

Über die Bildung von Oxirenen aus cyclischen α -Diazoketonen

Uwe Timm, Klaus-Peter Zeller und Herbert Meier*

Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen,
Auf der Morgenstelle 18, D-7400 Tübingen

Eingegangen am 19. Juli 1977

Die Folgereaktionen nach der Stickstoff-Abspaltung aus 2-Diazo-12-methyl-1-cyclododecanon (15) werden untersucht. Am intermediären 12-Ring- α -oxocarbon 17 wird das erste Beispiel einer photochemisch und thermisch ausgelösten 1,2-Sauerstoffverschiebung in cyclischen α -Oxocarbenen beschrieben. Die Umlagerung verläuft über das kondensierte Oxiren-System 18. Das Auftreten der beiden isomeren α -Oxocarbone 17 und 17' wird durch die nachfolgende 1,2-Wasserstoffverschiebung zu isomeren α,β -ungesättigten Ketonen (19, 20 und 19', 20') belegt. Im Gegensatz dazu wird bei der silberoxid-katalysierten Reaktion keine Oxiren-Beteiligung gefunden.

On the Formation of Oxirenes from Cyclic α -Diazoketones

The reactions following the nitrogen elimination from 2-diazo-12-methyl-1-cyclododecanone (15) are studied. In the intermediate 12-membered α -oxocarbene 17 the first example of a photochemically and thermally induced 1,2-shift of oxygen in a cyclic α -oxocarbene is described. The rearrangement involves the condensed oxirene system 18. The occurrence of the two isomeric α -oxocarbenes 17 and 17' is demonstrated by the subsequent 1,2-hydrogen rearrangement to isomeric α,β -unsaturated ketones (19, 20 and 19', 20'). In contrast no oxirene participation is found in the silver oxide-catalysed reaction.

Bei der Stickstoff-Eliminierung aus α -Diazocarbonylverbindungen 1 entstehen α -Oxocarbone 2, die durch Sauerstoffwanderung über die Stufe der Oxirene 3 in die isomeren α -Oxocarbone 2' übergehen können. Darin eingeschlossen ist die entartete Umlagerung über symmetrische Oxirene ($R^1 = R^2$)¹⁾.

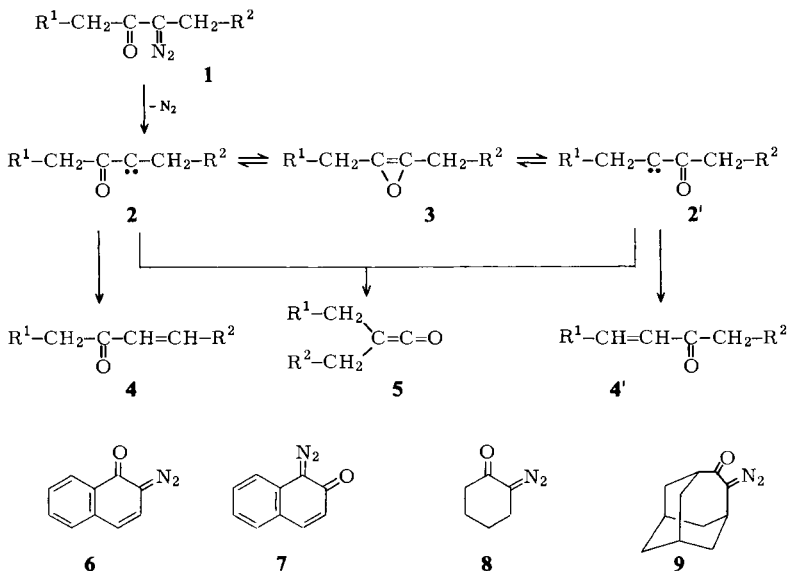
Die intermediäre Oxiren-Beteiligung ist bewiesen, wenn es gelingt, ein auf 2 und 2' zurückgehendes Gemisch von Folgeprodukten zu erhalten. Als wichtigste intramolekulare Stabilisierungsreaktionen von 2 und 2' treten 1,2-H-Verschiebungen und Wolff-Umlagerungen auf.

