

310. α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung I: Synthese von Exalton und *rac*-Muscon aus Cyclododecanon

Über synthetische Methoden, 3. Mitteilung¹⁾

von **Dorothee Felix, J. Schreiber, G. Ohloff²⁾** und **A. Eschenmoser**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

Herrn Dr. *Roger Firmenich* zum 65. Geburtstag gewidmet

(15. X. 71)

Summary. Experimental details concerning some examples of the tosylhydrazone version of the α , β -epoxyketone \rightarrow alkynone fragmentation as well as a discussion of this process are given.

Fragmentierungsprozesse des Typs A [2] (vgl. Schema 1) gehören heute zum methodischen Instrumentarium der organischen Synthese auf dem Gebiet der aliphatischen und alicyclischen Verbindungen. Ihre praktische Bedeutung liegt vor allem darin, dass sie als Ringöffnungsreaktionen eine sowohl konstitutionell, wie auch konfiguratív spezifische Platzierung von Carbonyl- und Olefin-Funktionen in Kohlenstoffgerüsten erlauben. Eine synthetisch besonders wertvolle Anwendung besteht in der Möglichkeit, durch *transannulare* Fragmentierung geeignet substituierter polycyclischer Edukte zu anderweitig schwer zugänglichen, cyclischen Verbindungen mit höherer Ringgliederzahl [3] zu gelangen. Als neue, präparativ interessante Weiterentwicklung des Reaktionstyps dürfen vor allem die in letzter Zeit von *Marshall et al.* [4] beschriebenen Vierkohlenstoff-Varianten des Fragmentierungsprozesses gelten, bei welchen ausgehend von relativ gut zugänglichen Edukttypen nicht Carbonyl-Olefin-Systeme, sondern diolefinische Fragmentierungsprodukte entstehen. In eine andere, präparativ nicht weniger willkommene Richtung weisen die in den letzten Jahren entwickelten Fragmentierungen des Typs B (vgl. Schema 1), die neue synthetische Zugänge zu Alkin-Carbonyl-Derivaten eröffnet haben. Wir berichteten vor rund vier Jahren in vorläufiger Form über das erste Beispiel einer solchen Umwandlung [5], nämlich über die bereits unterhalb Raumtemperatur unter Fragmentierung verlaufende Umsetzung von cyclischen α , β -Epoxyketonen mit Tosylhydrazin (« α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung»); vgl. Schema 2). Anlass zur Inangriffnahme jener Untersuchung hatte damals die von *Ohloff, Becker & Schulte-Elte* [6] im Laboratorium der *Firmenich & Cie.* bearbeitete Problematik einer Umwandlung des (technisch leicht zugänglichen) Cyclododecanons [7] in die wertvollen makrocyclischen Ketone Exalton und Muscon gegeben. In der Folge wurde der strukturelle Umfang des Anwendungsbereichs der neuen Reaktion an einer beträchtlichen Zahl von α , β -Epoxyketonen kollaborativ in drei Laboratorien³⁾ eingehend untersucht [8]. Um jene Zeit ist unabhängig auch von *Tanabe et al.* [9] über die gleiche Reaktion in

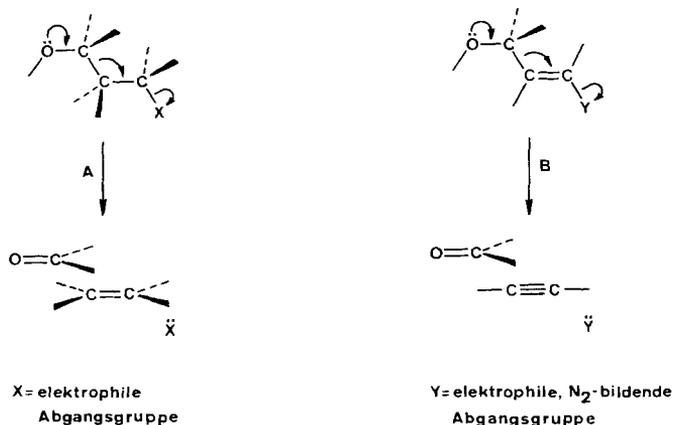
¹⁾ Über synthetische Methoden, 2. Mitteilung vgl. [1].

²⁾ *Firmenich & Cie.*, Laboratoire de Recherche, Genève.

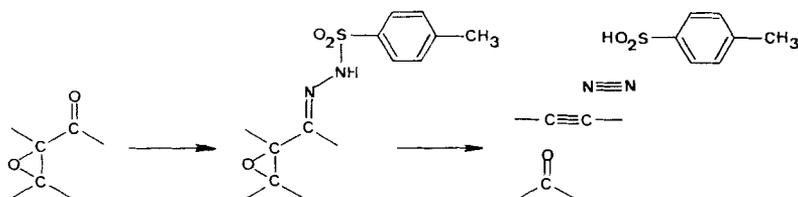
³⁾ Laboratorien der *Firmenich & Cie.*, *CIBA-GEIGY AG* (vormals *CIBA AG*) und der *ETH* Zürich.

vorläufiger Form berichtet worden. Inzwischen hat das Verfahren verschiedentlich gezielte präparative Verwendung gefunden [10].

Schema 1

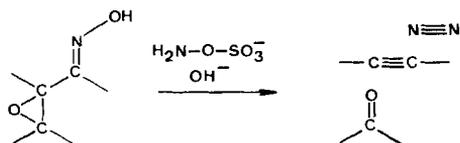


Schema 2



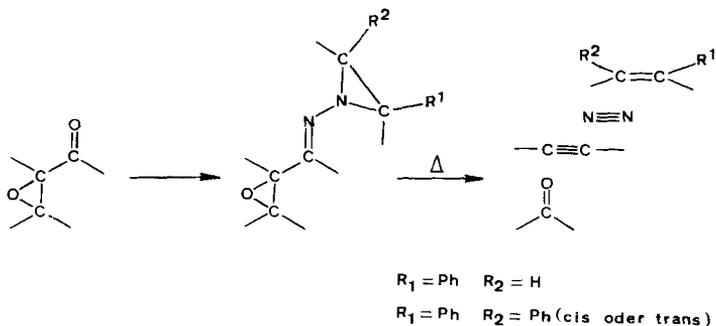
Die ursprüngliche Durchführungsform der α, β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung mit Tosylhydrazin ist später durch strukturelle Varianten ergänzt worden, die in speziellen Fällen gegenüber der Tosylhydrazon-Version präparative Vorteile bieten. Von der im CIBA-Laboratorium von Wieland [11] entworfenen Variante der Fragmentierung von α, β -Epoxyketonoximen mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure in alkalischer Lösung (vgl. Schema 3) ist z.B. bekannt, dass sie zumindest in einem Fall eines sterisch hochbehinderten α, β -Epoxyketon-Derivats der Tosylhydrazon-Version überlegen ist. Die in unserem Laboratorium bearbeitete Fragmentierung der Hydrazone aus α, β -Epoxyketonen und substituierten *N*-Aminoaziridinen [12] (vgl. Schema 4) zeichnet sich dadurch aus, dass der Fragmentierungsprozess rein thermisch ausgelöst werden kann und sich dabei völlig inerte Reagens-Folgeprodukte bilden; diese Version bewährt sich präparativ insbesondere für die Synthese unbeständiger Acetylen-Aldehyde, deren Darstellung nach dem Tosylhydrazon-Verfahren unbefriedigend verläuft. Wohl mehr mechanistisches denn präpa-

Schema 3



ratives Interesse erheischt schliesslich die Beobachtung von *Borrevang et al.* [13], wonach auch *Azirinderivate von cyclischen α , β -Epoxyketonen* säurekatalytisch und thermisch eine analoge Fragmentierung eingehen (vgl. Schema 5).

