

93. Chemische Verschiebungen bei ^{17}O -NMR. und Hydratationsgeschwindigkeiten von cyclischen Ketonen mit transannularer Wechselwirkung

von **H. Dahn, H.-P. Schlunke**¹⁾ und **J. Temler**²⁾

Institut de chimie organique, Université de Lausanne

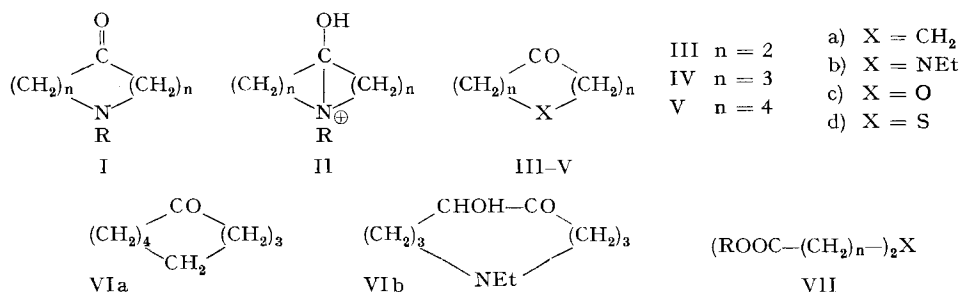
Herrn Professor Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(22. II. 72)

Summary. In 8- and 9-membered cyclic ketones, transannular interactions of an EtN group or an O atom shift considerably the ^{17}O signal of the carbonyl group to higher fields; S appears to have no such effect. The same ketones show markedly diminished speeds of water addition, compared to simple ketones; this reaction was followed by measuring the rate of oxygen exchange between ^{17}O -labelled ketones and (unenriched) water. Transannular interaction inhibits completely in N-ethyl-azacyclodecane-6-one the exchange reaction, including labelling attempts.

Transannulare Wechselwirkungen sind zuerst bei Alkaloiden beobachtet worden [2]; sie wurden eingehend an cyclischen Aminoketonen der Struktur I studiert [3] [4]. *Leonard* [3] zeigte, dass die Wechselwirkung zwischen einem Nucleophil (N, O, S) und der Carbonylgruppe sich u. a. in erhöhter Carbonylfrequenz im IR.-Spektrum, verringerter UV.-Absorptionsintensität und verringerter Basizität des elektronenspendenden Stickstoffatoms äussert; qualitativ konnte das Ausbleiben oder die Verringerung der typischen Carbonylreaktionen konstatiert werden. Unter bestimmten Umständen wird aus der transannularen Wechselwirkung eine transannulare Reaktion, z. B. im Fall der Protonierung, bei der sich eine C–N-Bindung ausbildet (II).

Wir berichten im folgenden über zwei neue Kriterien transannularer Wechselwirkung, nämlich die chemische Verschiebung des Carbonyl-Sauerstoffatoms in der ^{17}O -Kernresonanz und die Hydratationsgeschwindigkeit der Carbonylgruppe, gemessen am Sauerstoffaustausch zwischen ^{17}O -markierten Ketonen und Wasser.



Die Substrate unserer Untersuchung waren im allgemeinen die gleichen, deren sich bereits *Leonard* für seine Untersuchungen bediente: cyclische 6-, 8- und 10-glied-

¹⁾ Gegenwärtige Adresse: *Ciba-Geigy* Photochemie, Fribourg.

²⁾ Aus der Dissertation *J. Temler*, Lausanne 1966. Vorläufige Mitteilung s. [1].

drige Ketone der Strukturen III–V mit NR, O oder S als Ringglied sowie das 9gliedrige cyclische Amino-acyloin VIb. Wir ersetzen lediglich im Aza-cyclooctanon (IIIb) und Aza-cyclodecanon (IVb) die N-Methyl- [3] durch die N-Äthylgruppe. In den Herstellungsmethoden folgten wir im wesentlichen *Leonard* [3]: *Dieckmann*-Kondensation von Dicarbonestern mit Äthylimino-, Äther- oder Thioäther-Struktur (VIII) und anschliessende Hydrolyse und Decarboxylierung, sowie für VIb Acyloinkondensation von VII (mit X = NEt und n = 3).

Für beide Untersuchungsziele mussten die Substrate mit ^{17}O markiert werden, was durch Austausch mit H_2^{17}O bewerkstelligt wird. Da die Methode des O-Austausches an Al_2O_3 [5] wegen grosser Verluste und die Behandlung mit H_2^{17}O in homogenen Lösungsmittelgemischen aus Spargründen fallen gelassen werden mussten, setzten wir die Ketone in Benzol mit markiertem Wasser und einer Spur H_2SO_4 als Katalysator unter Rückfluss um; Wasser ist in Benzol genügend löslich um den Austausch zustande zu bringen. Nach beendeter Reaktion wurde zuerst das (isotop leicht verdünnte) Wasser durch azeotrope Destillation zurückgewonnen, dann das markierte Keton isoliert. Kontrollversuche mit H_2^{18}O , in denen die Markierung nach Abbau mittels bekannter Methoden [6] massenspektrometrisch bestimmt wurde, zeigten nach 24 Std. mindestens 70% Isotopeneinbau; ohne Säurezusatz oder mit Essigsäure als Katalysator erreichte der Austausch in 48 Std. nur ca. 50%. Lediglich das 10-Ring-Keton Vb konnte nach keiner der versuchten Methoden ausreichend markiert werden, so dass auf seine Verwendung verzichtet werden musste.

