

236. Über die Entstehung von α -Keto-carbonium-Ionen bei der säurekatalysierten Hydrolyse von Diazoketonen

(Vorläufige Mitteilung)

von H. Dahn, H. Gold, M. Ballenegger, J. Lenoir, G. Diderich und R. Malherbe

Institut de chimie organique, Université de Lausanne

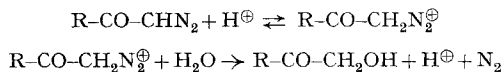
(12. XI. 68)

Summary. Secondary deactivated aliphatic diazo compounds (diazo-ketones $R-CO-CN_2-R'$; diazo-esters $ROOC-CN_2-R'$; 1,1,1-trifluoro-2-diazopropane) are hydrolysed by the $A-S_E2$ mechanism comprising rate determining protonation of the substrate, followed by decomposition. Product analysis shows that the decomposition of the secondary diazonium ions is monomolecular, without intervention of a nucleophile.

The corresponding primary diazo compounds ($R-CO-CHN_2$, $ROOC-CHN_2$ and CF_3-CHN_2) are hydrolysed by the $A-2$ mechanism comprising preequilibrium protonation; the primary diazonium ion reacts with a nucleophile in a bimolecular displacement step. The only exception observed is found in *p*-nitrophenyl-diazomethane, which follows $A-S_E2$ mechanism.

The observations are discussed in terms of the stability of the corresponding secondary resp. primary α -keto-carbonium ions.

Primäre Diazoketone $R-CO-CHN_2$ werden bei der sauren Hydrolyse rasch und reversibel protoniert, worauf das gebildete Diazonium-Ion im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu den Produkten zersetzt wird [1] [2].



Der gleiche Mechanismus der raschen vorgelagerten Protonierung gilt auch für Diazoessigester [3] sowie für α -Diazosulfone $R-SO_2-CHN_2$ [4].

Wir fanden, dass auch anderweitig desaktivierte Diazoalkane wie 2,2,2-Trifluordiazoäthan CF_3-CHN_2 rasch und reversibel protoniert werden. Der Nachweis der Reversibilität erfolgte wie in anderen Fällen [2] durch Untersuchung des kinetischen Isotopeneffekts des Lösungsmittels [5], der im vorliegenden Fall $k_{D_2O}/k_{H_2O} = 4,0$ beträgt, sowie durch den Befund, dass nur spezifische Katalyse durch das Lyonium-Ion H_3O^+ und nicht allgemeine Säurekatalyse vorliegt. Seither konnte die Existenz des Trifluoräthylidiazonium-Ions $CF_3CH_2N_2^+$ bei -60° in FSO_3H mittels Protonen- und Fluor-NMR. nachgewiesen werden [6].

Es ist interessant, dass bei allen oben erwähnten Diazoverbindungen, soweit sie bisher untersucht wurden, die Zersetzung des Diazonium-Ions bimolekular erfolgt (Mechanismus $A-2$); in Abwesenheit stärkerer Nucleophile muss eine Wassermolekel diese Rolle übernehmen. Dies wurde bisher für Diazoessigester [3] [7], primäre Diazoketone [8] und ein primäres Diazosulfon [4] nachgewiesen. Wir konnten das Gleiche für 2,2,2-Trifluor-diazoäthan zeigen: in Dioxan-Wasser 60:40 bei $15,0^\circ$ wird die Geschwindigkeit durch Zusatz von ca. 0,04 M Bromid verdoppelt. Das bedeutet, dass Br^- ca. 500mal wirksamer ist als H_2O , was der Grössenordnung nach dem Verhältnis der Nucleophilie von Br^- und H_2O entspricht [9].

