

SUMMARY

A novel acid-catalysed reaction of isopropenyl ether with tertiary vinyl carbinols giving γ, δ -unsaturated ketones in high yields is described. Methylheptenone, geranylacetone, farnesylacetone and analogous ketones were prepared by this convenient and efficient new method, which involves a CLAISEN-rearrangement step.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. SAUCY & R. MARBET, *Helv.* 50, 1158 (1967).
- [2] Auszugsweise vorgetragen am IUPAC-Kongress in London, 16. Juli 1963; siehe Programm A5-88.
- [3] S. JULIA, M. JULIA, H. LINARES & J. C. BLONDEL, *Bull. Soc. chim. France* 1962, 1947; 1952.
- [4] A. I. LEBEDEVA & M. M. MONKOSHA, *Ž. obšč. Chim.* 27, 2410 (1957), *Chem. Abstr.* 52, 7122 (1958); siehe auch *Chem. Abstr.* 48, 8166 (1954).
- [5] W. KIMEL, J. D. SURMATIS, J. WEBER, G. O. CHASE, N. W. SAX & A. OFNER, *J. org. Chemistry* 22, 1611 (1957).
- [6] I. N. NAZAROV, B. P. GUSSEV & V. I. GUNAR, *Ž. obšč. Chim.* 28, 1444 (1958), *Chem. Abstr.* 53, 1104b (1959).
- [7] L. RUZICKA & G. FIRMENICH, *Helv.* 22, 392 (1939).
- [8] H. S. HILL, *J. Amer. chem. Soc.* 50, 2727 (1928).
- [9] W. VON E. DOERING & W. R. ROTH, *Tetrahedron* 18, 67 (1962); S. J. RHOADS in P. DE MAYO, «Molecular Rearrangements», I, 655, Interscience, New York 1963.
- [10] J. CARNDUFF & J. A. MILLER, *Chem. Comm.* 12, 606 (1967).
- [11] N. B. LORETTE & W. L. HOWARD, *J. org. Chemistry* 25, 521 (1960).
- [12] N. B. LORETTE, *J. org. Chemistry* 26, 4855 (1961).
- [13] J. L. SIMONSEN, «The Terpenes», University Press, 2nd Ed., Vol. I, p. 57, Cambridge (England) 1947.

**219. Über die Reaktion von tertiären Vinylcarbinolen
mit Vinyläthern
Eine neue Methode
zur Herstellung von γ, δ -ungesättigten Aldehyden¹⁾**

von R. Marbet und G. Saucy²⁾

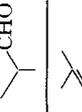
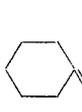
(23. IX. 67)

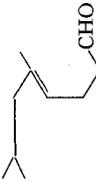
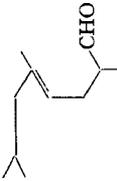
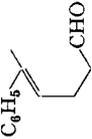
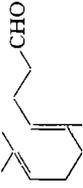
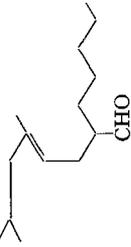
In der vorstehenden Publikation [1] berichteten wir über eine neue Methode zur Darstellung von γ, δ -ungesättigten Ketonen, welche auf der säurekatalysierten Reaktion von tertiären Vinylcarbinolen mit Isopropenyläther beruht. Die vorliegende Arbeit behandelt die analoge Reaktion von tertiären Vinylcarbinolen mit Vinyläthern, wobei in guten Ausbeuten γ, δ -ungesättigte aliphatische Aldehyde resultieren. Diese neue Methode ist präparativ einfach und ergiebig. Beispielsweise erhält man

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am IUPAC-Kongress in London, 16. Juli 1963; siehe Programm A5-88.

²⁾ Gegenwärtige Adresse: HOFFMANN-LA ROCHE INC., Nutley, N. J., USA.