Während 1,2-H-Verschiebungen zu den strukturisomeren Enonen 4 und 4' führen sollten²⁾, ist aus 2 und 2' dasselbe Wolff-Umlagerungsprodukt 5 zu erwarten. Ein Nachweis für die intermediäre Bildung von 3 und die nachfolgende Umlagerung von 2' wird auch hier möglich, wenn man den Carbonylkohlenstoff oder den Diazokohlenstoff in 1 markiert. Im Fall $R^1 = R^2$ muß man auch bei der H-Verschiebung zur Markierungstechnik greifen. Mit diesen Methoden gelang es, bei bisher allen photolytisch induzierten Stickstoff-

¹⁾ H. Meier und K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* **87**, 52 (1975); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 32 (1975).

²⁾ S. A. Matlin und P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2623; **1973**, 2859.

Abspaltungen aus *offenkettigen* α -Diazocarbonylverbindungen das intermediäre Auftreten von Oxiren zu beweisen^{1,3,4)}. Dagegen konnte bei allen bisher untersuchten *cyclischen* Substraten 6–9 eine Oxiren-Zwischenstufe ausgeschlossen werden^{5–8)}.



Während bei 6 und 7 neben sterischen besondere elektronische Gründe in Frage kommen, reduziert sich die Argumentation bei 8 und 9 auf die Heranziehung rein sterischer Ursachen. Um die Lücke zwischen cyclischen und offenkettigen Verbindungen zu schließen, haben wir ein 12-Ring-System untersucht.

Frühere Arbeiten am 2-Diazo-1-cyclododecanon^{9,10)} zeigen, daß bei der thermischen, photolytischen und katalytischen Zersetzung 1,2-H-Verschiebung und Wolff-Umlagerung eintreten. Um die Frage nach der Oxiren-Beteiligung zu beantworten, haben wir nun das 2-Diazo-12-methyl-1-cyclododecanon (15) synthetisiert. Cyclododecanon (10) wird dabei über die Stufe des Enolacetats 11 in α -Stellung bromiert und dann in Gegenwart von Zink mit Methyljodid methyliert¹¹⁾. Mit Hilfe der entformylierenden Diazogruppenübertragung¹²⁾ erhält man daraus in einer Gesamtausbeute von 7.2% die gewünschte Verbindung 15 als Racemat.

³⁾ J. Fenwick, G. Frater, K. Ogi und O. P. Strausz, J. Am. Chem. Soc. **95**, 124 (1973).

⁴⁾ K.-P. Zeller, Tetrahedron Lett. **1977**, 707

⁵⁾ K.-P. Zeller, Chem. Ber. **108**, 3566 (1975).

⁶⁾ Z. Majerski und C. S. Redvanly, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1972**, 694.

⁷⁾ K.-P. Zeller, Z. Naturforsch., Teil B **31**, 586 (1976).

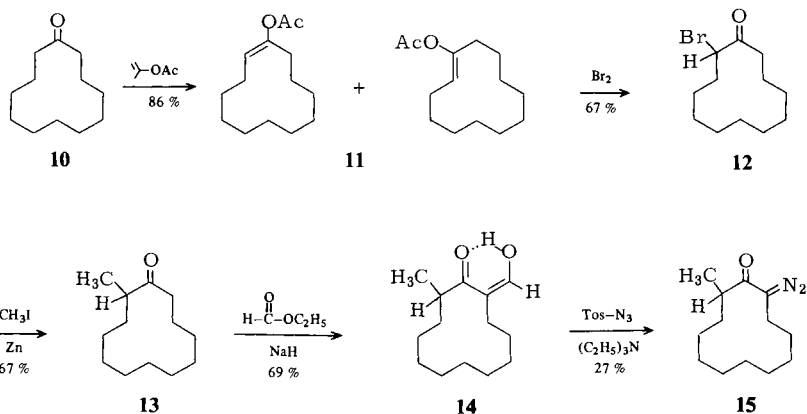
⁸⁾ U. Timm, K.-P. Zeller und H. Meier, Tetrahedron **33**, 453 (1977).

⁹⁾ M. Regitz und J. Rüter, Chem. Ber. **102**, 3877 (1969).

¹⁰⁾ A. Stojiljković und R. Tasovac, Tetrahedron **33**, 65 (1977).

¹¹⁾ J. Casanova und B. Waegell, Bull. Soc. Chim. Fr. **1971**, 1289.

¹²⁾ M. Regitz und J. Rüter, Chem. Ber. **101**, 1263 (1968).



