

175. Eine einheitlich verlaufende aliphatische Benzilsäure-Typ-Umlagerung¹⁾

von Alexander Schaltegger*

Dermatologische Klinik der Universität Bern, Inselspital, CH-3010 Bern

und Peter Bigler

Organisch-Chemisches Institut der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

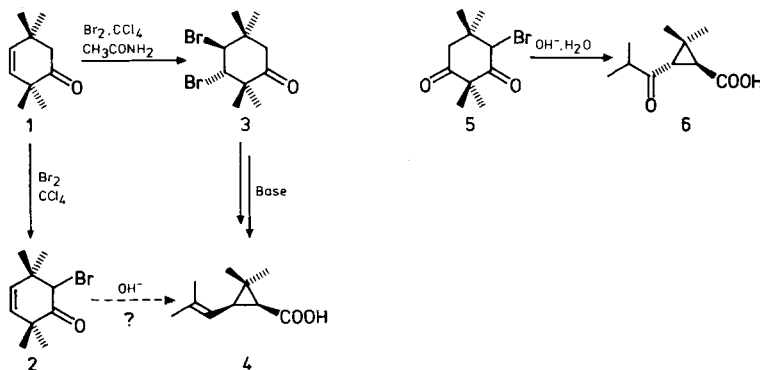
(25.VII.86)

An Uniformly Occurring Aliphatic Benzil-Benzilic-Acid-Type Rearrangement

Treatment of 6-bromo-2,2,5,5-tetramethylcyclohex-3-enone (**2**) with aqueous alkaline and air affords 1-hydroxy-2,2,5,5-tetramethylcyclopent-3-enecarboxylic acid (**8**) as the major product of a benzil-benzilic-acid-type rearrangement. The key compound is 2,2,5,5-tetramethylcyclohex-3-ene-1,2-dione (**11**). The by-product of the reaction is (*E*)-2,2,5,5-tetramethylhex-3-enedioic acid (**9**) as the result of an oxidative cleavage of the 6-membered ring and the isomerization of the double bond.

1. Einleitung. – Bei der Bromierung von 2,2,5,5-Tetramethylcyclohex-3-enon (**1**)²⁾ entstehen, je nach den gewählten Bedingungen, zwei verschiedene Produkte [2]: Während die Anwendung von Br₂ in CCl₄ rasch in 87% Ausbeute zum flüssigen 6-Brom-2,2,5,5-tetramethylcyclohex-3-enon (**2**) führt, lässt sich in Gegenwart von wenig Acetamid als Abfänger für Protonen [3] unter sonst gleichen Bedingungen in langsamer Reaktion *trans*-3,4-Dibrom-2,2,5,5-tetramethylcyclohexanon (**3**) in 86% Ausbeute herstellen (*Schema 1*). Da sich aus **3** durch Behandlung mit starken Basen in zwei Stufen quantita-

Schema 1



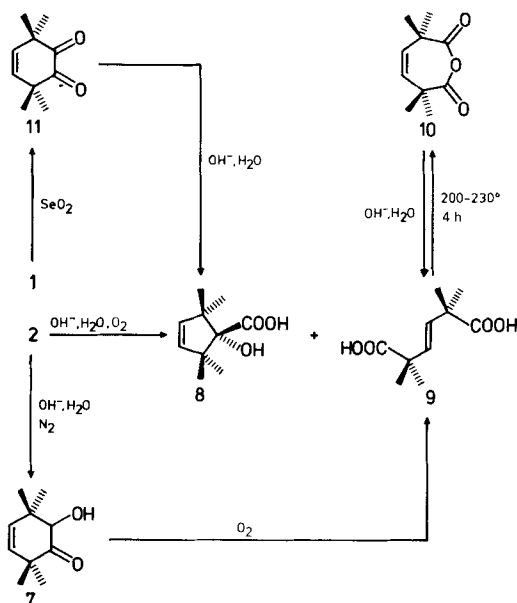
¹⁾ Zum ehrenden Andenken an meinen 1985 verstorbenen Vater und Lehrer, Herrn Prof. Dr. Hermann Schaltegger, weiland Ordinarius für Organische Chemie an der Universität Bern.