Im Gegensatz zu den genannten primären Diazoketonen werden die entsprechenden sekundären Verbindungen bei der sauren Hydrolyse geschwindigkeitsbestimmend und irreversibel protoniert; das gebildete Diazonium-Ion zerfällt darauf in einer raschen Reaktion (Mechanismus $A-S_E2$) [2]. Dies wurde für Benzoylaryl-diazomethane $\text{Ph-CO-CN}_2\text{-Ar}$ [10] [11] und das verwandte 2-Diazoacenaphtenon [12], sowie kürzlich für Aroyldiazalkane $\text{Ar-CO-CN}_2\text{-R}$ [13] nachgewiesen. Wir kamen für die Methylketone $\text{Me-CO-CN}_2\text{-R}$ ($\text{R} = \text{Me, Et, Isopropyl}$) sowie für die cyclischen Diazoketone 2-Diazocyclohexanon, Diazocampher und 2-Diazo-indanon zum gleichen Ergebnis, nämlich geschwindigkeitsbestimmender Protonierung. Zum Beweis diente der kinetische Isotopeneffekt des Lösungsmittels [14] ($k_{\text{D}_2\text{O}}/k_{\text{H}_2\text{O}} < 1$; vgl. Tab.) sowie im Fall des 3-Diazobutanons ($\text{R} = \text{Me}$) der Nachweis der allgemeinen Säurekatalyse [15].

Auch α -Diazocarbonsäureester mit sekundär gebundener Diazogruppe werden geschwindigkeitsbestimmend protoniert, wie wir am α -Diazopropionester und α -Diazophenyllessigester zeigen konnten (s. Tab.). Das gleiche gilt für die durch die Trifluormethylgruppe desaktivierte Diazogruppe im 1,1,1-Trifluor-2-diazo-propan (s. Tab.). Der Unterschied zwischen primärer und sekundärer Diazogruppe ist also nicht auf Diazoketone beschränkt, sondern scheint allgemein für desaktivierte aliphatische Diazoverbindungen zu gelten. Es sei daran erinnert, dass auch Diaryldiazomethane und Diazofluoren, die ebenfalls eine sek. Diazogruppe besitzen, nach dem Mechanismus $A-S_E2$ hydrolysiert werden [2].

Kinetische Isotopeneffekte $k_{\text{D}_2\text{O}}/k_{\text{H}_2\text{O}}$ bei der HClO_4 -katalysierten Hydrolyse von primären und sekundären aliphatischen Diazoverbindungen¹⁾

	R = H	CH ₃	C ₂ H ₅	iso-C ₃ H ₇	Ph
C ₂ H ₅ OOC-CN ₂ -R	2,9 [16]	0,43 ^{a)} ^{m)} ^{o)}			0,39 ^{b)} ^{m)} ^{o)}
CH ₃ -CO-CN ₂ -R	2,75 [1]	0,40 ^{c)} ^{m)} ^{o)}	0,42 ^{c)} ^{m)} ^{o)}	0,38 ^{c)} ^{m)} ^{o)}	
Ph-CO-CN ₂ -R	3,1 ^{d)} ⁿ⁾ ^{p)}	0,41 [13]			0,39 [10] 0,69 [11]
<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -CO-CN ₂ -R	2,3 ^{e)} ⁿ⁾ ^{q)} 2,75 [13]	0,51 ^{f)} ⁿ⁾ ^{o)} 0,43 [13]	0,41 [13]	0,40 [13]	
CF ₃ -CN ₂ -R	4,0 ^{g)} ⁿ⁾ ^{r)}	0,60 ^{h)} ⁿ⁾ ^{s)}			
	primär				sekundär
2-Diazocyclohexanon			0,51 ^{c)} ⁿ⁾ ^{o)}		
3-Diazocampher			0,52 ⁱ⁾ ^{m)} ^{o)} 0,77 [13]		
2-Diazo-indanon-(1)			0,55 ^{k)} ^{m)} ^{o)} 1,67 [13]		
2-Diazo-acenaphtenon			0,53 [12]		
2-Diazotetralon-(1)			0,50 [13]		
<i>p</i> -Nitrophenyl-diazomethan	0,40 ^{l)} ⁿ⁾ ^{p)}				

1) [HClO_4]: ^{a)} 0,006; ^{b)} 0,09; ^{c)} 0,01; ^{d)} 0,49; ^{e)} 1,0; ^{f)} 0,5; ^{g)} 0,025; ^{h)} 0,001; ⁱ⁾ 0,005; ^{k)} 0,05; ^{l)} 0,014.

Dioxan-Wasser: ^{m)} 40:60; ⁿ⁾ 60:40.

