

178. Kettenverlängerung funktionalisierter Alkanone durch Umlagerung

von Annalaura Lorenzi-Riatsch, Yoshihiko Nakashita und Manfred Hesse

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(3.VI.81)

Chain Expansion of Functionalized Alkanones by Rearrangement Reactions

Summary

In analogy to the transamidation reactions which were published earlier a method is described to prolong aliphatic C-chains by two or four C-atoms. 1,3-Diketones or 2-nitro alkanones which are monosubstituted at C(2) are condensed with e.g. methyl vinyl ketone. The reaction product is transformed to its chain-prolonged isomer in the presence of strong base via a 4- or 6-membered intermediate. The most effective reagent for the *Michael* reaction is methyl 3-oxo-4-pentenoate (**20**). In this case it was possible to convert 3-nitro-2-butanone (**21**) to methyl 2-acetyl-6-nitro-3-oxoheptanoate (**26**) in 82% yield.

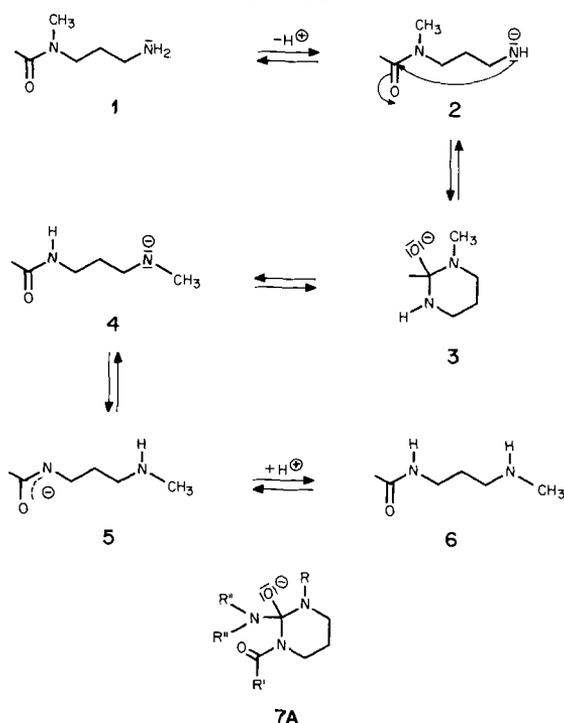
In vorhergehenden Arbeiten haben wir über Umamidierungsreaktionen an *N*-Aminoalkyl-amiden vom Typ **1** (*Schema 1*) berichtet [1] [2]. Nach Entfernung eines Protons bildet sich aus **1** das Anion **2**, welches sich zu **3** cyclisiert. Das Zwischenprodukt **3** kann entweder zurück zu **2** reagieren oder unter Öffnung der anderen C,N-Bindung via **4** zum resonanzstabilisierten Amidanion **5** umlagern, welches nach Protonierung **6** ergibt. Die treibende Kraft dieser Reaktion ist die Bildung von **5**. Dieses Reaktionsprinzip wurde erfolgreich zur Synthese mittlerer und grosser Ringe aus Lactamen verwendet [2].

Während im Falle von **3** eine disubstituierte Aminogruppe als Weggangsgruppe fungiert, kann auch direkt eine *N*-substituierte Amidogruppe aus dem analogen Zwischenprodukt **7A**, hergestellt aus einem geeigneten Barbitursäure-Derivat, die negative Ladung aufnehmen [3]. Der einzige Nachteil dieser mit meistens sehr guten Ausbeuten verlaufenden Umamidierungsreaktionen ist ihre beschränkte synthetische Anwendbarkeit (vgl. [3]).

Von wesentlich grösserem synthetischen Interesse hingegen sind Reaktionen, die an carbocyclischen Systemen analog zu **3** und **7A** (C- anstelle von N-Atomen im Ring) ablaufen. Im folgenden berichten wir über derartige Reaktionen an offenkettigen Systemen.

Ausgehend von 2-Methyl-1,3-diphenyl-1,3-propandion (**8**) [4] wurde mit Methylvinylketon durch eine *Michael*-Reaktion 2-Benzoyl-2-methyl-1-phenyl-1,5-hexandion (**9**) hergestellt (*Schema 2*). Die Kondensationsreaktion verlief nur dann

