

Fragmentierungsreaktionen an Carbonylverbindungen mit  $\beta$ -ständigen elektronegativen Substituenten, XXV<sup>1)</sup>

## 5,5-Dimethyl-6-tosyloxy-3-hexen-2-on, ein vinyloges $\beta$ -Tosyloxyketon

Helga Marschall, Karl Tantau<sup>2)</sup> und Peter Weyerstahl\*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 16. November 1973

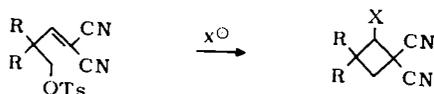
Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Tosyloxyketon **2c** wird durch *Horner-Wittig*-Reaktion aus dem Tosyloxyaldehyd **1c** mit **4** bzw. über den Tetrahydropyranyläther **1b** dargestellt. Aus **2c** erhält man mit KOH in Methanol in Abhängigkeit von der Reaktionszeit das Cyclohexenon **5** bzw. das Cyclobutylketon **6a**. Mit KCN in DMSO reagiert **2c** zu einem Gemisch aus dem Dihydropyran **7** und dem Cyancyclobutan **6b**.

Fragmentation Reactions of Carbonyl Compounds with Electronegative Substituents in the  $\beta$ -Position, XXV<sup>1)</sup>

## 5,5-Dimethyl-6-tosyloxy-3-hexen-2-one, a Vinylogous $\beta$ -Tosyloxyketone

The  $\alpha,\beta$ -unsaturated tosyloxyketone **2c** is synthesized by *Horner-Wittig* reaction of **4** from the tosyloxyaldehyde **1c** or *via* the tetrahydropyranyl ether **1b**. **2c** gives with KOH in methanol depending on reaction time the cyclohexenone **5** or the cyclobutyl ketone **6a**. With KCN in DMSO **2c** reacts to yield a mixture of dihydropyrane **7** and cyanocyclobutane **6b**.

Die Reaktion von Tosyloxyolefinen, die durch starke Acceptorgruppen polarisiert sind, mit Alkoholaten in Dioxan bzw. mit LiBH<sub>4</sub> in THF ergibt Cyclobutan-Derivate<sup>3)</sup>.



Als einfachstes vergleichbares  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton sollte nun **2c** dargestellt und umgesetzt werden.

<sup>1)</sup> XXIV. Mitteil.: H.-R. Krüger, H. Marschall, P. Weyerstahl und F. Nerdelt, Chem. Ber. **106**, 2255 (1973).

<sup>2)</sup> K. Tantau, Diplomarbeit, Techn. Univ. Berlin 1971.

<sup>3)</sup> K. Zabel, P. Weyerstahl, H. Marschall und F. Nerdelt, Chem. Ber. **105**, 1053 (1972).

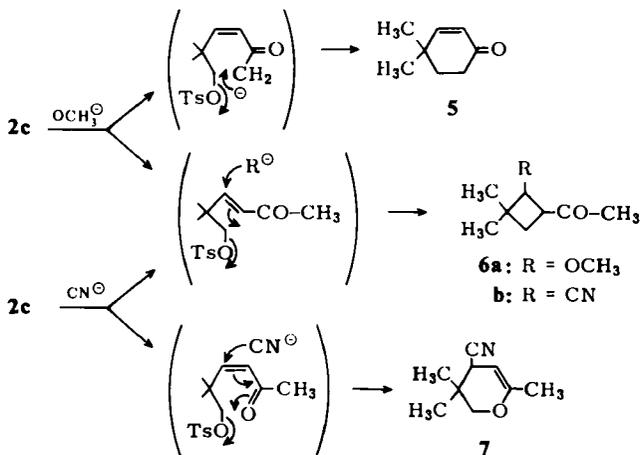
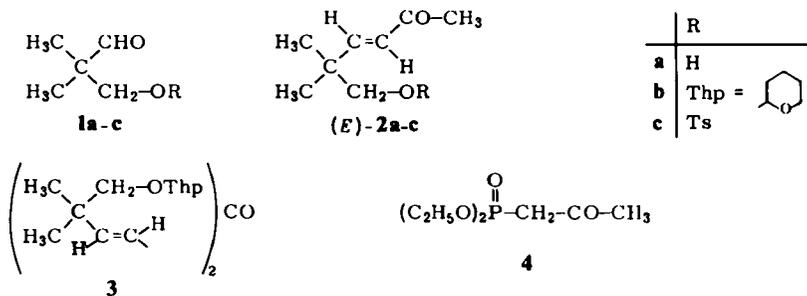
### Darstellung der Ausgangsverbindung 2c

Es gelang nicht, den Tosyloxyaldehyd **1c**<sup>4)</sup> in einer *Wittig*-Reaktion mit dem resonanzstabilisierten Ylen aus Triphenylphosphin und Chloraceton<sup>5)</sup> umzusetzen, was neben der Reaktionsträgheit des Ylens vermutlich auch der sterischen Abschirmung der Aldehydgruppe durch die Neopentylstruktur zuzurechnen ist.

Dagegen reagierte **1c** in einer *Horner-Wittig*-Reaktion<sup>6)</sup> mit Acetonylphosphonsäure-diäthylester (**4**)<sup>7)</sup> und NaH glatt und in guten Ausbeuten zum ungesättigten Tosyloxyketon (*E*)-**2c**. S<sub>N</sub>i-Reaktion von **1c** in Gegenwart von Hydrid-Ionen zum Oxetan<sup>8)</sup> trat dabei überraschenderweise nicht ein.

Die anfangs durchgeführte, umständlichere und in mäßiger Ausbeute verlaufende Synthese von **2c** durch Umsetzung des Tetrahydropyranyläthers **1b** (aus **1a**<sup>4)</sup>) mit **4** und NaH (Molverhältnis **4** : NaH : **1b** wie 2 : 1 : 1) zu **2b**, saure Hydrolyse (→**2a**) und Tosylierung konnte daher aufgegeben werden.

Die Reaktion von **1b** mit **4** und NaH im Molverhältnis 1 : 1 : 1 führte ausschließlich zu **3**, das in einer Aldolreaktion aus **1b** und bereits gebildetem **2b** entsteht.



<sup>4)</sup> F. Nerdel, D. Frank, H.-J. Lengert und P. Weyerstahl, Chem. Ber. **101**, 1850 (1968).

<sup>5)</sup> F. Ramirez und S. Dershowitz, J. Org. Chem. **22**, 41 (1957).

<sup>6)</sup> W. S. Wudsworth und W. D. Emmons, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 1733 (1951).

<sup>7)</sup> N. Kreuzkamp und H. Kayser, Chem. Ber. **89**, 1614 (1956); hier noch als Diäthylphosphono-aceton bezeichnet.

<sup>8)</sup> F. Nerdel, H. Kaminski und D. Frank, Tetrahedron Lett. **1967**, 4973.

## Umsetzung von 2c mit KOH in Methanol und KCN in DMSO

Nach 2 stündigem Erwärmen des vinylogenen  $\beta$ -Ketotosylats **2c** mit KOH in Methanol wurde neben unumgesetztem **2c** in geringer Ausbeute das bereits bekannte<sup>9,10</sup> Cyclohexenon **5** isoliert, wurde dagegen **2c** 18 h erhitzt, so konnte in guter Ausbeute das Acetylcyclobutan **6a** erhalten werden.

Die Reaktion von **2c** mit KCN in DMSO führte zu einem chromatographisch trennbaren Gemisch der leicht flüchtigen Cyan-Verbindungen **6b** und **7**. Die Bildung der Cyclobutane **6a, b** entspricht den Beobachtungen bei den eingangs erwähnten Tosyloxyolefinen<sup>3</sup>. Als Konkurrenzreaktion tritt einerseits C-Alkylierung zu **5** und andererseits über ein Enolat-Anion O-Alkylierung zum Dihydropyran **7** auf; beide Reaktionstypen wurden für entsprechende nicht vinyloge Tosylate schon früher beobachtet<sup>11a,b</sup>.

## Experimenteller Teil

Die IR- und NMR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in CHCl<sub>3</sub> bzw. CDCl<sub>3</sub> aufgenommen. Apparative Ausrüstung: PE 257, Varian A-60 D bzw. HA-100 (TMS als innerer Standard), Varian M-66 (Massenspektren, 70 eV), Mettler FP 1 (Schmelzpunkte unkorrigiert).

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

Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel (Korngröße 0.15–0.30 mm), als Trockenmittel bei den Aufarbeitungen MgSO<sub>4</sub> verwendet.

Die Ausgangsverbindungen **1a** und **c** wurden nach bekannter Vorschrift<sup>4</sup>) dargestellt.

2-Methyl-2-(tetrahydro-2-pyranyloxymethyl)-1-propanal (**1b**): 51.0 g (0.5 mol) 2-Hydroxy-methyl-2-methyl-1-propanal (**1a**), 42.0 g (0.5 mol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und ein Tropfen konz. Salzsäure werden 3 h gerührt (stark exotherme Reaktion). Zur Neutralisation wird wenig festes NaOH zugegeben und destilliert. Sdp. 105–107°C/12 Torr. Ausb. 48 g (52%).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1733 cm<sup>-1</sup> (CHO). — NMR (A-60, CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 8.93 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.60–8.25 (m, 3 CH<sub>2</sub>), 6.54–6.28 (m, CH<sub>2</sub>O), AB-Spektrum 6.73, 6.51 ( $J$  = 9.5 Hz, —OCH<sub>2</sub>—C $\leftarrow$ ), 5.48 (m, O—CH—O), 0.49 (s, CHO).

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (186.2) Ber. C 64.50 H 9.74 Gef. C 64.34 H 9.70

Acetylphosphorsäure-diäthylester (**4**): Um die heftige Reaktion von Triäthylphosphit mit Bromaceton abzuschwächen, wird die Vorschrift etwas abgewandelt. 166 g Phosphit werden mit Eis gut gekühlt, dann 137 g Bromaceton so zutropft, daß die Temp. auf 60°C steigt und dabei das entstehende Äthylbromid abdestilliert. Danach wird unter Kühlung bis zur Temperaturkonstanz gerührt, dann auf 90°C und innerhalb von 5 h auf 160°C erhitzt. Dabei wird solange gehalten, bis 97 g (89%) Äthylbromid überdestilliert sind. Nach zweifacher fraktionierter Destillation werden 78 g (40%) **4** erhalten. Sdp. 97–98°C/1.5 Torr (Lit.<sup>7</sup>) Sdp. 97–98°C/1.5 Torr).

IR (CCl<sub>4</sub>): 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O). — NMR (A-60, CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 8.66 (t,  $J$  = 7 Hz, 2 Äthyl-CH<sub>3</sub>), 7.74 (s, CH<sub>3</sub>CO), 7.06 (d,  $J$  = 21.5 Hz, OPCH<sub>2</sub>), 5.99 (q,  $J$  = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>), 5.87 (q,  $J$  = 7 Hz, OCH<sub>2</sub>).

<sup>9</sup>) J. M. Conia und A. LeCraz, C. R. Acad. Sci. **250**, 3196 (1960).

<sup>10</sup>) V. P. Vitullo, J. Org. Chem. **35**, 3976 (1970).

<sup>11</sup>) <sup>11a</sup>) F. Nerdel, D. Frank und H. Marschall, Chem. Ber. **100**, 720 (1967). — <sup>11b</sup>) K. Lucas, P. Weyerstahl, H. Marschall und F. Nerdel†, ebenda **104**, 3607 (1971).

*Darstellung von (E)-2b und -2c. Allgemeine Vorschrift:* 1 Äquivalent **4** wird bei 20°C zu einer Suspension von 0.5 Äquivv. 50proz. NaH-Suspension (in Paraffinöl) in absol. 1,2-Dimethoxyäthan getropft. Dann wird bei Raumtemp. ca. 0.5 h gerührt, bis die Lösung vollständig klar wird; 0.5 Äquivv. der Carbonylkomponente werden so zugetropft, daß die Temp. unter 30°C bleibt, 15 min wird nachgerührt, mit viel Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert.

*(E)-5-Methyl-5-(tetrahydro-2-pyranlyloxymethyl)-3-hexen-2-on [(E)-2b]:* Aus 9.7 g (50 mmol) **4**, 4.65 g (25 mmol) **1b** und 1.2 g (25 mmol) 50proz. NaH-Suspension. Nach Chromatographie mit Benzin/Äther (4:6) werden 3.5 g (62%) **2b** erhalten.

IR: 1670 (C=O), 1620 cm<sup>-1</sup> (C=C). — NMR (A-60): τ — 8.92 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.60—8.25 (m, 3 CH<sub>2</sub>), 7.63 (s, CH<sub>3</sub>CO), 6.54—6.28 (m, CH<sub>2</sub>O), 6.64, 6.22 (AB-Spektrum, J = 9.5 Hz, OCH<sub>2</sub>—C<), 5.42 (m, O—CH—O) 4.13, 3.91 (AB-Spektrum, J = 16.5 Hz, trans-CH=CH).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub> (226.3) Ber. C 69.00 H 9.80 Gef. C 69.27 H 9.63

*(E)-5-Methyl-5-(p-toluolsulfonyloxymethyl)-3-hexen-2-on [(E)-2c]*

a) Aus 9.7 g (50 mmol) **4**, 6.4 g (25 mmol) **1c** (in wenig 1,2-Dimethoxyäthan gelöst) und 1.2 g (25 mmol) 50proz. NaH-Suspension. Nach Chromatographie mit Benzin/Äther (7:3) werden 5.2 g (70%) **2c** erhalten. Schmp. 53.5°C (aus Äther).

b) 2.94 g (21 mmol) **2a** werden bei 0°C in 3.3 g (42 mmol) absol. Pyridin mit 4.4 g (23 mmol) *p*-Toluolsulfochlorid wie üblich umgesetzt. Ausb. 2.1 g (34%). Schmp. 54°C (aus Äther).

IR: 1675 (O=C—C—C), 1625 (C=C), 1600 (Aromat), 1360 (SO<sub>2</sub>OR), 1175 (SO<sub>2</sub>OR), 975 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>OR). — NMR (A-60): τ = 8.90 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.80 (s, CH<sub>3</sub>CO), 6.18 (s, CH<sub>2</sub>OTs), 4.00, 3.39 (AB-Spektrum, J = 16.5 Hz, trans-CH—CH).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S (296.4) Ber. C 60.78 H 6.82 S 10.82 Gef. C 61.19 H 6.69 S 10.76

*2,8-Dimethyl-2,8-bis(tetrahydro-2-pyranlyloxymethyl)-3,6-nonadien-5-on (3):* Analog **2b** aus 9.7 g (50 mmol) **4**, 9.3 g (50 mmol) **1b** und 2.4 g (50 mmol) 50proz. NaH-Suspension. Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung spektroskopisch identifiziert.

IR: 1665 (C—O), 1615 cm<sup>-1</sup> (C=C). — NMR (A-60): τ — 8.95 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8.55—8.20 (m, —[CH<sub>2</sub>]<sub>3</sub>—), 6.68—5.95 (m, CH<sub>2</sub>O), 6.81, 6.38 (AB-Spektrum, J = 9 Hz, OCH<sub>2</sub>—C<), 5.52—5.33 (m, O—CH—O), 3.65, 3.05 (AB-Spektrum, J = 16 Hz, trans-CH=CH).

*(E)-5-Hydroxymethyl-5-methyl-3-hexen-2-on (2a):* 8.1 g (36 mmol) **2b** werden mit 20 ml 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und mit Methanol homogenisiert. Dann wird 1 h gerührt, mit Äther extrahiert, getrocknet und durch Chromatographie mit Benzin/Äther (3:7) gereinigt. Ausb. 3.0 g (59%).

IR: 3450 (br, OH), 1672 (C=C—C=O), 1622 cm<sup>-1</sup> (C=C). — NMR (A-60): τ — 8.90 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7.85—7.60 (m, OH), 7.74 (s, CH<sub>3</sub>CO), 6.54 (s, CH<sub>2</sub>O), 3.89, 3.18 (AB-Spektrum, J = 16.5 Hz, trans-CH—CH).

C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (142.2) Ber. C 67.58 H 9.93 Gef. C 67.51 H 9.81

*Umsetzung von 2c mit KOH in Methanol, allgemeine Vorschrift:* 1 Äquiv. **2c** wird mit 1.2 Äquivv. KOH in absol. Methanol unter Rückfluß erhitzt, das Methanol abdestilliert, Wasser zugegeben, 3 mal mit Äther extrahiert, getrocknet, der Äther über eine Vigreux-Kolonnen (30 cm) abdestilliert und der Rückstand im Kugelrohr destilliert.

*4,4-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on (5):* Aus 6.28 g (21 mmol) **2c** und 1.38 g (25 mmol) KOH in 100 ml Methanol in 2 h. Sdp. 55°C/12 Torr (Lit.<sup>10</sup>) Sdp. 89—90°C/28 Torr). Ausb. 391 mg (15%).

IR: 1675 (CO), 1625  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). — NMR (A-60):  $\tau$  = 8.83 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 8.28–7.95 (m,  $\text{CH}_2$ ), 7.67–7.40 (m,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.25, 4.32 (AB-Spektrum,  $J$  = 10.5 Hz, B-Teil mit 1 Hz angespalten, CH—CH).

*1-Acetyl-2-methoxy-3,3-dimethylcyclobutan (6a)*: Aus 2.80 g (9.5 mmol) **2c** und 0.62 g (11 mmol) KOH in 50 ml Methanol in 18 h. Sdp. 55°C/12 Torr. Ausb. 680 mg Rohprodukt. 400 mg werden durch PSC an Kieselgel mit Benzin/Äther (1:1) gereinigt.