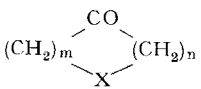
^{17}O -NMR. Wie wir früher festgestellt hatten [7], besteht in der chemischen Verschiebung des Sauerstoffs ein charakteristischer Unterschied zwischen einfach und doppelt gebundenen O-Atomen: die ersteren geben Signale in der Gegend von 0 bis –50 ppm, die letzteren bei –500 bis –600 ppm. Wird durch eine Gruppe mit –M-Effekt die Elektronendichte am einfach gebundenen Sauerstoff verringert, so erscheint das Signal bei niedrigerem Feld; umgekehrt wird das Signal der Carbonylgruppe durch Gruppen mit +M-Effekt nach höherem Feld verschoben. Falls die transannulare Wechselwirkung mit der Änderung der Ladungsverteilung beim mesomeren Effekt vergleichbar ist, wäre eine Verschiebung der Carbonylsignale nach höherem Feld zu erwarten.

Wegen des relativ hohen Molekulargewichts und des dadurch bedingten geringen Sauerstoffgehaltes der Ketone III–VII liessen sich die ^{17}O -NMR.-Signale nicht bei natürlicher ^{17}O -Konzentration (ca. 0,04%) messen, sondern verlangten die Anwendung von ^{17}O -markierten Substraten. Wir schätzen, dass die verwendeten Ketone nach Austausch (siehe oben) mit ca. 2proz. H_2^{17}O (= 50fache Anreicherung) zu ca. 1,5% mit ^{17}O markiert waren.

Die chemische Verschiebung sämtlicher Ketone wurde in möglichst konzentrierter Dioxanlösung gemessen (s. Tab. 1). Eine zweite Messreihe in Dioxan/ H_2O 8:1 wurde aus den Anfangswerten der kinetischen Austauschversuche erhalten: die gefundenen Änderungen, die die chemischen Verschiebungen durch den Übergang zum wässrigen Lösungssystem erleiden, sind ebenfalls in Tab. 1 angeführt.

Normale Ketone zeigen chemische Verschiebungen von ca. –550 bis –570 ppm, z. B. Aceton –572 [7]. Die carbocyclischen Ketone IIIa, IVa, Va und VIa stimmen hiermit überein. Die Einführung eines Heteroatoms in den 6-Ring bewirkt ebenfalls keine Änderung, wie die Werte von IIIb, IIIc und IIId zeigen. Dagegen liefert im

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen der ^{17}O -NMR.-Signale von cyclischen Ketonen in Dioxan (in ppm, gegen $\text{H}_2\text{O} = 0$; Lösungsmittel Dioxan; $t = 28 \pm 2^\circ$), sowie Änderung beim Übergang zu Dioxan|Wasser 8:1 (Werte in Klammern)

	X = CH ₂ (a)	NEt (b)	O (c)	S (d)
m + n = 4 (III)	564; 561 ^{a)}	561 (+7)	568 (+18)	569 ^{a)}
m + n = 6 (IV)	576 (+21)	516 (+59)	544 (+3)	560 (+30)
m + n = 7 (VI)	574 (+13)	[471 (+27)] ^{b)}		
m + n = 8 (V)	560 (+10)			

^{a)} Messungen von Dr. H. Kellerhals, Zürich-Fällanden.
^{b)} Substrat: Hydroxyketon VIb.

8-Ring das Stickstoffatom (IV b) eine sehr kräftige Verschiebung nach höherem Feld; diese entspricht einer Erniedrigung des Doppelbindungscharakters der Carbonylgruppe, wie es von der Wechselwirkung mit einem Nucleophil zu erwarten ist. Das O-Atom von IV c erweist sich ebenfalls als wirksam, wenn auch in viel geringerer Masse als N-Äthyl. Leonard [4] hatte bei den IR.-Spektren transannulare Unwirksamkeit des Sauerstoffs konstatiert. Auffallenderweise ergab das S-Atom in IV d keinen transannularen Effekt, im Gegensatz zu den UV.-spektroskopischen Befunden Leonards [4]. Im 9-Ring-Keton VI b ist der Effekt ganz besonders stark, entsprechend der günstigeren Geometrie; die α -ständige Hydroxygruppe kann zu diesem Effekt nur geringfügig beitragen, wie von anderen Fällen bekannt ist [7]; die Wirkung einer Wasserstoffbrücke wäre im Prinzip denkbar [8], kann aber im vorliegenden Fall ausgeschlossen werden (siehe unten). Leider konnte die chemische Verschiebung des 10-Ring-Ketons V b mangels ^{17}O -Einbau nicht gemessen werden.

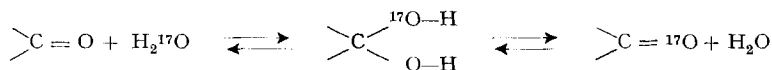
Bei Zugabe von Wasser werden die Signale allgemein nach höherem Feld verschoben. Man darf annehmen, dass es sich hier um einen Effekt von Wasserstoffbrücken zum Carbonylsauerstoff handelt, wie dies auch von Diehl & Christ [8] festgestellt worden war. Während dieser Effekt bei Ketonen ohne transannulare Wechselwirkung in der Grössenordnung von +10 bis +20 ppm bleibt, erhöht er sich bei IV b, IV d und VI b erheblich; vermutlich wird durch die Wasserstoffbrücke das Carbonylkohlenstoffatom elektrophiler und dadurch die transannulare Wechselwirkung mit dem Nucleophil verstärkt³⁾. Da auch das Hydroxyketon VI b den gleichen H_2O -Effekt zeigt, kann man schliessen, dass bei Abwesenheit von Wasser keine (intramolekulare) H-Brücke vorliegt.