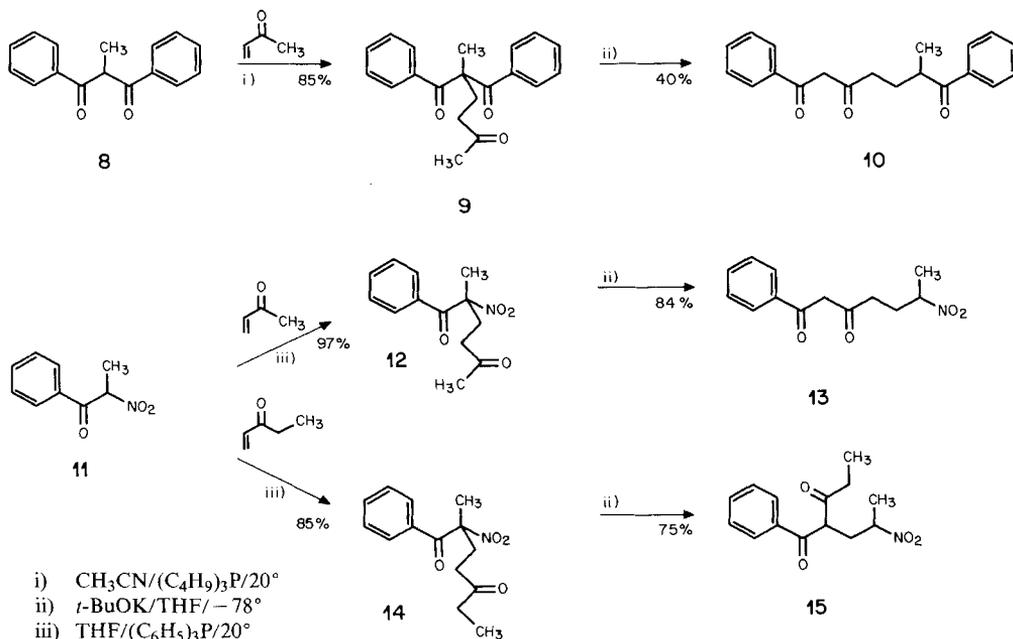
Schema 1



in guter Ausbeute (85%), wenn in Gegenwart von Tributylphosphin gearbeitet wurde [5]. In Gegenwart von Kalium-*t*-butoxid/THF bei -78° wird **9** in nur 40proz. Ausbeute zu 6-Methyl-1,7-diphenyl-1,3,7-heptantrion (**10**) isomerisiert (Schema 2). Im Gegensatz zu **9** zeigt **10** eine positive FeCl_3 -Reaktion, was die Anwesenheit eines Enols belegt. Die beiden CH_3 -Singulettens bei 2,05 und 1,58 ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 90 MHz) von **9** sind entsprechend der Struktur in **10** verändert: Die Acetyl- CH_3 -Gruppe fehlt, während die andere CH_3 -Gruppe von **9** in **10** als d ($J=7$ Hz) bei 1,22 ppm absorbiert. Auch im IR.-Spektrum (KBr) sind charakteristische Unterschiede vorhanden: Die Carbonylabsorption in **9** bei 1716 (aliph. Keton) und 1684 cm^{-1} (aromat. Keton) sind in **10** nur teilweise vorhanden, nämlich bei 1679 cm^{-1} . Dafür erscheint eine breite Bande zwischen 1650 und 1594 cm^{-1} (u. a. aromat. 1,3-Diketon). Das Auftreten der Signale bei m/z 175 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH}_2\text{-CO-(CH}_2\text{)}_2^+$), 161 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH}_2\text{-CO-CH}_2^+$) und 147 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-COCH}_2\text{C}\equiv\text{O}^+$) im Massenspektrum von **10** ($M^+ = 308$) bestätigt dessen Struktur.

Wird in **8** anstelle einer Benzoyl- eine Nitro-Gruppe eingeführt und dieses 2-Nitro-1-phenyl-1-propanon (**11**) in Gegenwart von Triphenylphosphin in THF mit Methylvinylketon umgesetzt, so erhält man die zu **9** analoge Verbindung **12** (2-Methyl-2-nitro-1-phenyl-1,5-hexandion) in fast quantitativer Ausbeute. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie **9** zu **10** isomerisiert werden kann, wird

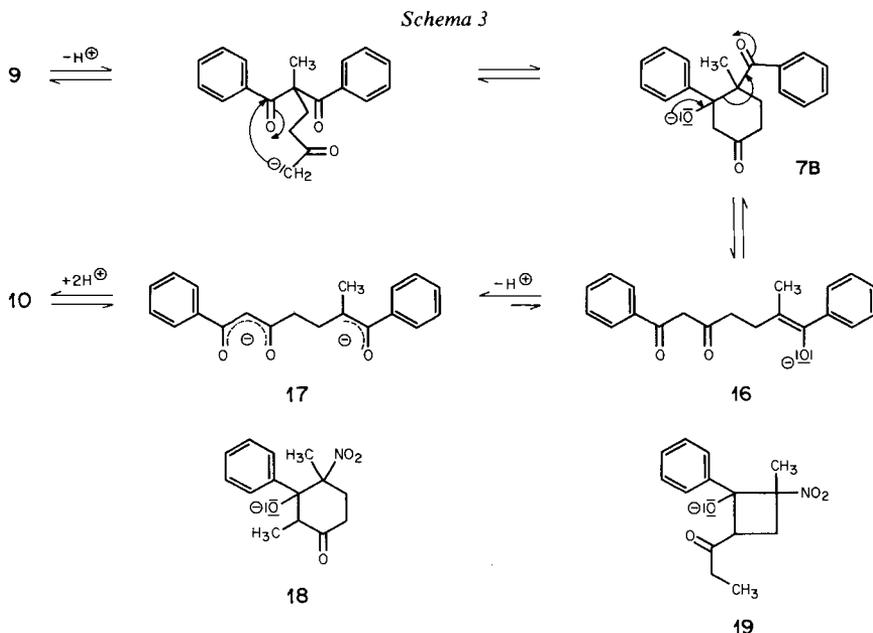
Schema 2



auch **12** zu 6-Nitro-1-phenyl-1,3-heptandion (**13**) umgelagert. In diesem Fall jedoch betrug die Ausbeute 84%. Auch die beiden Isomeren **12** und **13** unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften charakteristisch voneinander. So werden zum Beispiel im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **13** das H-Atom an $\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}_2$ als *sext.*-artiges *m* bei 4,65 ppm und die CH_3 -Gruppe als *d* ($J=7,5$ Hz) bei 1,58 ppm registriert. Verbindung **13** zeigt, wie **10**, eine positive FeCl_3 -Reaktion.

Bei der *Michael*-Reaktion von **11** mit Äthylvinylketon in Gegenwart von Triphenylphosphin wird das Kondensationsprodukt **14** (2-Methyl-2-nitro-1-phenyl-1,5-heptandion) in guter Ausbeute erhalten. Die anschliessende Umlagerungsreaktion mit Kalium-*t*-butoxid in THF bei -78° liefert jedoch anstelle des erwarteten 2-Methyl-6-nitro-1-phenyl-1,3-heptandion ausschliesslich das dazu isomere 2-(2-Nitropropyl)-1-phenyl-1,3-pentandion (**15**). Letzteres enthält ebenso wie das Ausgangsmaterial **14** die Signale für die $\text{C}_2\text{H}_5\text{-CO}$ -Gruppe (2,32 ppm, *qa*, $J=7,5$ Hz und 1,05 ppm, *t*, $J=7,5$ Hz); die CH_3 -Gruppe erscheint jedoch als *d* ($J=7,5$ Hz) bei 1,48 ppm.