Bei Stickstoff-Abspaltung entsteht aus **15** das Carben **17**. Als Folgereaktionen konkurrieren, wie oben aufgeführt, die Keten- und Enon-Bildung. Das Keten-Racemat geht in dem nucleophilen Medium Dioxan/Wasser (10:1) in die 2-Methyl-1-cycloundecanocarbonsäure (**16**) über. Infolge der beiden asymmetrischen C-Atome liegen zwei Enantiomerenpaare vor. Bei der Enon-Bildung sind *cis-trans*-Isomerisierungen der α,β -ungesättigten Ketone und Doppelbindungsverschiebungen zu β,γ -ungesättigten Ketonen mit *cis*-Konfiguration¹³⁾ zu berücksichtigen. Unter Einbeziehung der Oxiren-Beteiligung ergibt sich Schema 1.

Die Carbonsäuren **16** sind aus dem Reaktionsgemisch mit Alkali leicht abtrennbar. In Abhängigkeit von der Methode für die Stickstoff-Eliminierung erhält man die in Tab. 1 aufgeführten Ausbeuten.

Tab. 1. Ausbeuten an Wolff-Umlagerungsprodukt

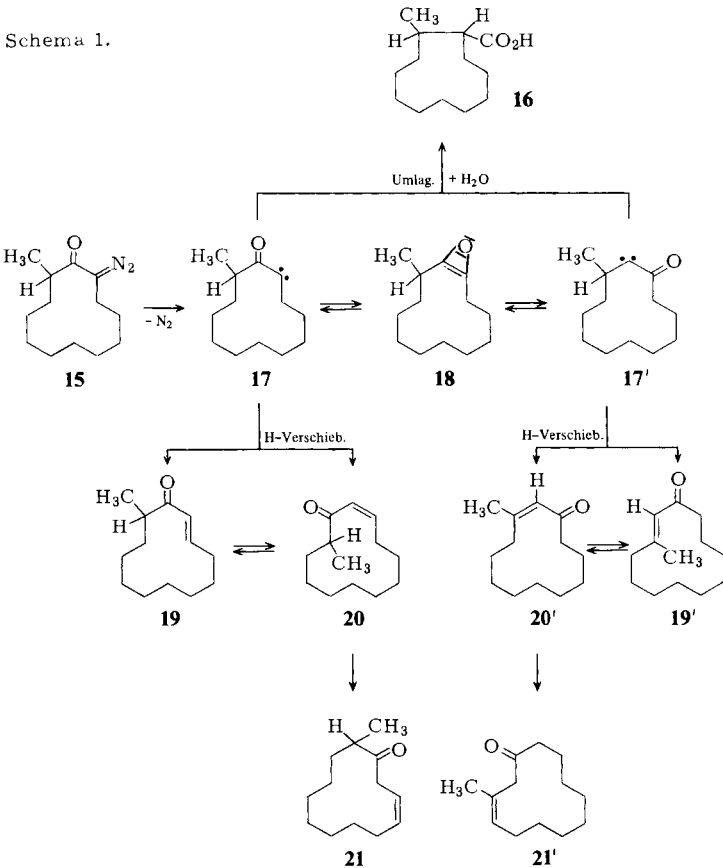
Methode	Medium	Ausb. an 16 (%)
Photolyse (>290 nm)	Dioxan/Wasser (10:1)	37
Thermolyse (100°C)	Dioxan/Wasser (10:1)	81
Katalyse (Ag ₂ O, 20°C)	Dioxan/Wasser (10:1)	2

Der nicht alkalilösliche Anteil wurde gaschromatographisch analysiert. Es ergibt sich die Produktverteilung der Tab. 2.

Tab. 2. Zusammensetzung der Enon-Fraktion (relative Ausbeuten in %)

Methode	19	20	21	Σ	19'	20'	21'	Σ'
Photolyse	21.4	29.8	16.8	68.0	7.3	19.6	5.1	32.0
Thermolyse	14.5	75.9	—	90.4	2.5	7.1	—	9.6
Katalyse	1.5	98.5	—	100.0	—	—	—	0

¹³⁾ Die Bezeichnungen *cis* und *trans* sind dabei immer auf den Ring bezogen.



Die einzelnen Enone bilden schwer trennbare Gemische, deren Komponenten sich säulenchromatographisch anreichern und spektroskopisch charakterisieren lassen. In analytisch reiner Form konnten **19**, **20** und **21** isoliert werden.