Der Befund, dass die chemische Verschiebung von Carbonylsauerstoff auf die Wirkung transannularer Nucleophile stark anspricht, ist für den Charakter dieser Wechselwirkungen von Interesse. Wie erwähnt, werden die chemischen Verschiebungen von ^{17}O auffallend wenig von induktiv wirkenden Nachbargruppen beeinflusst [7]; eine Ausnahme machen lediglich diejenigen Fälle, in denen solche Gruppen durch konjugierte Doppelbindungen hindurch wirken, d. h. bei Überlappung der Orbitale. Dies ist beim transannularen Effekt infolge stark verringerter Distanz zwischen

³⁾ Warum dieser Effekt bei IV c ausbleibt, können wir nicht erklären.

Nucleophil und Elektrophil zweifellos der Fall. Die gefundenen Werte passen auf Carbonylgruppen und nicht auf einfach gebundenen Sauerstoff; d. h. unter den gewählten pH-Bedingungen liegt transannuläre *Wechselwirkung* und nicht das Produkt einer transannularen *Reaktion* (im Sinne von II) vor, wie dies auch von *Leonard* [3] festgestellt worden war.

Hydratation der Carbonylgruppe. Die Hydratation ist die einfachste nucleophile Additionsreaktion der Carbonylgruppe [9]. Mit wenigen Ausnahmen (Acetaldehyd, Chloraceton usw.) liegt das Gleichgewicht so sehr zu Gunsten der Carbonylform, dass das Hydrat selbst spektroskopisch nicht nachweisbar ist. In diesen Fällen dient der Isotopenaustausch zum Nachweis der Hydratisierung:



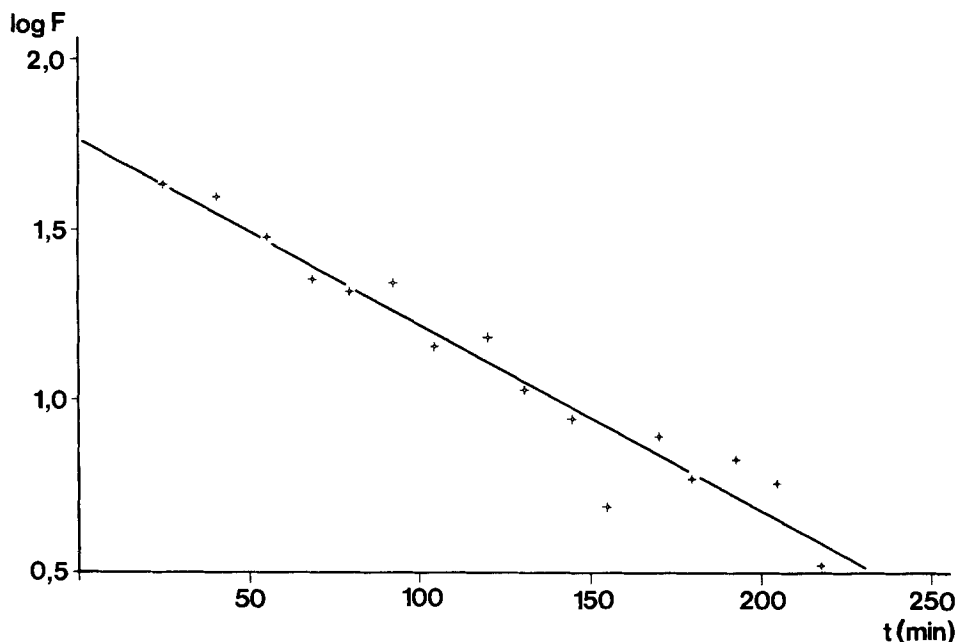
Da die Wasseraddition die langsame Reaktionsstufe darstellt, gibt die Messung der O-Austauschgeschwindigkeit in diesen Fällen die Hydratationsgeschwindigkeit wieder. Austauschversuche zwischen H_2^{18}O und Aceton wurden zuerst von *Cohn & Urey* [10] sowie *Herbert & Lauder* [11] beschrieben. Die Verwendung von ^{18}O hat den experimentellen Nachteil, dass jede einzelne Probe aufgearbeitet und massenspektrometrisch untersucht werden muss. Bei ^{17}O -NMR liegen die Signale der beiden Gleichgewichtspartner >C=O und >C(OH)_2 sehr weit voneinander entfernt: die Carbonylgruppe bei -500 bis -600 ppm, das Hydrat bei 0 bis -100 ppm, häufig vom Signal des Wassers überdeckt⁴⁾.

Man kann den fortschreitenden ^{17}O -Austausch durch Abnahme bzw. Zunahme des Carbonylsignals (je nachdem, ob der Tracer sich ursprünglich im Keton oder im Wasser befindet) sichtbar machen [1] [13]. In Fällen von sehr raschem ^{17}O -Austausch liess sich die Geschwindigkeit aus der Verbreiterung der ^{17}O -Signale ermitteln [14].