Schema 4

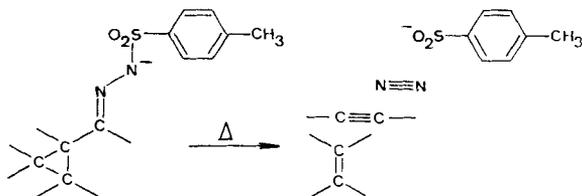


Schema 5



Ähnlich wie bei den Olefin-bildenden Fragmentierungen des Typs A existiert auch bezüglich der α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung ein Vierkohlenstoff-Analogon. Als Nebenreaktion in vereinzelt Fällen schon früher bekannt [14], kann – wie erst in neuerer Zeit an mehreren Beispielen gezeigt worden ist – die Pyrolyse der Natriumsalze der Tosylhydrazone («*Bamford-Stevens-Reaktion*» [15]) von polycyclischen α -Cyclopropyl-ketonen in präparativ verwertbaren Ausbeuten unter Öffnung des Cyclopropanrings zu Acetylen-Olefin-Derivaten führen [16] (vgl. Schema 6). Die Entstehung dieser Produkte ist konstitutionell der Tosylhydrazon-Version der α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung analog, sie unterscheidet sich jedoch als pyrolytische Hochtemperaturreaktion mechanistisch von jener. In den engeren

Schema 6



Schema 7

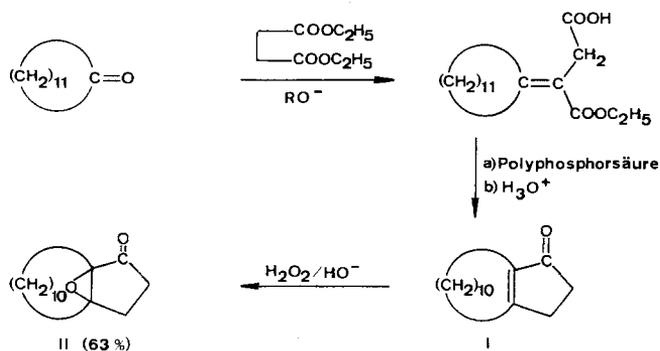


Bereich der Analogprozesse der α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung gehört schliesslich als Aza-Analogon der kürzlich von *Zbiral et al.* [17] wahrscheinlich gemachte Zerfall von α -Azido-epoxiden zu Fragmentierungsprodukten, die anstelle der Acetylengruppierung eine Nitrilfunktion aufweisen (vgl. Schema 7).

Die vorliegende Arbeit ist die erste einer Reihe von Veröffentlichungen aus den Laboratorien der *ETH* Zürich, der *Firmenich & Cie.* und der *CIBA-GEIGY AG*, worin u. a. die experimentellen Daten jener Untersuchungen dargelegt werden, die Gegenstand einer Reihe von vorläufigen Mitteilungen in dieser Zeitschrift waren [5] [8] [11] [12]. Diese erste Veröffentlichung befasst sich ausschliesslich mit der Tosylhydrazon-Variante der α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung und beschränkt sich dabei auf die Beschreibung jener Beispiele, die im *ETH*-Laboratorium zu Beginn der Untersuchungsreihe bearbeitet worden waren. Die arbeitshypothetischen Vorstellungen, die am Ausgangspunkt dieser Versuche gestanden hatten, sind früher [5] dargelegt worden. Wir beschreiben hier zunächst die experimentellen Ergebnisse und kommentieren sie anschliessend.

Experimenteller Teil⁴⁾

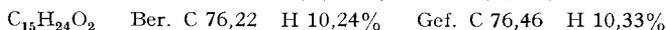
A. Synthese von Cyclopentadecanon (VI; Exalton). – Das Ausgangsmaterial I für Fragmentierungsversuche in dieser Reihe wurde uns von den Herren Dr. *K.-H. Schulte-Elte* und *J. Becker* (*Firmenich & Cie.*) zur Verfügung gestellt. Es war auf dem ursprünglich von *Büchi et al.* [18] beschriebenen Wege aus Cyclododecanon u. a. wie folgt hergestellt worden (vgl. [6]).



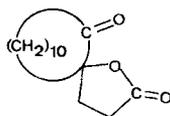
⁴⁾ Mitbearbeitet von Fräulein *I. Buhrow* und Herrn *St. Baumberger*.

⁵⁾ Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden auf Kieselgel G (*Merck*, für die Dünnschichtchromatographie) ausgeführt; für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel (*Merck*) mit 0,05–0,2 mm Korngrösse verwendet. Die UV.-Absorptionsspektren (UV.) wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer (Modell 137) oder einem *Cary*-Spektrophotometer (Modell 14) aufgenommen; Angabe von λ_{\max} in nm, in Klammern $\log \epsilon$ -Werte. Die IR.-Absorptionsspektren (IR.; Wellenzahlen angegeben) wurden mit *Perkin-Elmer*-Spektrophotometern Modell A 21 oder Modell 125, die Spektren der Rohprodukte mit einem *Infracord*-Spektrophotometer aufgenommen; Abkürzungen: *w* = schwach, *m* = mittel, *s* = stark, *vs* = sehr stark, *S* = Schulter. Die NMR.-Spektren (NMR.) wurden in CDCl_3 -Lösung auf den *Varian*-Spektrographen A-60 oder HA-100 aufgenommen mit Tetramethylsilan als interner Referenz; Angabe der chemischen Verschiebungen in δ -Werten ($\delta_{\text{TMS}} = 0$ ppm), der Kopplungskonstanten *J* in Hz; Abkürzungen: *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplet, *q* = Quartett, *m* = Multiplett. Die Massenspektren (MS.) wurden mit den Massenspektrographen *Hitachi* RMU/6A oder *Atlas* CH4 aufgenommen. Für die Gas-Chromatographie wurde ein *Varian-Aerograph*, Modell 90P-Gaschromatograph verwendet. RT bedeutet Raumtemperatur.

Epoxidation I → II. Eine Lösung von 11,0 g (50 mMol) Bicyclo[10,3,0]- $\Delta^{1(12)}$ -pentadecen-13-on (I) in 1 l Methanol wurde bei Raumtemperatur mit 25 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid (Merck) und 6 ml 6 N NaOH versetzt und 23 Std. gerührt (vgl. [19]). Das Gemisch wurde auf ca. 6 l Eiswasser gegossen, in Methylenchlorid aufgenommen, mit NaCl-Lösung neutralgewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet: 9,1 g Rohprodukt; 8,9 g davon wurden an der 30-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Hexan-Äther-(9:1) eluierte 6,32 g (60% d. Th.) DC.-einheitliches (Hexan-Äther-1:1) Epoxid II; Hexan-Äther-(4:1) lieferte 0,93 g (8%) Ausgangsprodukt I (identifiziert nach IR.-Spektrum und DC.); Äther eluierte 322 mg (3%) Nebenprodukt III. Zur Analyse des Epoxids II destillierte man eine Probe der Hexan-Äther-(9:1)-Fraktion im Kugelrohr bei ca. $120^\circ/0,06$ Torr. $n_D^{27} = 1,5012$. UV. (Äthanol): λ_{max} 303 (1,66). IR.: $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ (liq.) u. a. bei 2960 (s) und 1742 (s) cm^{-1} . NMR.: 1,10–2,0 (m/20 H); 2,0–2,3 (m/4 H).

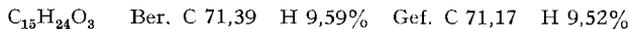


Nebenprodukt III: Die DC.-einheitliche Ätherfraktion des obigen Chromatogramms kristal-

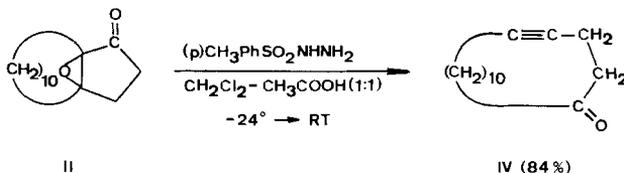


III(?)

lierte aus Äther-Petroläther, Smp. $94\text{--}100^\circ$. Umkristallisation aus Hexan und Sublimation bei $90^\circ/0,01$ Torr lieferte ein Kristallisat, Smp. $101,5\text{--}103^\circ$, dem auf Grund der analytischen und spektroskopischen Daten vermutlich die Konstitution des Ketolactons III zukommt. IR. (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ u. a. bei 1778 (vs) und 1717 (s). NMR.: 1,0–1,5 (ca. 16H/m-Haufen); 1,5–3,2 (ca. 8H/m-Haufen).



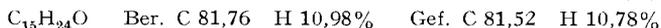
Fragmentierungsversuche II → IV. – a) Mit Tosylhydrazin⁶⁾ in Methylenchlorid-Essigsäure.



II

IV (84%)

Eine Lösung von 708 mg (3,0 mMol) Epoxyketon II in 7 ml Methylenchlorid-Eisessig (1:1) wurde bei -24° mit einer vorgekühlten Lösung von 565 mg (3,04 mMol) Tosylhydrazin in 7 ml Methylenchlorid-Eisessig (1:1) vermischt. Nach 36 Std. Stehen bei -24° wurde die nunmehr gelbe Lösung auf 0° erwärmt und 2 Std. bei 0° und dann 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt; unter Entfärbung der Lösung wurden dabei 75 ml (ca. 3 mMol) Stickstoff abgespalten. Hierauf wurde das Gemisch auf Eiswasser gegossen, in Äther aufgenommen, der Ätherextrakt einmal mit Na_2CO_3 -Lösung, dreimal mit Eiswasser extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und im Rotationsverdampfer abgedampft. Chromatographie des Rückstandes an der 60-fachen Menge Kieselgel gefolgt von Destillation im Kugelrohr bei $95\text{--}100^\circ/0,03$ Torr ergaben 555 mg (84%) Cyclopentadec-4-en-1-on (IV), Smp. $38\text{--}40^\circ$. UV. (Äthanol): λ_{max} 282 (1,54). IR. (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\text{max}}$ u. a. bei 1710 mit schwacher Schulter bei 1735. NMR. (HA-100): 1,2–1,6 (ca. 14 H/singlettoides m); 1,6–1,9 (ca. 2H/triplettoides m); 2,10–2,30 (2H/singlettoides m); 2,40–2,65 (6H/m). MS.: m/e 220 (M^+ /5%).