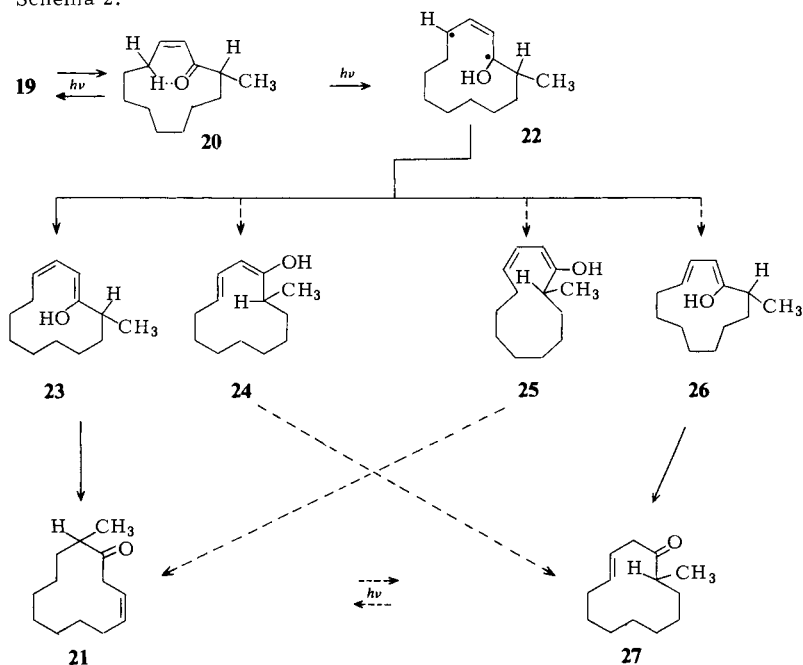
20 ist am einfachsten zugänglich durch katalytische Zersetzung von **15**. Durch thermische Isomerisierung erhält man aus **19/20**-Gemischen das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomere **19**, das man durch Säulenchromatographie in reiner Form isolieren kann. Die Isomerisierungsgeschwindigkeit ist jedoch so klein, daß die bei der Thermolyse und Katalyse erhaltenen *cis-trans*-Produktverhältnisse nicht durch sekundäre Stereoisomerisierungen beeinflusst werden. Das gilt insbesondere für die gaschromatographische Analytik. Bei der Photolyse finden dagegen Sekundärprozesse statt (Schema 2).

Neben der *cis-trans*-Isomerisierung der konjugierten Enone **19** und **20** ist die Strukturisomerisierung durch Verschiebung der Doppelbindung wichtig. Über einen Sechsring-Übergangszustand entsteht das Diradikal **22**, bei dessen Lebensdauer man Rotationen um C-C-Einfachbindungen annehmen muß¹⁴⁾. Daraus resultieren prinzipiell die vier

¹⁴⁾ A. Marchesini, G. Pagani und U. M. Pagnoni, Tetrahedron Lett. **1973**, 1041.

Dienole **23** bis **26**. Durch transannulare Wechselwirkungen erhöht sich deren Spannungsenergie in der Reihenfolge von **23** zu **26** ganz erheblich. Die Weiterreaktion läuft daher selektiv über **23** zu **21**. Das steht im Gegensatz zum nicht-methylierten System^{14,15}.

Schema 2.



Die direkte *cis-trans*-Isomerisierung $21 \rightleftharpoons 27$ ist durch intramolekularen Energietransfer bei Einstrahlung in den oberhalb von 290 nm noch erfaßten $n-\pi^*$ -Übergang möglich. Durch die schwache Extinktion dieses verbotenen Übergangs macht sich der Prozeß jedoch bei den kurzen Belichtungszeiten, die zur Photolyse der Diazoverbindung **15** benötigt werden, nicht bemerkbar. So kommt es, daß das *trans*-Isomere **27** unter der Nachweisgrenze bleibt. Für die Verbindungen **19'** bis **21'** gelten dieselben Überlegungen.

Zur eingehenden Charakterisierung der Enone **19**–**21** und **19'**–**21'** dienen ihre IR-, ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren.