Bei cyclischen Ketonen ist die Hydratisierung gering und der Austausch langsam, so dass nur die Methode der Intensitätsänderung der Signale in Betracht kommt. Aus Spargründen verwendet man ^{17}O -markiertes Keton und unmarkiertes Wasser und verfolgt die Abnahme des Carbonylsignals. Die Messung ist mit beträchtlichen Fehlern behaftet, da man bei ^{17}O -NMR. zur Verbesserung der Empfindlichkeit die 1. Ableitung des Signals misst und zur Intensitätsbestimmung doppelt integrieren müsste. Wir haben statt dessen eine einfache Integration vorgenommen (durch planimetrische Bestimmung der Fläche unter dem Signal), die nur die Amplitude des Absorptionssignals liefert; dieses Verfahren beruht auf der Annahme, dass sich die Linienbreite während der kinetischen Messung nicht ändert. Vorversuche mit Aceton- ^{17}O zeigten, dass die Methode zulässig ist; sie lieferte Konzentration/Zeit-Kurven, die über ca. 2 Halbwertszeiten linear nach der 1. Ordnung verliefen (siehe Figur). Dennoch sind die hieraus gewonnenen Geschwindigkeitskonstanten lediglich als halbquantitative Angaben zu werten, die nur zu Vergleichen innerhalb der Reihe taugen.

Erste Anhaltspunkte über die Hydratisierung erhielten wir bereits bei den Vorversuchen zur Markierung der Ketone, die mit H_2^{18}O durchgeführt wurden (siehe

4) Durch Zusatz von Dy^{+++} -Ionen, die das Wassersignal durch raschen Komplexbildungsaustausch verschieben, gelang es *Samuel et al.* [12] bei geeigneter Gleichgewichtslage das Signal der Hydratform neben demjenigen der Carbonylform sichtbar zu machen.



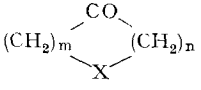
Abnahme des NMR.-Signals ($F = \text{Fläche}$, planimetrisch bestimmt) von $\text{Me}-\text{C}^{17}\text{O}-\text{Me}$ in H_2O (Essigsäure/Acetat-Puffer, pH ca. 5; $t = 28 \pm 2^\circ$)

oben); wie erwähnt, war es nicht gelungen, das 10-Ring-N-Keton Vb durch Austausch zu markieren. Die Hydratisierung ist, wie andere nucleophile Additionen an die Carbonylgruppe, säuren- und basenkatalysiert. Um Nebenreaktionen hintanzuhalten, kam für uns nur Säurekatalyse in Betracht. Wir führten die kinetischen Austauschversuche der ^{17}O -markierten Ketone bei der im NMR.-Spektrometer herrschenden Temperatur von $28 \pm 2^\circ$ in Dioxan/ H_2O 8:1 mit Essigsäure/Acetat-Puffer, meist bei $\text{pH} = 5$ durch. Während die Ketone IIIa–d, IVa und VIa mit messbarer Geschwindigkeit reagierten, verlief der Austausch bei den anderen untersuchten Substraten zu langsam; bei diesen ergab $4,82 \cdot 10^{-3} \text{ N HClO}_4$ als Katalysator messbare Geschwindigkeiten. Zu Vergleichszwecken wurde Aceton unter gleichen Versuchsbedingungen (Acetatpuffer, $\text{pH} = 5$) gemessen; der dabei gefundene Wert von $k_{\text{obs.}} = 5,3 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1}$ wurde den relativen Geschwindigkeitsangaben zugrunde gelegt (s. Tab. 2).

Aus den in Tab. 2 zusammengefassten relativen Hydratationsgeschwindigkeiten lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

1. Die Cycloalkanone zeigen die Reaktionsgeschwindigkeitsfolge: Cyclohexanon > Cyclooctanon > Cyclononanon > Cyclodecanon. Ähnliche Reihen waren früher für andere Cycloalkanon-Reaktionen [15] gefunden worden, z. B. von *Prelog & Kobelt* [16] für die Gleichgewichtskonstanten der Cyanhydrinbildung, sowie von *Brown & Ichikawa* [17] für die Reduktionsgeschwindigkeit der Cyclanone mit NaBH_4 ; es handelt sich um den bekannten Einfluss sterischer Faktoren, welche die Hybridisierung des Carbonylkohlenstoffatoms von sp^2 nach sp^3 verschieben (I-strain). Auch die

Tabelle 2. *Relative Austauschgeschwindigkeiten von cyclischen Ketonen, bezogen auf Aceton = 1; Dioxan/Wasser 8:1, t = 28 ± 2°*

	X = CH ₂ (a)	NEt (b)	O (c)	S (d)
m + n = 4 (III)	5,9 ^{a)}	19 ^{a)}	14 ^{a)}	20 ^{a)}
m + n = 6 (IV)	0,081 ^{a)}	0,00028 ^{a)}	0,055 ^{b)}	0,081 ^{b)}
m + n = 7 (VI)	0,065 ^{a)} ^{b)}	0,00015 ^{c)}		
m + n = 8 (V)	0,019 ^{b)}			

^{a)} Messung in Acetatpuffer bei pH = 5.

