

## Studien über Elimination

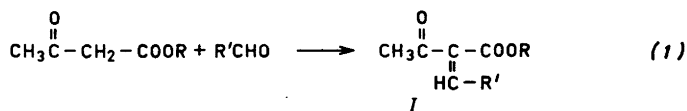
## V\*. Eine neue Methode zur Darstellung von 1-Methylzyklohexen-1-on-3 und verwandten Verbindungen

GUNNEL NÄSLUND, ALEXANDER SENNING\*\* und SVEN-OLOV LAWESSON\*\*

*Laboratorium für Organische Chemie, Chemisches Institut der Universität Uppsala, Uppsala, Schweden*

Durch Kondensation von zwei Mol *t*-Butylazetoacetat mit einem Mol verschiedener Aldehyde (Knoevenagel-Reaktion) in Gegenwart von Piperidin wurden "Bis-Verbindungen" (Hydroxyzyklohexanone, VII) dargestellt. Die Struktur dieser Verbindungen (VII) wurde bei der Untersuchung ihrer Infrarotspektren bestätigt. Durch Karbo-*t*-butoxy-Elimination von VII in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure wurden ausgezeichnete Ausbeuten an 1-Methylzyklohexen-1-on-3 und verwandten Verbindungen IX erhalten. Auf Grund gewisser von uns beobachteter Anomalien wird vorgeschlagen, dass eine Hydroxylgruppe in  $\beta$ -Stellung zur Karbo-*t*-butoxygruppe eine notwendige Voraussetzung für die Eliminierung ist.

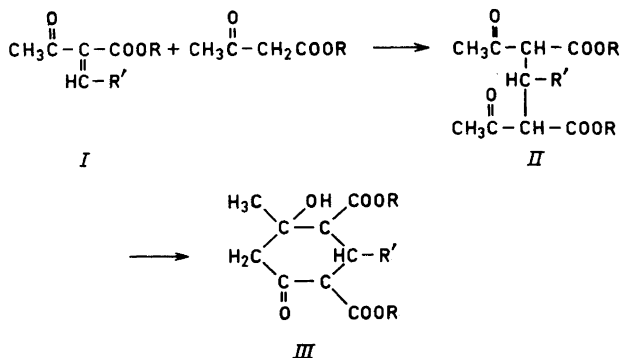
In der Knoevenagel-Reaktion<sup>1</sup> reagiert ein Mol Aldehyd mit zwei Mol eines  $\beta$ -Ketoesters (oder einer anderen  $\beta$ -Karbonylverbindung) in Gegenwart einer organischen Base zu "Bis-Verbindungen". Der erste Reaktionsschritt ist eine Aldolkondensation, die zu einem  $\alpha$ -Methylen- $\beta$ -ketoester I führt:



In der nächsten Stufe liefert I mit einem zweiten Mol  $\beta$ -Ketoester unter Michael-Kondensation (ausführliche Literaturhinweise finden sich bei Bergmann, Ginsburg und Pappo<sup>2</sup>) eine "Bis-Verbindung" II:

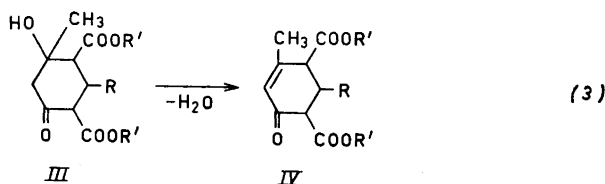
\* Teil IV: Näslund, G., Senning, A. und Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand.* 16 (1962) 1324.

\*\* Neue Anschrift: Chemisches Institut der Universität Aarhus, Aarhus, Dänemark.

