

118. Synthesen von 3-Hydroxy-4-methyl-3-cyclobuten-1,2-dion (Methylmoniliformin)¹⁾²⁾

von Daniel Belluš^{a)}, Pierre Martin^{a)}, Hanspeter Sauter^{b)} und Tammo Winkler^{b)}

Zentrale Forschungslaboratorien^{a)} und Zentrale Funktion Forschung, Physik^{b)},
Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel, Schweiz

(31.III.80)

Syntheses of 3-Hydroxy-4-methyl-3-cyclobutene-1,2-dione (Methylmoniliformin)

Summary

New routes to 3-hydroxy-4-methyl-3-cyclobutene-1,2-dione (**9**), the lowest homologue of the mycotoxine moniliformin are described. A common feature of all pathways is the synthesis of methylecyclobutanes having the oxidation level 6. Precursors, which are easily transformed to **9** by acid catalyzed hydrolysis, include [2+2]-cycloadducts of *in situ* generated methyl ketene to tetraethoxyethylene and [2+2]-photocycloadducts of dichlorovinylencarbonate with 1,1-dichloro-1-propene. The acid hydrolysis of [2+2]-cycloadducts of chlorotrifluoroethylene to *N,N*-diethyl-1-propynylamine yields the diethylamide of **9** (= **22**) in 50% overall yield. In addition, a convenient one-pot-two-steps synthesis of a new electronrich ethylene, 1,1,2-triethoxy-2-trimethylsilyloxy-ethylene (**11**), is described.

1. Einleitung. - Das im Jahre 1973 von *Cole et al.* aus *Fusarium moniliforme* [2] bzw. aus *Giberella fujikuroi* [3] isolierte Mycotoxin Moniliformin wurde röntgenographisch [3] als Kaliumsalz von 3-Hydroxy-3-cyclobuten-1,2-dion³⁾ identifiziert. Moniliformin und insbesondere seine Ester [4] zeigen wachstumsregulierende Wirkungen auf diverse Pflanzenarten. Das nächste Homologe von Moniliformin, das 3-Hydroxy-4-methyl-3-cyclobuten-1,2-dion (**9**; Methylmoniliformin), wurde bereits im Jahre 1970 von *Chickos* [5] als bis dann einziger bekannter Vertreter der Alkylmoniliformine hergestellt. Seine Synthese *via* Reaktion von Methylmagnesiumbromid mit dem Diäthylester der Quadratsäure eignet sich wegen der schwierigen Zugänglichkeit dieses Esters wenig zur Herstellung von grösseren, für biologische Untersuchungen notwendigen Mengen von **9**. Wir berichten im folgenden über drei Synthesen von **9** bzw. seines Amides **22**, deren gemeinsames

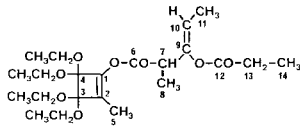
1) 14. Mitt. über Synthese und Reaktivität von Vierringverbindungen. 13. Mitt.: [1].

2) Auszugsweise präsentiert am 178th ACS National Meeting vom 9.-14. Sept. 1979 in Washington, D.C.

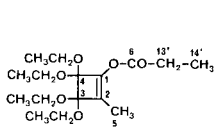
3) Im weiteren Text wird 3-Hydroxy-3-cyclobuten-1,2-dion als Moniliformin bezeichnet.

Die Struktur aller Addukte steht im Einklang mit den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (s. exper. Teil und *Tab. 1*). Die Konstitutionszuordnung zu **5** erfolgte u.a. durch Vergleich mit dem 2-Methyl-3-propionyloxy-3-pentensäure-äthylester (**8**; *Tab. 1*), der bei der 5stdg. Behandlung des rohen Produktgemisches mit einer ca. 10fachen Gewichtsmenge Kieselgel⁵⁾ neben **7** als Nebenprodukt in geringster Menge isoliert wurde. Die Bildung des Cyclobutenons **7** aus allen Addukten **3-5** lieferte deren chemischen Strukturbeweis. Zudem stellte die Kieselgelbehandlung des rohen Produktgemisches **3-6** eine für die Ausbeute der nachfolgenden Hydrolyse von **7** zu Methylmoniliformin (**9**) wichtige Vereinfachung und Reinigung dar, da dabei alle stark polaren bzw. labilen Nebenkomponenten (wie z.B. **6**) am

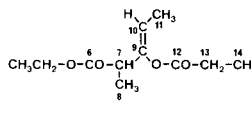
Tabelle 1. ^{13}C -NMR.-Parameter der Verbindungen **4**, **5** und **8** in CDCl_3^{a}



5



4



8

C-Atom ^{a)}	δ [ppm]		
	4	5	8 ^{c)}
C(12)	–	171,84	171,83
C(6)	169,60	168,91	–
C(9)	–	145,75	146,65
C(1)	145,15	145,13	–
C(2)	130,24	130,74	–
C(10)	–	113,95	113,06
C(3) und C(4)	106,84; 104,55	106,89; 104,56	–
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	59,88; 59,48	59,94; 59,84; 59,50	–
C(7)	–	44,28	44,27
C(13)	(27,57) ^{b)}	27,29	27,39
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$	15,53	15,50	–
C(8)	–	14,51 ^{d)}	14,81 ^{d)}
C(5)	11,63	11,49	–
C(11)	–	10,94 ^{d)}	11,03 ^{d)}
C(14)	(8,94) ^{e)}	9,20	9,25

^{a)} Die arbiträre Numerierung in den Formeln **4**, **5** und **8** dient dem besseren Vergleich der ^{13}C -NMR.-Daten und entspricht nicht den IUPAC-Regeln.

^{b)} C(13') in **4**.

^{c)} C(14') in **4**.

^{d)} Die Zuordnung dieser Signale (C(8) und C(11)) kann vertauscht werden.

^{e)} Ausserdem: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ bei 14,12 ppm und $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ bei 60,95 ppm.