^{b)} Messung mit $4,82 \cdot 10^{-8} \text{N HClO}_4$; Anschluss mittels Messungen an Cyclononanon (VIa).

^{c)} Hydroxyketon IVb; auf Grund eines Geschwindigkeitsvergleiches zwischen IVb und VIb in Dioxan/Wasser ohne Katalysatorzusatz geschätzt.

Größenordnung des Verhältnisses von 6-, 8- und 10-Ring in den verschiedenen Reaktionen ist vergleichbar.

2. In der Reihe der Sechsringe IIIa–d ist der Einfluss der Heteroatome wie zu erwarten sehr gering⁵⁾.

3. Bei den Achtringen bewirkt das N-Atom eine starke Verlangsamung des Austausches. Der Faktor ca. 300 in den relativen Geschwindigkeiten beruht indessen nicht auf einem direkten Geschwindigkeitsvergleich, sondern wurde indirekt bestimmt und dürfte nur als halbquantitativer Vergleich betrachtet werden: in Acetatpuffer erhielt man mit Cyclooctanon gut messbare Geschwindigkeiten, wogegen die drei 8-Ring-Heterocyclen IVb–d unter diesen Bedingungen auch nach mehreren Tagen keinen merkbareren Austausch zeigten. In verd. HClO₄ dagegen reagierten die Heterocyclen in messbarer Weise, wogegen der Austausch von IVa zu rasch verlief⁶⁾. Der Vergleich erfolgte auf indirektem Wege über Cyclononanon (VIa), das in beiden Systemen gemessen werden konnte (s. exper. Teil).

Alle drei Heterocyclen IVb–d zeigen bei der Hydratisierung transannulare Effekte, die bei Stickstoff sehr stark, bei Sauerstoff und Schwefel zunehmend schwächer ausgeprägt sind (N > S > O).

4. Das neungliedrige Aza-hydroxyketon VIb tauscht, wie ein spezieller Vergleich mit IVb ohne Katalysatorzusatz⁷⁾ zeigte, noch langsamer aus als Aza-cyclooctanon IVb. Beim Aza-10-Ring Vb war die transannulare Wechselwirkung so stark, dass unter keinen Umständen ein Austausch zuwege gebracht werden konnte und kinetische Austauschversuche nicht möglich waren.

5. Die erwähnten transannularen Effekte waren in Acetatpuffer besonders ausgeprägt; bei pH 5 liegen die Aminoketone zweifellos noch nicht als bicyclische Kationen vom Typus II vor. Die beobachtete starke Erschwerung der Hydratisierung ist also nicht auf eine transannulare Reaktion, sondern lediglich auf transannulare

⁵⁾ Möglicherweise spielen Hydratationseffekte eine Rolle.

⁶⁾ Dies könnte jedoch auch teilweise auf zu schwache Ausgangsmarkierung zurückzuführen sein.

⁷⁾ Möglicherweise spielt hier bereits eine Basenkatalyse hinein.

Wechselwirkungen [3] zurückzuführen. Dies wird dadurch bestätigt, dass der Austausch durch Säurekatalyse beschleunigt wird, was bedeutet, dass auch in ziemlich stark saurer Lösung ein genügend grosser Teil der Substrate in monocyclischer Ketoform vorliegt. Die bicyclischen Kationen, die zum Austausch ungeeignet sind, bilden sich erst bei niedrigerem pH in merklicher Konzentration [3].

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds* für die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. P. Diehl, Basel, für grosszügige Hilfe bei den ^{17}O -NMR-Messungen. Für einige ergänzende Messungen danken wir Herrn Dr. H. Kellerhals, *Spektrospin AG*, Fällanden-Zürich, ferner Herrn Dr. P. Sundt, *Firmenich S.A.*, Genève, für die Überlassung von Chemikalien und Herrn Dr. W. Padowetz, *Ciba-Geigy AG*, Basel, für Molekulargewichtsbestimmungen.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind korrigiert. Die UV.-Spektren wurden mit einem Spektrophotometer *Zeiss R.P.Q.20 A.V.* gemessen, die IR.-Spektren mit *Beckman IR5*, Protonenresonanz mit *Varian A-60 A* (chemische Verschiebungen in δ gegen TMS als internen Standard). Potentiometrische Titrationen: *Metrohm E 332*. Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. K. Eder im Mikrolabor der Ecole de Chimie, Université de Genève ausgeführt, die Mol.-Gew.-Bestimmungen von Herrn Dr. W. Padowetz, *Ciba-Geigy AG*, Basel, durch Dampfdruckmessung.

Substrate. Nach bekannten Methoden wurden hergestellt: N-Äthyl-piperidon-4 (IIIb) [18] (IR. (CHCl_3): 1708 cm^{-1} ; NMR.: 1,1 ppm (*t*, 3H) und 2,1–1,9 ppm (*m*, 10H)); Tetrahydropyranon-4 (IIIc) [19]; Tetrahydrothiopyranon-4 (III d) [20]; 1-Oxacyclooctanon-5 (IVc) [4]; 1-Thiacyclooctanon-5 (IVd) [4]; N-Äthyl-1-azacyclononanol-5-on-6 (VIb) [21] (IR. (CHCl_3): 1689, 1740 cm^{-1}).