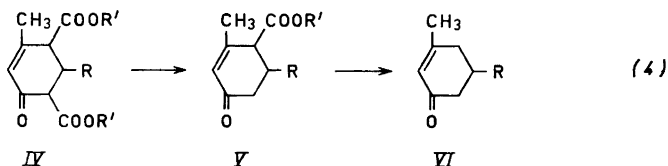


Die Struktur der "Bis-Verbindung" ist mehrfach diskutiert und in Frage gestellt worden. Knoevenagel<sup>3,4</sup> war zuerst der Ansicht, dass die "Bis-Verbindung" die Struktur II habe, obwohl er glaubte, dass eine Strukturaufklärung mit chemischen Methoden unbefriedigend war; andererseits schrieb Rabe<sup>5-8</sup> den "Bis-Verbindungen" die allgemeine Formel III zu. Der übliche Katalysator für Knoevenagel-Kondensationen ist Piperidin, und die Carbonylverbindung II, die zuerst gebildet wird, liefert in einer intramolekularen Aldolkondensation III, wenn sie unter dem Einfluss des Piperidins verbleibt. Ein Fall ist bekannt, in dem keine Base benötigt wird: Rabe<sup>9,10</sup> zeigte, dass Formaldehyd direkt mit Äthylazetoazetat kondensiert und Isomere vom Typ II und III liefert.

Je nach den Bedingungen, unter denen die Kondensationsreaktionen und die nachfolgende Aufarbeitung durchgeführt wurden, wurden verschiedene Verbindungen isoliert. Das zyklische Primärprodukt III konnte zum Beispiel eine 1,2-Elimination erleiden, wodurch eine Doppelbindung entstand:

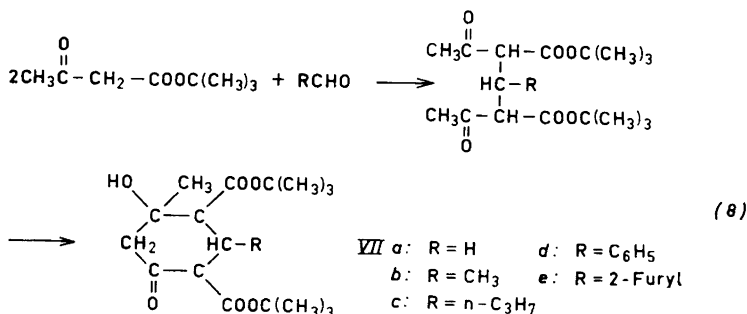


Nach weiterer Hydrolyse und Dekarboxylierung konnte ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton (VI) isoliert werden und auch das Monokarbäthoxyderivat (V) wurde in einigen Fällen als Zwischenprodukt erhalten



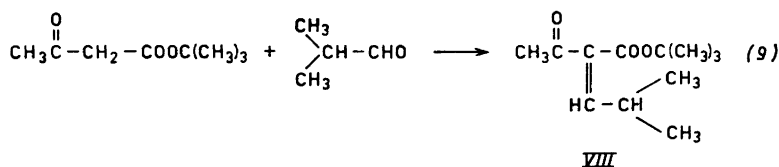


produkten liefert, vermuteten wir, dass sich auch substituierte Derivate des 1-Methylzyklohexen-1-on-3 bequem darstellen lassen würden. In Anlehnung an Hornings Verfahren<sup>11,12</sup> wurden einige einfache Aldehyde im Molverhältnis eins zu zwei mit *t*-Butylazetoacetat umgesetzt, wobei im allgemeinen hohe Ausbeuten erzielt wurden.



Die Elementaranalysen zeigten eindeutig, dass den erhaltenen "Bis-Verbindungen" die Formel VII zukommt. Auch die Infrarotspektren der Verbindungen VII a–e gehörten demselben Typ an. Zwischen 3500 und 3400  $\text{cm}^{-1}$  trat eine starke Bande auf, die die Gegenwart einer "echten" Hydroxylgruppe im Gegensatz zu einer chelierten enolischen Hydroxylgruppe anzeigte. Die oben genannten Valenzschwingungsfrequenzen könnten auch auf eine intramolekular gebundene Hydroxylgruppe zurückzuführen sein. Auch die Carbonylbanden von VII a–e fallen in den erwarteten Bereich. Alle Spektren enthalten eine Bande in der Nähe von 1150  $\text{cm}^{-1}$ , die sich der C–O-Valenzschwingung eines tertiären Alkohols (im allgemeinen bei 1140  $\text{cm}^{-1}$ ) zuschreiben lässt. Da diese Bande auch durch die CH-"in-plane"-Deformationsschwingung monosubstituierter Benzolderivate<sup>19</sup> hervorgerufen wird, ist der Nachweis einer tertiären Hydroxylgruppe unsicher, wenn die Verbindung einen monosubstituierten Benzolkern enthält. In VII (R = Alkyl) ist diese Bande auch in Abwesenheit eines Benzolkerns vorhanden.