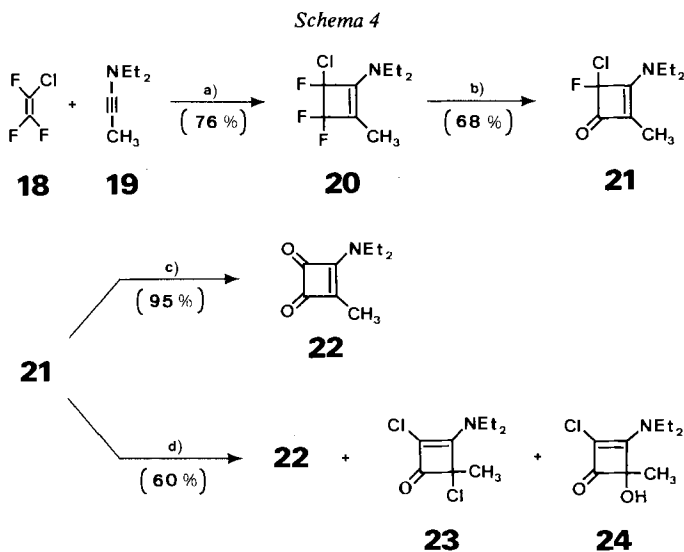
⁵⁾ Die Alkoholeliminierung aus 3-Alkoxy-cyclobutanonen, den [2+2]-Cycloaddukten der Ketene an Enoläther, die mit Al_2O_3 nach *Mayr & Huisgen* [10] oder mit Kieselgel/4% Triäthylamin [7] [8] [11] erfolgen kann, stellt einen ergiebigen präparativen Zugang zu Cyclobutenonen dar. Die leicht ablaufenden Reaktionen **4**→**7** und **5**→**7** in Gegenwart von Kieselgel/4% Triäthylamin zeigen, dass die 3-Alkoxy-cyclobutanone auch in Form ihrer Enolester vorliegen können, da diese entweder vorrangig hydrolysiert werden (z.B. **4**→**3**, **5**→**3**) oder direkt durch eine baseninduzierte Fragmentierung [8] die Cyclobutenone bilden.

Dazu sei vermerkt, dass sich für die primäre Deprotonierung des Reaktanten **16** das Lithium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid als ein dem Lithium-diisopropylamid (LDA) eindeutig überlegenes Reagens erwies; mit ihm wurde die Reaktion **16**→**11** in einer Ausbeute von 71% realisiert, während mit LDA die Ausbeute nur 46% betrug und das *N,N*-Diisopropyl-diäthoxyacetamid als ein die Base und **16** konsumierendes Nebenprodukt gebildet wurde¹⁰).

Bei Verwendung von Derivaten von **16** mit Alkyl anstelle von Äthyl sind zweifellos beliebige (nieder-)alkoxysubstituierte Analoga von **11** unter den gleichen Bedingungen a) und b) (*Schema 3*) herstellbar. Es ist noch erwähnenswert, dass im vorliegenden Fall eine *O*-Silylierung des mesomeren Diäthoxy-äthoxycarbonylanions **17** erfolgte, währenddessen die Reaktionen von **17** mit Alkylhalogeniden, Aldehyden und Ketonen ausschliesslich zu *C*-alkylierten Produkten führten [18] [19].

3. [2 + 2]-Cycloaddition von Chlortrifluoräthylen an *N,N*-Diäthyl-1-propinylamin. – Polyfluorsubstituierte Alkene weisen eine ausgeprägte Tendenz zu [2 + 2]-Cycloadditionsreaktionen untereinander und mit anderen Alkenen und Alkinen [20] auf. Die dabei gebildeten Cyclobutane besitzen die Oxydationsstufe 4 oder mehr¹¹).

Diese Eigenschaft wurde zu einer ergiebigen Synthese von Moniliformin genutzt [7]: die thermische [2 + 2]-Cycloaddition von **18** an 1,1-Dichloräthylen ergab das 1,1,2-Trichlor-2,3,3-trifluorocyclobutan, das die Oxydationsstufe 6 besitzt und in zwei Stufen zu Moniliformin hydrolysiert wurde. Die Versuche zur Herstellung eines analogen Methylmoniliformin-Vorläufers *via* [2 + 2]-Cycloaddition von **18** an 1,1-Dichlor-1-propen gelangen jedoch nicht¹²).



a) RT./40 Std.

b) 1*N* HCl/RT./14 Std.

c) H₂O/RT./4 Tage

d) 36proz. Salzsäure, 50°/1 Std.; dann 70°/1 Std.

¹⁰) Im Laufe unserer Arbeiten haben *Conia et al.* [18] eine analoge Amidbildung bei der Deprotonierung von Dimethoxyessigsäure-methylester mit LDA beschrieben.

¹¹) Zur Erläuterung der Oxydationsstufe eines Cyclobutanderivates vgl. [7], Fussnote 4.

¹²) Versuchte exper. Bedingungen: 4 Std. bei 165° bzw. 10 Std. bei 180°.

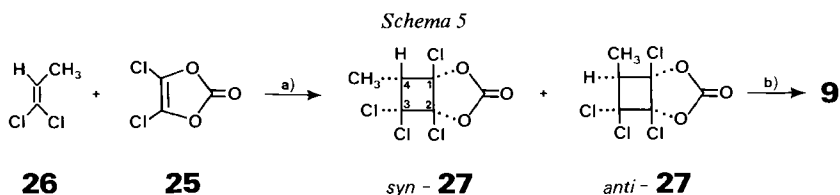
Das kürzlich von *Wakselman et al.* [21] beschriebene *N,N*-Diäthyl-4-chlor-3,3,4-trifluor-2-methyl-1-cyclobutenylamin (**20**), das durch eine milde [2+2]-Cycloadditionsreaktion von **18** an **19** in guter Ausbeute zugänglich ist, bot eine willkommene Möglichkeit zur zweistufigen Synthese von Methylmoniliformin (**9**): es besitzt die erwünschte Oxydationsstufe 6 und sollte sich durch saure Hydrolyse zu **9** umwandeln lassen.