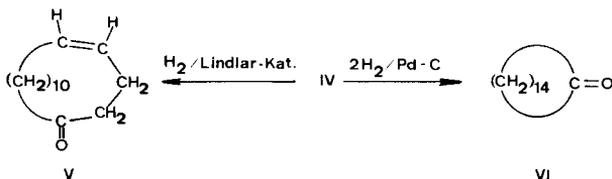


Reduktion von Cyclopentadec-4-en-1-on (IV). – 1) Zu Cyclopentadec-4-en-1-on (V). 220 mg (1,0 mMol) IV wurden in Äthanol in Gegenwart von 220 mg Lindlar-Katalysator [20] nach Zugabe von $50 \mu\text{l}$ Pyridin bis zur Aufnahme von 1 mMol Wasserstoff bei RT hydriert. Nach Filtrieren und Einengen erhielt man 212 mg V, die im Kugelrohr bei $80^\circ/0,01$ Torr destilliert wurden: 205 mg

⁶⁾ *p*-Toluolsulfonylhydrazin «purissimum», Fluka AG, Buchs.

Destillat mit folgenden Eigenschaften: $n_D^{20} = 1,4914$. IR. (liq.): $\tilde{\nu}_{\max}$ u. a. bei 1713 (s), 1650 (w, S), 710 (m breit). NMR.: 1,17–1,40 (ca. 14H/«s»), 1,40–2,60 (ca. 10H/m), 5,30–5,55 (2H/m).

$C_{15}H_{26}O$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 81,03 H 11,85%



2) Zu *Cyclopentadecanon (VI)*: 880 mg (4,0 mMol) IV nahmen bei der kat. Hydrierung (15 ml Äthanol, 300 mg 10-proz. Pd-Kohle) innert 5 Min. 202 ml (8 mMol) Wasserstoff auf. Nach Filtration und Entfernung des Äthanol lieferte der Rückstand (876 mg) durch Destillation im Kugelrohr bei ca. 100°/0,03 Torr 851 mg selbsterstarrendes Produkt, Smp. 57–63°.

$C_{15}H_{28}O$ Ber. C 80,29 H 12,58% Gef. C 80,23 H 12,59%

Das Produkt erwies sich nach Smp., Misch-Smp., IR-, NMR.- und Massenspektrum als identisch mit authentischem Cyclopentadecanon («Exalton» *Firmenich & Cie.*). Ebenso war das aus dem Hydrierungsprodukt hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon (93% Ausb. nach erster Kristallisation, Smp. 103–105°; 60% Ausb. nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylchlorid-Hexan, Smp. 106–107°) nach Smp., Misch-Smp., IR.-Spektrum und DC. (Benzol-Essigester 1:1) identisch mit dem auf gleiche Art erhaltenen 2,4-Dinitrophenylhydrazon des authentischen Vergleichsketons.

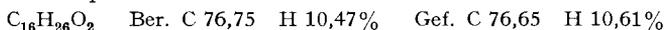
b) *Fragmentierung des rohen Tosylhydrazons von II auf Kieselsäule.* – *Tosylhydrazon von II.* Eine Lösung von 10,03 g (43,5 mMol) Epoxyketon II in 75 ml Äthanol wurde nach Zusatz von 8,28 g (45 mMol) Tosylhydrazin 16 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dabei trat Gelbfärbung neben sehr schwacher N_2 -Entwicklung ein. Die Lösung wurde im Rotationsverdampfer abgedampft, der Rückstand auf Wasser gegossen, in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit NaCl-Lösung neutralgewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (18,6 g) wies im IR.-Spektrum nur eine schwache Bande um 1710 cm^{-1} auf⁷⁾. Beim Aufziehen von 2,40 g dieses Rohproduktes (entsprechend 1,32 g (5,6 mMol) Epoxyketon II) in einem Hexan-Äther-Gemisch auf eine Säule mit der 50-fachen Menge Silicagel trat in der Säule energische N_2 -Entwicklung ein. Ca. 800 ml Hexan-Äther-(9:1) eluierten hierauf insgesamt 782 mg DC.-einheitliches Cyclopentadec-4-in-1-on (IV). Ca. 500 ml Hexan-Äther-(4:1) eluierten 218 mg Mischfraktionen, aus welchen durch nochmalige Chromatographie weitere 69 mg DC.-einheitliches IV erhalten wurden. Kugelrohrdestillation der vereinigten Ketonfraktionen bei ca. 100°/0,005 Torr lieferte 829 mg (67%) vom Smp. 39,5–41°; gef. C 81,70% H 10,92%; DC.-Verhalten, IR.- und NMR.-Spektrum identisch mit den entsprechenden Daten des nach a) gewonnenen Cyclopentadec-4-in-1-ons (IV).

Das darauf im obigen Chromatogramm mit Äther eluierte Produkt (217 mg) ergab durch Kristallisation aus Äthanol 65 mg Kristalle vom Smp. 163–169° (Zers.), die sich nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum als identisch mit dem Tosylhydrazon des α, β -ungesättigten Enons I erwiesen⁸⁾.

7) In einem Voransatz war versucht worden, dieses rohe Tosylhydrazon an Silicagel zu chromatographieren. Dabei wurde erstmals festgestellt, dass sich das Produkt auf der Säule fragmentierend zersetzt. – Die Gewinnung des rohen Tosylhydrazons von II erwies sich überhaupt als kapriziös; bei der Umsetzung von II mit Tosylhydrazin erfolgte in gewissen Ansätzen bereits stärkere N_2 -Entwicklung und die Bildung eines Rohproduktes mit entsprechend intensiverer IR.-Bande um 1710 cm^{-1} . Wahrscheinlich sind Qualitätsdifferenzen im verwendeten Tosylhydrazin bezüglich dieser Phänomene kritisch.

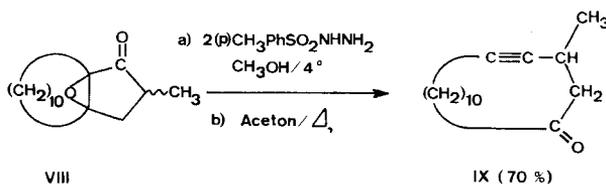
8) Es ist sehr unwahrscheinlich, dass dieses Produkt von einer entsprechenden Verunreinigung im Epoxyketon II herrührte (Ketone I und II sind bei der chromatographischen Isolierung von II scharf trennbar). Eine Rückbildung des α, β -ungesättigten Enons ist z. B. auf dem Wege einer säureinduzierten Rückcyclisation des Alkinons möglich.

Eine Lösung von 1,03 g des Produkts in 20 ml Aceton wurde bei RT mit 1,18 ml Chromsäurelösung (ca. 8 N in ca. 8 N H₂SO₄) bis zur Gelbfärbung versetzt. Nach Zerstörung der überschüssigen Chromsäure mittels einiger Tropfen Methanol nahm man in Äther auf, den man mit NaHCO₃-Lösung und Wasser wusch. Nach Trocknung der ätherischen Lösung mit Na₂SO₄ und Entfernung des Äthers chromatographierte man den Rückstand (0,98 g) an der 60-fachen Menge Kieselgel. Hexan-Äther-(9:1) eluierte 608 mg eines Gemisches der diastereomeren Ketone VIII. Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr bei ca. 110°/0,01 Torr destilliert: zähes, farbloses Öl. UV.: λ_{max} = 308 (1,58). IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ (C=O) bei 1735 (s). Das anderweitig wenig informative NMR.-Spektrum zeigte für die Methylgruppe zwei Dubletts ungefähr gleicher Intensität bei 1,07 und 1,19. (*J* ~ 7 Hz/zusammenfallende Signalteile bei 1,13), dem Vorliegen eines Gemisches der beiden ungleichen Epoxyketone VIII entsprechend.

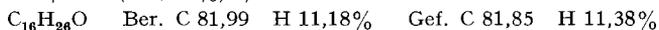


In einem späteren Ansatz wurde eine Chromatogramm-Nachfraktion mit Chromsäure nachoxydiert. Bei der Chromatographie des Oxydationsprodukts wurde in geringer Ausbeute ein kristallisiertes, einheitliches Diastereomer von VIII isoliert: Smp. 59–60° (zweimal kristallisiert aus Methanol). IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ (C=O) = 1738 (s). NMR. δ CH₃, einheitliches Dublett bei 1,04 ppm (*J* = 7 Hz); Gef. C 76,84 H 10,44%.