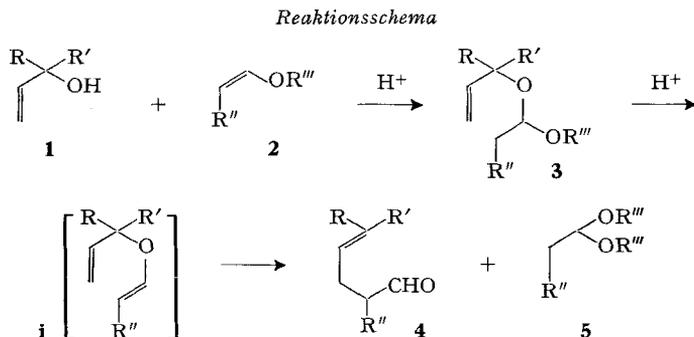
γ,δ-ungesättigte Aldehyde

Verb. Struktur	Summenformel u. Mol.-Gew.	Reakt.-Beding. (°C/Std.)	Ausbeute ^{a)} %	Sdp. (°C/Torr)	Brechung n_D^{20}	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>	% C		% H		4-Phenyl-semicarbazon (Smp.; °C)
								Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	
6 	C ₇ H ₁₂ O (112,17)	150/2	81	90/100	1,4376	-	-	74,95	74,65	10,78	10,80	123
7 	C ₈ H ₁₄ O (126,18)	150/1	89	53/9	1,4484	-	-	76,14	76,21	11,18	11,16	-
8 	C ₈ H ₁₄ O (126,18)	100/48	88	17/59	1,4393	-	-	76,14	76,41	11,18	11,27	89
9 	C ₉ H ₁₆ O (140,19)	150/1	60	55/8	1,4496	-	-	77,09	76,74	11,50	11,74	-
10 	C ₉ H ₁₆ O (140,19)	180/2	56	76-79/22	1,4449	-	-	77,09	77,26	11,50	11,57	-
11 	C ₁₀ H ₁₆ O (152,23)	150/3	40	57/0,04	1,4829	-	-	78,83	78,81	10,58	10,42	120

Verb. Struktur	Summenformel u. Mol.-Gew.	Reakt.-Beding. (°C/Std.)	Ausbeute ^{a)} %	Sdp. (°C/Torr)	Brechung n_D^{20}	% <i>cis</i>	% <i>trans</i>	% C		% H		4-Phenyl-semicarbazon (Smp.; °C)
								Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	
	C ₁₀ H ₁₈ O (154,24)	200/0,5	65	75/10	1,4450	30	70 ^{b)}	77,86	78,07	11,76	11,78	–
	C ₁₁ H ₂₀ O (168,26)	200/1	83	91/15	1,4472	30	70 ^{b)}	78,51	78,50	11,98	11,86	–
	C ₁₂ H ₁₈ O (174,22)	200/1,5	25	70-72/ 0,01	1,5398	–	–	82,72	83,13	8,09	8,29	–
	C ₁₂ H ₂₀ O (180,27)	120/17	73	69/0,04	1,4678	40	60 ^{b)}	79,93	79,72	11,18	11,38	58
	C ₁₃ H ₂₂ O (182,28)	150/3	85	61/0,06	1,4682	40	60 ^{b)}	79,06	78,82	12,16	12,21	–
	C ₁₃ H ₂₂ O (194,29)	180/1	78	74/0,08	1,4678	40	60 ^{b)}	80,35	80,69	11,41	11,60	–
	C ₁₄ H ₂₄ O (224,37)	150-180/2	60	79/0,06	1,4533	40	60 ^{b)}	80,29	80,56	12,57	12,71	–

^{a)} bezogen auf Vinylcarbinol; ^{b)} NMR.-Analyse; ^{c)} GC.-Analyse

beim Erhitzen von 1 Mol 2-Methyl-3-buten-2-ol (**1**, $R = R' = \text{Methyl}$) mit 2 Mol Vinyl-äthyl-äther (**2**, $R'' = \text{H}$, $R''' = \text{Äthyl}$) in Gegenwart von katalytischen Mengen Phosphorsäure während 2 Std. auf 150° in über 80% Ausbeute 5-Methyl-4-hexenal (**6**), einen Aldehyd, den LAUCHENAUER & SCHINZ [2] schon früher auf anderem Weg erhalten hatten. Nach unseren Untersuchungen verläuft diese Reaktion gemäss folgendem Reaktionsschema:



In Übereinstimmung mit den Befunden von SHOSTAKOVSKIĪ & SHIKHIEV [3] entstehen zunächst aus **1** und **2** die gemischten Acetale **3**. Aus 2-Methyl-3-buten-2-ol (**1**, $R = R' = \text{Methyl}$) und Vinyl-äthyl-äther (**2**, $R'' = \text{H}$, $R''' = \text{Äthyl}$) bildet sich z. B. schon beim Vermischen in Gegenwart von katalytischen Mengen Säure in exothermer Reaktion Acetaldehyd-[äthyl-(1,1-dimethylallyl)]-acetal (**3**, $R = R' = \text{Methyl}$, $R'' = \text{H}$, $R''' = \text{Äthyl}$). Diese bekannte Substanz [3] lässt sich ohne Zersetzung destillieren. Wir haben nun gefunden, dass solche gemischte Acetale **3** beim Erhitzen in Gegenwart eines sauren Katalysators γ,δ -ungesättigte Aldehyde **4** liefern. Dabei wird 1 Mol Alkohol ($R'''OH$) freigesetzt, der mit überschüssigem Vinyläther (**2**) unter Bildung des Acetals **5** reagiert. Für die Herstellung der γ,δ -ungesättigten Aldehyde **4** ist es aber nicht nötig, das als Zwischenprodukt auftretende gemischte Acetal **3** zu isolieren.

Wie bei der Darstellung von γ,δ -ungesättigten Ketonen [1] bevorzugen wir auch bei dieser Reaktion Phosphorsäure als Katalysator. Andere Katalysatoren, z. B. Schwefelsäure oder *p*-Toluolsulfosäure können ebenfalls verwendet werden.

Anstelle von Vinyläthern **2** können für die Umsetzung mit dem Allylkohol **1** auch Aldehydacetale verwendet werden, allerdings mit weniger guten Ausbeuten. Die Reaktion von tertiären Vinylalkoholen **1** mit relativ hochsiedenden Acetalen kann ohne Druckgefäss durchgeführt werden, unter laufendem Abdestillieren des sich abspaltenden Alkohols (siehe Herstellung von **18**). Die Daten der γ,δ -ungesättigten Aldehyde (Verbindungen **6–17**), die wir nach der neuen Methode hergestellt haben, sind in der Tabelle zusammengestellt. Die meisten dieser Aldehyde sind neue Verbindungen mit interessanten Geruchseigenschaften. Die angegebenen Strukturen stehen im Einklang mit den IR.- und Kernresonanzspektren.

Diskussion. Die nach unserer Methode zugänglichen Aldehyde entstehen zweifellos durch CLAISEN-Umlagerung³⁾ entsprechender Allylenoläther **i**, die durch Alkoholabspaltung aus den gemischten Acetalen **3** gebildet werden. Die Zwischenprodukte

³⁾ Siehe [1] betr. Literatur.

vom Typus **i** sind unter unsern Reaktionsbedingungen sehr kurzlebig⁴⁾, und es gelang uns nicht, solche Äther zu fassen.

Nach den reaktionskinetischen Untersuchungen von MURPHY *et al.* [4] erfordert die CLAISEN-Umlagerung von Allyl-vinyl-äther (\rightarrow Allylacetaldehyd) eine grössere Aktivierungsenergie (Δ 1,3 Kcal) als die Umlagerung von Allyl-isopropenyl-äther (\rightarrow Allylacetone). In Übereinstimmung mit diesem Befund finden wir, dass die Bildung der γ, δ -ungesättigten Aldehyde im Vergleich zur Bildung der Ketone (vgl. [1]) eine etwas höhere Reaktionstemperatur oder längere Reaktionszeiten erfordert.