Die geminalen F-Atome in Stellung 3 von **20** erwiesen sich unter geeigneten Reaktionsbedingungen (1N HCl/RT./14 Std.) als selektiv hydrolysierbar (*Schema 4*)¹³). Eine weitere milde (Wasser mit 2 Tropfen Salzsäure/RT./4 Tage) Hydrolyse des 'push-pull'-Cyclobutenons **21** lieferte quantitativ das Cyclobutendion **22**, das das Diäthylamid des gewünschten Methylmoniliformins (**9**) darstellt. Eine energische Hydrolyse von **20**, z. B. mit konz. Salzsäure, unter Umgehung der partialhydrolytischen Stufe **20**→**21**, führte nur zu Gemischen. Die Hydrolyse von **21** mit konz. Salzsäure (1 Std. bei 50°, dann 1 Std. bei 70°) lieferte ebenfalls nur 10% **22** neben den noch halogenhaltigen Cyclobutenonen **23** und **24** (Ausbeute 33 bzw. 17%)¹⁴). Die isolierten Produkte **22**–**24** erwiesen sich alle als stabil gegen weitere saure Hydrolyse; wir haben deshalb die Herstellung von **9** aus **20** nicht weiter verfolgt.

4. [2+2]-Photocycloaddition von 1,1-Dichlor-1-propen an Dichlorvinylencarbonat. - In [7] wurden die Acetophenon-sensibilisierten [2+2]-Cycloadditionsreaktionen von Dichlorvinylencarbonat (**25**) an Dichloräthylene und 5,6-Dihydro-1,4-dioxin beschrieben. Die [2+2]-Addukte, die durchwegs nur in schlechten präparativen Ausbeuten entstanden (max. 13%), liessen sich indessen leicht zu Moniliformin hydrolysieren. Da aber beim Einsetzen eines trisubstituierten Äthylens, des Trichloräthylens, die Ausbeute der [2+2]-Photocycloaddition von **25** (zu einem Vorläufer der Quadratsäure) unerwartet auf 38% gestiegen war [7], haben wir auch untersucht, ob eine analoge Reaktion von 1,1-Dichlor-1-propen (**26**) mit **25** zu einem für die Hydrolyse zu **9** geeigneten (1:1)-Photoaddukt führen würde. In der Tat entstand bei der Acetophenon-sensibilisierten Bestrahlung von **25** in Gegenwart von **26** ein komplexes Gemisch, dessen Auftrennung durch Säulenchromatographie ein Isomergemisch **27** im Verhältnis von 5,8:4,2 (aus ¹H-NMR.) und in einer Gesamtausbeute von 27% lieferte (*Schema 5*). Das ¹³C-NMR.-Spektrum weist sechs gut getrennte Signalaare auf (s. exper. Teil), konnte aber zur Konfigurationszuordnung nicht herangezogen werden. Im ¹H-NMR.-Spektrum enthalten die *syn*- und *anti*-Isomeren **27** je ein *4exo*- und *4endo*-ständiges Vierringproton in jeweils gleicher magnetischer Umgebung bezüglich der Substituenten in 3-Stellung (*syn/anti* bezieht sich auf die räumliche Beziehung der 4-Methyl- zur 1,2-Carbonyldioxy-Gruppe). Was die jeweilige Beeinflussung dieses Protons

¹³) Gegenüber dem andern denkbaren Hydrolyseprodukt, das durch Reaktion der Halogen-Atome an C(4) entstehen könnte, ist das Cyclobutenon **21** wegen des 'push-pull'-Resonanzenergiegewinns thermodynamisch bevorzugt.

¹⁴) Die allylischen Substitutionsreaktionen **21**→**23** und **21**→**24** sind bezüglich Resultat und vermutlich auch mechanistisch vergleichbar mit *cine*-Reaktionen der leicht enolisierbaren 2-halogensubstituierten Cyclobutanone [1] [22]. Eine verwandte 1,3-Chlorverschiebung in einem Cyclobutenon wurde von *Jenny & Roberts* beschrieben [23].

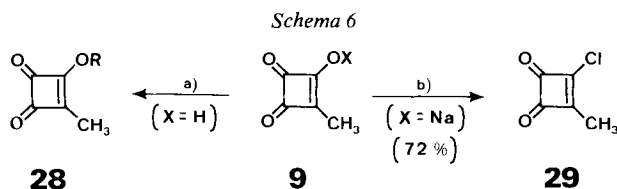
a) *hν*, s. Fussnote 17.

b) 18proz. Salzsäure/Dioxan, 60°/3 Std.

durch die 1,2-Substituenten (die zwei in *cis*-Stellung zueinander stehenden Cl-Atome) betrifft, so wurde früher am Beispiel von 1,2-Carbonyldioxy-1,2-dichlorcyclobutan gezeigt [24], dass der Dioxolanring die zu ihm in seinem Abschirmungsbereich *syn*-ständigen (d. h. *endo*-ständigen) Protonen geringfügig nach höherem Feld ($\Delta\delta$ (CDCl₃) = 0,220 ppm) verschiebt. Demnach könnte das bei höherem Feld (3,57 ppm) auftretende, in der Intensität schwächere ¹H-NMR.-Quadruplett von *Hendo*-C(4) des *anti*-27 herrühren und das intensivere ¹H-NMR.-Quadruplett bei 3,62 ppm dem *Hexo*-C(4) des *syn*-27 zugehören. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung ($\Delta\delta$ = 0,05 ppm) ist im vorliegenden Fall aber so klein, dass keine eindeutige Zuordnung getroffen werden kann.

Das Gemisch 27 wurde mit 18proz. Salzsäure/Dioxan 1:1 bei 60° in 68% Ausbeute leicht zu 9 hydrolysiert.