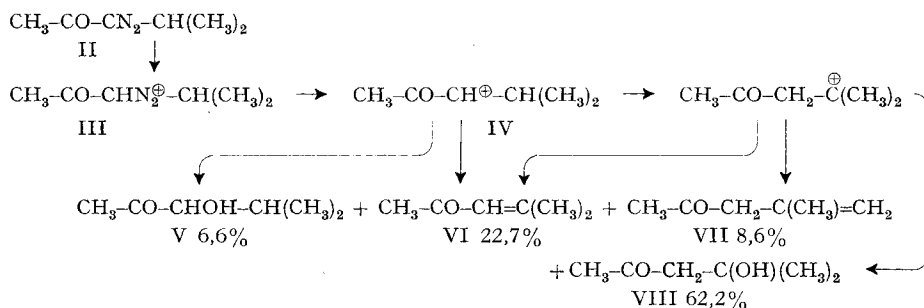
Temperatur: ^{o)} 25,0°; ^{p)} 20,0°; ^{q)} 45,0°; ^{r)} 15,0°; ^{s)} 0,0°.

Als einzige Ausnahme unter den primären Diazoverbindungen fanden wir, dass *p*-Nitrophenyl-diazomethan nicht reversibel (*A-2*), sondern geschwindigkeitsbestimmend (*A-S_E2*) protoniert wird, wie der kinetische Isotopeneffekt $k_{\text{D}_2\text{O}}/k_{\text{H}_2\text{O}} = 0,40$ zeigt.

In den bisher untersuchten Fällen, in denen Unterschiede zwischen primären und sekundären Diazoverbindungen konstatiert wurden, hat man hierfür Unterschiede in der Basizität und der Deprotonierungsgeschwindigkeit [1] [4] [12], der Leichtigkeit der N₂-Abspaltung [10] und der relativen Stabilität der Zwischenprodukte [13] verantwortlich gemacht. Nach MORE O'FERRAL [2] ist im wesentlichen die Konkurrenz von Protonverlust und Stickstoffverlust aus dem intermediären Diazonium-Ion für den Mechanismus massgebend. Wir wollen im folgenden zeigen, dass die Stabilität der intermediär anzunehmenden Carbonium-Ionen hierbei eine wesentliche Rolle spielt.

Um festzustellen, ob der Zerfall der durch Protonierung gebildeten sekundären Diazonium-Ionen (z. B. $R-CO-CHN_2^+-R$) wie im Fall der primären Ionen mit Assistenz eines Nucleophils, d. h. nach S_N2 erfolgt, haben wir für einige Substrate die Produktzusammensetzung analysiert. 3-Diazobutanon $CH_3-CO-CN_2-CH_3$ (I) und α -Diazopropionester liefern in wässriger $HClO_4$ nicht nur die Hydroxyverbindungen Acetoin bzw. Milchsäureester, sondern auch die Olefine Methylvinylketon ($25 \pm 1\%$) bzw. Acrylester ($34 \pm 3\%$). Im ersten Fall erwies sich das Verhältnis Hydroxyverbindung:Olefin als von der Säurekonzentration und von der Anwesenheit und der Konzentration basischer Partikel (Puffer) völlig unabhängig und wurde auch von der Temperatur ($0^\circ-40^\circ$) kaum beeinflusst, was für eine monomolekulare Zersetzung des Diazonium-Ions (S_N1) spricht.

Noch eindeutiger ist das Resultat der Produktanalyse nach der sauren Hydrolyse von 4-Methyl-3-diazo-2-pentanone (II), das ein gas-chromatographisch getrenntes Gemisch der 4 Produkte V bis VIII liefert:



Davon können VII und VIII nur durch Umlagerung entstanden sein; es liegt nahe, die Umlagerung durch Hydridverschiebung im Carbonium-Ion IV zu erklären. Das olefinische Produkt VI kann sowohl aus dem ursprünglichen (IV) als auch aus dem umgelagerten Carbonium-Ion entstehen. Nur V kann ausschliesslich durch direkte Substitution gebildet werden; es findet sich indessen nur in geringer Menge^{2) 3)}.

²⁾ Unter den Versuchsbedingungen wandelt sich V nicht in die anderen Produkte (VI, VII, VIII) um.

3) Es wurde keine Methylwanderung beobachtet; vgl. z. B. die säurekatalysierte Umlagerung von 3-Methyl-2,4-pentandiol bei -50° , bei der ebenfalls nur Hydrid- und keine Methyl-Wanderung eintritt [17].