In mechanistischer Hinsicht verläuft die Reaktion von **9** \rightarrow **10** über die im *Schema 3* angegebenen Stufen: Nach Entfernung des Protons aus der (zur Carbonylgruppe α -ständigen) CH_3 -Gruppe entsteht durch Angriff des Carbanions an einer der beiden Benzoylcarbonylgruppen das Zwischenprodukt **7B**. Dieses kann in das Anion des Umlagerungsproduktes **16** übergehen, welches durch Abgabe eines Protons in das resonanzstabilisierte Anion des 1,3-Diketons übergeht. Wird die Reaktion mit 1 mol Base ausgeführt, so ist die Ausbeute klein; bei Verwendung



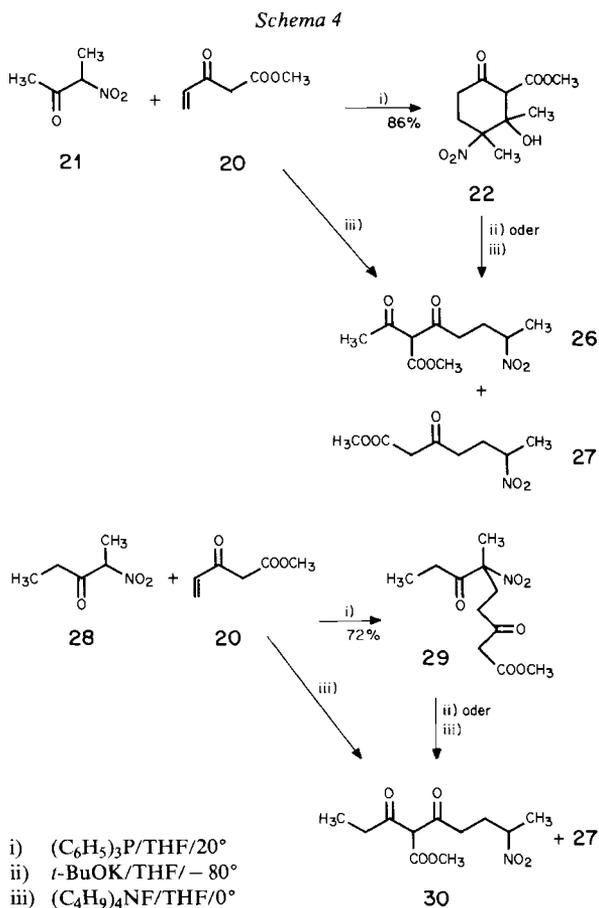
von 2 mol Base hingegen wird eine deutlich bessere Ausbeute am Umlagerungsprodukt erhalten (vgl. Kap. 1.2 im exper. Teil). Deshalb erscheint die Annahme des Dianions **17** gerechtfertigt. Durch Protonierung entsteht aus **17** das Produkt **10**; die Bildung vom Dianion **17** kann als treibende Kraft der Reaktion angesehen werden.

Ähnlich wie diese Umwandlung verläuft auch jene von **12** → **13** über ein 6-gliedriges Zwischenprodukt. Die negative Ladung wird bei der Öffnung des Zwischenproduktes durch die NO₂-Gruppe und, bei Vorliegen eines Dianions, zusätzlich durch das 1,3-Diketon stabilisiert. Bei der Reaktion von **14** mit Base, welches durch Kondensation von **11** mit Äthylvinylketon gebildet wurde, wird interessanterweise nicht das 6-gliedrige Zwischenprodukt **18**, sondern das isomere 4-gliedrige Zwischenprodukt **19** durchlaufen (Schema 3). Dafür sind vermutlich sterische Effekte bei der Bildung der Zwischenprodukte verantwortlich.

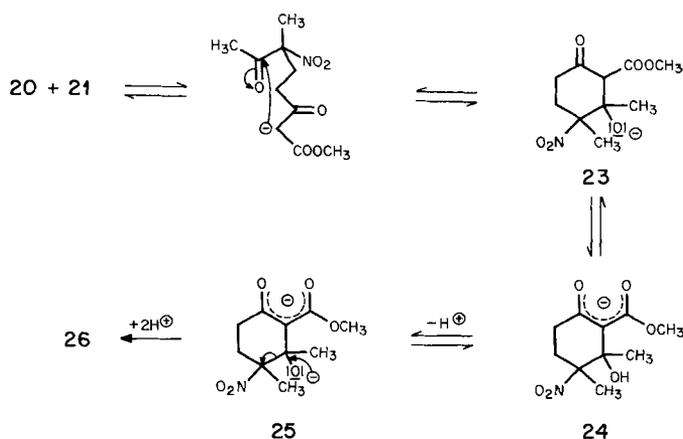
Um das Problem der Inkorporation von zwei (*via* 4-gliedriges Zwischenprodukt) bzw. vier (*via* 6-gliedriges Zwischenprodukt) C-Atomen klar festzulegen und von vermutlich sterischen Faktoren unabhängig zu machen, wurde anstelle von Alkylvinylketon 3-Oxo-4-pentensäuremethylester (**20**) [6] eingesetzt. Die Reaktionen sind in Schema 4 zusammengefasst. Die Kondensation von 3-Nitro-2-butanon (**21**) [7] mit dem γ , δ -ungesättigten β -Ketoester **20** in Gegenwart von Triphenylphosphin ergab in 86proz. Ausbeute 2-Hydroxy-2,3-dimethyl-3-nitro-6-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (**22**), dessen Vorliegen u. a. durch das Fehlen einer Resonanz bei ca. 4,6 ppm im ¹H-NMR.-Spektrum (*H*-C(Alkyl)₂NO₂) ausgewiesen ist. Andererseits folgt aus dem ¹H-NMR.-Spektrum von der Verbindung **22**, dass es sich um Keto-Enol-Tautomere eines Diastereomeren-Gemisches handelt (vgl.

exper. Teil). Unter den angewandten Reaktionsbedingungen wird offensichtlich zunächst nur das Monoanion **23** und daraus bevorzugt **24** (Schema 5) gebildet. Eine Weiterreaktion des resonanzstabilisierten Anions **24** ist im Gegensatz zu den analogen Ionen **7A**, **7B**, **18** und **19** (Schema 3) nicht möglich. Um diese Weiterreaktion zu erreichen ist die Bildung des Dianions **25** erforderlich, was auf verschiedene Weise erreicht werden kann: In Gegenwart von Kalium-*t*-butoxid in THF bei -78° entsteht aus **22** zu 8,3% 2-Acetyl-6-nitro-3-oxo-heptansäuremethylester (**26**) und zu 71% 6-Nitro-3-oxo-heptansäuremethylester (**27**). Bei Verbindung **27** handelt es sich um ein Folgeprodukt von **26** [8]. Zur eindeutigen Charakterisierung wurde **27** auf einem unabhängigen Wege aus Nitroäthan und **20** synthetisiert und mit dem Umlagerungsprodukt aus **22** identifiziert.