Fragmentierung VIII → IX: Eine Lösung von 300 mg (1,20 mMol) Epoxyketongemisch VIII



und 495 mg (2,55 mMol) Tosylhydrazin in 15 ml Methanol liess man in einem Schliffkolben mit Hahn 20 Std. bei 4° stehen, verband hierauf bei RT das Gefäss mit einer Gasbürette und mass die entwickelte N₂-Menge: 29 ml (ca. 1,2 mMol). Die Mischung wurde dann auf eisgekühlte Na₂CO₃-Lösung gegossen, mit Äther ausgeschüttelt, die organische Phase mit Eiswasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und abgedampft. Das Roh-Tosylhydrazon des Ketons IX (611 mg, schwache $\tilde{\nu}$ (C=O)-Bande bei 1710 cm⁻¹) kochte man zwecks Spaltung in 60 ml Aceton 50 Std. unter Rückfluss. Hierauf entfernte man das Aceton im Rotationsverdampfer und chromatographierte den Rückstand sofort an Kieselgel. Hexan-Äther-(9:1) eluierte 206 mg, die im Kugelrohr bei 100°/0,008 Torr destilliert wurden: 196 mg (70%) 3-Methyl-cyclopentadec-4-in-1-on (IX). Das Produkt war im DC. (Hexan-Äther-(9:1)) einheitlich, enthielt jedoch nach Gas-Chromatogramm (SE-30, 215°) 1–2% einer Verunreinigung. UV. (Äthanol): λ_{max} 282 (1,70) mit Schulter um 240 (ca. 1,9/ vermutlich Enon VII als Verunreinigung). IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ (C=O) bei 1710 (s). NMR.: zwei Multipletthaufen bei 1,0–1,9 (ca. 20H) sowie 2,1–2,7 (ca. 6H), einheitliches CH₃-Dublett bei 1,20 (*J* = 7 Hz). MS.: *m/e* 234 (*M*⁺, 26%)¹⁰.



Im obigen Chromatogramm eluierte zum Schluss Äther 281 mg, die auf Grund eines DC.-Vergleiches u. a. Acetontosylhydrazon enthielten.

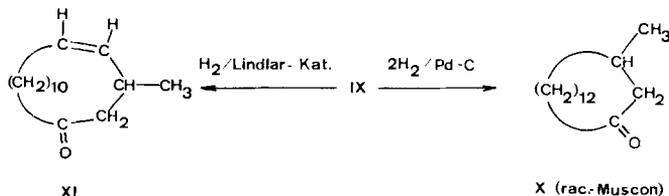
Die Verwendung von zwei Moläquivalenten Tosylhydrazin bei der Umsetzung des Epoxyketons VIII nach obiger Vorschrift führt primär zum Tosylhydrazon des Fragmentierungsprodukts IX. Dies macht die Nachbehandlung mit Aceton zwecks Freisetzung des Ketons IX notwendig. Die Umsetzung von VIII mit *einem* Moläquivalent Tosylhydrazin in *Methylenchlorid-Essigsäure* (1:1) (120 Std. bei –25° → 1 Std. bei –10° (N₂-Entwicklung)) lieferte ein Gemisch von Ausgangsprodukt VIII (ca. 15%) und freiem Fragmentierungsprodukt IX (ca. 45%) nebst ca. 15% von dessen Tosylhydrazon. Dies weist darauf hin, dass die in diesem Fall sterisch behinderte Epoxyketontosylhydrazon-Bildung vergleichbar rasch wie die Fragmentierungsstufe verläuft, wodurch sich Fragmentierungsprodukt in Gegenwart von noch unverbrauchtem Tosylhydrazin bildet.

¹⁰) Die NMR.- und massenspektroskopischen Daten stammen aus einem früheren Ansatz.

Isolierung des Tosylhydrazons von IX: 300 mg Epoxyketon VIII, wie oben mit 495 mg Tosylhydrazin umgesetzt, ergaben 513 mg rohes Tosylhydrazon, das aus Methylenchlorid-Hexan kristallisiert wurde: 333 mg (69%) Kristalle, Smp. 140–142°. Aus der Mutterlauge konnten nach Chromatographie an der 60-fachen Menge Kieselgel und Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan weitere 64 mg (12%) vom Smp. 135–140° isoliert werden (nach DC. noch leicht verunreinigt). Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert: Smp. 140–141,5°. UV. (Äthanol): λ_{\max} 228 (4,06), 273 (2,94). IR. (CHCl_3): $\tilde{\nu}_{\max}$ u. a. bei 1640 (w), 1600 (w) und 1170 (s). NMR.: A/B -System des Phenylkerns bei 7,30 und 7,90 ($J \sim 8$ Hz); ($\Phi\text{-CH}_3$) 2,40 (s).
 $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ Ber. C 68,63 H 8,51 N 6,96 S 7,97%
 Gef. „ 68,50, 68,48 „ 8,37, 8,53 „ 7,30 „ 8,04%

Bei der Chromatographie der Mutterlauge wurden mit Hexan-Äther-(9:1) 16 mg Keton-gemisch eluiert, das nach IR.-Spektrum und analytischem Gas-Chromatogramm (SE-30) das Epoxyketon VIII und das Keton IX im Verhältnis 1:2 enthält.

Reduktion von 3-Methyl-cyclopentadec-4-in-1-on (IX). – 1) Zu *rac*-Muscon (X). 200 mg (0,86



mMol) wurden in 10 ml Äthanol in Gegenwart von 35 mg Pd-Kohle (10-proz.) bei RT hydriert. Nach 11 Min. kam die Hydrierung nach Aufnahme von 40 ml (ca. 2 Moläquiv.) Wasserstoff zum Stillstand. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels destillierte man den Rückstand im Kugelrohr bei 90°/0,01 Torr: 199 mg, $n_D^{26} = 1,4767$. UV. (Äthanol): λ_{\max} 285 (1,54). IR. (CHCl_3): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1710 (s). NMR.: 0,94 ($d/J = 7$ Hz/3H); intensives «Singlett»-Signal bei 1,31 mit Untergrund zwischen 1,1–1,8 (Σ 23H); 2,05–2,65 ($m/4$ H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}$ Ber. C 80,60 H 12,68% Gef. C 80,58 H 12,66%

Das IR.- und NMR.-Spektrum dieses gas-chromatographisch einheitlichen Hydrierungsprodukts waren nicht zu unterscheiden von den entsprechenden Spektren des natürlichen (–)-Muscons (*Firmenich & Cie.*).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 115–118° nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol (Ausb. 68%) λ_{\max} (Äthanol): 363 (4,34), 260 (4,00) nm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. C 63,13 H 8,19 N 13,39% Gef. C 63,00 H 8,28 N 13,38%

Das gut strukturierte IR.-Spektrum dieses racemischen 2,4-Dinitrophenylhydrazons in Chloroformlösung (23 Banden) war mit jenem des 2,4-Dinitrophenylhydrazons von natürlichem (–)-Muscon (Smp. 111–115°, zweimal kristallisiert aus Äthanol) identisch. Ebenso liessen sich die beiden Derivate im DC. (Benzol-Essigester-9:1) nicht unterscheiden.

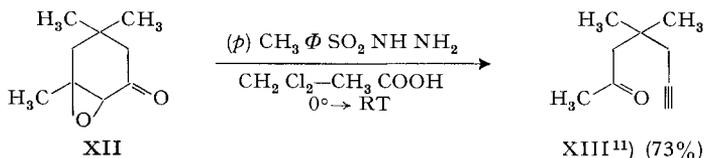
2) Zu 3-Methylcyclopentadec-4-en-1-on (XI): 200 mg (0,86 mMol) IX wurden in ca. 5 ml Äthanol mittels 200 mg Lindlar-Katalysator (mit 40 μl Pyridin vergiftet) bis zur Aufnahme von 1 Mol-äquivalent Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren und Einengen erhielt man durch Destillation im Kugelrohr bei 95°/0,01 Torr 194 mg XI. $n_D^{20} = 1,4882$; IR. (CHCl_3): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1710 (s) mit schwacher Schulter bei 1745 und 1650, $\delta(\text{C}=\text{C})$ 733 (m)/710 (m). NMR.: 1,03 ($d/J = 7$ Hz/3H); 1,15–1,81 ($m/16$ H); 1,81–3,2 (m /ca. 7H); 5,0–5,4 ($m/2$ H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$ Ber. C 81,29 H 11,94% Gef. C 81,35 H 11,93%

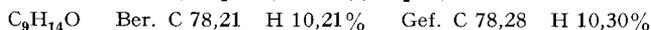
Das Dihydroprodukt XI ist mit DC. auf basischem Alox (Hexan-Äther-(9:1)) vom Alkinon IX trennbar.