5. Methylmoniliformin-Derivate. - Die Verbindung 9 ist eine starke vinyloge Carbonsäure mit $pK_a = +0,20 \pm 0,1^{15}$). Sie liess sich ähnlich wie die strukturell verwandten Quadratsäure und Moniliformin mit Alkoholen autokatalytisch zu 28 verestern (Schema 6, vgl. Tab. 2, exper. Teil). Die Umsetzung des Natriumsalzes von 9 mit Oxalylchlorid lieferte das kristalline Chlorid 29.



a) ROH/Benzol/Molekularsieb 4 Å, Rückfluss/5 Std.

b) (COCl)₂, Rückfluss/3 Std.

Wir danken Herrn Dr. H.-P. Fischer für anregende Diskussionen und sein stetiges Interesse an dieser Arbeit. Herrn E. Christen danken wir für seine sorgfältige experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Siehe [26]. Zusätzlich gilt: RT. = Raumtemperatur; i. RV. = im Rotationsverdampfer; i. V. = im Vakuum; THF = Tetrahydrofuran.

Reaktion zwischen 1 und 2 im Molverhältnis 1:1. 2,2,3,3-Tetraäthoxy-4-methylcyclobutanon (3) und Propionsäure-(3,3,4,4-tetraäthoxy-2-methyl-1-cyclobutenyl)ester (4). In eine gut gerührte, siedende

¹⁵⁾ Der pK_a von 9 wurde UV.-spektroskopisch bestimmt, analog zum pK_a von Moniliformin [7] und substituierten Moniliforminen [11] und ist daher mit diesen direkt vergleichbar. Als Mass für die Stärke der Schwefelsäure wurde die H_- -Skala [25] verwendet.

Lösung von 102 g (0,5 mol) Tetraäthoxyäthylen (**1**) und 55,6 g (0,55 mol) Triäthylamin in 800 ml Hexan wird eine Lösung von 46,2 g (0,5 mol) Propionylchlorid (**2**) in 250 ml Hexan innerhalb 2 Std. getropft. Obwohl die beige Suspension auch nach 24 Std. Sieden nach GC. (3% SE-30, 110°) immer noch **1** enthält, wird filtriert, das Filtrat i.R.V. eingedampft und der Rückstand über eine 5-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert. Die erste Fraktion mit Sdp. 70–78°/12 Torr besteht aus 35,5 g (32,5%; nach GC. ca. 93% rein) **1**. Es folgen 3,2 g Mischfraktion. Die dritte Fraktion bei 54–61°/0,04 Torr ergibt 26,2 g (20%) **3** als farbloses Öl. - IR. (fl.): u. a. 1789, 1432, 1385, 1084, 1050, 953, 827. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9–1,2 (4 t, 12 H, 4 CH₃CH₂O); 1,59 (d, 3 H, H₃C–C(4)); 2,62 (qa, H–C(4)); 2,8–3,3 (m, 8 H, 4 CH₃CH₂O).

C₁₃H₂₄O₅ (260,33) Ber. C 59,98 H 9,29 O 30,73% Gef. C 59,68 H 9,50 O 30,88%

Die bei der Destillation nach **3** erhaltene Mischfraktion (3,3 g) enthält **3** und **4** im Verhältnis von ca. 1:1. Die Destillation wird darauf ohne Vigreux-Kolonne weitergeführt und liefert bei 82–85°/0,01 Torr 56 g (36%) **4** als gelbliches, viskoses Öl. - IR. (fl.): u. a. 1771, 1430, 1370, 1314, 1258, 1071, 960. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 0,9–1,15 (m, 15 H, 4 CH₃CH₂O und CH₃CH₂CO); 1,81 (s, 3 H, H₃C–C(2)); 2,04 (qa, J=7, 2 H, CH₃CH₂CO₂); 2,9–3,25 (m, 8 H, 4 CH₃CH₂O). - ¹³C-NMR.: s. Tabelle 1. - MS.: u. a. 316 (M⁺), 287 (M⁺ – C₂H₅), 271 (M⁺ – OC₂H₅), 231 (M⁺ – CH₃CH=C=O).

C₁₆H₂₈O₆ (316,4) Ber. C 60,74 H 8,92 O 30,34% Gef. C 60,53 H 9,04 O 30,70%

Reaktion zwischen **1** und **2** im Molverhältnis 1:2,6. **3**, **4** und 2-Methyl-3-propionyloxy-3-pentensäure-(3',3',4',4'-tetraäthoxy-2'-methyl-1'-cyclobutenyl)ester (**15**). Umsetzung wie oben, jedoch mit 136,4 g (1,35 mol) Triäthylamin und 120 g (1,3 mol) **2** in 400 ml Hexan. Da nach beendetem Zutropfen von **2** nach GC. kein **1** mehr vorhanden ist, wird wie oben aufgearbeitet und das Rohprodukt (163 g) destilliert. Die erste Fraktion (57–58°/0,15 Torr) besteht nach IR. überwiegend aus 4,4 g (6% bzgl. **2**) Methylketen-Dimerem (**6**). - IR. (fl.): u. a. 1878, 1800, 1731, 1069, 1044, 903, 810¹⁶.

Nach einer Mischfraktion (2,8 g) folgen bei 55–65°/0,05 Torr 20,5 g (15,8%) **3**, eine weitere Mischfraktion (4 g) und schliesslich bei 80–85°/0,01 Torr 98 g (62%) **4**. Der Destillationsrückstand (23,3 g) enthält ein komplexes Gemisch mit einer Hauptkomponente. Durch schnelle Säulenchromatographie mit Benzol/Essigester 9:1 werden 6,7 g (3,2%) dieser Hauptkomponente, d. h. **5**, als helles, sehr viskoses Öl isoliert. - IR. (CHCl₃): 1758, 1070, 962. - ¹H-NMR. (CDCl₃): (für die Numerierung der Stellung siehe Formel **5**, Tab. 1) 1,1–1,3 (m, 15 H, 4 CH₃CH₂O und CH₃CH₂CO); 1,33 und 1,49 (2 d, J=7, je 3 H, H₃C–C(7) und H₃C–C(10)); 1,81 (s, 3 H, H₃C–C(2)); 2,45 (qa, 2 H, CH₃CH₂CO); 3,40 (qa, 1 H, H–C(7)); 3,5–4,0 (m, 8 H, 4 CH₃CH₂O); 5,35 (qa, J=7, 1 H, H–C(10)). - ¹³C-NMR.: s. Tabelle 1. - MS.: u. a. 428 (M⁺), 399, 231, 169, 157, 141.