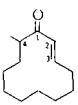


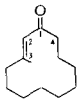


Die konjugierten Enone erkennt man in den IR-Spektren an ihrer gegenüber **21** und **21'** langwellig verschobenen Carbonylabsorption, die als sehr intensive Bande im Bereich zwischen 1680 und 1690 cm^{-1} auftritt. In den ¹H-NMR-Spektren (vgl. Tab. 3) ist die Methylengruppe C-4-H₂ bei $\delta = 3.2$ ein sicheres Kriterium für die Homokonjugation. Zur Unterscheidung zwischen *cis*- und *trans*-Konfiguration eignet sich die $J_{2,3}$ -Kopplung, aber auch die chemische Verschiebung der Olefin-Protonen. Aufgrund des Anisotropiekegels der CO-Funktion liegt in den *trans*-Verbindungen das 3-H-Signal bei tieferem Feld, in den *cis*-Verbindungen das 2-H-Signal. Schließlich ist die Unterscheidung zwischen **19**, **20** und **21** einerseits und den aus der O-Wanderung resultierenden Produkten **19'**, **20'**

¹⁵) Vgl. aber H. Nozaki, T. Mori und R. Noyori, Tetrahedron **22**, 1207 (1966).

und **21'** andererseits besonders leicht mit Hilfe der Methylresonanz möglich, die von $\delta = 1.1$ in den Bereich $1.8 \leq \delta \leq 2.1$ verschoben wird, wenn die Methylgruppe an ein olefinisches Kohlenstoffatom gebunden ist. Die wichtigsten Absorptionen der ^{13}C -Kernresonanz sind in Tab. 3 wiedergegeben. Das Signal des Carbonylkohlenstoffs liegt in den konjugierten Systemen etwas höher als bei den homokonjugierten Isomeren.

Die olefinischen C-Atome C-2 und C-3 zeigen bei allen untersuchten Enonen eine beachtliche Differenz in der chemischen Verschiebung. Die Zuordnung ist bei **19**, **20**, **19'** und **20'** eindeutig so, daß die Tieffeldabsorption von C-3 herrührt. Bei den β,γ -unge-sättigten Ketonen ist keine einheitliche Regel aufgrund der Elektronendichteverteilung möglich.

Tab. 3. ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Enone **19**–**21** und **19'**–**21'** in CDCl_3 (δ -Werte bezogen auf TMS als int. Standard)

Verb.	^1H -NMR			C-1	C-2	^{13}C -NMR			C-5	CH_3
	2-H	3-H	CH_3			C-3	C-4	C-5		
19 	6.4	6.8	1.1	$J_{2,3} = 15.6$ $J_{3,5} = 7.0$	205.7	130.5	146.5	44.2	–	16.2
20 	6.3	5.8	1.1	$J_{2,3} = 12$	207.9	129.9	144.6	45.2	–	16.5
21 	5.8	5.4	1.1	$J_{2,3} = 11$ $J_{2,4} \approx J_{3,6} = 8$	213.4	123.5 / 132.0	36.4	47.4	15.6	
19' 	6.3	–	2.1	–	204.3	126.6	156.0	42.2	–	18.4
20' 	6.2	–	1.8	–	204.0	129.0	152.8	41.4	–	^{a)}
21' 	–	≈ 5.5	1.8	–	209.6	136.0 / 128.8	32.7	46.9	^{a)}	

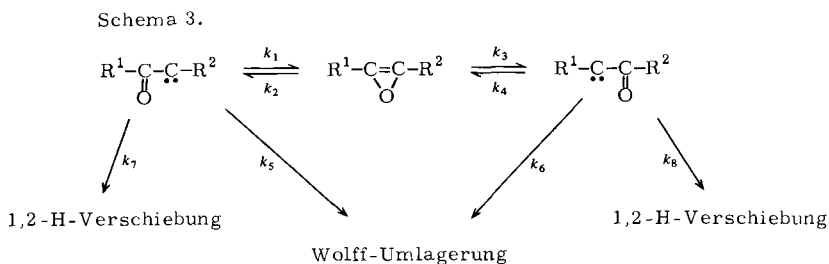
^{a)} Nicht eindeutig zuzuordnen.

Aus der Tab. 2 folgt, daß bei der Photolyse die Oxiren-Beteiligung eine gewichtige Rolle spielt. Nimmt man an, daß in erster Näherung die Ringöffnung von **18** zu **17** und **17'** und die Folgereaktionen von **17** und **17'** jeweils gleich wahrscheinlich sind ¹⁶⁾, so würden 64% der

¹⁶⁾ Streng genommen gilt eine solche Überlegung nur für symmetrische Oxirene bei entarteten Umlagerungen.

primär gebildeten α -Oxocarbene **17** in das Oxiren **18** übergehen. Die Analogie zu den offenkettigen α -Diazocarbonylverbindungen ist damit hergestellt.

