

ZUR REGIOSELEKTIVITÄT BEIM ALDOL-RINGSCHLUSS

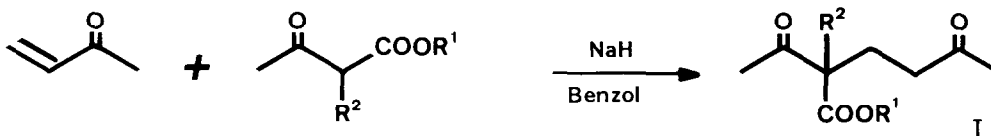
Wolfgang Kreiser* und Peter Below

Organische Chemie, Universität Dortmund
 Postfach 500500, D-4600 Dortmund 50, W.-Germany

Summary: According to the proper choice of reaction conditions, a regioselective ring closure of the 1,5-diketones I is achieved, either to II or III. This directed aldolisation was successfully applied to a short synthesis of the monoterpene piperitone.

Bei dem Versuch, gemäß Angaben von Lacey¹⁾ aus Acetylaceton und Methylvinylketon durch Michael-Addition, gefolgt von Aldolkondensation, ein definiertes Cyclohexenon zu gewinnen, erwies das ¹³C-NMR-Spektrum, daß stattdessen ein 1 : 1 Regioisomergemisch in unseren Händen vorlag. Ähnliche Ergebnisse wurden mit 2-substituierten Acetylaceton-Derivaten erzielt.

Inzwischen sind die hierbei angestrebten 6-Acetyl-cyclohexenone nach Befunden von Tera-shima²⁾ sehr bequem - sogar unter gleichzeitiger asymmetrischer Induktion - zugänglich. Wir nehmen die kürzlich erschienene Mitteilung²⁾ sowie vergleichbare Resultate von Fráter³⁾ zum Anlaß, hier über unsere eigenen Erfahrungen zur regioselektiven Cyclisierung der strukturell verwandten 1,5-Diketone I zu berichten.

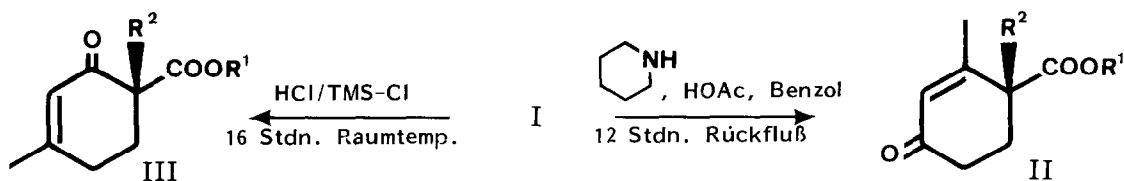


- a): $R_1^1 = \text{Methyl}, R_2^2 = \text{Ethyl}$: 84 % Ausb.; Kp. 150°/4.0 mm⁴⁾
 b): $R_1^1 = \text{Methyl}, R_2^2 = \text{Isopropyl}$: 77 % Ausb.; Kp. 80°/0.4 mm⁴⁾
 c): $R_1^1 = \text{Methyl}, R_2^2 = \text{n-Butyl}$: 94 % Ausb.; Kp. 120°/2.0 mm
 d): $R_1^1 = \text{Methyl}, R_2^2 = \text{Benzyl}$: 55 % Ausb.; Fp. 72 - 73°⁵⁾
 e): $R_1^1 = \text{Methyl}, R_2^2 = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$: 98 % Ausb.; Kp. 120°/0.1 mm
 f): $R_1^1 = \text{Ethyl}, R_2^2 = \text{Methyl}$: 87 % Ausb.; Kp. 92°/0.5 mm
 g): $R_1^1 = \text{Ethyl}, R_2^2 = \text{Allyl}$: 76 % Ausb.; Kp. 101°/0.2 mm⁶⁾
 h): $R_1^1 = \text{Ethyl}, R_2^2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$: 98 % Ausb.; Kp. 120°/0.1 mm⁶⁾
 i): $R_1^1 = \text{Ethyl}, R_2^2 = \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$: 97 % Ausb.; Kp. 130°/0.1 mm