C₂₂H₃₆O₈ (428,53) Ber. C 61,66 H 8,46 O 29,87% Gef. C 62,00 H 8,51 O 30,03%

Herstellung von 3,4,4-Triäthoxy-2-methyl-2-cyclobutenon (**7**). Eine Lösung von 81,5 g Rohprodukt **3–6** aus dem obigen Beispiel in 500 ml Hexan wird in eine gerührte, auf RT. gehaltene Suspension von 750 g Kieselgel-60 in 1 l Hexan und 25 ml Triäthylamin getropft. Dann wird 5 Std. bei RT. unter N₂ gerührt, das Kieselgel abfiltriert und mit Hexan (2mal 500 ml) gewaschen. Die Destillation der eingedampften Eluate bei 76–80°/0,01 Torr liefert 29,5 g (55%) **7** als farbloses Öl. - IR. (fl.): u. a. 1768, 1635, 1384, 1330, 1250, 1070, 950, 862. - NMR. (CDCl₃): 1,19 (t, J=7, 6 H, 2 CH₃CH₂O–C(4)); 1,40 (t, 3 H, CH₃CH₂O–C(3)); 1,70 (s, 3 H, H₃C–C(2)); 3,73 (qa, 4 H, 2 CH₃CH₂O–C(4)); 4,42 (qa, 2 H, CH₃CH₂O–C(3)).

C₁₁H₁₈O₄ (214,27) Ber. C 61,66 H 8,46 O 29,88% Gef. C 61,50 H 8,60 O 30,22%

Das Kieselgel wird ausgiebig mit Äther gewaschen, der Äther abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch mit Benzol/Essigester getrennt. Die einzige nennenswerte Fraktion besteht aus 0,55 g eines ca. (1:1)-Gemisches (nach ¹H-NMR.) von 2-Methyl-3-propionyloxy-3-pentensäure-äthylester (**8**) und 2-Methyl-3-oxopentensäure-äthylester (**30**). Diese werden anhand der charakteristischen Signale NMR.- und MS.-spektroskopisch im Gemisch identifiziert, da weitere Trennversuche (DC., GC.) fehlschlagen. **8**: ¹H-NMR. (CDCl₃): u. a. 1,48 (d×d, J_{4,5}=7, J_{2,5}=1, 3 H, H₃C–C(4));

¹⁶) In [27] ist als charakteristische IR.-Bande (fl.) für **6** 1875 cm⁻¹ (C=O) angegeben; [28] gibt 1887, 1828 (C=O) und 1712 cm⁻¹ (C=C) als typische IR.-Absorption der Dialkylketen-Dimeren vom Typus **6** an.

2,43 (*qa*, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-C}(3)$); 3,24 (*br. qa*, $J=7$, 1 H, $\text{H-C}(2)$); 5,27 (*qa*, $J=7$, 1 H, $\text{H-C}(4)$). - $^{13}\text{C-NMR.}$: s. *Tabelle 1*.

30: $^1\text{H-NMR.}$ (CDCl_3): u.a. 2,54 (*qa*, 2 H, 2 $\text{H-C}(4)$); 3,48 (*qa*, $J=7$, 1 H, $\text{H-C}(2)$). - $^{13}\text{C-NMR.}$ (CDCl_3): 7,7 ($\text{C}(5)$); 12,9 ($\text{H}_3\text{C-C}(2)$); 14,12 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 34,63 ($\text{C}(4)$); 52,68 ($\text{C}(2)$); 61,32 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 170,74 ($\text{C}(1)$). - *MS.*: 158 (M^+).

Hydrolyse des rohen Gemisches 3-6 zu 3-Hydroxy-4-methyl-3-cyclobuten-1,2-dion (= Methylmoniliformin; 9). Ein Viertel, d.h. 40,7 g, rohes Gemisch 3-6 wird in 390 ml 18proz. Salzsäure/Dioxan 12:1 4 Std. bei 60° intensiv gerührt. Danach wird mit Hexan (2mal 100 ml) extrahiert und aus der wässrigen Phase werden alle flüchtigen Anteile i.RV. abdestilliert. Der nichtflüchtige Rückstand aus dunklen, öligen Kristallen wird mit Benzol/Hexan 1:1 gewaschen und abfiltriert (8,8 g). Behandlung mit Aktivkohle und 2faches Umkristallisieren aus Äther ergeben 4,4 g (32% bzgl. 1) **9** als weisse Kristalle vom Smp. $160\text{-}161^\circ$ (Zers.; [5]: $162\text{-}164^\circ$ (Aceton/Heptan)). - UV., IR. und NMR.: vgl. [5].

Aus den eingedampften Hexan-Waschlösungen werden durch Säulenchromatographie mit Benzol/Essigester 9:1 3,4 g farbloses Öl gewonnen, das bei ca. $95^\circ/0,1$ Torr (Kugelrohr) destilliert und 2,2-Diäthoxy-3-oxopentansäure-äthylester (**10**) ist (12% Ausbeute bzgl. 1). - IR. (fl.): u.a. 1758, 1734, 1434, 1388, 1265, 1114, 1050, 943, 852. - NMR. (CDCl_3): 1,09 (*t*, $J=7$, 3 H, 3 $\text{H-C}(5)$); 1,28 (*t*, 6 H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}(2)$); 1,30 (*t*, 3 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}(1)$); 2,67 (*qa*, $J=7$, 2 H, 2 $\text{H-C}(4)$); 3,53 (*qa*, 4 H, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}(2)$); 4,23 (*qa*, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O-C}(1)$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (232,28) Ber. C 56,88 H 8,68 O 34,44% Gef. C 56,84 H 9,01 O 34,06%

Hydrolyse von 7 zu 9. Eine Emulsion von 21,4 g (0,1 mol) **7** und 250 ml 18proz. Salzsäure/THF 4:1, die intensiv bei 35° gerührt wird, enthält nach 1 Std. kein **7** mehr. Nach dem Eindampfen verbleiben 11,2 g (100% bzgl. **7**) hellbraune Kristalle, die aus Äther umkristallisiert werden und gemäss **9** (9,3 g; 83%) darstellen.