1,9-Dioxa-cyclohexadecan-dion-5,13 wurde als dimeres Nebenprodukt bei der Herstellung von IVc nach [4] gefunden; es wurde aus dem Rückstand der Destillation von IVc durch Chromatographie einer ätherischen Lösung an Al_2O_3 gewonnen. Smp. 61–62° (aus Petroläther). IR. (CHCl_3): 1710 cm^{-1} (CO), 1120 cm^{-1} (COC); NMR. (CCl_4): 1,80 ppm (*q*), 2,49 ppm (*t*, COCH_2), 3,35 ppm (*t*, OCH_2) von Intensität 1:1:1. Zur Analyse wurde bei 10^{-2} Torr über Paraffin getrocknet.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_4$ Ber. C 65,60 H 9,44% Mol.-Gew. 256,3 Gef. C 65,80 H 9,41% Mol.-Gew. 243

N-Äthyl-1-azacyclooctanon-5 (IVb). In einer Apparatur zur Kondensation unter Verdünnung wurden 560 ml Xylol unter trockenem N_2 durch azeotropes Abdestillieren von 35 ml getrocknet und bei 60° mit 23 ml reinem *t*-Butanol und darauf mit 3,1 g Kalium (0,08 At.-g) versetzt. Man rührte über Nacht bei 70°, dann wurde das überschüssige *t*-Butanol durch azeotrope Destillation mit Xylol unterhalb 135° entfernt. Die Mischung wurde unter Rückfluss gekocht und unter Rühren in 46 h mit 10,0 g γ,γ' -Äthylimino-bis-buttersäureäthylester (0,036 Mol) (VII, X = EtN, n = 3) [21] versetzt; der entstandene Alkohol wurde von Zeit zu Zeit azeotrop abdestilliert. Nach beendeter Reaktion wurde auf 0° gekühlt und langsam mit einer Mischung von 6 ml Eisessig und 10 ml Xylol, dann mit 33 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase dreimal mit je 20 ml 6N HCl extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen mit dem gleichen Volumen konz. HCl über Nacht unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde mit K_2CO_3 gesättigt und 5mal mit je 20 ml Äther extrahiert; die Ätherextrakte wurden getrocknet und destilliert: 2,85 g IVb vom Sdp. 52°/0,2 Torr. IR. (CHCl_3): 1665 cm^{-1} (CO). NMR. (CDCl_3): 0,95 ppm (*t*, 3H); 1,6–3,2 ppm (*m*, 14H). UV. (Cyclohexan): 223 nm ($\epsilon = 5100$).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$ (155,2) Ber. C 69,60 H 11,04 N 9,03% Gef. C 69,48 H 11,20 N 9,04%

pK_a : 8,75 (H_2O); 9,08 (Dioxan/ H_2O 6:4). Pikrat: Aus IVb und Pikrinsäure in Alkohol. Smp. 186° (Zers.). IR. (KBr): 3162 cm^{-1} (OH); keine Carbonylabsorption.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$ Ber. C 46,87 H 5,21 N 14,58% Mol.-Gew. 384,3
Gef. „ 47,00 „ 5,31 „ 14,69% „ 384

N-Äthyl-1-azacyclodekanon-6 (Vb). Analog der Herstellung von IVb wurden 11,0 g (0,037 Mol) δ,δ' -Äthylimino-bis-valeriansäureäthylester [21] mit *K-t*-butylat (aus 3,2 g Kalium und 16 g *t*-Butanol) in 600 ml trockenem Xylol unter N_2 kondensiert. Nach Extraktion mit 6N HCl wurde unter Rückfluss hydrolysiert, dann Vb aus alkalisch gestelltem Milieu mit Äther extrahiert. Nach

Destillation wurden 1,8 g Vb (20% d. Th.) vom Sdp. 60°/0,2 Torr. erhalten. IR. (CHCl₃): 1690, 1670 cm⁻¹ (C=O); UV. (Cyclohexan): 219 nm ($\epsilon = 5420$); NMR. (CDCl₃): 0,87 ppm (*t*, 3H), 1,15–2,43 ppm (*m* + *q*, 18H).

C₁₁H₂₁NO Ber. C 72,11 H 11,55 N 7,64 Mol-Gew. 183,2
Gef. „ 72,28 „ 11,70 „ 7,86 „ 178

pK_a: 10,00 (H₂O); 10,15 (Dioxan/H₂O 6:4).

Das Pikrat wurde in Alkohol hergestellt; Smp. 175° (Zers.). IR. (KBr): 3310 cm⁻¹ (OH), keine Carbonylbande.

C₁₇H₂₄N₄O₈ (412,4) Ber. C 49,50 H 5,86 N 13,58% Gef. C 49,66 H 5,81 N 13,60%

Markierung. 10 mMol Keton wurden in 60 ml abs. Benzol mit 2 ml H₂¹⁷O (Anfangsgehalt 2,34 At.-% ¹⁷O; Yeda Ltd., Rehovoth, Israel) und 100 mg konz. H₂SO₄ (in einigen Versuchen durch 60 mg Essigsäure ersetzt) 24–48 h unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde durch Zugabe eines geringen Überschusses von BaCO₃ neutralisiert und das Wasser azotrop mit einer *Dean-Stark*-Apparatur abdestilliert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit abs. Benzol gewaschen, dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum destilliert und das zurückgewonnene Keton (Ausbeute 50–90%) durch Destillation oder Umkristallisieren gereinigt. Das zurückgewonnene H₂¹⁷O war im Isotopengehalt leicht verringert und wurde für neue Versuche eingesetzt.