C. Einige weitere Fragmentierungsbeispiele. – *Isophoronepoxid (XII)* \rightarrow 4,4-Dimethylhept-6-in-2-on (XIII): 4,95 g (32 mMol) XII [19] in 100 ml Methylenchlorid-Eisessig (1:1) und 6,275 g (33,8 mMol) Tosylhydrazin in 100 ml Methylenchlorid-Eisessig (1:1) wurden bei 0° zusammen-

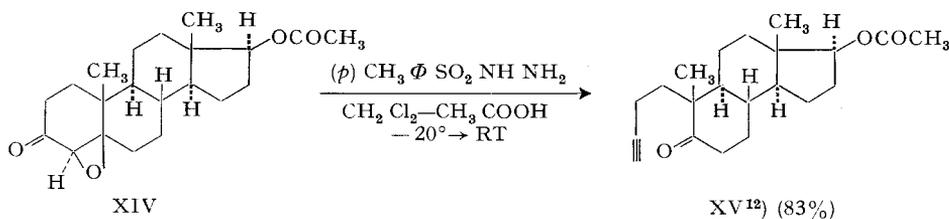
gegeben. Das Gemisch wurde 6 Std. bei 0° und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (Niederschlag bei 0°, der sich bei RT löst), wobei ca. 900 ml (~ 35 mMol) Stickstoff entwickelt wurden. Dann goss man die gelbe Lösung auf Eiswasser, nahm in Äther auf, schüttelte letzteren mit ges.



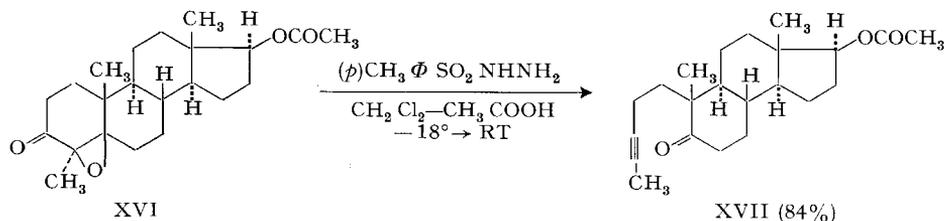
Na₂CO₃-Lösung und anschliessend mit NaCl-Lösung, trocknete mit Na₂SO₄ und entfernte den Äther sorgfältig. 4,78 g des 5,3 g wiegenden Rohprodukts wurden an der 60-fachen Menge Kieselgel chromatographiert. Pentan-Äther-(9:1) eluierte 2,89 g (73%) 4,4-Dimethyl-6-heptin-2-on (XIII) (Reinheit laut anal. Gas-chromatogramm auf Apiezon L bei 170° > 99%). Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr destilliert: Sdp. 60–65°/10 Torr. $n_D^{20} = 1,4402$. $d_4^{20} = 0,877$ (korr. Mittelwert aus 2 Bestimmungen). UV. (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} 283 (1,38)$. IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O}) 1710 (s)$, $\tilde{\nu}(\equiv\text{CH}) 3290 (s)$, $\tilde{\nu}(\text{C}\equiv\text{C}) 2115 (w)$. NMR.: 1,12 (s/2CH₃); 2,02 (t/J = 2,5–3 Hz/≡CH); 2,15 (s/COCH₃); 2,28 (d/J = 2,5–3 Hz/CH₂-C≡); 2,50 (s/CH₂CO).



3-Oxo-4β,5-oxido-17β-acetoxy-androstan (XIV) («4,5-Epoxytestosteronacetat») → 5-Oxo-17β-acetoxy-4,5-seco-androst-3-in (XV): Zu einer auf –20° gekühlten Lösung von 346 mg (1,0 mMol)



XIV [21]¹³ in 4 ml Methylenchlorid-Eisessig (1:1) fügte man 200 mg (1,07 mMol) Tosylhydrazin. Nach 20 Std. Rühren bei –20° wurde die gelbe Lösung auf Raumtemperatur erwärmt, wobei innert 2 Std. ca. 25 ml (ca. 1 Moläquivalent) Stickstoff entwickelt wurden (bestimmt in Gasbürette). Das nun farblose Gemisch wurde in Äther aufgenommen, zweimal mit Wasser, zweimal mit ges. eiskalter NaHCO₃-Lösung und dreimal mit ges. NaCl-Lösung ausgeschüttelt, mit MgSO₄ getrocknet und im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Den öligen Rückstand chromatographierte man an 20 g Kieselgel, Methylenchlorid-Äthylacetat-(20:1) eluierte 318 mg XV, nach Umkristallisation aus Pentan 276 mg (83,5%) vom Smp. 95–96°. $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ (c = 1,0 \text{ in CHCl}_3)$. IR.



¹¹⁾ Diese Verbindung ist auch von Tanabe *et al.* [9] durch Fragmentierung von XII erhalten und beschrieben worden.

¹²⁾ Analoge Fragmentierungen in der Steroidreihe sind von Tanabe *et al.* [9] beschrieben worden. Vgl. auch [13]. Über eine interessante Umwandlung von XV vgl. [22].

¹³⁾ Wir danken den Herren Prof. O. Jeger und Dr. H. Wehrli für die Überlassung einer Probe dieser Substanz.

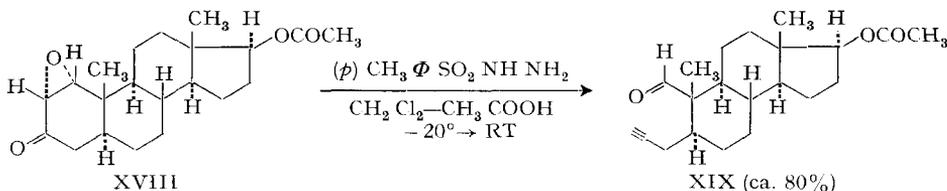
(CHCl₃): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1725 (*vs*) und 1700 (*vs*), $\tilde{\nu}(\text{C}\equiv\text{C})$ 2115 (*w*), $\tilde{\nu}(\equiv\text{CH})$ 3305 (*s*). NMR.: einheitliche Singlettsignale der drei Methylgruppen bei 0,87/1,10/2,06.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,15 H 9,29%

3-Oxo-4 α -methyl-4 β ,5-oxido-17 β -acetoxy-androstan (XVI) \rightarrow 4-Methyl-5-oxo-17 β -acetoxy-4,5-seco-androst-3-in (XVII): Eine Lösung von 720 mg (2,0 mMol) XVI [23]¹³ in 8 ml Methylenchlorid-Eisessig-(1:1) wurde bei -18° mit 400 mg (2,15 mMol) Tosylhydrazin versetzt und 18 Std. bei -18° gerührt. Hierauf erwärmte man auf Raumtemperatur (Entfärbung der gelben Lösung), verdünnte nach 1 Std. das Gemisch mit Äther, schüttelte mit Wasser, NaHCO₃- und NaCl-Lösung aus und trocknete die organische Phase. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand (808 mg) an 40 g Kieselgel chromatographiert. Methylenchlorid-Essigester-(20:1) eluierte 655 mg, die aus Pentan 579 mg (84%) XVII vom Smp. 93–95° (unverändert nach Umkristallisation aus Pentan) ergaben. $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ$ ($c = 1,0$ in CHCl₃). IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1725 (*s*) und 1700 (*s*). NMR.: einheitliche Singlettsignale von drei Methylgruppen bei 0,88/1,09/2,06; triplettes ($\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)-Signal ($J \sim 2$ Hz) bei 1,78.

C₂₂H₃₂O₃ Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,68 H 9,28%

1,2 α -Oxido-3-oxo-17 β -acetoxy-5 α -androstan (XVIII) \rightarrow XIX: Eine Lösung von 684 mg (1,98 mMol) XVIII [24]¹³ in 8 ml Methylenchlorid-Eisessig (1:1) wurde bei -20° mit 400 mg (2,15



mMol) Tosylhydrazin versetzt und 15 Std. bei -20° gerührt. Beim Erwärmen der gelben Lösung auf Raumtemperatur wurden unter Entfärbung ca. 50 ml (ca. 1 Moläquivalent) Stickstoff entwickelt. Das Gemisch wurde in Äther aufgenommen, dreimal mit Wasser, dreimal mit NaHCO₃- und dreimal mit NaCl-Lösung ausgeschüttelt, die ätherische Phase mit MgSO₄ getrocknet und im Rotationsverdampfer abgedampft. Kristallisation aus Äthanol lieferte 365 mg XIX (Smp. 126–127°), durch Kristallisation des Mutterlaugenrückstands aus Äthanol-Wasser wurden weitere 176 mg (Smp. 124–126°) gewonnen. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 100° sublimiert, Smp. 129°. $[\alpha]_D^{25} = -14,6^\circ$ ($c = 1,0$ in CHCl₃). IR. (CHCl₃): $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ 1720 (*vs*), $\tilde{\nu}(\text{C}\equiv\text{C})$ 2115 (*w*), $\tilde{\nu}(\equiv\text{CH})$ 3305 (*s*), $\tilde{\nu}(\text{H}-\text{C}=\text{O})$ 2695 (*w*). NMR.: drei einheitliche Methylsinglette bei 0,80/0,96/2,03, (CHO)-Singlett bei 9,38.