In der Verschiebung von Hydrid-Ionen bei intramolekularen Umlagerungen liegt wenig oder keine «driving force» [18]; dies gilt besonders bei der Stickstoffabspaltung aus Diazoniumverbindungen, die nur eine geringe Aktivierungsenergie benötigt und bei der Umlagerungen nicht «concerted» zu verlaufen scheinen [19]. Es ist daraus zu schliessen, dass das Carbonium-Ion genügend Bildungstendenz besitzt. Übereinstimmend mit der Annahme eines S_N1 -Prozesses haben wir beobachtet, dass die Anwesenheit stärkerer Nucleophile (Cl^- in gleicher Konzentration wie Substrat) das Produktverhältnis weder im Fall des Diazonium-Ions aus I (Olefinbildung) noch in demjenigen von II (Olefinbildung und Hydridwanderung) nennenswert verschiebt⁴).

α -Keto-carbonium-Ionen wie IV wurden bisher als unwahrscheinlich betrachtet; die Reaktivität von α -Halogen-ketonen, -estern usw. wurde anders erklärt [20]. Die Meinung, dass α -Ketocarbonium-Ionen nicht existieren können, beruht auf der Annahme, die polarisierte Carbonylgruppe sei nicht in der Lage, ein Carbonium-Ion zu stabilisieren ($\ominus O - \overset{\oplus}{C} - \overset{\oplus}{C}$); dieses Argument ist qualitativ und beruht auf PAULING's «adjacent charge rule» [21].

Im Fall der Hydrolyse von 3-Diazocampher und ähnlichen bicyclischen Systemen wurden Umlagerungen des Kohlenstoffgerüsts beobachtet und zu deren Erklärung nichtklassische überbrückte α -Ketocarbonium-Ionen postuliert, die durch die Beteiligung benachbarter C-C- und C-H-Bindungen stabilisiert seien [22]. Aus dem gespannten Charakter des Ringsystems konnte auf zusätzliche «driving force» geschlossen werden. Vor kurzem haben McDONALD & TABOR [23] aus der Stereospezifität der Umlagerung von α -Chlorcyclohexenoxiden auf die Existenz von α -Ketocarbonium-Chlorid-Ionenpaaren geschlossen. In unserem Fall wären freie, eventuell durch Solvatisierung stabilisierte sekundäre α -Ketocarbonium-Ionen anzunehmen. Primäre α -Ketocarbonium-Ionen müssten dagegen weniger stabil sein; das entsprechende primäre Diazonium-Ion bedarf zur Reaktion der Hilfe eines wenn auch schwachen Nucleophils.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. DAHN & H. GOLD, *Helv.* **46**, 983 (1963).
- [2] R. A. MORE O'FERRAL, *Advances phys. org. Chemistry* **5**, 331 (1967); H. ZOLLINGER, *Azo and Diazo Chemistry*, Interscience Publishers, New York 1961.
- [3] W. J. ALBERY & R. P. BELL, *Trans. Faraday Soc.* **57**, 1942 (1961).
- [4] B. ZWANENBURG & J. B. F. N. ENGBERTS, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **84**, 165 (1965); *Tetrahedron* **24**, 1737 (1968).
- [5] C. A. BUNTON & V. J. SHINER, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 42, 3207, 3214 (1961).
- [6] J. R. MOHRIG & K. KEEGSTRA, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 5492 (1967).
- [7] W. J. ALBERY, J. E. C. HUTCHINS, R. M. HYDE & R. H. JOHNSON, *J. chem. Soc.* **1968 B**, 219.
- [8] C. E. MCCAULEY & C. V. KING, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 6221 (1952); H. DAHN & J.-P. LERESCHE, *Bull. Soc. vaud. Sci. nat.* **70**, 31 (1968).
- [9] C. G. SWAIN & C. B. SCOTT, *J. Amer. chem. Soc.* **75**, 141 (1953); J. O. EDWARDS & R. G. PEARSON, *ibid.* **84**, 16 (1962).
- [10] J. B. F. N. ENGBERTS, N. F. BOSCH & B. ZWANENBURG, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **85**, 1068 (1966).
- [11] W. JUGELT & L. BERSECK, *Z. Chem.* **6**, 420 (1966).
- [12] W. JUGELT & D. SCHMIDT, *Tetrahedron Letters* **1967**, 985.
- [13] W. JUGELT & L. BERSECK, *Tetrahedron Letters* **1968**, 2659, 2665.

