

57. Perrhenat-katalysierte Umlagerung von Ethinyl- β -ionol

von Wolf Arnold^{a)}, Werner Bonrath^{b)*}, Horst Pauling^{b)}, Renaud Pernin^{b)} und Andreas Thum^{b)}

^{a)} Pharma Research Development Structural Analysis und

^{b)} Vitamin Research and Technology Development,

F. Hoffmann La-Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel

(10.I.96)

Perrhenate-Catalyzed Rearrangement of Ethinyl- β -ionol

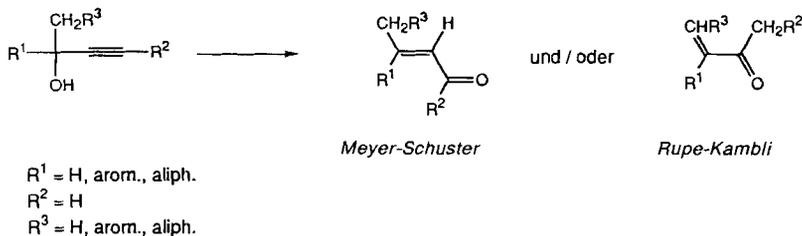
The rearrangement of 2-ethinyl- β -ionol (**1**) to α,β -unsaturated carbonyl compounds using tetraalkylammonium perrhenate catalysts was studied. It was found that the *Rupe-Kambli* product, ketone **2**, is the main product (ca. 70%) of this rearrangement. The by-product **4** (ca. 15%) is formed in a ring-closure reaction.

Einleitung. – α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen sind wichtige Zwischenprodukte zur Synthese von Geruchsstoffen, Vitaminen und Carotinoiden [1] [2]. Ihre Herstellung durch säurekatalysierte Umlagerung von Alkinolen wurde von *Meyer* und *Schuster* bzw. *Rupe* und *Kambli* beschrieben [3] [4]. Als *Meyer-Schuster*-Umlagerung wird die Isomerisierung von sekundären oder tertiären α -Alkinolen zu α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen bezeichnet. Handelt es sich um eine terminale Alkin-Gruppierung, werden Aldehyde erhalten, andernfalls sind Ketone die Reaktionsprodukte. Die säurekatalysierte *Rupe-Kambli*-Umlagerung liefert α,β -ungesättigte Ketone (*Schema 1*). Ursprünglich als Produkte der *Rupe-Kambli*-Umlagerung beschriebene Aldehyde waren, wie spätere Arbeiten berichten, lediglich als Nebenprodukte vorhanden [5].

Die Umlagerungen nach *Meyer-Schuster* bzw. *Rupe-Kambli* führen oftmals zu einer beträchtlichen Anzahl an nicht erwünschten Nebenprodukten [5–7].

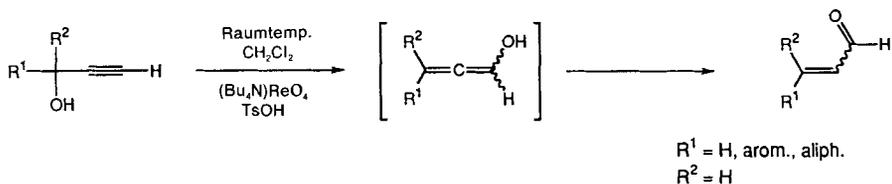
Wesentlich selektiver und effizienter erfolgt die Umlagerung der α -Alkinole unter Verwendung von silylierten Vanadaten als Katalysatoren [8]. Die Herstellung von Citral aus 1,2-Didehydrolinalool gelingt unter Verwendung von Tris(triphenylsilyl)vanadiumoxid bei 140° in 78% Ausbeute [8]. Die Umlagerung der α -Alkinole in α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen durch Titan-tetraalkoxid/Kupfer-chlorid-Katalysatoren in 24–86% Ausbeute erfordert die Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure (TsOH) [9].