²⁾ Hergestellt aus Dimedon gemäss [1].

tiv racemische *cis*-Chrysanthemsäure (**4**) herstellen lässt [2] und das mit **2** vergleichbare Dihydroresorcin-Derivat **5** mit wässrigem Alkali die Cyclopropan-carbonsäure **6** liefert [2] (*Schema 1*), interessierte uns das Verhalten von **2** gegenüber Basen, zumal mechanistische Überlegungen die Bildung von **4** aus **2** in einer cyclischen Reaktion nicht *a priori* ausschliessen.

2. Ergebnisse. – Das Bromketon **2** ergibt bei Behandlung mit NaOH in entgastem H₂O unter N₂ ausschliesslich das Acyloin **7**, welches unter diesen Bedingungen stabil ist. In Gegenwart von Luft-O₂ liefert **2** unter sonst gleichen Bedingungen und nach saurer Aufarbeitung zwei Carbonsäuren im Verhältnis 4:1. Bei der durch Sublimation abtrennbaren Hauptkomponente vom Schmp. 104° handelt es sich um die α -Hydroxycarbonsäure **8**; die nicht sublimierbare Nebenkomponente vom Schmp. 139° ist eine Dicarbonsäure **9**³⁾ (*Schema 2*).

Schema 2



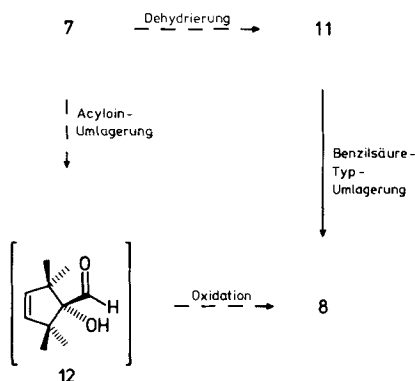
Durch Beobachten der ¹³C-Satelliten im verstärkten ¹H-FT-NMR-Spektrum und durch Analyse der partiell ¹H-entkoppelten ¹³C-NMR-Spektren [5] der olefinischen Teilstruktur lassen sich im Falle von **8** und **9** die normalerweise nicht erkennbaren ³J(H,H)-Kopplungskonstanten von 6 bzw. 14 Hz ermitteln. Damit kommt der Dicarbonsäure **9** die (*E*)-Konfiguration zu. Bei mehrstündigem Erhitzen von **9** auf 200 bis 230° bildet sich das obligat (*Z*)-konfigurierte Anhydrid **10** (Doppelbande bei 1750 und 1793 cm⁻¹ für $\bar{\nu}$ (CO, im IR-Spektrum), welches sich beim langsamen Auflösen in wässriger NaOH wieder in **9** zurückverwandelt.

³⁾ In der älteren Literatur [4] ist eine Verbindung der Konstitution **9** erwähnt. Die eigene Nacharbeitung der angegebenen Vorschrift (Behandlung von 3-Brom-2,2-dimethylbernsteinsäure mit *N,N*-Diäthylanilin bei 140°) ergab jedoch nicht **9**, sondern 3-Methyl-2-butensäure (Seneciosäure). Es sei hinzugefügt, dass Seneciosäure und **9** die gleiche relative Elementarzusammensetzung aufweisen.

Das durch Oxidation des Enons **1** mit SeO_2 [6] zugängliche, bereits bei Raumtemperatur und Normaldruck leicht sublimierende, gelbe Dion **11**, ergibt in wässriger NaOH augenblicklich eine farblose Lösung, aus der nach saurer Aufarbeitung nahezu quantitativ die α -Hydroxysäure **8**, jedoch keine Dicarbonsäure **9** anfällt. Die Bildung von **9** aus **11** unterbleibt auch dann vollständig, wenn Luft- O_2 durch die basische Lösung geleitet wird. Andererseits wandelt sich das bei Raumtemperatur flüssige Acyloin **7** bei längerem Stehen an der Luft quantitativ in **9** um (*Schema 2*).