Kürzlich berichteten Clark & Miller [9] über Deprotonierungsreaktionen an 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen in Gegenwart von Tetrabutylammonium-fluorid als Base. Dabei wird sowohl eine OH-Gruppe deprotoniert als auch das 1,3-Dicarbonyl-Anion erzeugt. In Gegenwart von Tetrabutylammonium-fluorid in THF bei 0°



Schema 5



wird **22** in 92proz. Ausbeute in **26** übergeführt, die Folgereaktion, Bildung von **27**, wird unterdrückt. Die Reaktion der beiden Ausgangsverbindungen **20** und **21** in Gegenwart von Tetrabutylammonium-fluorid führt unter Umgehung des Zwischenproduktes **22** direkt zum Umlagerungsprodukt **26** (82% Ausbeute); daneben wird **27** in 8,6% Ausbeute isoliert. Die Struktur der Verbindung **26** folgt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, welches insbesondere das Vorliegen der $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NO}_2$ -Gruppe belegt.

Die analoge Kondensation von 2-Nitro-3-pentanon (**28**) [7] mit **20** (Schema 4) in Gegenwart von Triphenylphosphin führt nicht zum cyclischen Produkt, sondern in 72proz. Ausbeute zu 6-Methyl-6-nitro-3,7-dioxo-nonansäuremethylester (**29**). Es ist anzunehmen, dass aus sterischen Gründen (C_2H_5 gegenüber CH_3) die offenkettige Form gegenüber der cyclischen bevorzugt ist. Unter stark basischen Bedingungen wird aus **29** ein Produktgemisch von 6-Nitro-3-oxo-2-propionylheptansäuremethylester (**30**) und **27** gebildet: Mit Kalium-*t*-butoxid in THF entstehen 20% **27** und 40% **30** und mit Tetrabutylammonium-fluorid in THF 27,5% **27** und 70% **30**. Bei der Kondensation von **28** und **20** in Gegenwart von Tetrabutylammoniumfluorid in THF wird in 80proz. Ausbeute nur **30** gebildet. Die spektroskopischen Eigenschaften von **26** und **30** sind sehr ähnlich, was aufgrund der analogen Strukturen zu erwarten ist.

Die hier angeführte Methode der Kettenverlängerung von Nitroalkanonen kann vielfältig synthetisch angewendet werden. Einerseits kann die NO_2 -Gruppe des Endproduktes in andere funktionelle Gruppen, insbesondere in eine Carbonylgruppe, umgewandelt werden (vgl. die Zusammenfassung [10]), andererseits ist das entstandene Produkt als Ausgangsstoff anderer Systeme verwendbar [11]. Auch lässt sich dieses Verfahren zur Ringerweiterung carbocyclischer Systeme erfolgreich verwenden, worüber an anderer Stelle berichtet wird.

Unser Dank gilt dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Siehe [3]. Falls nicht anders angegeben, gelten: Smp. auf *Mettler FP 52*. - UV.-Spektren in 95,5proz. Äthanol, *S* = Schulter, *Infl.* = Inflexion, Angaben in nm (*log ϵ*). - IR.-Spektren in CHCl_3 , Angaben in cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in CDCl_3 bei 90 MHz, Kopplungskonstanten *J* in Hz; chemische Verschiebungen in ppm, *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *sext.* = Sextuplett, *m* = Multiplett. - Massenspektren bei 70 eV, Direkteinlass mit *Varian MAT 112 S*, Angaben in *m/z* (rel.-%) > *m/z* 42 (> 5% ausser M^+). - Die für die Chromatographie verwendete Kieselsäure: Fa. *Mallinckrodt* (100 mesh). - Abkürzungen: *br.* = breit, *t-BuOK* = Kalium-*t*-butoxid, *LDA* = Lithiumdiisopropylamid, *THF* = Tetrahydrofuran; *i.V.* = im Vakuum.

1. Herstellung von 6-Methyl-1,7-diphenyl-1,3,7-heptantrion (10). - 1.1. *2-Benzoyl-2-methyl-1-phenyl-1,5-hexandion (9)*. Zu einer Mischung von 2,38 g (10 mmol) 2-Methyl-1,3-diphenyl-1,3-propandion (**8**) [4] und 1,2 g (20 mmol) Methylvinylketon (*Fluka*) in 10 ml Acetonitril unter *Ar*-Atmosphäre wurde 10 mg (0,05 mmol) Tributylphosphin (*Fluka*) gefügt. Die erhaltene, leicht braune Lösung wurde 2 Std. bei 20° gerührt und anschließend mit einigen Tropfen CH_2Cl_2 versetzt. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck blieben 3,2 g Rohprodukt zurück, welches, an Kieselsäure mit Hexan/ CHCl_3 4:1 chromatographiert, 2,62 g (85%) **9** als farblose Kristalle ergab. Umkristallisation aus Essigester/Hexan lieferte farblose Nadeln, Smp. 86,9-87,3°. - UV.: max. 247 (4,37), min. 222 (3,94), *Infl.* 284 (3,44). - IR. (KBr): 1716, 1684 *S*, 1666, 1656 *S*, 1600, 1580, 720, 700. - $^1\text{H-NMR}$.: 7,93-7,70 (*m*, 4 arom. H); 7,53-7,17 (*m*, 6 arom. H); 2,62-2,17 (*m*, 4 H); 2,05 (*s*, 3 H); 1,58 (*s*, 3 H). - MS.: 308 (0, M^+), 186 (15), 105 (100), 77 (36), 51 (7).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (308,380) Ber. C 77,90 H 6,54% Gef. C 77,62 H 6,65%