In Vorversuchen wurde die Methode mit H₂¹⁸O (Tracergehalt 2,0%) ausprobiert; die markierten Ketone wurden nach [6] massenspektrometrisch auf ¹⁸O-Gehalt untersucht; s. Tab. 3.

Tabelle 3. *Markierungsversuche cyclischer Ketone mit 2,0 Proz. H₂¹⁸O in Benzol*

Substrat	mMol	ml H ₂ ¹⁸ O	H ₂ SO ₄ mMol	Dauer (h)	¹⁸ O-Gehalt At.-%	Markie- rung %
IIIb	4,0	1,0	0	72	1,40	70
IIIc	10,9	2,0	1,7 ^{a)}	47	1,06	53
IIId	3,3	1,0 ^{b)}	0,19	26	0,38	70
IVa	4,0	1,0	0,38	24	1,54	77
IVb	3,0	1,0	0	72	1,27	64
IVb	3,0	1,0	0	120	1,50	75
Va	3,0	1,0	0,30	24	1,18	59
Vb	2,0	1,0	0	330	0,02	0
Vb	1,0	1,0	0,15	48	0,17	9
VIa	4,0	1,0	0,32	24	1,62	81
VIb	2,5	1,0	0	48	1,04	52

a) CH₃COOH an Stelle von H₂SO₄.

b) Tracergehalt 0,55 At.-%.

¹⁷O-NMR.-Messungen: Die ¹⁷O-NMR.-Spektren wurden mit einer bereits früher beschriebenen [7] Apparatur aufgenommen, bestehend aus einem *Varian* Spektrometer V-4300 (¹⁷O-Frequenz 7,65 MHz), vervollständigt durch einen Lock-in-Detektor der Modulationsfrequenz 40 Hz.

Einzelne chemische Verschiebungen wurden mit einem Spektrometer *Spektrospin* HX-90, ausgerüstet mit *Fourier*-Transform-Einheit für ¹⁷O, gemessen; Pulsrepetitionszeit 0,1 s.

Kinetische Austauschmessungen. 1,8–2,5 mMol des markierten Ketones wurden in 4,0 ml abs. Dioxan gelöst und die Aufnahmebedingungen optimiert. Als Kriterium dafür diente das Verhältnis Signal-Rauschen, das mindestens 10 betragen sollte. Während dieser Zeit (2–3 h) wurde die Apparatetemperatur von 28 ± 2° erreicht. Zur Zeit *t* = 0 wurden 0,50 ml vorgewärmte, wässrige Säure- oder Pufferlösung zugesetzt und die Abnahme der Signalfäche in Abhängigkeit der Zeit verfolgt. Im allgemeinen blieb dabei das Signal/Rausch-Verhältnis erhalten. Die betreffenden Signale wurden so rasch wie möglich registriert, um möglichst viele Punkte während der ersten

Halbwertszeiten erfassen zu können. Die Flächenbestimmung erfolgte planimetrisch mit einem Kompensations-Polarplanimeter. Mehrfache Ausmessung des gleichen Signals zeigte, dass der Messfehler, der bei der Flächenbestimmung auftritt, kleiner als 1% ist. Der totale Fehler ist durch das Verhältnis Signal/Rauschen gegeben, d. h. er nimmt mit fortschreitender Reaktion zu. Zur Bestimmung der Geschwindigkeitskonstanten wurde der Logarithmus der Fläche gegen die Zeit aufgetragen und die zugehörige Regressionsgerade berechnet. Die Messpunkte lagen bis zu mindestens 2 Halbwertszeiten im Rahmen der Messgenauigkeit auf der Geraden einer Kinetik 1. Ordnung. Sehr langsame Reaktionen (vgl. Tab. 1) wurden nur über ca. eine Halbwertszeit verfolgt.

Lösungen: «A»: Je 80 mMol Eisessig puriss. und Na-acetat in 400 ml H₂O; pH ca. 5. – «B»: 1,0 mMol Eisessig und 10,0 mMol Na-acetat in 50,0 ml H₂O; pH ca. 6. – «C»: 20 mMol Eisessig und 2 mMol Na-acetat in 100,0 ml H₂O; pH ca. 4. – «M» (*McIlvain*-Puffer): 15,9 ml 0,1 M wässrige Citronensäurelösung mit 4,1 ml 0,2 M Na₂HPO₄ gemischt; pH = 2,8. – HClO₄-Lösungen in H₂O: 2 M, 0,11 M und 4,82 · 10⁻³ M.

Tabelle 4. *Austauschkinetik von ¹⁷O-markierten Ketonen mit H₂O in Dioxan|Wasser 8:1 bei 28 ± 2°*