3. Diskussion. – Es ist bekannt, dass sich α -Halogenketone (wie z. B. **2**) mittels wässrigem Alkali mit guten Ausbeuten in die entsprechenden Acyloine (wie z. B. **7**) überführen lassen [7]. Aliphatische Acyloine (wie z. B. **7**) sind mittels Luft- O_2 zu α -Diketonen (wie z. B. **11**) dehydrierbar. Diese leichte Dehydrierbarkeit beruht auf der Bildung des Endiol-Anions, welches leicht zwei Elektronen abgeben kann [8]. Das α -Diketon **11** könnte dann, in einer ähnlichen Reaktion wie bei der Herstellung von Adipinsäure aus Cyclohexanon, eine oxidative Spaltung zur offenkettigen Dicarbonsäure **9** erfahren. Das Verhalten des auf anderem Weg hergestellte **11** gegenüber Luft und wässrigem Alkali macht jedoch deutlich, dass das α -Diketon nicht Vorläufer von **9** sein kann; vielmehr muss die Ringöffnung bereits auf der Stufe von **7** erfolgen. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass **7** an der Luft allmählich in **9** umgewandelt wird. Der Übergang von **7** nach **9** entspricht formal einer Aufnahme von O_2 . Die Frage, ob die olefinische Doppelbindung während oder erst nach der oxidativen Ringöffnung isomerisiert wird, können wir nicht mit Sicherheit beantworten. Aus dem Anhydrid-Experiment geht jedoch klar hervor, dass die hypothetische (*Z*)-Disäure unter den gewählten Bedingungen nicht

Schema 3



existenzfähig ist. Diese Labilität ist wohl die Folge der starken sterischen Hinderung der beiden an der Doppelbindung stehenden Isobuttersäure-Reste. Für die Bildung von **8** kommen auf der Basis der oben geführten Diskussion im wesentlichen zwei alternative Bildungsmechanismen in Frage (*Schema 3*).

Ausgehend vom Acyloin **7** wäre eine Umlagerung vom *Wagner-Meerwein*-Typ (hier also eine Acyloin-Umlagerung) zum Hydroxyaldehyd **12** denkbar, welcher dann zur Hydroxycarbonsäure **8** oxidiert werden müsste. Umlagerungen dieses Typs gelangen kürzlich an ähnlichen Acyloinen, welche an C(6) jedoch eine CH_3 -Gruppe trugen, unter

milden basischen Bedingungen [9]. Bei der Behandlung von **7** mit wässrigem Alkali (unter N_2) wird die Bildung von **12** jedoch nicht beobachtet. Andererseits wird das Diketon **11** unter diesen Bedingungen augenblicklich zu **8** umgesetzt. Diese Umsetzung stellt den Typ einer aliphatischen Benzilsäure-Umlagerung dar⁴⁾, welche im vorliegenden Fall einheitlich verläuft, da – analog zum aromatischen Pendant – keine α -Protonen für konkurrierende Nebenreaktionen (Aldol-Kondensation) zur Verfügung stehen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Schmp. sind nicht korrigiert. IR-Spektren: *Beckman AccuLab 1*. 1H -NMR-Spektren: *Bruker AM-400*, 400 MHz; *Varian EM-360*, 60 MHz; chemische Verschiebung in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm); Kopplungskonstanten J in Hz. ^{13}C -NMR-Spektren: *Varian XL-100*, 25,2 MHz, $CDCl_3$; chemische Verschiebung in ppm relativ zu TMS (= 0 ppm); MS: *Varian-MAT CH 5 CF* 70 eV.

6-Brom-2,2,5,5-tetramethylcyclohex-3-enon (2). Zu einer Lsg. von 340 mg (2 mmol) **2,2,5,5-Tetramethylcyclohex-3-enon (1)**²⁾ in 10 ml CCl_4 wurden 320 mg (2 mmol) Br_2 in 3 ml CCl_4 unter Rühren bei RT. so rasch getropft, dass immer sofortige Entfärbung eintrat. Anschliessend wurde mit ges. $NaHCO_3$ -Lsg. 10 min kräftig durchgerührt. Die org. Phase wurde abgetrennt, mit H_2O gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 400 mg (87%) **2** als leicht gelbliches Öl. Die Kugelrohrdestillation lieferte ein farbloses Produkt. IR (CH_2Cl_2): u. a. 2905m, 2865m, 1725s, 1362m, 1104w, 1049m, 1007w. 1H -NMR (60 MHz): 1,00 (s, 3 H); 1,22 (s, 3 H); 1,23 (s, 3 H); 1,26 (s, 3 H); 4,88 (s, 1 H); 5,53, 5,64 (2d, J_{AB} = 9,5, 2 H). MS (20°): 232 (4, M^+ + 2), 230 (4, M^+), 152 (6), 151 (51), 137 (5), 136 (6), 124 (6), 123 (65), 111 (11), 110 (100), 109 (10), 108 (28), 107 (11), 105 (5), 97 (6), 96 (98), 95 (84), 93 (29), 92 (5), 91 (29), 83 (18), 81 (56), 79 (26), 78 (5), 77 (26), 69 (12), 68 (12), 67 (41), 65 (16), 57 (10), 55 (29), 54 (5), 53 (23), 52 (5), 51 (10), 43 (24), 42 (5), 41 (49), 40 (6), 39 (31), 32 (25), 29 (11), 28 (1), 27 (15).