C₂₁H₃₀O₃ Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,28 H 9,09%

Diskussion der Ergebnisse

Die beschriebenen experimentellen Befunde sowie Erfahrungen aus anderen Laboratorien [8] [9] zeigen, dass die α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung mit Tosylhydrazin innerhalb eines breiten Bereichs von Bedingungen ablaufen kann. Bei gewissen Typen von cyclischen α , β -Epoxyketonen dürfte es geradezu schwierig sein, Bedingungen oberhalb Raumtemperatur zu finden, unter welchen die Reaktion *nicht* abläuft¹⁴). Der Gesamtprozess wird durch Anwesenheit von Säuren eindeutig beschleunigt; dementsprechend besteht eine der nach unserer Erfahrung präparativ zuverlässigsten und einfachsten Durchführungen in der Umsetzung der Epoxyketone in einem Gemisch von Methylenchlorid-Eisessig (1:1) mit einem Moläquivalent Tosylhydrazin unterhalb Raumtemperatur; spätestens beim Erwärmen auf Raumtemperatur setzt dabei – d.h. zumindest in den hier beschriebenen Fällen – der

¹⁴) So z. B. bei Steroid-epoxyketonen des Typs XIV. Selbstverständlich gibt es Fälle, wo gerade das Gegenteil der Fall ist; vgl. Diskussion weiter unten.

Fragmentierungsprozess ein, was sich durch Entfärbung der gewöhnlich gelben Lösung und durch Stickstoffentwicklung anzeigt. Andere Autoren [8] [9] haben gezeigt, dass man gewisse α , β -Epoxyketone mit Tosylhydrazin auch ohne Zusatz von Säure in Methanol oder Äthanol umsetzen kann, wobei die Fragmentierung entweder langsam bereits bei Raumtemperatur, oder dann rasch bei anschliessendem Erhitzen einsetzt. Bei einer Interpretation dieser Befunde ist zu beachten, dass die Fragmentierung ein Moläquivalent *p*-Toluolsulfinsäure freisetzt. Instruktiv ist in diesem Zusammenhang auch die folgende, im Falle des Epoxyketons II gemachte Erfahrung: Beim Versuch, das entsprechende rohe Tosylhydrazon nach Umsetzung der Edukte in Methanol bei Raumtemperatur in reiner Form mittels Chromatographie an Silicagel zu erhalten, beobachtete man eine spontane Stickstoffentwicklung in der Silicagelsäule; Elution des Materials aus der Säule lieferte reines Fragmentierungsprodukt IV in präparativ respektabler Ausbeute. Demgegenüber zeigten Versuche mit dem gleichen (nicht rein isolierten) α , β -Epoxy-tosylhydrazon, dass der Fragmentierungsprozess in Methanol bei Gegenwart von überschüssigem Natriummethylat zwar ebenfalls abläuft, jedoch erhöhte Temperatur und eine beträchtliche Zeit erfordert. Der Fragmentierung im basischen Medium kommt kaum präparatives Interesse zu, es sei denn, in Spezialfällen, bei welchen aus strukturellen Gründen die Verwendung von nicht-basischen Reaktionsmedien ausgeschlossen ist.

Voraussetzung für eine präparativ befriedigende Isolierbarkeit der Endprodukte bei leicht fragmentierenden Systemen ist, dass das Zwischenprodukt α , β -Epoxy-tosylhydrazon sich rascher bildet als es sich anschliessend fragmentiert. Andernfalls führt die Umsetzung mit einem Moläquivalent Tosylhydrazin zu Gemischen, weil das Fragmentierungsprodukt als Carbonylverbindung mit dem noch nicht wegereagierten Tosylhydrazin zum entsprechenden Tosylhydrazon reagieren kann. Dies kann dann eintreten, wenn die Carbonylgruppe des Epoxyketon-Edukts sterisch stark behindert ist. Wie das Beispiel in der Musconreihe (vgl. VIII \rightarrow IX) illustriert, empfiehlt es sich in solchen Fällen, das α , β -Epoxyketon mit zwei Moläquivalenten Tosylhydrazin umzusetzen und nachträglich das Tosylhydrazon des Fragmentierungsproduktes durch Erhitzen in Aceton zu spalten.

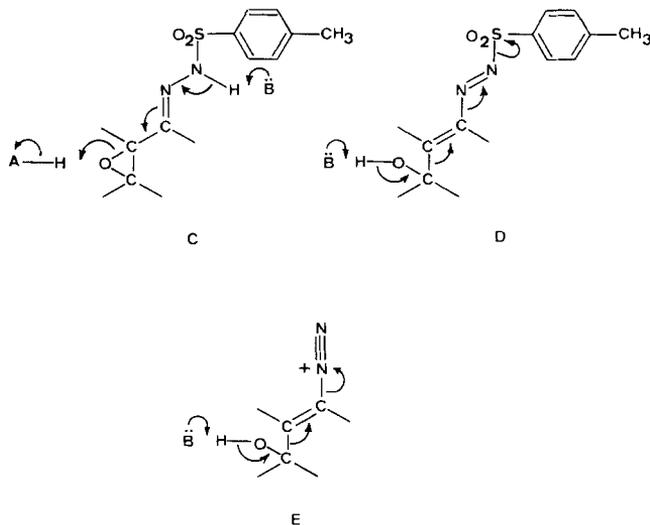
So einfach es auch erscheint – auf Grund der vorliegenden präparativen Erfahrungen – sich über das Grundsätzliche des Mechanismus der α , β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung mit Tosylhydrazin zu äussern, so problematisch ist es, sich bezüglich der strukturellen Details dieses Mechanismus festlegen zu wollen. Die Ungewissheit bezieht sich sowohl auf das Ausmass des Zusammenspiels der einzelnen Bindungsdissoziationen im Alkin-bildenden Fragmentierungsprozess, als auch auf die strukturellen und kinetischen Einzelheiten des Eingriffs von Proton-Donatoren (AH) und Acceptoren (B) in die Bildung und Umwandlung der Zwischenprodukte, Einzelheiten übrigens, die sich vermutlich mit der Natur des angewendeten Reaktionsmediums ändern.

Die einfache Tatsache, dass sich gewisse α , β -Epoxy-tosylhydrazone in saurem Medium selbst unterhalb Raumtemperatur mit so grosser Leichtigkeit fragmentieren,

¹⁵⁾ Diese für die sog. *Bamford-Stevens-Reaktion* [15] [25] postulierten Zwischenprodukte sollten jedoch für die pyrolytische Fragmentierung von α , β -Epoxy-tosylhydrazonen (vgl. [26]) nicht ignoriert werden.

verbietet für diese Reaktionsbedingungen entsprechende α,β -Epoxy-diazoalkane oder die sich daraus formal ableitenden α,β -Epoxy-carbene als Zwischenprodukte anzunehmen¹⁵). Vielmehr ist die Reaktion bezüglich ihrer ersten Phase zu den in der Chemie der Hydrazone wohlbekannten und wichtigen Prozessen zu zählen, wo als

Schema 8



spezifische Folge der linearen Konjugation zwischen den beteiligten Reaktionszentren die Dissoziation einer elektrophilen Abgangsgruppe aus der α -Stellung der Hydrazongruppierung durch die Assistenz des (NH)-Donatorzentrums drastisch erleichtert wird¹⁶). Das Formelbild C im Schema 8 illustriert diesen Vorgang für ein α,β -Epoxy-tosylhydrazone und deutet zugleich – ohne dass wir einen konzertierten Ablauf der gerafft symbolisierten Vorgänge behaupten wollten – die Eingriffsstelle des katalysierenden Protonendonators an. Mit dem hiermit gebildeten Zwischenprodukt D erschliesst sich dem System *potentiell* die Chemie des Vinyl diazonium-Ions E¹⁷). Die Fragmentierung dieses Ions würde in reinster Art dem eingangs erläuterten Prozess B (vgl. Schema 1) entsprechen und in der Freisetzung von molekularem Stickstoff ihr gutes thermodynamisches Motiv besitzen. Die Problematik des Reaktionsmechanismus bezüglich dieser zweiten Phase besteht jedoch in der Ungewissheit über die Frage, ob und wie der im Formelbild D wiederum gerafft symbolisierte Fragmentierungsprozess in Teilvorgänge (z.B. *via* E) zerfällt.