Die Ausgangsverbindungen I sind leicht über die Michael-Reaktion von substituierten Acetessigestern (0.1 Mol) mit Methylvinylketon (0.15 Mol) zugänglich, indem man zur Suspension von 0.005 Mol Natriumhydrid in Benzol beide Komponenten nacheinander bei Raumtemperatur zutropft. Eine erhebliche Umsatzsteigerung läßt sich für die Addukte Ib,c,d) erzielen, wenn nach vier Stunden erneut 0.005 Mol NaH zugesetzt werden. Allerdings beeinträchtigt solches Vorgehen die Reinheit der Rohprodukte, die nun jeweils 5 % an vorzeitig cyclisiertem Material II und III enthalten.

Nach dieser Beobachtung konnte es kaum überraschen, daß *Lacey's* Bedingungen für die Kondensation von I wiederum ein Gemisch (laut ^{13}C -NMR: gleiche Teile von II und III) erbrachte. Wir übertrugen darum die Ringschlußmethode von *Golding*⁷⁾, der Hagemann's Ester (II: $\text{R}^2 = \text{H}$) unter dem Einfluß von Pyrrolidiniumacetat gewonnen hatte, auf I. - Früher war bereits von *Plieninger*⁸⁾ Piperidiniumacetat als Katalysator zur gezielten Darstellung von IIf) eingesetzt worden. -

Die alternative Enolisierung beider Keton-Carbonyle in I muß im Prinzip zu konstitutionsverschiedenen Cyclohexenonen führen, dennoch verläuft in unseren Händen die Aldolkondensation von Ia - Ii) in allen Fällen völlig regioselectiv zu II. Beispielsweise versetzt man die Lösung von 2 g If) in 25 ml trockenem Benzol mit 1 ml einer Katalysatorlösung, die einmolar an Piperidin und zweimolar an Eisessig in Benzol angesetzt wurde, und erhitzt die Mischung 16 Stdn. am Wasserabscheider. Nach üblicher Aufarbeitung nebst Kugelrohrdestillation (Badtemp. $110^\circ/0.4$ Torr) lassen sich 1.6 g IIf) (87 % d. Th.)⁹⁾ isolieren. Diese Ergebnisse stehen auffällig im Gegensatz zu denen von *Matzel*¹⁰⁾, der unter Bedingungen von *Golding*⁷⁾ aus andersartig substituierten 1.5-Diketonen lediglich Isomerengemische gewinnen konnte.



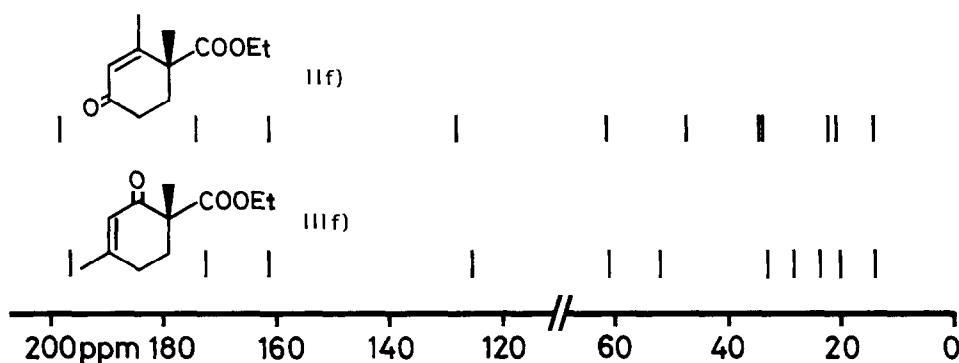
IIIa): 92 % Ausb.; Kp. $120^\circ/0.5$ mm
 IIIb): 86 % Ausb.; Kp. $125^\circ/0.2$ mm
 IIIc): 80 % Ausb.; Kp. $130^\circ/0.5$ mm
 IIIId): 70 % Ausb.; Kp. $165^\circ/0.2$ mm
 IIIe): 77 % Ausb.; Fp. $68.5 - 69^\circ$
 IIIIf): 93 % Ausb.; Kp. $95^\circ/0.2$ mm
 IIIIg): 84 % Ausb.; Kp. $135^\circ/0.5$ mm
 IIIIh): 78 % Ausb.; Kp. $138^\circ/0.8$ mm
 IIIIi): 70 % Ausb.; Kp. $141^\circ/1.5$ mm

IIa): 75 % Ausb.; Kp. $120^\circ/0.5$ mm
 IIb): 81 % Ausb.; Kp. $125^\circ/0.5$ mm
 IIc): 72 % Ausb.; Kp. $140^\circ/0.5$ mm
 IIId): 65 % Ausb.; Kp. $170^\circ/0.2$ mm
 IIe): 86 % Ausb.; Fp. $96 - 97^\circ$
 IIIf): 93 % Ausb.; Kp. $110^\circ/0.4$ mm
 IIIg): 78 % Ausb.; Kp. $120^\circ/0.5$ mm
 IIHh): 90 % Ausb.; Kp. $150^\circ/0.1$ mm
 IIHi): 94 % Ausb.; Kp. $145^\circ/0.1$ mm

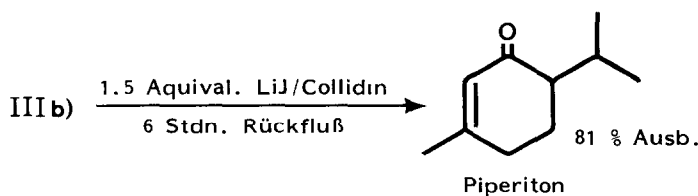
Um gezielt dieselben Startmaterialien I in die regioisomeren Cyclohexenone III zu überführen, wurden zunächst - einer Empfehlung *Henecka's*¹¹⁾ folgend - verschiedene saure Systeme angewandt. In der Tat überwog bei den anfallenden Produktgemischen von II und III stets die letztere Komponente. Als vorteilhaftes Verfahren höchster Regioselectivität erweist sich schließlich das folgende, an If) exemplarisch demonstrierte Vorgehen¹²⁾: 2 g If) werden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst und mit 2.5 ml Trimethylchlorsilan versetzt. Unter Eiskühlung leitet man anschließend trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Nach 16 Stdn. bei Raumtemperatur zieht man die flüchtigen Anteile am Rotationsverdampfer ab und destilliert den Rückstand im Kugelrohr. Es fallen 1.7 g IIIIf) als leicht gelbliches Öl an (93 % d. Th.). Kp. 95° (Badtemp.)/0.2 Torr. Gaschromatographisch läßt

sich für das *Rohprodukt* zeigen, daß aus der Konkurrenz-Enolisierung weniger als 1.5 % II f) resultieren. Ein ähnlich hohes Ausmaß der Bevorzugung von III beobachtet man bei der Einwirkung von 40 %iger HBr in Eisessig auf I ; gleichfalls bei Raumtemperatur.

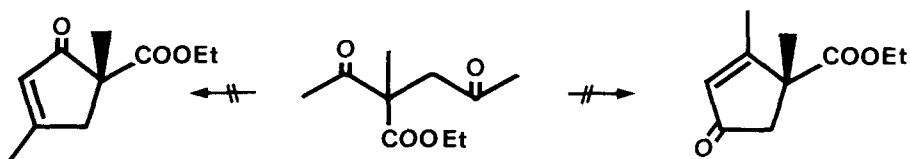
Zur Analyse der Konstitutionsisomeren II und III erweist sich die ^1H -Kernresonanz bei 100 MHz als ungeeignet, weil für die meisten Beispiele nicht einmal Gemische als solche erkannt werden können. Zusammen mit der Tatsache, daß II und III unter basenkatalysierten Retro-Aldol-Bedingungen – wie sie überwiegend bei chemischen Abbau-Reaktionen von II und III benutzt wurden^{1,11)} – ineinander überführbar sind¹³⁾, erklärt dies, warum in der Literatur vielfach unzutreffend der Anspruch erhoben wurde, nur eines der Isomeren erzeugt zu haben. Am häufigsten dürfte dies für die Synthese des Piperitons gelten. Zur Unterscheidung der jeweiligen Regioisomeren erscheint die ^{13}C -NMR-Spektroskopie hinreichend geeignet, wengleich sich damit kleine Beimengungen nicht nachweisen lassen. Die nachfolgend abgebildeten Strichspektren von II f) und III f) können als charakteristisch für die Serie gelten.