⁴) Diese Resultate wurden nicht durch Hydrolyse der Diazoverbindungen, sondern durch Desaminierung der entsprechenden Aminoketone gewonnen.

- [14] A. V. WILLI, Säurekatalytische Reaktionen der organischen Chemie, p. 65, F. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1965.
- [15] R. P. BELL, Acid-Base Catalysis, p. 48, Clarendon, Oxford 1941.
- [16] P. GROSS, H. STEINER & F. KRAUSS, Trans. Faraday Soc. **32**, 877 (1936); **34**, 351 (1938).
- [17] G. A. OLAH & J. SOMMER, J. Amer. chem. Soc. **90**, 927 (1968).
- [18] A. STREITWIESER & W. D. SCHAEFFER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2888 (1957).
- [19] E. S. GOULD, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, p. 591, Holt, Rinehart & Winston, New York 1959.
- [20] C. A. BUNTON, Nucleophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom, p. 35, Elsevier, Amsterdam 1963.
- [21] L. PAULING, Proc. nat. Acad. Sci. U.S. **18**, 498 (1932).
- [22] O. E. EDWARDS & M. LESAGE, Canad. J. Chemistry **41**, 1591 (1963); P. YATES & R. J. CRAWFORD, J. Amer. chem. Soc. **88**, 1561 (1966); M. HANACK & J. DOLDE, Tetrahedron Letters **1966**, 321.
- [23] R. N. McDONALD & T. E. TABOR, J. Amer. chem. Soc. **89**, 6573 (1967).

237. Herstellung und Umsetzungen von β -Lactamen

von Th. Haug, F. Lohse, K. Metzger, H. Batzer

Kunststoff-Forschungsabteilung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

(25. IX. 68)

Summary. The cycloaddition of N-chlorosulfonyl-isocyanate with isoprene, butadiene and a polyolefin as well as the reaction of ketenes with some bis-azomethines were investigated. Suitably substituted bis-azomethines could be separated in the *rac.* and the *meso*-form. The reactivity of the azetidinones towards hydrolysis and hydrogenation was tested. Attempts to polymerise 4-vinyl-azetidin-2-one, polyazetidinone and N-substituted bis-azetidinones to give cross-linked poly- β -amides were not successful.

1. Einleitung. Zur Synthese von β -Lactamen stehen heute mehrere präparative Methoden zur Verfügung (s. die Zusammenfassung in [1]), die teilweise im Zusammenhang mit Untersuchungen auf dem Penicillin- [2] oder Cephalosporin- [3] Gebiet entwickelt wurden. Durch die Arbeiten von GRAF [4] sind β -Lactame auch im technischen Maßstab zugänglich geworden. Als Ausgangsstoffe für Polyamide des Nylon-3-Typus' bilden sie in neuerer Zeit Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen zur Faserbildung [5]. Poly- β -amide mit unsubstituierten Amidgruppen zeichnen sich durch hohe Schmelzpunkte und geringe Löslichkeit aus, weshalb sie für gewisse technische Verarbeitungsverfahren nicht geeignet sind. Aus diesem Grunde wäre es von Interesse, schmelzbare oder flüssige Verbindungen mit zwei oder mehr reaktiven β -Lactamgruppierungen in der Molekel herzustellen, welche dann in einer weiteren Reaktionsstufe (Verarbeitungsprozess) zu einer vernetzten Makromolekel mit Poly- β -amid-Struktur umgesetzt werden könnten. Auch die Einführung einer anderen zweiten reaktiven Gruppe in das β -Lactam führt grundsätzlich zum gleichen Ziel. Gleicher Art verarbeitbare Produkte sollten z. B. durch Polymerisations- oder Telomerisations-Reaktionen von β -Lactamen mit olefinischen Seitengruppen zugänglich sein. Zur Gewinnung solcher di- oder polyfunktioneller β -Lactame sind technisch folgende Wege in Betracht zu ziehen: