

## Notiz über die Synthese von [2,2-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-, [3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-, [2,2,4,4-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]- und [2,2,3,3,5,5-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]Cyclopentanon

Marie-Louise Lriverend\* und Pierre Lriverend

Laboratoire de Synthèse et Catalyse organiques, Département de Chimie de l'Université de Caen, 5 Avenue d'Edimbourg, F-14032 Caen Cedex, Frankreich

Eingegangen am 19. Februar 1976

Der Darstellung von partiell deuterierten Cyclopentanonen galten bisher nicht viele Untersuchungen. Während man das [2,2,5,5-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]Keton durch Austausch gewinnt<sup>1)</sup>, waren die Synthesen von [2,2-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]- und [3,3,4,4-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]Cyclopentanon weniger einfach; die Keton-Funktion wurde entweder über Cyclopentan-Vorstufen<sup>2,3)</sup> oder unter gleichzeitiger Bildung des Ringes<sup>3,4)</sup> erzeugt. Der Einbau der Markierung wurde auf der Vorstufe<sup>3,4)</sup> und/oder gleichzeitig mit der Bildung der Carbonylverbindung<sup>2,3)</sup> vorgenommen.

Wir berichten hier über eine Methode, die deuterierte Vorstufen verwendet. Die Methylencyclobutane **2a**–**c** sollten durch Carbonylolefinierung nach Wittig aus Cyclobutanon (**1a**) und [2,2,4,4-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]Cyclobutanon (**1b**) leicht erhältlich sein; das letztere Keton ist durch sauren Austausch bequem zugänglich<sup>5)</sup>. Allerdings ist bekannt<sup>6)</sup>, daß im Zuge der Carbonylolefinierung eine Umverteilung der Markierung zwischen den ursprünglichen Carbonyl- $\alpha$ -Positionen und den terminalen Methylengruppen eintreten kann. Die Deutungen dieser Umverteilung sind unterschiedlich und sogar widersprechend<sup>6–9)</sup>.

Verwendet man diese Reaktion zur Darstellung des 1-Methylen-[2,2,4,4-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]cyclobutans (**2b**) und behandelt [2,2,4,4-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]Cyclobutanon (**1b**) mit Methyltriphenylphosphoniumbromid und Natrium-*tert*-pentylat<sup>10)</sup> in siedendem Xylol, so bildet sich **2b** in guter Ausbeute. Geht man dagegen unter denselben Bedingungen von Cyclobutanon (**1a**) oder **1b** und ([<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]Methyl)triphenylphosphoniumbromid aus, beobachtet man einen beträchtlichen Deuteriumverlust, wahrscheinlich durch Angriff des basischen Ylids auf das Lösungsmittel. Um dies zu vermeiden, haben wir das Ylid bei Raumtemperatur in *tert*-Butylbenzol dargestellt und thermisch zersetzt. Dabei wird zwar der Verlust von Deuterium geringer, aber er liegt nicht niedriger als 5%, ohne daß wir die Ursache derzeit feststellen können. Auf diese Weise haben wir die Umsetzung von **1b** zu **2c** ausgeführt. Um das Methylencyclobutan **2a** darzustellen, bedienten wir uns eines schon beschriebenen Synthesepinzips<sup>8,11)</sup>.

<sup>1)</sup> A. Streitwieser jr., R. H. Jagow, R. C. Fohey und S. Suzuki, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2326 (1958).

<sup>2)</sup> J. P. Schaefer und D. S. Weinberg, Tetrahedron Lett. **1965**, 1801.

<sup>3)</sup> J. Deutsch und A. Mandelbaum, Tetrahedron Lett. **1969**, 1351.

<sup>4)</sup> T. Ikeda und R. C. Lord, J. Chem. Phys. **56**, 4450 (1972).

<sup>5)</sup> K. Frei, Helv. Chim. Acta **46**, 1453 (1963).

<sup>6)</sup> J. G. Atkinson, M. H. Fisher, D. Horley, A. T. Morse, R. S. Suart und E. Synnes, Can. J. Chem. **43**, 1614 (1965).

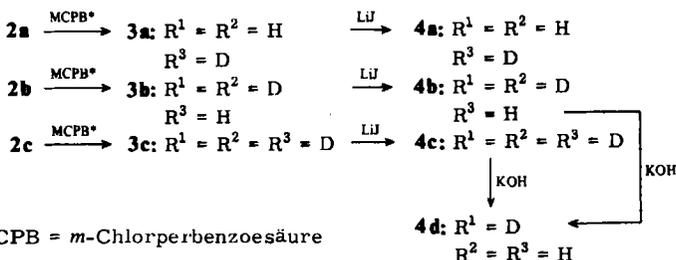
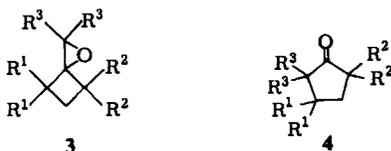
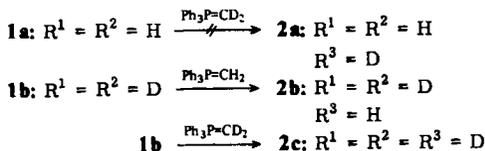
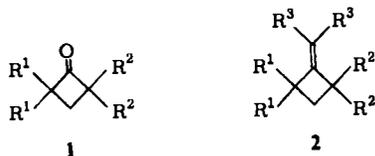
<sup>7)</sup> D. Hasselmann, Chem. Ber. **107**, 3486 (1974).

<sup>8)</sup> W. von Doering und J. C. Gilbert, Tetrahedron Suppl. Nr. 7, 397 (1966).

<sup>9)</sup> T. B. Malloy jr., R. M. Hedges und F. Fisher, J. Org. Chem. **35**, 4256 (1970).

<sup>10)</sup> J. M. Conia und J. C. Limasset, Bull. Soc. Chim. France **1967**, 1936.

<sup>11)</sup> J. M. Conia und J. Gore, Bull. Soc. Chim. France **1963**, 735.



\* MCPB = *m*-Chlorperbenzoesäure

Der Übergang von den Methylenecyclobutanen **2** zu den Cyclopentanonen **4** durch Lithiumjodid-katalysierte Ringerweiterung möglich<sup>12)</sup>. Diese Reaktion, die in aprotischem Medium verläuft, eignet sich besonders gut zur Bereitung von deuterierten Cyclopentanonen; auf diese Weise werden die Methylenecyclobutane **2a–c** ohne Umverteilung der Markierung und in guten Ausbeuten in die betreffenden Cyclopentanone **4a–c** übergeführt. Natürlich kann so [3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]Cyclopentanon (**4d**) nicht direkt entstehen. Es ist aber durch Entfernen von <sup>2</sup>H aus den Carbonyl- $\alpha$ -Positionen von **4b** oder **c** mit Kaliumhydroxid erhältlich, indem man die Cyclopentanone durch eine Gaschromatographie-Säule mit Kaliumhydroxid und Carbowax auf Chromosorb W schickt<sup>13)</sup>.

Zur Frage der Lebensdauer der partiell deuterierten Verbindungen **4a** und **b**: In flüssiger Phase ist durch die Keto-Enol-Tautomerie ein Austausch des Wasserstoffs möglich; nach einer gewissen Zeit muß sich das Deuterium gleichmäßig über die Carbonyl- $\alpha$ -Positionen verteilen. Nach den Massenspektren tauschen die Ketone jedoch ziemlich langsam aus; man kann sie einige Wochen im Kühlschrank aufbewahren. Im Fall von **4b** waren etwa 20% der [<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-Verbindung innerhalb von vier Monaten bei Raumtemperatur in die [<sup>2</sup>H<sub>5</sub>]- und [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-Verbindungen umgewandelt.

Wir danken Herrn Professor Dr. R. Huisgen (Institut für org. Chemie der Universität München) für einige Anregungen und für die Bearbeitung des deutschen Textes.

<sup>12)</sup> M. L. Lervierend und P. Lervierend, C. R. Acad. Sci., Série C **280**, 791 (1975).

<sup>13)</sup> M. Senn, W. J. Richter und A. L. Burlingame, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 680 (1965).

## Experimenteller Teil

Wenn nicht anders angegeben, wurden die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Tetrachlorkohlenstoff mit Tetramethylsilan als innerem Standard mit dem Varian A 60 und die Massenspektren mit dem MS 2 (A. E. I., Ionisierungsenergie 25 eV) aufgenommen.

[2,2,4,4- $^2\text{H}_4$ ]Cyclobutanon (**1b**): Cyclobutanon wurde viermal hintereinander mit dem gleichen Gewicht 1 m [ $^2\text{H}_2$ ]Schwefelsäure in 99.8 proz. schwerem Wasser bei 90°C während 48 h behandelt. Nach Abkühlen wurde mit trockenem Kochsalz gesättigt. Nach Abgießen erhielt man zu 65% ein Cyclobutanon, das zu 7% die [ $^2\text{H}_3$ ]- und zu 93% die [ $^2\text{H}_4$ ]-Markierung trug (98.2% deuteriert).

1-Methylen-[2,2,4,4- $^2\text{H}_4$ ]cyclobutan (**2b**): Zu 17.5 g (0.049 mol) Methyltriphenylphosphoniumbromid fügte man unter Stickstoff 44 ml einer 1.05 M (0.046 mol) Natrium-*tert*-pentylat-Lösung in Xylol, die man aus einer gewogenen Menge Alkohol und einem Überschuß Natriumhydrid bereitete. Dann wurde 2 h unter Rückfluß gekocht, und nach Abstellen des Stickstoffstroms wurden 2.7 g (0.036 mol) **1b** in 5 ml Xylol zugegeben. Das Methylen-cyclobutan wurde sofort nach seiner Bildung über einen Destillationskopf nach Hahn abdestilliert. Es war genügend rein für den nächsten Reaktionsschritt; Sdp. 42°C/760 Torr. Ausb. 65–73%. Eine analytische Probe wurde durch GC (Säule Si SE 30, Stickstoff als Trägergas) gereinigt. –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 1.90 (m, 2H), 4.65 ppm (s, 2H).

1-[ $^2\text{H}_2$ ]Methylen-[2,2,4,4- $^2\text{H}_4$ ]cyclobutan (**2c**): 11.1 g (0.031 mol) ([ $^2\text{H}_3$ ]Methyl)triphenylphosphoniumbromid versetzte man unter Stickstoff bei Raumtemp. mit 33 ml einer 0.84 M (0.028 mol) Natrium-*tert*-pentylat-Lösung in *tert*-Butylbenzol und rührte 3 h. Anschließend wurden 2.00 g (0.027 mol) **1b** zugegeben und langsam auf 130°C erhitzt; man destillierte 1.3 g Methylen-cyclobutan ab, Ausb. 65%. Es bestand laut  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus 94% [ $^2\text{H}_6$ ]- und 6% [2,2,4,4- $^2\text{H}_4$ ]-Verbindung. –  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  = 1.94 (m, 94% H), 4.65 ppm (s, 6% H).

( $^2\text{H}_2$ )Methylen)cyclobutan (**2a**) wurde nach l. c.<sup>81</sup> aus *N,N*-Dimethylcyclobutanocarboxamid dargestellt. Der Einbau der Markierung wurde mit  $\text{LiAlD}_4$  (98%  $^2\text{H}$ ) vorgenommen.

*Darstellung der Cyclopentanone 4 (allgemeine Vorschrift)*: Der auf –10°C gekühlten Suspension von 4.5 g (0.022 mol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 30 ml Methylenchlorid setzte man unter Rühren 1.2 g (0.018 mol) Methylen-cyclobutan in 10 ml des gleichen Lösungsmittels derart zu, daß die Temp. 0°C nicht überschritt. Nach Filtrieren wurde die gelöste *m*-Chlorbenzoesäure durch zwei Destillationen in einer Kurzweg-Apparatur abgetrennt. Dann fügte man der Lösung 100 mg trockenes Lithiumjodid<sup>14)</sup> zu und erwärmte 2 h zum gelinden Sieden. Nach Erkalten wurde filtriert, das Lösungsmittel über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert und der Rückstand bei 44°C/30 Torr in einer Kurzweg-Apparatur destilliert. Ausb. an Keton jeweils 0.9 g (ca. 60%). Eine analytische Probe wurde durch GC (Si SE 30 3% auf Diatomite, 100–120 mesh; Temp. 60°C; Trägergas Stickstoff; Retentionszeit 5 min) gereinigt.

[2,2- $^2\text{H}_2$ ]Cyclopentanon (**4a**): MS:  $m/e$  = 86. Isotopenreinheit: 1% [ $^2\text{H}_0$ ], 3% [ $^2\text{H}_1$ ], 96% [ $^2\text{H}_2$ ] (Verlust an Deuterium 0.5%). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  zwischen 1.8 und 2.2 ppm (Gipfel um 1.96 ppm).

[2,2,4,4- $^2\text{H}_4$ ]Cyclopentanon (**4b**): MS:  $m/e$  = 88. Isotopenreinheit: 2% [ $^2\text{H}_2$ ], 17% [ $^2\text{H}_3$ ], 79% [ $^2\text{H}_4$ ], 2% [ $^2\text{H}_5$ ] (Verlust an Deuterium 3%). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 1.94 ppm (m, 2H in der Carbonyl- $\beta$ -Position), 2.10 (m, 2H in der Carbonyl- $\alpha$ -Position).

<sup>14)</sup> M. D. Taylor und L. R. Grant, J. Amer. Chem. Soc. 77, 1507 (1955).

[2,2,3,3,5,5-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]Cyclopentanon (**4c**): MS:  $m/e = 90$ . Isotopenreinheit: 1% [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>], 5% [<sup>2</sup>H<sub>4</sub>], 28% [<sup>2</sup>H<sub>5</sub>], 66% [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>] (Verlust an Deuterium 5%). — <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 1.95$  ppm (m, 2H in der Carbonyl- $\beta$ -Position).

[3,3-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]Cyclopentanon (**4d**) wurde aus **4b** oder **4c** mittels GC unter folgenden Bedingungen gebildet: Injizieren von 100- $\mu$ l-Mengen, GC-Säule mit 10% Carbowax auf Chromosorb W 60 mesh; Trägergas Stickstoff; Temp. 120°C; Retentionszeit 6 min. — MS:  $m/e = 86$ . Isotopenreinheit: 6% [<sup>2</sup>H<sub>0</sub>], 9% [<sup>2</sup>H<sub>1</sub>], 85% [<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] aus **4b**; 3% [<sup>2</sup>H<sub>0</sub>], 9.5% [<sup>2</sup>H<sub>1</sub>], 87.5% [<sup>2</sup>H<sub>2</sub>] aus **4c**. — <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  zwischen 1.9 und 2.2 ppm (Gipfel um 2.13 ppm).

[70/76]