1.2. *6-Methyl-1,7-diphenyl-1,3,7-heptantrion (10)*. Zu einer auf -78° abgekühlten Lösung von 336 mg (3 mmol) frisch sublimiertem *t*-BuOK in 100 ml THF (*abs.*) wurden unter *Ar* langsam 462 mg (1,5 mmol) **9** in 80 ml THF (*abs.*) gegeben. Die Lösung wurde 3 Std. bei -78° gerührt, anschließend langsam (1 Std.) auf 0° aufgewärmt und weitere 2 Std. gerührt, bevor 2 ml Eisessig in 5 ml THF zugesetzt wurden. Nach 5 Min. Rühren hatte sich die Lösung auf 20° erwärmt. Nun wurden *ca.* 100 ml *i.V.* abgedampft und der farblose Rückstand in 150 ml einer ges. NaCl-Lösung gegeben, die erschöpfend mit CHCl_3 extrahiert wurde. Der CHCl_3 -Auszug wurde mit ges. NaHCO_3 - und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und *i.V.* eingedampft. Der braune Rückstand wurde an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 1:1 chromatographiert: 185 mg (40%) **10** als Kristalle, welche sich beim Stehen an der Luft rasch verfärbten. Umkristallisation aus Äthanol/Pentan ergab hellorange gefärbte Nadeln, Smp. 70,9-71,3°. - UV.: max. 244 (4,15), 309 (4,09); min. 221 (3,73), 267 (3,33). - IR. (KBr): 1679, 1650-1594 *br.*, 1576, 710, 700. - $^1\text{H-NMR}$. (Diketon-Enol-Gemisch): 16,00 (*br. s.*, $\approx 0,6$ H, *enol. H*); 8,01-7,71 (*m*, 4 arom. H); 7,6-7,2 (*m*, 6 arom. H); 6,08 (*s*, 0,86 H, *Enol-Form*); 4,03 (*s*, 0,14 H, *Keton-Form*); 3,60 (*d* \times *t*, *J* = 7,0, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_2)\text{CO}$); 2,7-1,7 (*m*, 4 H); 1,22 (*d*, *J* = 7,0, CH_3). - MS.: 308 (4, M^+), 175 (24), 162 (6), 161 (5), 147 (12), 134 (18), 106 (8), 105 (100), 77 (52), 69 (23), 55 (10), 51 (25), 50 (6), 43 (7).

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (308,380) Ber. C 77,90 H 6,54% Gef. C 78,03 H 6,26%

Ausgehend von **9** wurden unter modifizierten Reaktionsbedingungen folgende Ausbeuten an **10** erzielt:

Reaktionsbedingungen Dauer (Std.)	Temperatur °C	Base	Lösungsmittel	Ausbeute %
3	-78	LDA	THF	1,5
3	0	1 Äquiv. <i>t</i> -BuOK	THF	1,7
3	0	2 Äquiv. <i>t</i> -BuOK	Äther	20

2. Herstellung von 6-Nitro-1-phenyl-1,3-heptandion (13). - 2.1. *2-Methyl-2-nitro-1-phenyl-1,5-hexandion (12)*. Zu einer Mischung von 1,73 g (10 mmol) 2-Nitro-1-phenyl-1-propanon (**11**) [12] und

1,05 g (15 mmol) Methylvinylketon in 10 ml THF wurden unter Ar-Atmosphäre 12,5 mg (0,05 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Die gelbe Lösung wurde 20 Std. bei 20° gerührt und gemäss Vorschrift 1.1 aufgearbeitet, was 2,60 g Rohprodukt ergab. Die Chromatographie erfolgte an Kieselsäure mit Hexan/CHCl₃ 4:1, 2,42 g (97%) **12** als farblose Kristalle, die aus Äther/Petroläther (30-40°) umkristallisiert wurden, farblose Nadeln, Smp. 49,8-50,4°. - UV.: max. 250 (4,32); min. 223 (3,84), Infl. 280 (3,37). - IR. (KBr): 1716, 1688, 1599, 1538, 710, 688. - ¹H-NMR.: 7,82-7,63 (*m*, 2 arom. H); 7,37-7,27 (*m*, 3 arom. H); 2,93-2,17 (*m*, 4 H); 2,13 (*s*, 3 H); 1,90 (*s*, 3 H). - MS.: 249 (0, *M*⁺), 106 (8), 105 (100), 77 (29), 51 (8), 43 (29).

C₁₃H₁₅NO₄ (249,271) Ber. C 62,64 H 6,07 N 5,62% Gef. C 62,37 H 6,08 N 5,88%

2.2. *6-Nitro-1-phenyl-1,3-heptandion* (**13**). Die Lösung von 374 mg (1,1 mmol) **12** in 80 ml THF wurde bei -78° langsam (30 Min.) mit 336 mg (3 mmol) frisch sublimiertem *t*-BuOK in 100 ml THF unter Ar-Atmosphäre versetzt und die Mischung während 30 Min. auf -50° erwärmt, anschliessend mit 7 ml Eisessig/THF 2:5 versetzt und dann unter Rühren langsam auf 20° erwärmt (*ca.* 20 Min.). Danach wurde analog Vorschrift 1.2 aufgearbeitet und der hellgelbe Rückstand an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 1:1 chromatographiert: 314 mg (84%) **13**, farblose Kristalle. Die Umkristallisation aus Äther/Petroläther (30-40°) ergab farblose Blättchen, Smp. 51,7-51,9°. - UV.: max. 247 (3,48), 310 (4,10); min. 236 (3,28), 264 (2,96). - IR. (KBr): 1700-1625 br., 1615, 1600, 1575, 1548, 700. - ¹H-NMR. (Keto-Enol-Gemisch): 16,00 (*br. s.*, 0,85 H, enol. H); 8,10-7,75 (*m*, 2 arom. H); 7,60-7,28 (*m*, 3 arom. H); 6,15 (*s*, 0,9 H, Enol-Form); 4,65 (*sext.*-artiges *m*, 1 H); 4,07 (*s*, 0,23 H, Keton-Form); 2,68-2,00 (*m*, 4 H); 1,58 (*d*, *J*=7,5, 3 H). - MS.: 249 (0,5, *M*⁺), 203 (5, [*M*-46]⁺), 148 (5), 147 (49), 106 (8), 105 (100), 97 (6), 77 (37), 69 (49), 55 (7), 51 (10), 43 (13).