Schema 1. Produkte der Umlagerung von α -Alkinolen nach Meyer-Schuster bzw. Rupe-Kambli



Die bisher beschriebenen Verfahren erfordern Reaktionstemperaturen, die zur Zersetzung thermolabiler Substanzen führen. Hingegen besitzt die Umlagerung von α -Alkinolen in α,β -ungesättigte Carbonyl-Verbindungen unter Verwendung eines Katalysators aus Tetrabutylammoniumpererrhenat und TsOH den Vorteil milder Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur; s. *Schema 2*) [10].

Schema 2. Umlagerung von α -Alkinolen in Gegenwart von $(\text{Bu}_4\text{N})\text{ReO}_4/\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

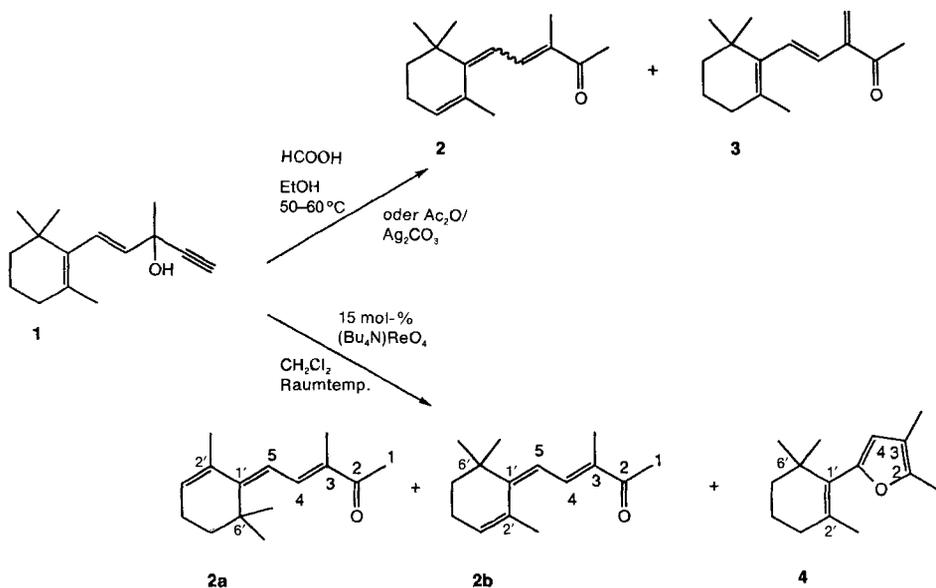


Ethynyl- β -ionol **1** wird als Ausgangsverbindung zur Herstellung von Carotinoid- C_{15} -Einheiten eingesetzt [2] [11–13]. Aufgrund seiner Empfindlichkeit (z. B. erfolgt mit TsOH [13] und Tris(triphenylsilyl)vanadium-oxid Dehydratisierung [14]) untersuchten wir das Reaktionsverhalten von **1** gegenüber Perrhenat-Katalysatoren.

Die Umlagerung von 2-Ethynyl- β -ionol mit Perrhenat-Katalysatoren. – Die Umlagerung von **1** mit Ameisensäure in EtOH bei 50–60° oder mit Ag_2CO_3 führt nach *Suga et al.* [15] zu den Verbindungen **2** oder **3** (*Schema 3*). Es wurden keine Angaben über Ausbeute und Konfiguration der Produkte gemacht.

Die in der Literatur [10] beschriebene Reaktion von α -Alkinolen zu α,β -ungesättigten Carbonyl-Verbindungen verwendet ein Katalysatorgemisch bestehend aus Tetrabutyl-