Substrat	mMol	Puffer bzw. HClO ₄	10 ⁴ · k ₁ (min ⁻¹)
Aceton	2,48	A	5,3
	2,54	A	4,6
III a	2,50	A	31
	2,49	B	3,3
	2,72	C	25
III b	2,43	A	100
	1,00	A	115
III c	2,14	A	110
III d	1,89	A	74
IV a	2,46	A	0,43
	2,01	M	1,6
	1,85	2 N	(> 500)
	1,85	4,82 · 10 ⁻³ N	(> 500)
IV b	2,51	A	nach 59 h kein merkbarer Austausch
	2,07	–	0,35
	2,01	4,82 · 10 ⁻³ N	4,7
IV c	1,99	A	nach 120 h kein merkbarer Austausch
	1,73	4,82 · 10 ⁻³ N	93
IV d	2,48	A	nach 130 h kein merkbarer Austausch
	2,46	4,82 · 10 ⁻³ N	140
V a	2,31	A	nach 160 h kein merkbarer Austausch
	2,06	4,82 · 10 ⁻³ N	33
VI a	2,43	A	0,35
	2,19	0,11 N	(> 500)
	2,15	4,82 · 10 ⁻³ N	110
VI b	2,54	A	nach 57 h kein merkbarer Austausch
	2,29	–	0,20
	0,65	4,82 · 10 ⁻³ N	nicht messbar: zu wenig ¹⁷ O

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *H.-P. Schlunke*, *Chimia* 20, 443 (1966).
 [2] *J. Gadamer*, *Arch. Pharmaz.* 258, 148 (1920); *W. O. Kermack & R. Robinson*, *J. chem. Soc.* 121, 427 (1922); *R. Huisgen, H. Wieland & H. Eder*, *Liebigs Ann. Chem.* 561, 193 (1949).

- [3] *N. J. Leonard*, Record of chemical Progress 17, 243 (1956) sowie darin zitierte Literatur.
 [4] *N. J. Leonard, T. W. Milligan & Th. L. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 82, 4075 (1960).
 [5] *D. Samuel & I. Wassermann*, Chemistry and Industry 1964, 891.
 [6] *H. Dahn, H. Moll & R. Menassé*, Helv. 42, 1225 (1959).
 [7] *H. A. Christ, P. Diehl, H. R. Schneider & H. Dahn*, Helv. 44, 865 (1961).
 [8] *H. A. Christ & P. Diehl*, Helv. Phys. Acta 36, 170 (1963).
 [9] *R. P. Bell*, Adv. Physic. Org. Chem. 4, 1 (1966).
 [10] *M. Cohn & H. C. Urey*, J. Amer. chem. Soc. 60, 679 (1938).
 [11] *J. Herbert & I. Laufer*, Trans. Faraday Soc. 34, 432, 1219 (1938).
 [12] *P. Greenzaid, Z. Luz & D. Samuel*, J. Amer. chem. Soc. 89, 749 (1967).
 [13] *D. Samuel & B. L. Silver*, Adv. Physic. Org. Chem. 3, 123 (1965); *B. L. Silver & Z. Luz*, Quart. Rev. 21, 458 (1967); *P. Greenzaid, Z. Luz & D. Samuel*, Trans. Faraday Soc. 64, 2780 (1968).
 [14] *P. Greenzaid, Z. Luz & D. Samuel*, J. Amer. chem. Soc. 89, 756 (1967).
 [15] *J. Sicher*, Progress in Stereochemistry 3, 202 (1962).
 [16] *V. Prelog & M. Kobell*, Helv. 32, 1187 (1949).
 [17] *H. C. Brown & K. Ichikawa*, Tetrahedron 1, 221 (1957).
 [18] *S. M. McElvain & K. Rorig*, J. Amer. chem. Soc. 70, 1820 (1948).
 [19] *S. Olsen & G. Aksnes*, Acta chem. Scand. 4, 995 (1950); *S. Olsen & R. Bredoch*, Chem. Ber. 91, 1589 (1958).
 [20] *G. M. Bennett & L. V. Scoria*, J. chem. Soc. 1927, 194; *E. A. Fehnel & M. Carmack*, J. Amer. chem. Soc. 70, 1813 (1948).
 [21] *N. J. Leonard, R. C. Fox & M. Oki*, J. Amer. chem. Soc. 76, 5708 (1954).

94. Photochemische Cycloadditionen von 3-Phenyl-2*H*-azirinen mit kumulierten Doppelbindungen¹⁾

Vorläufige Mitteilung²⁾

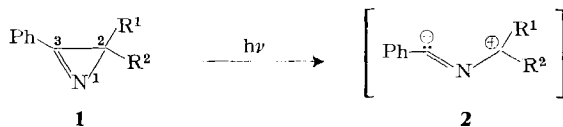
von **B. Jackson, N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, W. von Philipsborn** und **H. Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(23. III. 72)

Summary. Irradiation of 2-methyl- (**1c**) and 2,2-dimethyl-3-phenyl-2*H*-azirine (**1d**) in benzene solution in the presence of carbon dioxide yields 2-methyl-4-phenyl- (**3c**) and 2,2-dimethyl-4-phenyl-3-oxazolin-5-one (**3d**), respectively. Similar cycloadducts are observed (see table) when 2,3-diphenyl-2*H*-azirine (**1b**) and **1d** are irradiated in the presence of phenylisocyanate, *o*-tolylisocyanate, phenylisothiocyanate or di-*o*-tolyl-carbodiimide.

3-Phenyl-2*H*-azirine **1** werden photochemisch unter Lösung der C(2)–C(3)-Bindung in Benzonitril-methylenylide **2** überführt [2] [3] [4]. Eine besonders einheitliche Reaktion beobachtete man bei der Bestrahlung (Pyrex-Filter) von 3-Phenyl-2*H*-



¹⁾ 20. Mitteilung über Photoreaktionen; 19. Mitteilung: [1].

²⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll später in dieser Zeitschrift erscheinen.