C₁₃H₁₅NO₄ (249,271) Ber. C 62,64 H 6,07 N 5,62% Gef. C 62,67 H 5,98 N 5,32%

3. Herstellung von *2-(2-Nitropropyl)-1-phenyl-1,3-pentandion* (**15**). - 3.1. *2-Methyl-2-nitro-1-phenyl-1,5-heptandion* (**14**). Nach Zugabe von 12,5 mg (0,05 mmol) Triphenylphosphin zu einer Mischung von 1,73 g (10 mmol) **11** und 1,25 g (15 mmol) Äthylvinylketon in 10 ml THF unter Ar wurde die gelbe Lösung 20 Std. bei 20° gerührt und anschliessend analog Vorschrift 1.1 aufgearbeitet, wobei 2,75 g Rohprodukt erhalten wurden. Dieses wurde an Kieselsäure mit Hexan/CHCl₃ 4:1 chromatographiert: 2,24 g (85%) **14** als farbloses Öl, welches bei 160° (Ölbad)/0,01 Torr destilliert wurde. - UV.: max. 247 (4,10); Infl. 218 (3,67), 280 (3,07). - IR. (CCl₄): 1722, 1692, 1598, 1542, 1449, 708. - ¹H-NMR.: 7,83-7,63 (*m*, 2 arom. H); 7,60-7,27 (*m*, 3 arom. H); 2,87-2,17 (*m*, 6 H); 1,88 (*s*, 3 H); 1,02 (*t*, *J*=7,5, 3 H). - MS.: 263 (0, *M*⁺), 134 (5), 122 (12), 119 (11), 106 (8), 105 (100), 77 (31), 57 (29), 51 (10), 43 (7).

C₁₄H₁₇NO₄ (263,298) Ber. C 63,86 H 6,51 N 5,32% Gef. C 63,69 H 6,59 N 5,46%

3.2. *2-(2-Nitropropyl)-1-phenyl-1,3-pentandion* (**15**). Eine Lösung von 395 mg (1,5 mmol) **14** in 80 ml THF wurde langsam einer auf -78° gekühlten Lösung aus 336 mg (3 mmol) frisch sublimiertem *t*-BuOK und 100 ml THF während 30 Min. unter Ar zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde langsam während 30 Min. auf -50° erwärmt, dann mit 7 ml Eisessig/THF 2:5 versetzt und während 20 Min. unter Erwärmung auf 20° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäss Vorschrift 1.2. Der hellgelbe Rückstand wurde an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 1:1 chromatographiert: 296 mg (75%) **15** als farbloses Öl, welches bei 160° (Ölbad)/0,005 Torr destilliert wurde. - UV.: max. 229 (3,99), *S*: 268 (2,98), 280 (2,85). - IR. (CCl₄): 1736, 1720, 1695 *S*, 1550, 1452, 708. - ¹H-NMR.: 8,20-7,87 (*m*, 2 arom. H); 7,7-7,3 (*m*, 3 arom. H); 5,05 (*t*, *J*=7,5, 0,8 H); 4,54 (*sext.*-artiges *m*, 1 H); 2,83-1,90 (*m*, 4 H); 1,48 (*d*, *J*=7,5, 3 H); 1,05 (*t*, *J*=7,5, 3 H). - MS.: 263 (0, *M*⁺), 111 (5), 106 (8), 105 (100), 77 (32), 57 (5), 55 (5), 51 (13), 50 (7).

C₁₄H₁₇NO₄ (263,298) Ber. C 63,86 H 6,51 N 5,32% Gef. C 64,14 H 6,55 N 5,50%

4. Herstellung von *2-Acetyl-6-nitro-3-oxo-heptensäuremethylester* (**26**) und *6-Nitro-3-oxo-heptensäuremethylester* (**27**). - 4.1. *2-Hydroxy-2,3-dimethyl-3-nitro-6-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester* (**22**). Zu einer Mischung von 2 g (1,7 mmol) 3-Nitro-2-butanon (**21**) [7] und 2,2 g (1,7 mmol) 3-Oxo-4-pentensäuremethylester (**20**) [6] in 30 ml THF wurden bei 20° unter Ar-Atmosphäre 22,4 mg (0,085 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Die gelbliche Lösung wurde 20 Std. unter den angegebenen

Bedingungen gerührt und danach gemäss Vorschrift 1.1 aufgearbeitet, was 4,2 g Rohprodukt ergab. Die Chromatographie (Kieselgel 60 Merck, 230-240 mesh, Hexan/Äther 3:1) ergab 3,6 g (86%) **22** als farblose Kristalle, die aus Essigester umkristallisiert wurden, Smp. 81,3-90°¹). - IR. (KBr): 3480, 1735-1710 br., *S* bei 1775, 1750, 1740, 1703, 1698 und 1685, 1640, 1600, 1540. - ¹H-NMR. (Keto-Enol-Form eines Diastereomeren-Gemisches): 12,52 und 12,47 (2 *s*, 0,24 H, Enol-Form); 4,80 (*s*, 0,82 H, OH); 4,47 (*s*, 0,17 H, OH); 4,17 (*s*, 0,76 H, Keto-Form); 3,85 und 3,82 (2 *s*, COOCH₃); 3,0-2,3 (*m*, 4 H); 1,83 (*s*, ≈0,22 H) und 1,72 (*s*, ≈0,78 H, C(NO₂)CH₃); 1,77 und 1,72 (2 *s*, C(OH)CH₃). - MS.: 245 (0, *M*⁺), 184 (6), 167 (13), 156 (5), 155 (17), 152 (5), 149 (10), 130 (7), 125 (6), 121 (8), 101 (12), 100 (9), 99 (17), 97 (10), 95 (5), 93 (9), 85 (14), 84 (7), 83 (5), 81 (5), 79 (5), 69 (19), 67 (5), 59 (12), 57 (5), 55 (26), 53 (7), 43 (100).

C₁₀H₁₅NO₆ (245,238) Ber. C 48,98 H 6,17 N 5,71% Gef. C 49,23 H 6,01 N 5,46%

4.2. Verbindungen **26** und **27** aus **22**. Zu einer Lösung von 600 mg (2,45 mmol) **22** in 80 ml THF wurden 549 mg (4,5 mmol) frisch sublimiertes *t*-BuOK in 100 ml THF bei -80° innerhalb von 1 Std. unter Ar-Atmosphäre gegeben. Während der Zugabe eines Mol-Äquiv. *t*-BuOK trat ein Farbwechsel von farblos nach grünlichbraun und während der Zugabe des zweiten Mol-Äquiv. ein weiterer Wechsel nach braun ein. Die Lösung wurde unter den angegebenen Bedingungen 2 Std. gerührt, langsam (innerhalb von 2 Std.) auf 0° erwärmt und weitere 30 Min. bei dieser Temp. gerührt, wobei die Lösung flockig gelb wurde. Nach Zugabe von 5 ml Eisessig wurde 5 Min. weitergerührt, anschliessend i.V. ca. 100 ml Lösungsmittel entfernt, danach 150 ml ges. NaCl-Lösung hinzugefügt und mit CHCl₃ (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i.V. eingedampft. Der hellbraune Rückstand wurde an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 10:7 chromatographiert: 50 mg (8,3%) **26** als farbloses Öl, Sdp. 135°/0,01 Torr (Ölbad). Aus langsamer wandernden Fraktionen konnten 340 mg (71%) **27** erhalten werden, Sdp. 130°/0,01 Torr.