Als Nutzenanwendung haben wir III b) zur Darstellung des Monoterpens Piperiton herangezogen. Unter den angegebenen Bedingungen resultiert reines *rac.* Piperiton mit 81 % Ausbeute. Dagegen führt die gleichartige Behandlung von II b) nicht etwa zu reinem 3-Methyl-4-isopropyl-cyclohex-2-enon, sondern in 80 % Ausbeute zu einem Gemisch der letzteren Substanz (85 % Anteil) und Piperiton (15 % Anteil). Verseift man dagegen II b) unter Standardbedingungen mit methanolischer Natronlauge, so läßt sich in mäßiger Ausbeute (25 %) nur noch Piperiton isolieren; nicht aber das erwartete Regioisomer.



Um den Anwendungsbereich der gezielten Aldolreaktion auf fünfgliedrige Ringe zu erweitern, haben wir auf literaturbekanntem Wege das niederhomologe 1,4-Diketo-Analogon von If) erzeugt (2-Methyl-acetessigester wird mit Methallylbromid alkyliert und nachfolgend der Ozonolyse unterworfen.). Mit diesem Substrat führten jedoch weder die Anwendung von Piperidiniumacetat noch von HCl/TMS-Cl zum Ringschluß; die Aufarbeitung erbrachte lediglich Ausgangsmaterial.



Vorstehende Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie sowie durch ein Promotionsstipendium (an P. Below) der Studienstiftung des Deutschen Volkes gefördert.

Literatur und Anmerkungen

- 1) R.N. Lacey, J. Chem. Soc. 1960, 1625.
- 2) S. Terashima, S. Sato und K. Koga, Tetrahedron Letters 1979, 3469.
- 3) G. Fräter, Tetrahedron Letters, diese Ausgabe.
- 4) Daneben werden ca. 20 % Ausgangsmaterial zurückgewonnen.
- 5) Daneben werden ca. 30 % Ausgangsmaterial zurückgewonnen.
- 6) Synthetisiert auf folgende Weise: Das Michael-Addukt von Malonsäurediäthylester und Methylvinylketon wird 1. mit NaH sowie 2. mit Acetylchlorid behandelt.
- 7) A.L. Begbie und B.T. Golding, J.C.S. Perkin I 1972, 602.
- 8) H. Plieninger und T. Suehiro, Chem. Ber. 89, 2789 (1956).
- 9) Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf isoliertes Produkt nach Destillation. Alle Substanzen weisen die erwarteten analytischen Daten auf. Der Anteil des Regioisomers III wurde mittels gaschromatischer Analyse vom Rohprodukt sowie durch Zumischen von authentischem III bestimmt. In keinem Fall ließen sich mehr als 3 % nachweisen.
- 10) U. Matzel, Dissertation, Techn. Univ. Braunschweig, 1980.
- 11) H. Henecka, Chem. Ber. 82, 112 (1949).
- 12) Sinnentsprechend gilt Bemerkung⁹⁾. Einzige Abweichung: Hier wurden als höchste Konzentration für die Verunreinigung durch das alternative Regioisomer II 1.5 % festgestellt.
- 13) B.A. McAndrew, J.C.S. Perkin I 1979, 1837.

(Received in Germany 18 September 1980)