Erstaunlicherweise wird jedoch auch bei der Thermolyse in Lösung eine Oxiren-Beteiligung festgestellt. Das steht im Gegensatz¹⁷⁾ zu zahlreichen vorangegangenen Experimenten, bei denen mit Hilfe der Markierungstechnik festgestellt wurde, daß bei den durch thermische Wolff-Umlagerung gebildeten Ketenen (bzw. ihren Folgeprodukten) keine Oxiren-Beteiligung stattfindet^{1,3)}. Dieser Befund erfordert nun eine kritische Beurteilung der beiden Nachweismethoden 1,2-H-Verschiebung und Wolff-Umlagerung. Dazu dient das kinetische Schema 3.



Ergibt das Thermolyseexperiment keine Isomerisierung des ursprünglichen Carbens, so schließt dies eine Oxiren-Bildung nicht vollständig aus. Ist k_1 im Vergleich zu k_5 oder k_7 klein, so liegt die Oxiren-Bildung unter der Nachweisgrenze, wenn ΔG^\ddagger für die Oxiren-Bildung um ca. 2 kcal/mol größer ist als die freie Aktivierungsenthalpie für die Nachweisreaktion (k_5 oder k_7). Beide Nachweismethoden versagen bei $k_2 \gg k_3$, weil dann das gebildete Oxiren stets wieder zum ursprünglichen Ketocarbon führt. Schließlich wird man bei $k_6 \ll k_4$ oder k_8 bzw. bei $k_8 \ll k_4$ oder k_6 feststellen, daß die Wolff-Umlagerung bzw. die 1,2-H-Verschiebung als Nachweismethode ungeeignet ist. Aus dieser Fallunterscheidung sieht man, daß ein negativer Nachweis nicht unbedingt die Oxiren-Bildung widerlegt. Insbesondere ist der Fall eingeschlossen, daß 2 verschiedene Nachweismethoden zu verschiedenen Ergebnissen führen können.

Bei der mit Silberoxid katalysierten Reaktion wird die Wolff-Umlagerung zugunsten der H-Verschiebung fast vollständig zurückgedrängt. Mit hoher Stereoselektivität und regiospezifisch, d. h. ohne Oxiren-Beteiligung, entsteht das konjugierte *cis*-Enon **20**.

Daraus läßt sich folgern, daß die Wechselwirkung zwischen Katalysator und Substrat auch nach der Denitrogenierung noch vorhanden ist.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie*.

¹⁷⁾ Übereinstimmung ergibt sich dagegen mit einem thermischen Experiment von *Matlin* und *Sammes*²⁾ auf der Basis der 1,2-H-Verschiebung.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in CCl_4 mit einem Perkin-Elmer-Spektrometer 21, die PFT- ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren in CDCl_3 mit einem Bruker-HFX-90-Gerät, die ^1H -NMR-Messungen in CCl_4 mit einem Varian-EM 360-Gerät, die UV-Spektren in Cyclohexan mit einem Beckman-Acta VII-Gerät und die GC/MS-Daten mit einem LKB 9000 Analyzer Unit Gaschromatograph Mass Spectrometer an einer 39 m langen Emulphor-Kapillarsäule aufgenommen. Die quantitative Analyse der anfallenden Substanzgemische wurde mit einem Gaschromatographen der Firma Carlo Erba an einer 20 m langen Emulphor-ON-870-Kapillarsäule bei 140°C bestimmt.

2-Diazo-12-methyl-1-cyclododecanon (15): Bei der Darstellung von **15** konnte auf bekannte Verfahren zurückgegriffen werden^{11,12}. Die Reinausbeute an **15** betrug, auf **10** bezogen, 7,2%.

IR (CCl_4): 1635 (C=O), 2060 cm^{-1} ($\text{N}\equiv\text{N}$). – UV (Cyclohexan): λ_{max} (lg ϵ): 250 nm (4.1). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.0 (d, J = 6 Hz; 3H, CH_3). – MS (70 eV): m/e = 194 (15%, M – N_2).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (222.3) Ber. C 70.27 H 9.90 N 12.62 Gef. C 70.02 H 9.71 N 12.34

Photolyse von 15: 800 mg (3.60 mmol) **15**, gelöst in 170 ml Dioxan/Wasser (10:1), werden 75 min unter Magnetrührung der pyrexgefilterten Strahlung einer Hanovia-450 Watt-Hg-Mitteldrucklampe ausgesetzt. Das Lösungsmittel wird bei 50°C im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, mehrfach mit 0,5 N KOH und Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet, wobei 440 mg (63%) Enon-Gemisch anfallen. Die quantitative Analyse erfolgt gaschromatographisch bei 140°C an einer Emulphor-Kapillarsäule. Die alkalischen Phasen werden vereinigt, mit Ether gewaschen, mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Ether extrahiert. Die etherischen Lösungen werden mit konz. Natriumchloridlösung gewaschen, wobei man 280 mg (37%) **16** erhält.