Spektroskopische Daten von **26**. - IR.: 1710, 1660-1520 (br., darin 1552), *S* bei 1755, 1738, 1720, 1698, 1686. - ¹H-NMR.: 4,85-4,3 (*sext.*-artiges *m*, 1H); 3,78 (*s*, COOCH₃); 2,77 (*t*, *J*=7,5, 2H); 2,53-1,9 (*m*, 2H; darin bei 2,34, *s*, COCH₃); 1,87 (*d*, *J*=7,0, C(NO₂)CH₃). - MS.: 203 (0, *M*⁺), 157 (13), 141 (6), 131 (5), 130 (52), 125 (10), 102 (6), 101 (100), 99 (24), 97 (7), 83 (50), 82 (6), 69 (30), 60 (8), 58 (5), 57 (23), 56 (12), 55 (77), 53 (5), 43 (58), 42 (22).

Spektroskopische Daten von **27**. - IR.: 1748, 1722, 1705 *S*, 1665-1625 (br., darin 1655), 1553. - ¹H-NMR. (Keto-Enol-Gemisch): 12,35 (*s*, ≈0,08 H, enol. H); 5,01 (*s*, ≈0,08 H, olefin. H); 4,80-4,42 (*sext.*-artiges *m*, 1H); 3,73 (*s*, 3H); 3,46 (*s*, ≈1,9 H, CH₂(CO)₂); 2,66 (*t*, *J*=7,5, 2H); 2,3-1,9 (*m*, 2H); 1,55 (*d*, *J*=7,0, 3H). - MS.: 245 (0, *M*⁺), 173 (5), 167 (7), 143 (18), 141 (9), 85 (5), 83 (12), 75 (7), 69 (11), 55 (18), 43 (100), 42 (5).

4.3. Verbindung **26** aus **22**. Zu einer Lösung von 490 mg (2 mmol) **22** in 20 ml THF wurden bei 0° innerhalb von 20 Min. unter Ar-Atmosphäre 1,044 g wasserfreies Tetrabutylammonium-fluorid gefügt. Anschliessend wurde die farblose Lösung 3 Std. bei 20° gerührt, wobei sie sich hellgelb färbte. Unter Rühren wurden bei 0° 5 ml Eisessig hinzugefügt. Nach Entfernung (i.V.) von ca. 20 ml Lösungsmittel wurde die zurückbleibende Lösung mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit CHCl₃ (3×20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit Wasser, ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 10:7 chromatographiert: 450 mg (92%) **26** als farbloses Öl.

4.4. Verbindungen **26** und **27** direkt aus **21** und **20**. Bei 0° unter Ar-Atmosphäre wurden einer Lösung von 457 mg (3,91 mmol) **21** in 25 ml THF gleichzeitig innerhalb von 30 Min. die Lösung von 500 mg (3,91 mmol) **20** in 10 ml THF und die Lösung von 408 mg (1,56 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid in 5 ml THF hinzugegeben. Zusätzliche 612 mg (2,34 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid in 7,5 ml THF wurden unter den gleichen Bedingungen innerhalb von 1 Std. hinzugegeben und danach

- 1) Der grosse Schmelzbereich von **22** ist auf das Vorliegen eines Diastereomeren-Gemisches zurückzuführen, vgl. auch ¹H-NMR.-Spektrum.
- 2) Aus Vergleichsgründen wurde **27** durch Umsetzung von Nitroäthan und **20** in THF und in Gegenwart von Tributylphosphin bei 20°/1 Std. gewonnen. Diese auf verschiedenen Wegen synthetisierten Präparate erwiesen sich als identisch (DC., ¹H-NMR.-Spektrum).

noch 30 Min. gerührt. Anschliessend wurde nochmals eine Lösung von 1,04 g (3,91 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid in 12,5 ml THF innerhalb von 30 Min. hinzugetropf, worauf die Lösung auf 20° erwärmt und weitere 3 Std. bei dieser Temp. gerührt wurde, wobei sich ihre Farbe von hellgelb nach hellbraun änderte. Nach Zugabe von 3 ml Eisessig erfolgte die Aufarbeitung analog Vorschrift 4.2. Die Chromatographie des Rückstandes an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 10:7 ergab 750 mg (82%) **26** und 40 mg (8,6%) **27** als farblose Öle.

5. Herstellung von 6-Nitro-3-oxo-2-propionyl-heptansäuremethylester (30) und 6-Nitro-3-oxo-heptansäuremethylester (27). - 5.1. *6-Methyl-6-nitro-3,7-dioxo-nonansäuremethylester (29)*. Einer Lösung von 1,37 g (10,7 mmol) **20** und 1,4 g (10,7 mmol) 2-Nitro-3-pentanon (**28**) [7] in 20 ml THF bei 20° unter Ar-Atmosphäre wurden 14 mg (0,053 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Die resultierende hellgelbe Lösung wurde 20 Std. bei 20° gerührt und gemäss Vorschrift 1.1 aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,8 g) ergab nach Chromatographie (Kieselgel 60 *Merck*, 230-400 mesh, Hexan/Äther 3:1) 2 g (72%) **29** als farbloses Öl, Sdp. 150°/0,01 Torr. - IR.: 1762 *S*, 1730, 1704 *S*, 1665, 1630, 1535. - ¹H-NMR. (Keton-Enol-Gemisch): 12,04 (*s*, ≈ 0,08 H, enol. H); 5,00 (*s*, ≈ 0,08 H, olefin. H); 3,70 (*s*, 3 H); 3,43 (*s*, ≈ 1,9 H, CH₂(CO)₂); 2,73-2,05 (*m*, 6 H); 1,68 (*s*, 3 H); 1,07 (*t*, *J* = 7,0, 3 H). - MS.: 259 (0, *M*⁺), 155 (5), 101 (9), 99 (8), 97 (11), 83 (7), 59 (6), 57 (100), 55 (8), 43 (13).