Wir haben keine gezielten Experimente zur Klärung des Fragmentierungsmechanismus angestellt. Solche Versuche sind jedoch von der CIBA-Gruppe¹⁸) durchgeführt

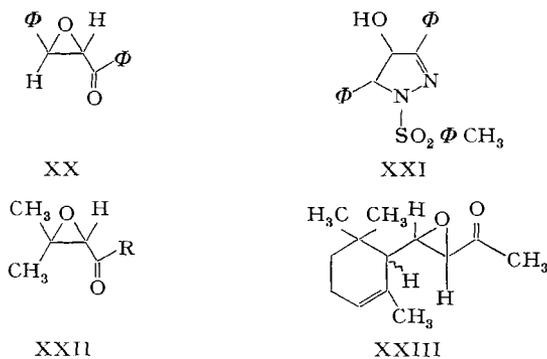
¹⁶) Vgl. z. B. die alte Arbeit von *Chattaway et al.* [27], ferner die klassische Reaktion der Osazonbildung [28], die *Wharton'sche* Methode der Darstellung von Allylalkoholen [29], oder die Untersuchungen von *Caglioti* [30] und *Wieland* [31].

¹⁷) Substituierte Vinyl diazonium-Ionen sind als Hexachlorantimonate kürzlich von *Bott* [32] isoliert worden.

¹⁸) Vortrag von *H. Kaufmann*, Sommerversammlung Schweiz. Chem. Gesellschaft, St. Gallen, 4. 10. 1969; unveröffentlichte Arbeiten von *Kaufmann, Poschet & Kalvoda* [33].

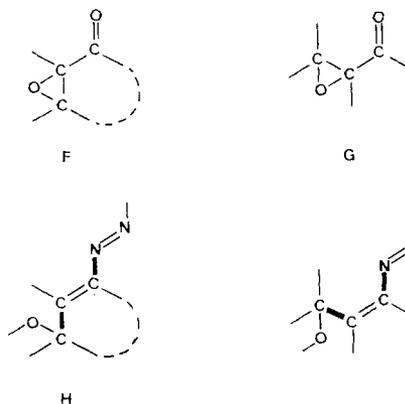
worden, wobei es insbesondere gelang, spektroskopische und kinetische Hinweise für das intermediäre Auftreten der gelbfarbenen Zwischenprodukte des Typs D beizubringen. Über diese Befunde werden die Autoren demnächst selbst berichten.

Es ist wichtig, auf die strukturellen Erfolgsgrenzen der α,β -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung mit Tosylhydrazin hinzuweisen. Lägen diese Grenzen nicht so nahe, so wäre der Reaktionstyp zweifellos früher, d. h. spätestens wohl von *Padwa* [34] aufgefunden worden; dieser Autor stellte fest, dass die Umsetzung des α,β -Epoxyketons XX mit Tosylhydrazin selbst unter den mildesten Bedingungen nicht zum erwarteten Tosylhydrazon führt¹⁹⁾, sondern ein Produkt liefert, welchem er die Konstitution XXI zuschrieb. Ein analoger Reaktionsverlauf ist kürzlich auch für α,β -Epoxyketone des Typs XXII (R = Methyl, t.-Butyl, Cyclopropyl, Phenyl) angegeben worden [35]²⁰⁾.



Orientierende Versuche in unserem Laboratorium [26] [36] und in anderen Laboratorien [8] [9] haben ebenfalls gezeigt, dass von aliphatischen α,β -Epoxyketonen bei der Umsetzung mit Tosylhydrazin nicht *a priori* das Reaktionsbild einer α,β -Epoxy-

Schema 9



¹⁹⁾ Es ist bemerkenswert, dass der Autor diese Versuche in der Absicht anstellte, das Verhalten carbenoider Zentren in α -Stellung zu Epoxidringen zu untersuchen.

²⁰⁾ Auf Grund der Angaben der Autoren [34] [35] lässt sich allerdings die Bildung entsprechender Fragmentierungsprodukte in untergeordneter Menge nicht ausschliessen.

keton \rightarrow Alkinon-Fragmentierung erwartet werden kann. Eine zuverlässige Verallgemeinerung ist indessen kaum möglich; das Verhalten solcher Verbindungen dürfte in jedem Fall durch spezifische Gegebenheiten der Struktur und der Reaktionsbedingungen bedingt sein. So z.B. verläuft die Umsetzung des α,β -Epoxyds von α -Ionon, XXIII, mit Tosylhydrazin je nach den Bedingungen völlig verschieden. Während in Methylenchlorid-Eisessig ein komplexes Gemisch erhalten wird [8], lässt sich bei der Reaktion in Methanol ein Tosylhydrazon gut isolieren [26]; dessen Fragmentierung zu α -Cyclocitral ist – wenn auch präparativ wenig befriedigend – durch Pyrolyse bei 170° möglich [26]. Andererseits sind verschiedene Beispiele von normal fragmentierenden α,β -Epoxyketonen mit nicht-cyclischer Lage der Carbonylgruppe angetroffen worden [8].

Der Gegensatz zwischen der mit schöner Regelmässigkeit eintretenden Fragmentierung der Tosylhydrazone von *endocyclisch-konjugierten* α,β -Epoxyketonen des Typs F (vgl. Schema 9) und dem erraticen Verhalten von α,β -Epoxyketonen mit *nicht-cyclischer* Lage der Carbonylgruppe (vgl. G) bei der Umsetzung mit Tosylhydrazin hängt zweifellos damit zusammen, dass die Tosylhydrazone der ersten Gruppe beim Übergang zum Fragmentierungszwischenprodukt H an der C=C-Doppelbindung *zwangsläufig*²¹⁾ eine *trans*-Anordnung der fragmentierenden Bindungen erzeugen, während bei der zweiten Gruppe eine *cis*-Anordnung dieser Bindungen *möglich* ist. Es darf erwartet werden, dass der Fragmentierungsprozess bei solchen *cis*-Zwischenprodukten wenn überhaupt, dann jedenfalls langsamer abläuft als bei den *trans*-Analoga. Den *cis*-Zwischenprodukten dieses Typs stehen somit nicht nur zusätzliche konfigurations-spezifische Möglichkeiten für andere Reaktionswege, sondern auch mehr Zeit für die Realisierung solcher und anderer Nebenreaktionen zur Verfügung²²⁾.

Die oben erwähnte Bemerkung von der «schönen Regelmässigkeit», mit welcher endocyclisch-konjugierte α,β -Epoxyketone fragmentiert werden sollen, bedarf einer Einschränkung. Die im experimentellen Teil beschriebene Fragmentierung des Steroid-epoxyketons XVIII zeigt zwar, dass grundsätzlich auch Acetylen-aldehyde in guter Ausbeute durch diese Fragmentierung entstehen können; doch verschiedene andere Befunde [8] [9] [36] deuten darauf hin, dass bei der Darstellung von reaktiveren aliphatischen Acetylen-aldehyden nach diesem Verfahren Nebenreaktionen²²⁾ vermehrt ins Gewicht fallen. Hier wie in anderen Fällen, wo die Tosylhydrazon-Version der Fragmentierung nicht zu befriedigen mag bzw. versagt, gelingt es oft, das präparative Ziel mittels der pyrolytischen Version über die Hydrazone der α,β -Epoxyketone mit substituierten N-Amino-aziridinen [12] zu erreichen. Die experimentellen Details dieser Version sollen demnächst mitgeteilt werden.

D. F., J. S. und A. E. danken der *Firmenich & Cie* sowie der *CIBA-GEIGY AG* (vormals *CIBA AG*) für die Unterstützung dieser Arbeit.

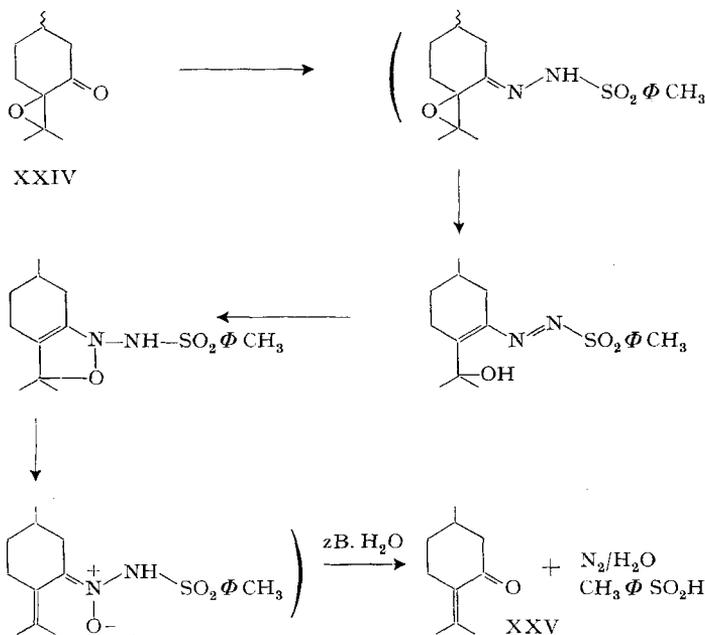
²¹⁾ Selbstverständlich hängt diese Gegebenheit von der Ringgrösse ab.