Herstellung von 1,1,2-Triäthoxy-2-trimethylsilyloxyäthylen (11). Zu einer Lösung von 29,6 g (0,21 mol) 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin in 200 ml THF werden während 20 Min. 100 ml (ca. 0,2 mol) 2M Butyllithium in Hexan getropft. Zu dieser, nach weiteren 10 Min. auf -78° abgekühlten und intensiv gerührten Lösung, werden während 20 Min. 31,6 g (0,18 mol) Diäthoxyessigsäure-äthylester (**16**) in 50 ml THF getropft. Nach weiteren 20 Min. wird schliesslich eine Lösung von 21,73 g (0,2 mol) Chlortrimethylsilan in 50 ml THF tropfenweise zugegeben. Danach wird ca. 4 Std. auf RT. erwärmen gelassen, filtriert, THF und Hexan i.RV. entfernt und der Rückstand durch eine 15-cm-Vigreux-Kolonne fraktioniert destilliert. Die Hauptfraktion bei $45\text{-}46^\circ/0,4$ Torr ergibt 31,7 g (71%) **11** als farbloses Öl. - IR. (fl.): u.a. 1232, 1133, 1035, 849 und 758. - $^1\text{H-NMR.}$ (C_6D_6): 0,25 (s, 9 H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$); 1,18 (*t*, 9 H, 3 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 3,4-4,0 (*m*, 6 H, 3 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$).

Herstellung von N,N-Diäthyl-4-chlor-3,3,4-trifluor-2-methyl-1-cyclobutenylamin (20). Die Reaktion zwischen Chlortrifluoräthylen (**18**) und N,N-Diäthyl-1-propinylamin (**19**) bei RT. nach [21] liefert nach 40 Std. **20** in 76% Ausbeute, Sdp. $74\text{-}76^\circ/1,4$ Torr ([21]: 60%; Sdp. $59^\circ/0,7$ Torr). - IR. (fl.): u.a. 1695 (C=C). - $^1\text{H-NMR.}$ (CDCl_3): 1,22 (*t*, $J=7$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,77 (*d*, $^3J(\text{H,F})=5,5$, $\text{H}_3\text{C-C}(2)$); 3,28 (*qa*, $J=7$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). - Die $^{19}\text{F-NMR.}$ sind identisch mit denjenigen in [21].

Herstellung von 4-Chlor-3-dimethylamino-4-fluor-2-methyl-2-cyclobutenon (21). Bei RT. werden 91 g (0,4 mol) **20** und 400 ml 1N HCl 14 Std. intensiv gerührt. Dann wird das Gemisch mit Äther extrahiert. Der mit NaHCO_3 -Lösung gewaschene und über Na_2SO_4 getrocknete Ätherextrakt wird eingedampft. Die Destillation des Rückstandes (68,4 g) bei $110\text{-}112^\circ/0,07$ Torr liefert 56,1 g (68%) **21**. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 228 (5200), 262 (27,500). - IR. (CHCl_3): u.a. 1772, 1615, 1450, 1296, 1171, 852, 827. - $^1\text{H-NMR.}$ (CDCl_3): 1,39 (*t*, $J=7$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 1,87 (*d*, $^3J(\text{H,F})=5,5$, $\text{H}_3\text{C-C}(2)$); 3,52 (*qa*, $J=7$, 2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$). - $^{13}\text{C-NMR.}$ (CDCl_3): 7,58 ($\text{H}_3\text{C-C}(2)$); 13,76 und 14,19 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 43,72 und 45,50 (2 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 113,02 ($^1J(\text{C,F})=292$, $\text{C}(4)$); 119,25 ($^3J(\text{C,F})=16$, $\text{C}(2)$); 166,66 ($^2J(\text{C,F})=19$, $\text{C}(3)$); 178,56 ($^2J(\text{C,F})=18$, $\text{C}(1)$).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClFNO}$ Ber. C 52,56 H 6,37 N 6,81 F 9,24 Cl 17,24%
(205,66) Gef. „ 52,59 „ 6,53 „ 6,86 „ 9,12 „ 16,99%

Herstellung von 3-Diäthylamino-4-methyl-3-cyclobuten-1,2-dion (22). Bei RT. werden 8,15 g (0,04 mol) **21** und 50 ml Wasser, das 2 Tropfen konz. HCl-Lösung enthält, 4 Tage intensiv gerührt. Die jetzt homogene Lösung wird eingedampft. Die Destillation des Rückstandes im Kugelrohr bei $130^\circ/0,08$ Torr liefert 6,25 g (95%) **22** als hellgelbes Öl. - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 253 (27,000), 276 Sch. (10,700),

337 Sch. (106). - IR. (CHCl₃): u.a. 1795, 1750, 1615, 1451, 1293, 1065. - NMR. (CDCl₃): 1,27 und 1,30 (2 t, J=7, 2 CH₃CH₂N); 2,27 (s, H₃C-C(4)); 3,52 und 3,78 (2 qa, J=7, 2 CH₃CH₂N).