6-Hydroxy-2,2,5,5-tetramethylcyclohexen-3-on (7). Eine Suspension von 1,36 g **2** (5,9 mmol) in 100 ml vollständig entgaster 1M NaOH wurde 15 h bei 25° unter N_2 gerührt. Während das Edukt auf den Boden des Reaktionsgefässes sank, schwamm das ebenfalls flüssige Produkt oben auf. Nach beendeter Reaktion wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 ausgezogen. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 870 mg **7** als schwach gelbliches Öl, das sich im DC als einheitlich erwies (quant. Ausbeute). 1H -NMR (60 MHz): 0,80 (s, 3 H); 1,17 (s, 3 H); 1,23 (s, 6 H); 3,70 (br. s, 1 H); 4,30 (s, 1 H); 5,38, 5,49 (2d, J_{AB} = 9, 2 H). Beim Schütteln mit D_2O verschwindet das Signal bei 3,70 ppm.

1-Hydroxy-2,2,5,5-tetramethylcyclopenten-3-carbonsäure (8). Durch eine Suspension von 454 mg (1,96 mmol) **2** in 30 ml 2M NaOH wurde bei RT. unter Rühren 24 h Luft geperlt. Die klare Lsg. wurde 2mal mit 15 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die org. Phase verworfen und die wässr. Phase anschliessend mit 1M H_2SO_4 auf pH 1 angesäuert, mit NaCl gesättigt und 5mal mit 20 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der vereinigten Extrakte mit Sole, Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen blieben 255 mg farbloses Kristallinat zurück. Das Rohprodukt wurde 3 h einer Sublimation bei $50^\circ/0,01$ Torr unterzogen. Dabei sublimierten 200 mg praktisch reines **8** (55% bezogen auf **2**). Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal aus Petroläther umkristallisierte und bei $50^\circ/0,01$ Torr sublimierte Probe vom Schmp. 103–104°. IR (CH_2Cl_2): u. a. 3500m, 2927m, 1753m, 1703s, 1121s, 1074m. 1H -NMR (60 MHz): 1,10 (s, 6 H); 1,17 (s, 6 H); 5,53 (s, 2 H); 6–8 (2 H). ^{13}C -NMR: 179,9 (s, COOH); 136,5 (d, C(3), C(4)); 88,4 (s, C(1)); 50,6 (s, C(2), C(5)); 26,5 (q, CH_3); 24,4 (q, CH_3). MS: 185 (5), 184 (52, M^+), 169 (13), 166 (9), 151 (11), 141 (41), 140 (5), 139 (65), 138 (8), 129 (5), 128 (17), 127 (40), 124 (5), 123 (31), 121 (17), 116 (28), 111 (12), 109 (5), 107 (10), 105 (5), 97 (20), 96 (22), 95 (26), 93 (5), 91 (8), 88 (11), 83 (16), 82 (5), 81 (7), 79 (10), 77 (7), 70 (10), 69 (100), 67 (18), 56 (8), 55 (22), 53 (10), 43 (44), 41 (36), 39 (8), 29 (5), 28 (7), 27 (5). Anal. ber. für $C_{10}H_{16}O_3$: C 65,20, H 8,74; gef.: C 65,05, H 8,83.

(E)-2,2,5,5-Tetramethylhex-3-en-1,6-disäure (**9**). a) Der Sublimationsrückstand von **8** war nahezu reines **9** (50 mg, 13% bezogen auf **2**). Zur Charakterisierung gelangte eine 4mal aus Hexan umkristallisierte und 16 h bei $25^\circ/0,01$ Torr getrocknete Probe vom Schmp. 138–139°.

b) Beim mehrtägigen Stehenlassen von 336 mg (2 mmol) flüssigem **7** an der Luft Kristallisieren allmählich 400 mg **9** aus (quant. Ausbeute).