Schema 3. Umlagerung von **1**

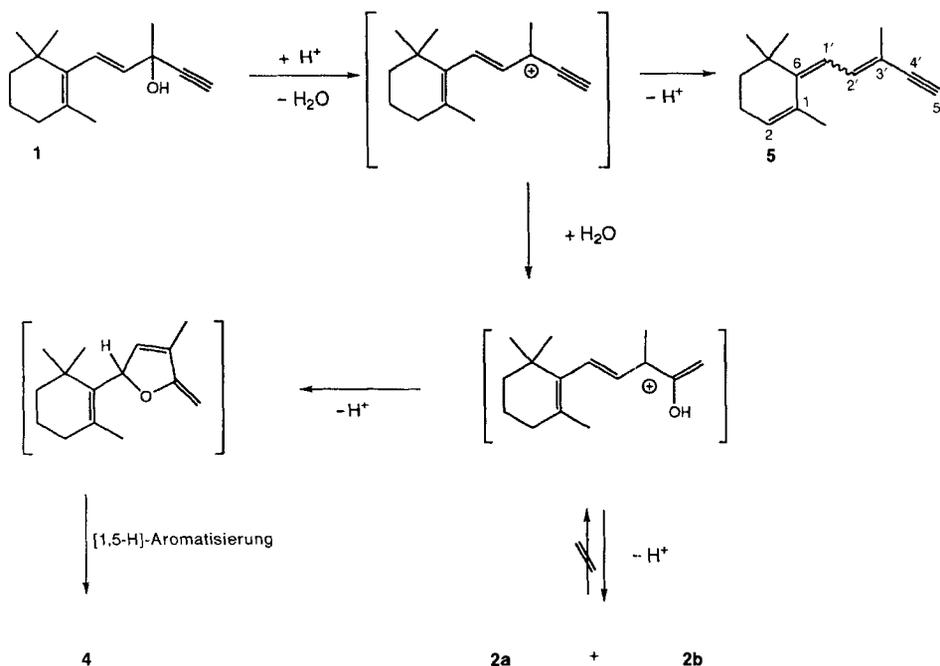


ammoniumperrhenat und TsOH. Die Einzelkomponenten des Katalysatorsystems führen alleine für sich nicht zur Umlagerung des α -Alkinols.

Eine klare gelbe Lösung von **1** in CH_2Cl_2 reagierte bei Raumtemperatur innerhalb 24 h in Gegenwart des Katalysatorgemisches bestehend aus $(\text{R}^1\text{R}_3^2\text{N})\text{ReO}_4/\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (15%) ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Bu}$, $\text{R}^3 = \text{C}_{16}\text{H}_{33}$, $\text{R}^4 = \text{Me}$) zu einem (1:1)-Gemisch von (*E*)-3-Methyl-5-[(*E*)- und (*Z*)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyliden]pent-3-en-2-on (**2a** bzw. **2b**) in ca. 60% Ausbeute und zu 2,3-Dimethyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)furan (**4**) in ca. 20% Ausbeute (Schema 3). Weitere Untersuchungen mit anderen Alkylammoniumperrhenat-Salzen ergaben, dass für die Umlagerung von **1** (Hexadecyl)trimethylammoniumperrhenat [$(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{Me}_3\text{N}$] ReO_4 besonders gut geeignet ist. Während bei Verwendung von Ammoniumperrhenat-Verbindungen $(\text{R}_4\text{N})\text{ReO}_4$ mit $\text{R} = \text{Me}$, Et oder Pr die Bildung von **2** neben einem (*E*)/(*Z*)-Gemisch des 1,5,5-Trimethyl-6-(3-methylpent-2-en-4-ynyliden)cyclohex-1-en (**5**; Dehydratisierungsprodukt von **1**) beobachtet wurde, führte die Gegenwart von [$(\text{C}_{16}\text{H}_{33})\text{Me}_3\text{N}$] ReO_4 als Katalysator zur Bildung von **2** (ca. 77%) neben dem Furan-Derivat **4** (ca. 17%). Für dessen Entstehung erscheint uns der in Schema 4 skizzierte Mechanismus plausibel.

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen des als (1:1)-Isomerengemisch anfallenden Produktes **2** belegten die (3*E*,5*E*)- und (3*E*,5*Z*)-Geometrie in der Seitenkette von **2a** und **2b**, d. h., lediglich zwei der vier möglichen Isomere wurden beobachtet. Die durch die chemischen Verschiebungen festgelegte [16] (5*E*)- und (5*Z*)-Konfiguration in **2a** bzw. **2b** wurde durch $^1\text{H-NMR}$ -Overhauser-Effekte (NOE) bestätigt (Einstrahlen bei 2

Schema 4. Bildung von **2**, **4** und **5** aus **1**



Me–C(6) → NOE (ca. 8%) bei H–C(4) im Fall von **2a** und NOE (ca. 6%) bei H–C(5) im Fall von **2b**; Einstrahlung bei Me–C(3) → NOE (ca. 5%) bei H–C(5) sowohl für **2a** als auch für **2b**.

Für die als leicht gelbes Öl anfallende Verbindung **4** findet sich im ¹H-NMR-Spektrum die für das Furan-Proton charakteristische Resonanz bei 5,77 ppm. Weitere spektroskopische Daten finden sich im *Exper. Teil*.

Von besonderem Interesse war zu überprüfen, ob die Bildung von **2** oder **4** aus Verbindung **5** erfolgt. Hierzu wurde **5** in CH₂Cl₂ in Gegenwart des Perrhenat-Katalysators und TsOH und der entsprechenden Menge H₂O gerührt: Nach mehreren Tagen liessen sich die Ketone **2** nachweisen; die Bildung von **4** wurde nicht beobachtet. Die Überführung von **2** in **4** gelang unter analogen Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht.

Wir danken den Herren Dr. G. Schiefer (GC/MS), A. Bubendorf (IR) und W. Meister (MS) für die Anfertigung und Mithilfe bei der Interpretation der Spektren sowie Herrn G. Nein für die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Lsgm. CH₂Cl₂, Cyclohexan, Dioxan, AcOEt, MeO(*t*-Bu), THF und Toluol (alle *Fluka*) sowie die Reagenzien Tetramethyl-, Tetraethyl-, Tetrapropyl-, Tetrabutyl- und (Hexadecyl)trimethylammonium-hydrogensulfat sowie TsOH (alle von *Fluka*) und Perrheniumsäure (von *Aldrich*) wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. NMR-Spektren: Geräte der Fa. *Bruker*, Karlsruhe, bei 250 MHz (*AC 250E*) oder 400 MHz (*ARX 400*) in CDCl₃ mit SiMe₄ als internem Standard, chemische Verschiebungen δ in ppm, Kopplungskonstanten *J* in Hz.

Ammoniumperrhenate. Tetrabutylammoniumperrhenat ((Bu₄N)ReO₄) wurde nach [17] hergestellt. Die Synthese der anderen Ammoniumperrhenate erfolgte analog hierzu. Resultate: s. *Tab.* MS (für alle hergestellten Perrhenat-Salze): 251 (¹⁸⁷ReO₄⁻, 63%), 249 (¹⁸⁵ReO₄⁻, 37%).

Tabelle. Ausbeute und charakteristische Wellenzahlen [cm⁻¹] im IR-Spektrum der Ammoniumperrhenat-Verbindungen^{a)}

	Ausbeute [%]	IR [cm ⁻¹]	
		CH	ReO ₄ ⁻
(Me ₄ N)ReO ₄	83,8	3020	906
(Et ₄ N)ReO ₄	49,0	2986	914
(Pr ₄ N)ReO ₄	81,1	2973	909
(Bu ₄ N)ReO ₄	77,3	2964	908
[(C ₁₆ H ₃₃)Me ₃ N]ReO ₄	78,0	2919	915

^{a)} Für alle Perrhenat-Verbindungen liegen korrekte Elementaranalysen vor.

Umlagerung von 2-Ethynyl- β -ionol (1) mit (Bu₄N)ReO₄. Eine klare gelbe Lsg. von 0,5 g (2,27 mmol) **1** in 40 ml CH₂Cl₂ wurde bei RT. mit 0,165 g (0,34 mmol) (Bu₄N)ReO₄ und 0,063 g (0,34 mmol) TsOH · H₂O versetzt und 24 h gerührt (DC-Kontrolle). Dann wurde die Lsg. chromatographiert (30 g Kieselgel (70–230 mesh), Cyclohexan). Aus der 1. Fraktion wurden nach Abdestillieren des Lsgm. 0,12 g (91% rein; 21,8%) **4** erhalten. Die 2. Fraktion lieferte nach Abdestillieren des Lsgm. 0,30 g (96,5% rein; 57,9%) **2a/2b** 1:1.

Umlagerung von 1 mit [(C₁₆H₃₃N)Me₃]ReO₄. Eine klare Lsg. von 5 g (22,7 mmol) **1** in 400 ml CH₂Cl₂ wurde bei RT. mit 0,43 g (2,27 mmol) TsOH · H₂O und 1,22 g (2,27 mmol) [(C₁₆H₃₃)Me₃]ReO₄ versetzt und 24 h gerührt (GC-Kontrolle). Nach 24 h wurde wie oben beschrieben aufgearbeitet: 0,93 g (78,7% rein; 17,4%) **4** und 4,10 g (95,8% rein; 77,6%) **2a/2b** 1:1.

(*E*)-3-Methyl-5-[(*E*)- und (*Z*)-2,6,6-trimethylcyclohex-2-enyliden]pent-3-en-2-on (**2a** bzw. **2b**). IR (KBr; **2a/2b**): 2961, 2921, 2869, 1659. ¹H-NMR (400 MHz): **2a**: 1,349 (s, 2 Me–C(6'')); 1,56 (*dd*, *J*_{gem} ≈ *J*_{vic} ≈ 6,4, 2 H–C(5'')); 1,90 (*d*, *J* = 1,5, Me–C(3)); 1,92 (*dt*, *J*(Me,3') ≈ *J*(Me,4') ≈ 1,5, Me–C(2'')); ca. 2,16 (*m*, 2 H–C(4''));

2,38 (s, Me(1)); 5,94 (t, $J = 4,6$, zusätzliche Fernkopplung, H–C(3')); 6,346 (d, $J = 11,9$, H–C(5)); 7,814 (d, $J = 11,9$, H–C(4)); **2b**: 1,145 (s, 2 Me–C(6')); 1,53 (dd, $J_{\text{gem}} \approx J_{\text{vic}} \approx 6,4$, 2 H–C(5')); ca. 1,90 (d, $J \approx 1,5$, Me–C(3)); 2,126 (dt, $J(\text{Me},3') \approx J(\text{Me},4') \approx 1,5$, Me–C(2')); ca. 2,21 (m, 2 H–C(4')); 2,34 (s, Me(1)); 5,80 ('r', $J \approx 4$, zusätzliche Fernkopplung, H–C(3')); 6,332 (d, $J = 11,6$, H–C(5)); 7,692 (d, $J = 11,6$, H–C(4)). MS (70 eV; **2a/2b**): 218 (8, M^+), 175 (5), 162 (100), 147 (26), 43 (40). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218,34): C 82,52, H 10,16; gef.: C 82,62, H 10,47.

2,3-Dimethyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-1-enyl)furan (**4**). $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz): 0,98 (s, 2 Me–C(6')); 1,51 (m, 2 H–C(5')); 1,54 (s, Me–C(2')); ca. 1,66 (m, 2 H–C(4')); 1,94, 2,19 (2s, Me–C(2), Me–C(3)); 2,04 ('r', $J \approx 6,0$, 2 H–C(3')); 5,77 (s, H–C(4)). IR (KBr): 2927, 2865, 1660, 1635, 1453. MS (70 eV): 218 (100, M), 203 (82), 175 (10), 162 (16), 123 (10). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218,34): C 82,52, H 10,16; gef.: C 82,80, H 10,40.