Im Falle der Kondensation von *i*-Butyraldehyd (1 Mol) und *t*-Butylazetoacetat (2 Mol) wurde nicht das 1:2-Addukt, sondern das 1:1-Addukt erhalten (VIII):

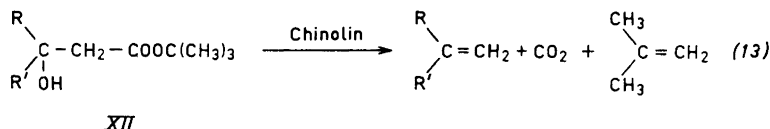


Exakte Schlussfolgerungen auf die Faktoren, die für das Ausbleiben der Kondensation verantwortlich sind, lassen sich nicht ziehen. Zweifellos dürften

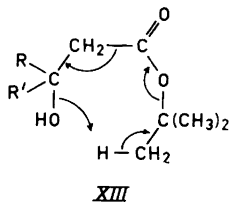


ist, dass alle  $\beta$ -Karbonylverbindungen sind mit  $R = OC_2H_5$ ,  $OC(CH_3)_3$  oder  $CH_3$  und  $R'$  und  $R'' =$  verschiedene funktionelle oder Alkylgruppen. Zweifellos handelt es sich bei der Karbo-*t*-butoxy-Elimination in der 4-Stellung von VII um dieselbe Reaktion wie bei anderen *t*-Butyl- $\beta$ -ketoestern.

Die Karbo-*t*-butoxygruppe in 6-Stellung von VII steht in  $\beta$ -Stellung zu einer Hydroxylgruppe. Während der Elimination in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure scheint der erste Reaktionsschritt die Abspaltung von Wasser zu sein. Dann wird die Estergruppe in  $\beta$ -Stellung zur Ketogruppe eliminiert (Gleichung 12), was darauf deutet, dass die  $\beta$ -Hydroxylgruppe eine notwendige Voraussetzung für die Eliminierung ist. Vor kurzem wurden ähnliche Ergebnisse von Vilkas, Abraham und Candehore veröffentlicht<sup>21</sup>, nämlich dass beim Erhitzen eines  $\beta$ -Hydroxy-*t*-butylesters (XII) mit Chinolin Isobutylen, Kohlendioxyd und Wasser abgespalten werden.



Ein "concerted mechanism" mit einem zyklischen Zwischenzustand XIII wurde postuliert:



In unserem Fall dürfte ein ähnlicher Mechanismus bei der Karbo-*t*-butoxy-Elimination der  $\beta$ -Hydroxyester in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure wirksam sein.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*t*-Butylazetoacetat wurde nach Treibs und Hintermeier<sup>22</sup> dargestellt. Die Aldehyde waren handelsübliche Qualitäten. Die Analysen wurden im Institut für Analytische Chemie der Universität Uppsala und von der Firma Dr. A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr), Deutschland ausgeführt. Alle Siede- und Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

#### Die Darstellung der Addukte VII

Das Verfahren war in allen Fällen das gleiche, so dass eine detaillierte Beschreibung nur für einen Fall angegeben wird.

VII a. In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflusskühler und Tropftrichter wird die schwach gelbe Mischung von 94,8 g (0,6 Mol) *t*-Butylazetoacetat und 22,5 g (0,3 Mol) Formalin in einem Eisbad auf  $-5^\circ$ – $0^\circ$  gekühlt. Darauf werden 1,5 g Piperidin, gelöst in 2–3 g Äthanol, so langsam zugegeben, dass die Temperatur im Kolben unter  $0^\circ$

bleibt. Nach 6 Stunden bei dieser Temperatur wird das Reaktionsgemisch in einen Weithals-Erlenmeyerkolben gegossen, der zugedreht und in einen Kühlschrank gestellt wird.

