben. Da die Reaktion exotherm ist, muß wegen der Gefahr der Isomerisierung weiter gekühlt werden. Je nach eingesetztem Enoläther kristallisieren die *Azetidinone*-(2) mehr oder weniger gut aus, wodurch unterschiedliche Reaktionszeiten bedingt sind (Tab. 2). Die farblosen Cycloadditionsprodukte **10a–13a** und **10b–13b** fallen praktisch analysenrein an (Tab. 2 und 7).

C. Umlagerung der Azetidinone-(2)

Allgemeine Arbeitsweise: Eine Lösung von 1 g *Azetidinon*-(2) in 20 ccm absol. Benzol wird 5–8 Stdn. unter Rückfluß gekocht, dann das Lösungsmittel abdestilliert. Bei **13a + 13b** kristallisiert das zurückbleibende Öl bei –20°, in den anderen Fällen wird in 2 ccm absol. Äther gelöst und in der Hitze tiefsiedender Petroläther bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Nach dem Erkalten scheiden sich hellgelbe Öle ab, die an der Hochvakuumpumpe von letzten Lösungsmittelresten befreit werden (Tab. 8).

Tab. 7. 4-Alkoxy-1-[*p*-toluolsulfonyl]-3-alkyl-azetidinone-(2) aus Enoläthern mit *p*-Toluolsulfonylisocyanat (I)

I g	Eingesetzt		Äther ccm	Azetidinon, Form (umkrist. aus)	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
	Enoläther, g					C	H	N	S
1.97	6a + 6b, 0.72	0.72	2.0	10a + 10b, Nadeln (Äther)	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S (269.3)	Ber. 53.51	5.61	5.20	11.91
0.485	6a,	0.181	0.5	10a, Öl		Gef. 53.53	5.41	5.25	11.92
0.485	6b,	0.181	0.5	10b, Nadeln					
1.97	7a + 7b, 0.861	0.861	2.0	11a + 11b, Öl					
1.97	7a,	0.861	2.0	11a, Krist.					
0.485	7b,	0.216	0.5	11b, Krist.	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S (283.4)	Ber. 55.10	6.05	4.94	11.32
						Gef. 55.04	5.89	4.99	11.35
1.97	8a + 8b, 0.861	0.861	2.0	12a + 12b, Krist. (Äther)	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S (283.4)	Ber. 55.10	6.05	4.94	11.32
0.485	8a,	0.225	0.5	12a, Krist.		Gef. 55.22	6.25	4.84	11.42
0.485	8b,	0.225	0.5	12b, Krist.					
1.97	9a + 9b, 1.00	1.00	2.0	13a + 13b, Krist. (Äther)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S (297.4)	Ber. 56.55	6.44	4.71	
0.485	9a,	0.25	0.5	13a, Nadeln (Äther)		Gef. 56.21	6.40	4.94	
0.485	9b,	0.25	0.5	13b, Nadeln					

Tab. 8. β-Alkoxy-N-[*p*-toluolsulfonyl]-α-alkyl-acrylsäureamide aus den Azetidinonen-(2)

Einges. Azetidinone	% Ausb.	Acrylamid, Form	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse			
				C	H	N	S
10a + 10b	67	14a, Öl	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ S (269.3)	Ber. 53.51	5.61	5.20	11.91
				Gef. 53.28	5.45	5.03	11.96
11a + 11b	85	15a + 15b, Öl	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S (283.4)	Ber. 55.10	6.05	4.94	11.32
				Gef. 55.13	5.84	4.85	11.15
12a + 12b	80	16a + 16b, Öl	C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ S (283.4)	Ber. 55.10	6.05	4.94	11.32
				Gef. 55.11	6.08	5.05	11.09
13a + 13b	74	17a + 17b, farbl. Krist., Schmp. 98–101° (Äther)	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S (297.4)	Ber. 56.55	6.44	4.71	
				Gef. 56.40	6.24	4.76	

Tab. 9. 3-Alkoxy-4-alkyl-2.2-diphenyl-cyclobutanone-(I) aus Enoläthern mit Diphenylketen

(C ₆ H ₅) ₂ CCO g	Eingesetzt		Reakt.-Zeit (Tage)	Cyclobutanon Form	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analyse	
	Enoläther, g					C	H
0.65	6a, 0.48	0.48	1	22a Nadeln	C ₁₈ H ₁₈ O ₂ (266.3)	Ber. 81.10	6.81
						Gef. 81.18	6.92
0.243	6b, 0.18	0.18	3	22b Krist.			
1.94	7a, 1.72	1.72	2	23a Krist.	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ (280.4)	Ber. 81.39	7.19
						Gef. 81.67	7.24
0.485	7b, 0.43	0.43	12	23b Öl			
1.94	8a, 1.72	1.72	2	24a Krist.	C ₁₉ H ₂₀ O ₂ (280.4)	Ber. 81.39	7.19
						Gef. 81.13	7.28
0.485	8b, 0.43	0.43	12	24b Öl			
0.65	9a, 0.66	0.66	2	25a Krist.	C ₂₀ H ₂₂ O ₂ (294.4)	Ber. 81.59	7.53
						Gef. 81.29	7.49
0.485	9b, 0.50	0.50	12	25b Öl			

β-Äthoxy-*α*-methyl-acrylsäure-methylester (20) ist aus *β*-Äthoxy-*α*-methyl-acryloylchlorid³¹⁾ durch Umsetzung mit NaOCH₃ zugänglich.

D. Cycloadditionen von Diphenylketen an Enoläther

Allgemeine Arbeitsweise: Die beiden Reaktionspartner werden unter Stickstoff bei Raumtemp. zusammengegeben. Sobald die orangefarbene Farbe des Diphenylketens verschwunden ist, fällt man mit Äther dimeres Diphenylketen aus. Tritt bei der Ätherzugabe schon Kristallisation der gebildeten *Cyclobutanone* ein, muß in der Wärme vom dimeren Diphenylketen abfiltriert werden. Die erhaltenen farblosen Festprodukte lassen sich aus Äther umkristallisieren (Tab. 9).

³¹⁾ Dissertation *W. Hartmann*, Univ. Stuttgart 1964.