²²⁾ Als solche Nebenreaktionen kommen z. B. in Betracht: Addition von externen Nucleophilen an die C=C-Doppelbindung des Tosylazosystems [30] [36] [26], Tautomerisierung des Tosylazosystems [8], Elimination zu nicht fragmentierten Acetylderivaten [8] [31], sowie Regeneration des α,β -Epoxyketons. Epoxypulegon (XXIV) ist ein Beispiel jener Fälle, bei welchen die *cis*-Konfiguration des entsprechenden Tosylazosystems konstitutionell zwangsläufig ist, und bei welchen eine normale Fragmentierung aus geometrischen Gründen (Cyclohexin!) nicht erwartet werden kann. Nach Umsetzung von XXIV mit Tosylhydrazin in Methylen-

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 83, 355 (1971); *Angew. Chem. Internat. Ed.* 10, 330 (1971).
- [2] A. Eschenmoser & A. Frey, *Helv.* 35, 1660 (1952); J. English & F. V. Brutcher, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 4279 (1952); S. Searles & M. J. Gortatowski, *ibid.* 75, 3030 (1953); R. B. Clayton, H. B. Henbest & M. Smith, *Chemistry & Ind.* 1953, 1315; *J. chem. Soc.* 1957, 1982; H. E. Zimmermann & J. English, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2285, 2291, 2294 (1954); J. English & A. D. Bliss, *ibid.* 78, 4057 (1956); R. R. Burford, F. R. Hewgill & P. R. Jefferies, *J. chem. Soc.* 1957, 2937. Vgl. die Übersichtsartikel von C. A. Grob, *Experientia* 13, 126 (1957); C. A. Grob & F. W. Schiess, *Angew. Chem.* 79, 1 (1967); *Angew. Chem. Internat. Ed.* 6, 1 (1967).
- [3] G. Stork & H. K. Landesman, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 5129 (1956); P. S. Wharton, *J. org. Chemistry* 26, 4781 (1961); P. S. Wharton & G. A. Hiegel, *ibid.* 30, 3254 (1965); P. S. Wharton, Y. Sumi & R. A. Kretchmer, *ibid.* 30, 234 (1965); E. J. Corey, R. B. Mitra & H. Uda, *J. Amer. chem. Soc.* 85, 362 (1963); 86, 485 (1964); E. J. Corey & E. Hamanaka, *ibid.* 86, 1641 (1964); E. J. Corey & A. G. Hartmann, *ibid.* 87, 5736 (1965).
- [4] J. A. Marshall & G. L. Bundy, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 4291 (1966); *Chem. Commun.* 1967, 854; J. A. Marshall & J. H. Babler, *Tetrahedron Letters* 1970, 3861; J. A. Marshall & J. L. Belletire, *ibid.* 1971, 871.
- [5] A. Eschenmoser, Dorothee Felix & G. Ohloff, *Helv.* 50, 708 (1967).
- [6] G. Ohloff, J. Becker & K. H. Schulte-Elte, *Helv.* 50, 705 (1967).
- [7] G. Wilke, *Angew. Chem.* 69, 397 (1957); 75, 10 (1963).
- [8] J. Schreiber, Dorothee Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland & G. Anner, *Helv.* 50, 2101 (1967).

chlorid-Eisessig wurde Pulegon (XXV) in hoher Ausbeute isoliert [8]. Wir neigen zur Annahme des folgenden Reaktionsmechanismus:



Es scheint uns, dass auch andere Befunde [34] [35] auf entsprechend modifizierte, jedoch analoge Weise zu deuten sind.

- [9] *M. Tanabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn & G. Detre*, *Tetrahedron Letters* 1967, 3739; *M. Tanabe, D. F. Crowe & R. L. Dehn*, *ibid.* 1967, 3943.
- [10] *M. Stoll & Y. Flamant*, *Helv.* 52, 1996 (1969); *K. Sisido, S. Kurozumi & K. Utimoto*, *J. org. Chemistry* 34, 2661 (1969); *M. Hanack & A. Heumann*, *Tetrahedron Letters* 1969, 5117; *Ch. E. Harding & M. Hanack*, *ibid.* 1971, 1253; *Y. Bessière-Chretien, J. P. Monthéard, M. M. El Gaied & J. P. Bras*, *C.r. hebdo. Séances Acad. Sci.* 273, 272 (1971).
- [11] *P. Wieland, H. Kaufmann & A. Eschenmoser*, *Helv.* 50, 2108 (1967).
- [12] *Dorothee Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn & A. Eschenmoser*, *Helv.* 51, 1461 (1968); *R. K. Müller, Dorothee Felix, J. Schreiber & A. Eschenmoser*, *Helv.* 53, 1479 (1970); *U. Horn*, *Diss. ETH Zürich*, 1969; *R. Joos*, *Diss. ETH Zürich*, 1970; *R. K. Müller*, *Diss. ETH Zürich* (noch nicht erschienen).
- [13] *P. Borrevang, J. Hjort, R. T. Rapala & R. Edie*, *Tetrahedron Letters* 1968, 4905.
- [14] *S. J. Cristol & J. K. Harrington*, *J. org. Chemistry* 28, 1413 (1963); *D. M. Lemal & A. J. Fry*, *ibid.* 29, 1673 (1964); *W. Kirmse & K.-H. Pock*, *Chem. Ber.* 98, 4022 (1965); *P. K. Freeman & D. G. Kuper*, *J. org. Chemistry* 30, 1047 (1965); *P. K. Freeman & D. M. Balls*, *ibid.* 32, 2354 (1967).
- [15] *W. R. Bamford & T. S. Stevens*, *J. chem. Soc.* 1952, 4735.
- [16] *J. W. Wheeler, R. H. Chung, Y. N. Vaishnav & C. C. Shroff*, *J. org. Chemistry* 34, 545 (1969); *G. Ohloff & W. Pickenhagen*, *Helv.* 54, 1789 (1971).
- [17] *E. Zbiral, G. Nestler & K. Kisch*, *Tetrahedron* 26, 1427 (1970).
- [18] *K. Biemann, G. Büchi & B. N. Walker*, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 5558 (1957).
- [19] *E. Weitz & A. Scheffer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 54, 2327 (1921); *R. L. Wasson & H. O. House*, *Org. Syntheses Coll. Vol. 4*, 552 (1963).
- [20] *H. Lindlar*, *Helv.* 35, 446 (1952).
- [21] *B. Camerino & B. Patelli*, *Il Farmaco*, *Ed. sci.* 11, 579 (1956).
- [22] *H. Kaufmann & J. Kalvoda*, *Chimia* 25, 248 (1971).
- [23] *H. Wehrli, C. Lehmann, K. Schaffner & O. Jeger*, *Helv.* 47, 1336 (1964).
- [24] *W. M. Hoehn*, *J. org. Chemistry* 23, 929 (1958).
- [25] *W. Kirmse*, «Carbene, Carbenoide und Carbenanalogue», *Verlag Chemie*, Weinheim 1969.
- [26] *R. Joos*, *Diss. ETH Zürich*, 1970.
- [27] *F. D. Chattaway & R. Bennett*, *J. chem. Soc.* 1927, 2850.
- [28] *E. Fischer*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 17, 579 (1884); 20, 821 (1887); *H. Simon, G. Heubach & H. Wacker*, *Chem. Ber.* 100, 3106 (1967) (incl. Literaturzusammenstellung).
- [29] *P. S. Wharton & P. H. Bohlen*, *J. org. Chemistry* 26, 3615 (1961).
- [30] *L. Caglioti, G. Rosini & F. Rossi*, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 3865 (1966); *L. Caglioti, P. Grasselli, F. Morlacchi & G. Rosini*, *Chemistry & Ind.* 1968, 25; *L. Caglioti & G. Rosini*, *ibid.* 1969, 1093.
- [31] *P. Wieland*, *Helv.* 53, 171 (1970).
- [32] *K. Bott*, *Angew. Chem.* 82, 953 (1970).
- [33] *H. Kaufmann, J. Kalvoda & G. Anner*, *Chimia* 24, 23 (1970).
- [34] *A. Padwa*, *J. org. Chemistry* 30, 1274 (1965).
- [35] *D. P. G. Hamon & L. J. Holding*, *Chem. Commun.* 1970, 1330.
- [36] *Regula Müller*, *Diplomarbeit ETH Zürich*, 1967.
-