C₉H₁₃N₂O₂ (167,21) Ber. C 64,73 H 7,85 N 8,39% Gef. C 64,54 H 7,86 N 8,21%

Herstellung von 2,4-Dichlor-3-diäthylamino-4-methyl-2-cyclobutenon (23) und 2-Chlor-3-diäthylamino-4-hydroxy-4-methyl-2-cyclobutenon (24). Ein Gemisch von 5,14 g (0,025 mol) **21** und 25 ml konz. HCl-Lösung wird 1 Std. bei 50° und 1 Std. bei 70° intensiv gerührt. Danach wird in Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Nach Waschen des Ätherextraktes mit NaHCO₃-Lösung, Trocknen über MgSO₄ und Eindampfen werden 2,6 g gelbes Öl erhalten. Die Chromatographie durch eine kurze Kieselgelsäule mit Toluol/Essigester 9:1 liefert 1,8 g (33%) reines **23**. - UV. (C₂H₅OH): 228 (3800), 271 (27,300). - IR. (CHCl₃): u.a. 1800, 1623 (sehr stark, C=C), 1190, 908. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,35 (br. t, J=7, 2 CH₃CH₂N); 1,87 (s, H₃C-C(4)); 3,65 (br. qa, 2 CH₃CH₂N). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 13,81 und 14,27 (2 CH₃CH₂N); 23,60 (H₃C-C(4)); 43,53 und 45,72 (2 CH₃CH₂N); 76,62 (C(4)); 91,43 (C(2)); 167,41 (C(3)); 177,60 (C(1)). - MS.: 221 (M⁺), 186 (M⁺-Cl), 158 (M⁺-Cl-CO).

Die wässrige Phase wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand (1,8 g) durch Säulen-chromatographie mit Toluol/Essigester 1:4 getrennt. Es werden zuerst (Rf ca. 0,35) 0,85 g (16,5%) **24** als Öl isoliert. - UV. (C₂H₅OH): 267 (22,400). - IR. (CHCl₃): u.a. 3325, 1770, 1614. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,36 (t, J=7, 2 CH₃CH₂N); 1,61 (s, H₃C-C(4)); 3,63 (qa, J=7, 2 CH₃CH₂N); 5,30 (s, HO). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 13,91 und 14,35 (2 CH₃CH₂N); 20,32 (H₃C-C(4)); 43,52 und 45,31 (2 CH₃CH₂N); 85,56 (C(4)); 92,37 (C(2)); 172,27 (C(3)); 186,98 (C(1)). - MS.: 203 (M⁺).

Aus weiteren Eluaten lassen sich 0,4 g (10%) **22** gewinnen (Rf ca. 0,25).

Herstellung von 1,2-Carbonyldioxy-1,2,3,3-tetrachloro-4-methylcyclobutan (27). Eine Lösung von 2 g (13 mmol) Dichlorvinylencarbonat (**25**), 0,2 mol Acetophenon und 4 ml 1,1-Dichlorpropen (**26**) in 6 ml Aceton wird 25 Std. bestrahlt¹⁷⁾. Das Bestrahlungsgut wird bei 70°/12 Torr eingedampft, wobei auch nichtumgesetztes **25** entfernt wird. Die fraktionierte Kugelrohrdestillation (80-85°/0,1 Torr) des Rückstandes gibt 1,0 g hellgelbes Öl, das nach GC.-Analyse (3% SE-30 Kolonne, 150°) 92% **27** als *syn/anti*-Isomerengemisch enthält. Die Ausbeute an **27** beträgt also 0,92 g (27%). - IR. (CHCl₃): u.a. 1868, 1460, 1200, 1055, 917, 850. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,44 und 1,47 (2 d, J=7, CH₃); 3,57 und 3,62 ppm (2 qa, H-C(4)); die Integration ergibt ein (5,8:4,2)-Verhältnis der Isomeren. - ¹³C-NMR. (Aceton-d₆, -80°; der jeweils zuerst angegebene Wert in einem Doppelsignal gehört der Hauptkomponente, der zweite der Nebenkomponeante an): 11,88 und 7,72 (H₃C-C(4)); 59,43 und 60,66 (C(4)); 87,36 und 90,48 (C(3)); 100,13 und 99,54 (C(1)); 104,81 und 103,66 (C(2)); 148,63 und 149,07 (C=O).

Hydrolyse von 27 zu 9. Die Lösung von 0,58 g Destillat von **27** (enthaltend 0,53 g (2 mmol) reines **27**, vgl. Herstellung von **27**) in 15 ml 18proz. Salzsäure/Dioxan 1:1 wird 3 Std. bei 60° gerührt. Danach werden alle flüchtigen Anteile bei 70°/12 Torr abdestilliert. Der ölig-kristalline Rückstand wird mit Benzol verrührt und filtriert. Umkristallisieren aus Benzol ergibt 0,15 g (68%) **9**.

Herstellung der Ester 28 von Methylmoniliformin. - Allgemeine Vorschrift. Eine Lösung von 0,01 mol **9** in 50 ml Alkohol (ROH) und 50 ml Benzol wird in einer Soxhlet-Apparatur, die mit 30 g Molekularsieb 4 Å gefüllt ist, 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die hellgelbe Lösung wird i.RV.

Tabelle 2. Alkylester **28** von Methylmoniliformin (**9**)

Ester 28	Ausbeute	Sdp.	IR. (fl.) ^{a)}	¹ H-NMR. ^{b)}
R	[%]	[°/Torr]	[C=O/C=C]	[H ₃ C-C(4)]
C ₂ H ₅	88	72-74/0,08	1826 und 1780/1614	2,18
C ₄ H ₉	85	80-82/0,06	1815 und 1763/1612	2,23
C ₈ H ₁₇	76	107-10/0,02	1810 und 1760/1605	2,20

a) Angabe in cm⁻¹.

b) Angabe von δ (ppm) in CDCl₃.

¹⁷⁾ Die Bestrahlung wird unter Stickstoff bei 16±2° in einem zylindrischen Gefäß mit magnetischem Rührer und einem zentral angeordneten Brenner ausgeführt. Als Lichtquelle wird ein Hg-Hochdruckbrenner Phillips HPH 125 W in einem doppelwandigen Pyrexfinger benützt.

eingedampft und der Rückstand i.V. destilliert bzw. fraktioniert (bei **28**, R = Octyl). Ausbeuten, Sdp., IR. und NMR.: s. Tab. 2.