Einmal am Tag werden während der nächsten 3 Tage 1,5 g Piperidin in 2–3 g Äthanol unter Rühren zugesetzt. Dann wurde das Gemisch 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, wobei die Flüssigkeit erstarrte. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Azeton wurden weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 95,5°–101° erhalten. Ausbeute 62,8 g (64 % der Theorie). (Gef. C 62,17; H 8,59. Ber. für  $C_{17}H_{28}O_6$ : C 62,26; H 8,62).

VII b. 110,6 g (0,7 Mol) *t*-Butylazetoazetat und 15,4 g (0,35 Mol) Azetaldehyd gaben nach Kondensation in Gegenwart von Piperidin weisse Kristalle (aus Azeton), F: 163°–164°. Ausbeute 77,5 g (65 % der Theorie). (Gef. C 63,25; H 8,56. Ber. für  $C_{18}H_{30}O_6$ : C 63,13; H 8,83).

VII c. 110,6 g (0,7 Mol) *t*-Butylazetoazetat und 25,2 g (0,35 Mol) *n*-Butyraldehyd lieferten weisse Kristalle (aus Azeton), F: 136,5°–138°. Ausbeute 81,4 g (63 % der Theorie). (Gef. C 64,99; H 9,31. Ber. für  $C_{20}H_{34}O_6$ : C 64,84; H 9,25).

VII d. 64,8 g (0,41 Mol) *t*-Butylazetoazetat und 22,3 g (0,21 Mol) Benzaldehyd lieferten hellgelbe Kristalle (aus Azeton), F: 176°–177°. Ausbeute: 41,0 g (50 % der Theorie). (Gef. C 68,02; H 8,03. Ber. für  $C_{22}H_{32}O_6$ : C 67,82; H 8,22).

VII e. 79,0 g (0,5 Mol) *t*-Butylazetoazetat und 24,0 g (0,25 Mol) frisch destilliertes Furfurol lieferten weisse Kristalle (aus Azeton), F: 127,5°–129°. Ausbeute 51,0 g (52 % der Theorie). (Gef. C 63,93; H 7,68. Ber. für  $C_{21}H_{30}O_7$ : C 63,94; H 7,66).

## Darstellung von Derivaten des 1-Methylzyklohexen-1-*o*-n-3

Die Karbo-*t*-butoxy-Elimination wurde in allen Fällen auf die gleiche Weise durchgeführt und zwar wie folgt:

IX a. 23,5 g (0,072 Mol) VII a wurden in einen Destillationskolben gebracht, der an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossen war. Nach Zugabe von 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure wurde der Kolben in einem Ölbad auf 155°–160° erhitzt. Nach Beendigung der Zersetzung (konstanter Druck) wurde das Produkt destilliert. Die hellgelbe Hauptfraktion ging zwischen 72°/8 mm Hg und 73°/8 mm Hg über,  $n_D^{20}$  1,4940. Ausbeute 7,2 g (92 % der Theorie)<sup>23</sup>. (Gef. C 75,75; H 9,18. Ber. für  $C_7H_{10}O$ : C 76,32; H 9,15).

IX b. 19,0 g (0,056 Mol) VII b wurden zwischen 160° und 165° wie oben zersetzt. Das Produkt war eine farblose Flüssigkeit, Kp. 79°–80°/10 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,4837. Ausbeute 6,5 g (94 % der Theorie)<sup>23,24</sup>. (Gef. C 77,27; H 9,78. Ber. für  $C_8H_{12}O$ : C 77,37; H 9,74).

IX c. 10,7 g (0,029 Mol) VII c wurden zwischen 150° und 155° zersetzt. Das Produkt war eine farblose Flüssigkeit, Kp. 109°–110°/10 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,4824. Ausbeute 4,0 g (91 % der Theorie)<sup>21</sup>. (Gef. C 78,12; H 10,54. Ber. für  $C_{10}H_{16}O$ : C 78,89; H 10,59).