α -Allylaldehyde als spezielle γ, δ -ungesättigte Aldehyde sind in neuerer Zeit [5] [6] wie folgt hergestellt worden: Ein Aldehyd mit α -ständigem H-Atom wird mit Allylalkohol in das entsprechende Diallylacetal umgewandelt, das beim Erhitzen in Gegenwart katalytischer Mengen Säure über das Allyl-vinyl-äther-Zwischenprodukt in den α -Allylaldehyd übergeht. In einem Fall (BRANNOCK [5]) wurde auch ein sekundärer Allylalkohol zur Reaktion gebracht (Herstellung von 2,2-Dimethyl-4-heptenal aus Isobutyraldehyd und 1-Penten-3-ol in 89% Ausbeute). Tertiäre Allylalkohole sind u. W. nach dieser Methode noch nicht umgesetzt worden.

Ebenfalls ausgehend von primären und sekundären Allylalkoholen stellten JULIA *et al.* [7] einige γ, δ -ungesättigte Aldehyde dar, indem sie Allylalkohole unter dem Einfluss von Quecksilberkatalysatoren an Vinyläther addierten und die Reaktionsprodukte (ohne Säurezusatz) pyrolysierten⁵⁾. Es ist nicht bekannt, ob sich nach diesem Verfahren auch tertiäre Allylalkohole in entsprechende γ, δ -ungesättigte Aldehyde überführen lassen.

Unser Verfahren zur Darstellung von γ, δ -ungesättigten Aldehyden durch Verwertung der CLAISEN-Umlagerung bietet im Vergleich zu den bisherigen Methoden den Vorteil der Einfachheit, da die gewünschten Aldehyde aus **1** und **2** direkt gewonnen werden können.

Wir danken Herrn Dr. O. ISLER für die Förderung und Unterstützung unserer Arbeit. Herrn Prof. H. SCHMID (Universität Zürich) sprechen wir für wertvolle Hinweise und Diskussionen unseren Dank aus.

Experimentelles⁶⁾. – *Acetaldehyd-[äthyl-(1,1-dimethyl-allyl)]-acetal*. In Abänderung der Literaturvorschrift [3] haben wir dieses gemischte Acetal folgendermassen hergestellt: 86 g 2-Methyl-3-buten-2-ol [10] werden mit 0,4 g Phosphorsäure (85%) und 144 g Vinyl-äthyl-äther unter Rühren 17 Std. unter Rückfluss erwärmt (Innentemperatur ca. 45°). Dann wird durch Zugabe von 2 ml Triäthylamin neutralisiert und das Reaktionsprodukt destilliert. Zuerst trennt man im 90°-Bad bei 100 Torr den überschüssigen Vinyläther ab, dann destilliert man bei 50 Torr das gemischte Acetal ab: 142 g (90%) angenehm riechende, farblose Flüssigkeit, Sdp. 49°/17 Torr, $n_D^{20} = 1,4138$.

⁴⁾ Es ist noch ungeklärt, ob bei unserem Verfahren eine Säurekatalyse bei der Umlagerung **i** \rightarrow **4** stattfindet.

⁵⁾ Siehe auch [8] betr. die Darstellung analoger Aldehyde durch CLAISEN-Umlagerung entsprechender Allyl-vinyl-äther, die durch Transvinylierung [9] hergestellt wurden.

⁶⁾ Die Smp. sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden in Feinsprit mit einem BECKMAN-Spektrophotometer Modell DK 1, die IR-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Modell 21 mit NaCl-Optik aufgenommen. Die Gas-Chromatographie der Acetale erfolgte an einem GRIFFIN & GEORGE-Gerät mit 10% Lubrol auf Celite, diejenige der Aldehyde an einem PYE-Argon-Apparat mit 10% Apiezon auf Celite. Die Kernresonanzspektren wurden auf einem VARIAN-A-60-Spektrometer aufgenommen mit CCl₄ und CDCl₃ als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als internem Standard ($\delta = 0$ ppm).