Herstellung von 3-Chloro-4-methyl-3-cyclobuten-1,2-dion (29). Zu 50 ml Oxalylchlorid werden 6,7 g (0,05 mol) Natriumsalz von **9** (hergestellt durch Neutralisierung einer wässrigen Lösung von 5,6 g (0,05 mol) **9** mit 50 ml 1M NaOH und nachfolgendem Eindampfen zur Trockene) in kleinen Portionen eingetragen. Danach wird bis zum Abklingen der Gasentwicklung unter Rückfluss gekocht (ca. 3 Std.), filtriert und fraktioniert. Beim Sdp. 80–88°/18 Torr werden 4,7 g (72%) **29** als gelbliches Öl gewonnen, Smp. 31–32° (aus Äther/Hexan). – UV. (CH₃CN): 224 (14,400), 270 (255). – IR. (CH₂Cl₂): 1900, 1836, 1800, 1603, 1250, 1106, 1038, 943, 860. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,48 (s, H₃C–C(4)).

C₅H₃ClO₂ (130,53) Ber. C 46,00 H 2,31 Cl 27,16% Gef. C 45,70 H 2,20 Cl 27,24%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Martin, H. Greuter & D. Belluš, J. Amer. chem. Soc. 101, 5853 (1979).
- [2] R. J. Cole, J. W. Kirksey, H. G. Cutler, B. L. Douppnik & J. C. Peckham, Science 179, 1234 (1973).
- [3] J. P. Springer, J. Clardy, R. J. Cole, J. W. Kirksey, R. K. Hill, R. M. Carlson & J. L. Isidor, J. Amer. chem. Soc. 96, 2267 (1974).
- [4] D. Belluš & H.-P. Fischer, in 'Advances of Pesticide Science', Part 2, Herausgeber H. Geissbühler, Pergamon Press, Oxford 1979, S. 373.
- [5] J. S. Chickos, J. Amer. chem. Soc. 92, 5749 (1970).
- [6] R. W. Hoffmann, U. Bressel, J. Gehlhaus & H. Häuser, Chem. Ber. 104, 873 (1971).
- [7] D. Belluš, H.-P. Fischer, H. Greuter & P. Martin, Helv. 61, 1784 (1978).
- [8] D. Belluš, J. org. Chemistry 44, 1208 (1979).
- [9] H. Schechter, M. J. Collins, R. Dessy, Y. Okuzumi & A. Chen, J. Amer. chem. Soc. 84, 2905 (1962).
- [10] H. Mayr & R. Huisgen, Angew. Chem. 87, 491 (1975).
- [11] D. Belluš, J. Amer. chem. Soc. 100, 8026 (1978).
- [12] K. B. Becker & C. A. Grob, in 'The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups', Part 2, Herausgeber S. Patai, Wiley Intersc., London 1977, S. 653.
- [13] J. W. Scheeren, R. J. F. M. Staps & R. J. F. Nivard, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 92, 11 (1973).
- [14] Y.-N. Kuo, F. Chen & C. Ainsworth, J. chem. Soc., Chem. Commun. 1971, 136.
- [15] D. Belluš, in 'The Chemistry of the Oxocarbons', Herausgeber R. West, Academic Press, New York 1980, im Druck.
- [16] A. I. F. Lutsenko, Y. I. Bankov, G. S. Burlachenko & B. N. Khasapov, J. organometal. Chemistry 5, 20 (1966); L. R. Krepski & A. Hassner, J. org. Chemistry 43, 3173 (1978); W. T. Brady & R. M. Lloyd, ibid. 44, 2560 (1979).
- [17] J. K. Rasmussen, Synthesis 1977, 91 (Übersichtsartikel); H. H. Wasserman, B. H. Lipshutz & J. S. Wu, Heterocycles 7, 321 (1977); D. A. Evans, L. K. Truesdale, K. G. Grimm & S. L. Nesbitt, J. Amer. chem. Soc. 99, 5009 (1977); S. Danishefsky, R. K. Singh & R. B. Gammill, J. org. Chemistry 43, 379 (1978); R. P. Woodbury & M. W. Rathke, ibid. 43, 881 (1978); A. Wissner, Synthesis 1979, 27; J. Savard & P. Brassard, Tetrahedron Letters 1979, 4911; T. Shono, I. Nishiguchi, T. Komamura & M. Sasaki, J. Amer. chem. Soc. 101, 984 (1979); M. T. Reetz & G. Neumeier, Chem. Ber. 112, 2209 (1979); A. Wissner, J. org. Chemistry 44, 4617 (1979).
- [18] F. Huet, M. Pellet & J. M. Conia, Synthesis 1979, 33.
- [19] R. E. Damon & R. H. Schlessinger, Tetrahedron Letters 1975, 4551; G. Neef & U. Eder, ibid. 1977, 2825.
- [20] J. D. Roberts & C. M. Sharts, Org. Reactions 12, 1 (1962); D. Seebach, in 'Houben-Weyl', Vol. 4/4, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1971, S. 206.
- [21] J. C. Blazejewski, D. Cantacuzène & C. Wakselman, Tetrahedron Letters 1974, 2055.
- [22] J. M. Conia & J. R. Salau, Accounts chem. Res. 5, 33 (1972); P. R. Brook & D. E. Kitson, J. chem. Soc., Chem. Commun. 1978, 87.
- [23] E. F. Jenny & J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 78, 2005 (1956).
- [24] H.-D. Scharf, W. Erb, H.-W. Borsdorff & D. Wendisch, Chem. Ber. 106, 1695 (1973).
- [25] E. Patton & R. West, J. Amer. chem. Soc. 95, 8703 (1973).
- [26] D. Belluš, K. von Bredow, H. Sauter & C. D. Weis, Helv. 56, 3004 (1973).
- [27] C. C. McCarney & R. S. Ward, J. chem. Soc., Perkin 1 1975, 1600.
- [28] W. T. Brady & P. L. Ting, J. org. Chemistry 40, 3417 (1975).