⁴⁾ Diese Möglichkeit der Ringverengung ist übrigens schon sehr lange bekannt [10] und fand in der Steroidchemie (vor allem für die Ringe A, C und D) erfolgreiche Anwendung [11].

c) Beim Auflösen von **10** in wässr. NaOH bei RT. entsteht **9**. IR (KBr): u. a. 3600–2400s, 1711s, 1473s, 1415m, 1356m, 1283s, 1206m, 1166s, 1129m, 877s, 743s. ¹H-NMR (60 MHz): 1,38 (s, 12 H); 5,13 (s, 2 H); 11,3 (br. s, 2 H). ¹³C-NMR: 183,6 (s, COOH); 132,9 (d, C(3), C(4)); 43,6 (s, C(2), C(5)); 28,3 (q, CH₃). MS: 201 (6), 200 (< 1, M⁺), 183 (11), 156 (5), 155 (22), 113 (6), 111 (20), 110 (17), 109 (36), 95 (22), 88 (45), 85 (24), 83 (6), 81 (6), 79 (6), 73 (5), 71 (9), 70 (12), 69 (100), 67 (31), 59 (20), 57 (6), 55 (36), 53 (12), 45 (5), 44 (8), 43 (69), 42 (5), 41 (62), 39 (20), 32 (11), 29 (17), 28 (38), 27 (18). Anal. ber. für C₁₀H₁₆O₄: C 60,02, H 8,05; gef.: C 59,86, H 8,10.

3,6-Dihydro-3,3,6,6-tetramethylloxepin-2,7-dion (**10**). In einem Glühröhrchen wurden 60 mg **9** (0,3 mmol) so lange auf 200 bis 230° erhitzt, bis keine Gasbläschen mehr aus der Schmelze aufstiegen. Der abgekühlte, erstarrte Rückstand wog noch 54 mg (quant.). IR (CH₂Cl₂): u. a. 1793s, 1749s. ¹H-NMR (60 MHz): 1,40 (s, 12 H); 5,30 (s, 2 H).

2,2,5,5-Tetramethylcyclohex-3-en-1,6-dion (**11**). Eine Mischung von 608 mg 1²), 444 mg SeO₂ (je 4 mmol), 2 ml Dioxan und 2 Tropfen H₂O wurden 16 h auf 80° erwärmt. Die anfänglich gelbliche Lsg. war nach Beendigung der Reaktion dunkelrot. Es wurde vom ausgefallenen grauschwarzen Selen abfiltriert und direkt an 30 g Kieselgel 60 (70–230 mesh) mit CH₂Cl₂ chromatographiert. Das Eluat des Hauptproduktes lieferte nach vorsichtigem Eindampfen 340 mg **11** (51%). Zur Charakterisierung gelangte eine 2mal bei 60°/0,02 Torr sublimierte Probe vom Schmp. 83,5–84,5°. IR (CH₂Cl₂): u. a. 2960m, 2925m, 2865m, 1720s, 1465m, 1362m, 1090m. ¹H-NMR (60 MHz): 1,25 (s, 12 H); 5,50 (s, 2 H). MS: 166 (43, M⁺), 111 (5), 110 (74), 96 (8), 95 (100), 82 (8), 80 (8), 78 (7), 68 (8), 67 (28), 56 (14), 54 (12), 42 (22), 40 (16). Anal. ber. für C₁₀H₁₄O₂: C 72,26, H 8,49; gef.: C 72,14, H 8,50.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Y. Gaoni, E. Wenkert, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3809.
- [2] A. Schaltegger, R. Scheffold, in Vorbereitung; A. Schaltegger, Dissertation, Universität Bern, 1980.
- [3] K. Zeile, H. Meyer, *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 275.
- [4] W. A. Bone, H. Henstock, *J. Chem. Soc.* **1903**, *83*, 1380.
- [5] P. Bigler, persönliche Mitteilung (Org.-chem. Institut der Universität, Freiestr. 3, CH–3012 Bern).
- [6] ORGANIKUM, 11. Auflage S. 386, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1972.
- [7] W. Ziegenbein, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2989.
- [8] B. Eistert, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955**, 288.
- [9] M. P. Hartshorn, W. T. Robinson, K. H. Sutton, J. Vaughan, G. J. Wright, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 317; P. A. Bates, E. J. Ditzel, M. P. Hartshorn, H. T. Ing, K. E. Richards, W. T. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 2325.
- [10] O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.* **1918**, *414*, 296.
- [11] R. Hirschmann, G. A. Bailey, R. Walker, J. M. Chmerda, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2822; N. Rajic, T. Rüll, G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1213; N. L. Wendler, D. Taub, *Chem. Ind. (London)* **1958**, 415.