Thermolyse von 15: 390 mg (1.76 mmol) **15**, gelöst in 5 ml Dioxan/Wasser (10:1), werden in 100 ml siedendes Dioxan/Wasser (10:1) getropft und 45 min unter Rückfluß gekocht.

Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Photolyse von **15** beschrieben und ergibt 65 mg (19%) Enon-Gemisch und 300 mg (81%) **16**.

Ag₂O-katalysierte Zersetzung von 15: 380 mg (1.71 mmol) **15**, gelöst in 8 ml Dioxan/Wasser (10:1), werden bei 0°C mit 100 mg (0.43 mmol) frisch vorbereitetem Silberoxid versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei der Photolyse von **15** beschrieben und ergibt 280 mg (75%) Enon-Gemisch und 7 mg (2%) **16**.

2-Methyl-1-cycloundecancarbonsäure (16)

IR (CCl_4): 1695 cm^{-1} (C=O). – ^1H -NMR (CCl_4): δ = 12.2 (s, 1H, CO_2H), 0.88 bzw. 0.93 (d, 3H, CH_3 , Diastereomergemisch).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (212.3) Ber. C 73.58 H 11.32 Gef. C 73.36 H 11.43

12-Methyl-cis-2-cyclododecen-1-on (20): **20** erhält man durch säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel/Benzol) des Enon-Anteils, der bei der Ag_2O -katalysierten Zersetzung von **15** anfällt.

GC: 4.0 min (korr. Retentionszeit). – GC/MS: m/e = 194 (M^+). – IR (CCl_4): 1685 (C=O), 1620 cm^{-1} (C=C). – ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten: Tab. 3.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ (194.3) Ber. C 80.41 H 11.34 Gef. C 80.12 H 11.17

12-Methyl-trans-2-cyclododecen-1-on (19): **20** wird 6 d in Chloroform unter Rückfluß erhitzt, wobei eine weitgehende Isomerisierung in das thermodynamisch stabilere **19** beobachtet wird. Verbleibendes **20** wird zusammen mit gebildeten polymeren Produkten an einer Kieselgelsäule mit Benzol als Elutionsmittel abgetrennt.

GC: 6.0 min (korr. Retentionszeit). – GC/MS: $m/e = 194$ (M^+). – IR (CCl_4): 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1630 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$). – ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten: Tab. 3.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ (194.3) Ber. C 80.41 H 11.34 Gef. C 80.18 H 11.12

12-Methyl-cis-3-cyclododecen-1-on (**21**): **21** läßt sich aus dem Photolyse-Enon-Gemisch durch Säulenchromatographie (Kieselgel/Benzol) erhalten.

GC: 4.8 min (korr. Retentionszeit). – GC/MS: $m/e = 194$ (M^+). – IR (CCl_4): 1710 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$). – ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten: Tab. 3.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ (194.3) Ber. C 80.41 H 11.34 Gef. C 80.16 H 11.21

Die Enone **19'**, **20'** und **21'** sind säulenchromatographisch nur unvollständig voneinander trennbar und werden aus angereicherten Mischfraktionen spektroskopisch identifiziert.

3-Methyl-trans-2-cyclododecen-1-on (**19'**)

GC: 5.7 min (korr. Retentionszeit). – GC/MS: $m/e = 194$ (M^+). – ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten: Tab. 3.

3-Methyl-cis-2-cyclododecen-1-on (**20'**)

GC: 5.2 min (korr. Retentionszeit). – GC/MS: $m/e = 194$ (M^+). – ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten: Tab. 3.

3-Methyl-cis-3-cyclododecen-1-on (**21'**)

GC: 4.6 min (korr. Retentionszeit). – GC/MS: $m/e = 194$ (M^+). – ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten: Tab. 3.

[246/77]