IX d. 7,5 g (0,019 Mol) VII d wurden wie oben bei 175°–180° zersetzt. Die Destillation lieferte eine gelbe Flüssigkeit, Kp. 120°–122°/0,4 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5578. Ausbeute 3,5 g (94 % der Theorie)<sup>23</sup>. Oxim: weisse Kristalle, F: 114°–115° (aus Äthanol). Lit.<sup>23</sup>: F: 115°.

IX e. 18,2 g (0,046 Mol) VII e wurden wie oben im Wasserstrahlvakuum bei 165°–170° zersetzt. Das Produkt war eine gelbe Flüssigkeit, Kp. 150°–152°/10 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5332 (Lit.<sup>25</sup>:  $n_D^{20}$  1,5341). Ausbeute 7,2 g (89 % der Theorie). Semikarbazon: gelbe Nadeln, F: 178°–182° (aus Äthanol). Lit.<sup>25</sup>: F: 178°–184°.

## Darstellung von X

18,2 g VII e wurden wie oben bei 150°–155° zersetzt, aber statt an eine Wasserstrahlpumpe war die Destillationsapparatur an eine Ölpumpe angeschlossen, die einen Druck von 0,2 mm Hg aufrechterhielt. Nach Beendigung der Zersetzung lieferte fraktionierte Destillation die Hauptfraktion bei Kp. 112°–115°/0,2 mm Hg,  $n_D^{20}$  1,5042. Ausbeute 10,1 g (76 % der Theorie). (Gef. C 69,55; H 7,29. Ber. für  $C_{16}H_{20}O_4$ : C 69,54; H 7,30).

Die Verfasser sind dem Institutsvorstand, Herrn Professor A. Fredga, für den Arbeitsplatz und Statens Naturvetenskapliga Forskningsråd und *Lucidol Division, Wallace and Tiernan, Inc., Buffalo, New York, Vereinigte Staaten*, für finanzielle Unterstützung zu Dank verpflichtet.

## LITERATUR

1. Surrey, A. R., *Name Reactions in Organic Chemistry*, New York 1961, S. 147.
2. Bergmann, E. D., Ginsburg, D. und Pappo, R. in Adams, R. *Organic Reactions*, Band 10, S. 179, John Wiley and Sons, N.Y. 1959.
3. Knoevenagel, E. *Ann.* **303** (1898) 223.
4. Knoevenagel, E. *Ber.* **36** (1903) 2118.
5. Rabe, P. und Elze, F. *Ann.* **323** (1902) 83.
6. Rabe, P. *Ann.* **313** (1900) 129.
7. Rabe, P. und Billmann, A. *Ann.* **332** (1904) 22.
8. Rabe, P. *Ber.* **76** (1943) 979.
9. Rabe, P. *Ann.* **332** (1904) 1.
10. Rabe, P. und Rahm, F. *Ann.* **332** (1904) 10.
11. Horning, E. C., Denekas, M. O. und Field, R. E. *J. Org. Chem.* **9** (1944) 547.
12. Horning, E. C. und Field, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 384.
13. Frisell, C. und Lawesson, S.-O. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 401.
14. Lawesson, S.-O., Grönwall, S. und Andersson, M. *Arkiv Kemi* **17** (1961) 457.
15. Lawesson, S.-O., Dahlén, M. und Frisell, C. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1191.
16. Näslund, G., Senning, A. und Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 1324.
17. Bellamy, L. J. *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Methuen, London 1958, 2. Aufl., S. 102.
18. Referenz <sup>17</sup>, S. 109.
19. Referenz <sup>17</sup>, S. 82.
20. Näslund, G., Senning, A. und Lawesson, S.-O. *Acta Chem. Scand. Im Vorbereitung.*
21. Vilkas, M., Abraham, N. A. und Candehore, J. *Bull. soc. chim. France* **1960** 1196.
22. Treibs, A. und Hintermeier, K. *Ber.* **87** (1954) 1163.
23. Knoevenagel, E. *Ann.* **281** (1894) 25.
24. Harries, C. *Ber.* **47** (1914) 784.
25. Segel, K.-H. *Ber.* **93** (1960) 2529.

Eingegangen am 28. Dezember 1961.