5-Methyl-4-hexenal (**6**). In einem 400-ml-Druckgefäß werden 86 g 2-Methyl-3-buten-2-ol zusammen mit 0,5 g Phosphorsäure und 150 g Vinyl-äthyl-äther unter 5 Atü Stickstoff 2 Std. auf 150° erwärmt. Dann wird auf Zimmertemperatur gekühlt und das Gemisch mit 2 ml Triäthylamin neutralisiert. Nun destilliert man durch eine VIGREUX-Kolonnen im 90°-Bad bei 100 Torr zuerst das entstandene Acetaldehyd-diäthylacetal und dann im 120°-Bad bei 50 Torr den Aldehyd; Ausbeute: 91 g (81%). Die Eigenschaften (Sdp. 90°/100 Torr, $n_D^{20} = 1,4376$) stimmen mit den Literaturangaben [2] (Sdp. 60°/30 Torr, $n_D^{20} = 1,4364$) gut überein.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von **6**: Smp. 133–134° (aus Methanol).

Analogue wurden die in der Tabelle aufgeführten γ,δ -ungesättigten Aldehyde **7–17** hergestellt.

5,7-Dimethyl-2-pentyl-4-octenal (**18**): Ein Gemisch von 128 g 3,5-Dimethyl-1-hexen-3-ol [10], 0,6 g Phosphorsäure und 188 g Önanthaldehyd-diäthylacetal [11] wurde so lange durch eine VIGREUX-Kolonnen destilliert (150–180°-Bad), bis 92 g Äthanol abgespalten waren. Dann neutralisierte man mit 2,4 ml Triäthylamin und destillierte aus dem 120°-Bad bei 20 Torr zuerst 30 g Vorlauf ab. Darauf destillierte der Aldehyd **19** bei 0,1–0,05 Torr als farbloses, angenehm kräuterartig riechendes Öl.

Die Spektralanalysen verdanken wir unserer physikalischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER). Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) durchgeführt.

SUMMARY

A novel acid catalysed reaction of vinyl ethers with tertiary vinyl carbinols giving γ,δ -unsaturated aliphatic and alicyclic aldehydes in high yields is described. This new procedure for the utilization of the CLAISEN rearrangement reaction provides a convenient and efficient route to such aldehydes.

Chemische Forschungsabteilung
der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. SAUCY & R. MARBET, *Helv.* **50**, 2091 (1967).
- [2] A. LAUCHENAUER & H. SCHINZ, *Helv.* **32**, 1265 (1949).
- [3] M. F. SHOSTAKOVSKIĪ & I. A. SHIKHIEV, *Izvest. Akad. Nauk. U.S.S.R.; Otdel Khim. Nauk* **1954**, 931, *Chem. Abstr.* **49**, 13890d (1955).
- [4] F. W. SCHULER & G. W. MURPHY, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3155 (1950); L. STEIN & G. W. MURPHY, *ibid.* **74**, 1041 (1952).
- [5] K. C. BRANNOCK, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 3397 (1959).
- [6] R. F. WEBB, A. J. DUKE & J. A. PARSONS, *J. chem. Soc.* **1961**, 4092; F. WEISS, L. LANTZ & A. ISARD, *Bull. Soc. chim. France* **1965**, 3215; P. CRESSON, *ibid.* **1964**, 2618; 2629.
- [7] S. JULIA, M. JULIA, H. LINARES & J. C. BLONDEL, *Bull. Soc. chim. France* **1962**, 1947; 1952.
- [8] A. W. BURGSTÄHLER, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4681 (1960); A. W. BURGSTÄHLER & I. C. NORDIN, *ibid.* **81**, 3151 (1959); **83**, 198 (1961); R. F. CHURCH, R. E. IRELAND & J. A. MARSHALL, *Tetrahedron Letters* **17**, 1 (1960); **1**, 34 (1961).
- [9] W. H. WATANABE & L. E. CONLON, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 2828 (1957).
- [10] W. KIMEL, J. D. SURMATIC, J. WEBER, G. O. CHASE, N. W. SAX & A. OFNER, *J. org. Chemistry* **22**, 1611 (1957).
- [11] E. FISCHER & G. GIEBE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **30**, 3054 (1897).