C₁₁H₁₇NO₆ (259,265) Ber. C 50,96 H 6,61 N 5,40% Gef. C 51,25 H 6,63 N 5,22%

5.2. *Verbindungen 27 und 30 aus 29*. Die Lösung von 400 mg (1,54 mmol) **29** in 50 ml THF wurde langsam innerhalb von 1 Std. mit einer solchen von 375 mg (3,08 mmol) frisch sublimiertem *t*-BuOK in 70 ml THF bei -80° unter Ar-Atmosphäre versetzt. Die zunächst farblose Lösung wurde nach Zugabe des ersten Mol-Äquiv. *t*-BuOK grün, nach Zugabe des zweiten Mol-Äquiv. braun. Die Lösung wurde dann 2 Std. bei -80° gerührt, innerhalb von 2 Std. auf 0° erwärmt und noch weitere 30 Min. bei 0° gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte gemäss Vorschrift 4.2. Die Chromatographie an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 10:7 ergab 160 mg (40%) **30** (Sdp. 145°/0,01 Torr (Ölbad)) gefolgt von 30 mg (20%) **27**; beide als farblose Öle.

Spektroskopische Daten von 30. - IR.: 1714, 1650-1520 (*br.*, darin 1552), *S* bei 1738, 1720, 1703, 1698, 1688. - ¹H-NMR.: 4,85-4,4 (*sext.*-artiges *m*, 1 H); 3,77 (*s*, COOCH₃); 2,70 (*t*, *J* = 7,0) und 2,63 (*t*, *J* = 7,0, 4 H); 2,33-2,0 (*m*, 2 H); 1,53 (*d*, *J* = 7,1, CH₃); 1,12 (*t*, *J* = 7,1, CH₃). - MS.: 259 (0,91, *M*⁺), 230 (16), 228 (19), 213 (7), 211 (24), 197 (15), 187 (14), 183 (31), 182 (10), 181 (58), 180 (7), 179 (23), 170 (6), 165 (5), 163 (5), 158 (9), 157 (90), 156 (6), 155 (70), 153 (16), 152 (9), 151 (72), 141 (8), 139 (6), 138 (6), 135 (5), 130 (25), 127 (11), 125 (50), 124 (12), 123 (17), 112 (5), 101 (24), 100 (5), 99 (28), 98 (6), 97 (11), 95 (5), 92 (7), 89 (16), 84 (7), 83 (72), 82 (6), 81 (5), 68 (17), 59 (7), 57 (100), 55 (24), 42 (10).

C₁₁H₁₇NO₆ (259,265) Ber. C 50,96 H 6,61 N 5,40% Gef. C 51,24 H 6,64 N 5,38%

5.3. *Verbindungen 27 und 30 aus 29*. Zu 400 mg (1,54 mmol) **29** in 30 ml THF wurde langsam innerhalb von 1 Std. bei 0° unter Ar-Atmosphäre 804 mg (3,08 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid in 50 ml THF gegeben. Es wurde 3 Std. bei 20° gerührt, wobei die zuerst farblose Lösung hellbraun wurde. Die Aufarbeitung geschah analog Vorschrift 4.3. Durch Chromatographie an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 10:7 wurden 270 mg (70%) **27** und 86 mg (27,5%) **30**, welches langsamer wandert, als farblose Öle erhalten.

5.4. *Verbindung 30 direkt aus 28 und 20*. Zu einer Lösung von 512 mg (3,91 mmol) **28** in 25 ml THF wurden bei 0° unter Ar-Atmosphäre gleichzeitig innerhalb von 30 Min. eine Lösung von 500 mg (3,91 mmol) **20** in 10 ml THF und eine solche von 408 mg (1,56 mmol) wasserfreiem Tetrabutylammonium-fluorid in 5 ml THF gegeben. Zusätzliche 612 mg (2,34 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid in 7,5 ml THF wurden anschliessend langsam während 1 Std. hinzugefügt und das Gemisch 30 Min. unter gleichen Bedingungen gerührt. Nach Zugabe weiterer 1,04 g (3,91 mmol) Tetrabutylammonium-fluorid in 12,5 ml THF wurde die Lösung noch 30 Min. und nach Erwärmung auf 20° weitere 3 Std. gerührt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel und die Lösung färbte sich gelb. Die Aufarbeitung mit 3 ml Eisessig erfolgte nach Vorschrift 4.2. Die Chromatographie des Rohproduktes an Kieselsäure mit Benzol/Hexan 10:7 ergab 810 mg (80%) **30** als farbloses Öl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *Ch. Heidelberger, A. Guggisberg, E. Stephanou & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 64, 399 (1981).
- [2] *U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid*, *Angew. Chem.* 89, 899 (1977), *Angew. Chem. Int. Ed.* 16, 861 (1977); *M. Hesse*, *Chimia* 32, 58 (1978); *U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse & H. Schmid*, *Angew. Chem.* 90, 210 (1978), *Int. Ed.* 17, 200 (1978); *A. Guggisberg, U. Kramer, Ch. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv. Chim. Acta* 61, 1342 (1978); *U. Kramer, H. Schmid, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 62, 811 (1979); *E. Stephanou, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 62, 1932 (1979); *U. Kramer, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 62, 2317 (1979).
- [3] *Ch. Jenny & M. Hesse*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1807 (1981).
- [4] *R. D. Abell*, *J. Chem. Soc.* 101, 989 (1912).
- [5] *D. A. White & M. M. Baizer*, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3597.
- [6] *B. M. Trost & R. A. Kurz*, *J. Org. Chem.* 39, 2648 (1974).
- [7] *Ch. D. Hurd & M. E. Nilson*, *J. Org. Chem.* 20, 927 (1955).
- [8] *H. O. House*, 'Modern synthetic reactions', 2. Ed., Benjamin Inc., Menlo Park, USA, p. 760; *M. Viscontini & N. Merckling*, *Helv. Chim. Acta* 35, 2280 (1952).
- [9] *J. H. Clark & J. M. Miller*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 64; *J. Chem. Soc. Perkin I* 1977, 1743.
- [10] *D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr & T. Weller*, *Chimia* 33, 1 (1979).
- [11] *M. Hesse et al.*, in *Vorbereitung*.
- [12] *T. Simmons & K. L. Kreuz*, *J. Org. Chem.* 33, 836 (1968).