Dehydratisierung von **1** mit H_2SO_4 . Eine Lsg. von 2,5 g (11,48 mmol) **1** in 120 ml CH_2Cl_2 wurde bei RT. mit 2 ml 2N H_2SO_4 gerührt. Nach ca. 30 min wurde eingedampft und chromatographiert (130 g Kieselgel (Merck, 70–230 mesh), Cyclohexan): 2,1 g (94%) **5**.

Umlagerung von **1** mit $(\text{Me}_4\text{N})\text{ReO}_4$. Eine klare Lsg. von 0,5 g (2,27 mmol) **1** in 40 ml CH_2Cl_2 wurde bei RT. mit 0,0737 g (0,227 mmol) $(\text{Me}_4\text{N})\text{ReO}_4$ und 0,043 g (0,227 mmol) TsOH gerührt (GC-Kontrolle): 14,0% **2** und 78,26% **5**. Letzteres wurde durch GC/MS und GC (Vergleich von t_R einer Vergleichsprobe) charakterisiert.

(E/Z)-1,5,5-Trimethyl-6-(3-methylpent-2-en-4-nylidene)cyclohex-1-en (**5**). NMR und GC: (6E)/(6Z) ca. 4,1. IR (Film): 2962, 2919, 2847, 2083, 1448. $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz; Daten der Hauptkomponente (6E)-Isomer): 1,27 (s, 2 Me–C(5)); 1,49 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H–C(4)); 1,89 ('dt', $J(\text{Me},2) \approx J(\text{Me},3) \approx 1,4$, Me–C(1)); 1,99 ('s', verbreitert durch kleine Fernkopplung, Me–C(3')); ca. 2,2 (m, 2 H–C(3)); 3,38 (s, H–C(5')); 5,79 ('r', $J(2,3) \approx 4,5$, H–C(2)); 6,56 (d, $J = 12$ Hz, H–C(1')); 6,98 (d, $J = 12$, H–C(2')). MS (70 eV): 200 (80, M^+), 185 (58), 157 (92), 142 (68), 129 (84), 43 (78). Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}$ (200,325): C 89,94, H 10,06; gef.: C 89,56, H 10,30.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Hoffmann, *Chem. Ztg.* **1973**, 97, 23.
- [2] 'Carotenoids', Eds. H. Mayer und O. Isler, Birkhäuser Verlag, Basel–Stuttgart, 1971, S. 325ff.
- [3] K. H. Meyer, K. Schuster, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1922**, 55, 819.
- [4] H. Rupe, E. Kambli, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 672.
- [5] S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 429.
- [6] D. Dieterich, in 'Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, Bd. 7/2a, S. 907.
- [7] F. G. Fischer, K. Loewenberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1929**, 475, 183; C. D. Hurd, R. E. Christ, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 118; T. Tekeshima, *ibid.* **1953**, 75, 3309.
- [8] H. Pauling, *Chimia* **1973**, 27, 383; H. Pauling, D. A. Andrews, N. C. Hindley, *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1233.
- [9] P. Chabardes, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6253.
- [10] K. Narasaka, H. Kusama, Y. Hiyashi, *Chem. Lett.* **1991**, 1413.
- [11] R. Rüegg, U. Schwieter, G. Ryser, P. Schudel, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1961**, 44, 985.
- [12] H. Pasedach, M. Seefelder, Ger. Pat. 1,081,883, 1960 (CA: **1962**, 56, 10000).
- [13] W. Oroshnik, A. D. Mebane, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2062.
- [14] W. Bonrath, H. Pauling (F. Hoffmann-La Roche AG, Basel), unveröffentlichte Versuche, 1994.
- [15] K. Suga, Y. Ishikawa, S. Watanabe, *Nippon Kagaku Zasshi* **1963**, 84, 922 (CA: 60, 10724c).
- [16] A. G. Andrewes, G. Englert, G. Borch, H. H. Strain, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1979**, 18, 303.
- [17] S. J. Compton, D. D. Cox, P. E. Reed, M. J. Williams, *Inorg. Synth.* **1989**, 26, 391.