1. Fraktion: 80 mg, nicht identifiziert

2. Fraktion: 291 mg **6a** (entspricht einer Gesamtausb. von 34%). — IR: 1700  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). — NMR (HA-100, Spinsimulation<sup>12)</sup>):  $\tau$  = 8.88 (s,  $\text{CH}_3$ ), 8.87 (s,  $\text{CH}_3$ ), 7.86 (s,  $\text{COCH}_3$ ), 6.68 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 8.50, 8.32, 6.94, 6.43 (ABXX'-System,  $J_{AB}$  = 7.9,  $J_{BX}$  =  $J_{BX'}$  = 9.9,  $J_{XX'}$  = 11.0 Hz, Cyclobutanprotonen).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$  (156.2) Ber. C 69.23 H 10.33 Gef. C 69.03 H 9.97

*Semicarbazon*: Schmp. 124–125°C (aus Äthanol/Wasser). — NMR (HA-100):  $\tau$  = 8.87 (s,  $\text{CH}_3$ ), 8.85 (s,  $\text{CH}_3$ ), 8.15 (s,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$ ), 6.68 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 8.68, 8.31, 7.14, 6.52 (ABXX'-System,  $J_{AB}$  = 8,  $J_{BX}$  =  $J_{BX'}$  = 9.5,  $J_{XX'}$  = 11 Hz, Cyclobutanprotonen), 4.50–4.05 (m,  $\text{NH}_2$ ), -0.53 (s, C=N—NH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$  (213.3) Ber. C 56.39 H 8.98 N 19.72 Gef. C 56.62 H 9.14 N 20.59

*Umsetzung von 2c mit KCN in DMSO*: 1.55 g (5.2 mmol) **2c** werden mit 320 mg (11 mmol) KCN in 5 ml absol. DMSO bei 60°C 4 h und bei Raumtemp. 60 h gerührt; der Niederschlag wird abgenutscht, die Lösung mit wenig Äther durchgeschüttelt, das DMSO im Tiefkühlschrank ausgefrenen, der Äther dekantiert und diese Äther-Extraktion 3mal wiederholt. Die vereinigten Äther-Phasen werden 3 mal mit gesätt. Kochsalz-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Von den erhaltenen 800 mg Rohprodukt (nach analyt. GC und NMR **7:6b** wie 6:4) werden 600 mg an 55 g mit 5% Wasser desaktiviertem Kieselgel mit Benzin/Äther (1:1) chromatographiert.

*3,3,6-Trimethyl-3,4-dihydro-2H-pyran-4-carbonitril (7)* wird als 1. Fraktion eluiert. 182 mg (31%). Sdp. 140–150°C/12 Torr (Kugelrohr). — IR: 2245 (C≡N), 1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=C—O). — NMR (HA-100):  $\tau$  = 8.92 (s,  $\text{CH}_3$ ), 8.82 (s,  $\text{CH}_3$ ), 8.23 (dd,  $J$  = 1 + 0.5 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 7.05 (ddq,  $J$  = 3.7 + 1 + 0.5 Hz,  $\text{CHCN}$ ), 6.45, 6.27 (AB-Spektrum,  $J$  = 11 Hz, A-Teil mit 1 Hz angespalten,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 5.54 (dq,  $J$  = 3.7 + 1 Hz, CH—). — MS:  $m/e$  = 151 (100%,  $\text{M}^+$ ), 136 (9%), 108 (22%), 96 (58%).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$  (151.2) Ber. C 71.58 H 8.66 N 9.21 Gef. C 71.32 H 8.72 N 8.78

*4-Acetyl-2,2-dimethyl-1-cyclobutancarbonitril (6b)* wird als 2. Fraktion aufgefangen. Ausb. 85 mg (14%). Sdp. 160–170°C/12 Torr. — IR: 2245 (C≡N), 1715  $\text{cm}^{-1}$  (C=O). — NMR (HA-100):  $\tau$  = 8.83 (s,  $\text{CH}_3$ ), 8.62 (s,  $\text{CH}_3$ ), 7.84 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 8.12, 7.87, 6.86, 6.59 (ABXX'-Spektrum,  $J_{AB}$  = 9,  $J_{BX}$  =  $J_{BX'}$  = 9.5,  $J_{XX'}$  = 10 Hz,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CHCN}$ ,  $\text{CHCOCH}_3$ ). — MS:  $m/e$  = 151 (15%,  $\text{M}^+$ ), 136 (7%), 108 (15%), 96 (35%), 56 (100%).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$  (151.2) Ber. C 71.58 H 8.66 N 9.21 Gef. C 71.25 H 8.62 N 9.05

<sup>12)</sup> Das nach einem Programm der Fa. Varian (Publication Nr. 87-131-227) mit dem Computer Varian 620i berechnete ABXX'-Spektrum wurde über das Spektrosystem 100 als Interface durch das Varian A-60 D ausgeschrieben und stimmte mit dem gemessenen Spektrum überein.