

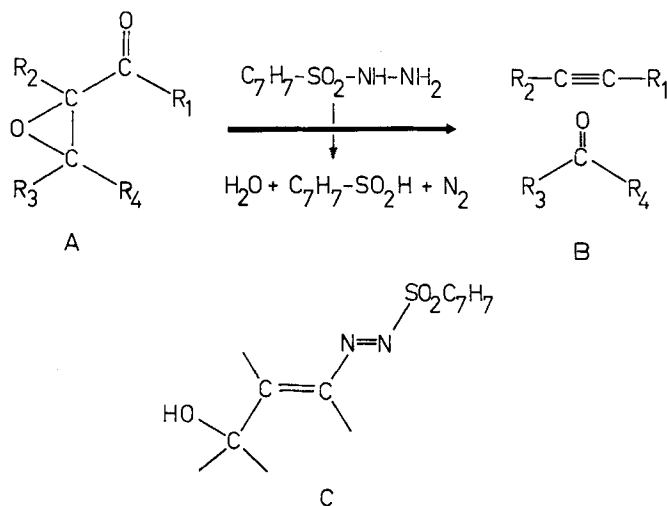
220. Die Synthese von Acetylen-carbonyl-Verbindungen durch Fragmentierung von α,β -Epoxy-ketonen mit *p*-Toluolsulfonylhydrazin

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von J. Schreiber²⁾, Dorothee Felix²⁾ und A. Eschenmoser²⁾;
M. Winter³⁾, F. Gautschi³⁾, K. H. Schulte-Elte³⁾, E. Sundt³⁾ und G. Ohloff³⁾;
J. Kalvoda⁴⁾, H. Kaufmann⁴⁾, P. Wieland⁴⁾ und G. Anner⁴⁾

(23. IX. 67)

Die im Zuge der Bearbeitung neuer Synthesen von Exalton und *rac*-Muscon entwickelte Fragmentierung cyclischer α,β -Epoxy-ketone mit *p*-Toluolsulfonylhydrazin [1] (A $\rightarrow$ B) stellt eine neue allgemeine Methode zur Darstellung von Acetylen-carbonyl-Verbindungen dar. Das sozusagen ubiquitäre Vorkommen α,β -ungesättigter Carbonylgruppierungen, ihre normalerweise leichte Überführbarkeit in α,β -Epoxy-Derivate oder äquivalente Systeme, der breite Bereich milder Reaktionsbedingungen sowie die in geeigneten Fällen hoch liegenden Reaktionsausbeuten sind Aspekte, welche die neue Fragmentierung als eine willkommene Ausweitung der präparativ



eher engen Zugänge zur Kohlenstoffdreifachbindung und vor allem auch als eine leistungsfähige, strukturspezifische Methode zur Umwandlung von Kohlenstoffgerüsten erscheinen lassen. Die experimentelle Abgrenzung des Anwendungsbereichs der Reaktion wird als Zusammenarbeit in drei befreundeten Laboratorien²⁻⁴⁾ durch-

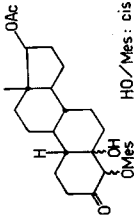
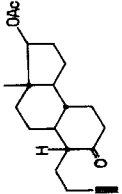
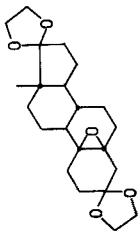
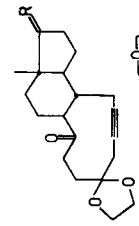
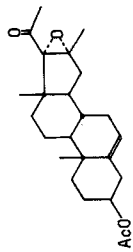
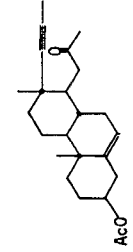
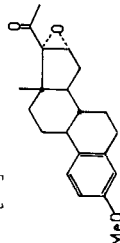
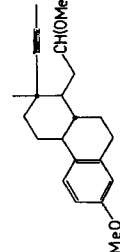
¹⁾ Eine ausführliche Publikation wird in dieser Zeitschrift erscheinen.

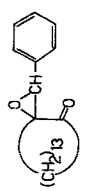
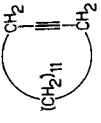
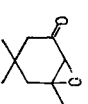
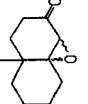
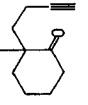
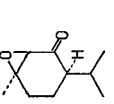
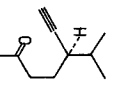
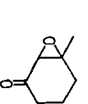
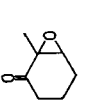
²⁾ Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

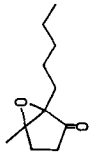
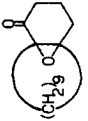
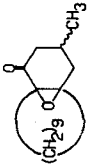
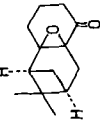
³⁾ Laboratoire de Recherche et Laboratoire d'Etude de Procédés, FIRMENICH & CIE., Genève.

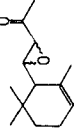
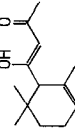
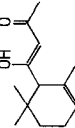
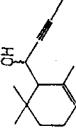
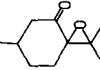
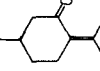
⁴⁾ Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen	Ausb. %	Produktcharakterisierung
I [3]		CH_2Cl_2 -AcOH (1:1) 1,07 T 20 Std. (-18°)/1 Std. (RT)	83	A; Smp. 95° ; $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$; 3305 m, 2115 w, 1725 s, 1700 s cm^{-1}
II [4]		CH_2Cl_2 -AcOH (1:1) 1,07 T 18 Std. (-18°)/1 Std. (RT)	84	A; Smp. 93° ; $[\alpha]_D^{25} + 21^\circ$; 1725 s, 1700 s cm^{-1} ; 1,77 ppm (δ /J 2,5/-CH ₃)
III [5]		CH_2Cl_2 -AcOH (1:1) 1,07 T 15 Std. (-18°)/2 Std. (RT)	79	A; Smp. 129° ; $[\alpha]_D^{25} - 15^\circ$; 3300 m, 2690 w, 2115 w, 1720 s cm^{-1} ; 9,38 ppm (δ /-CH=O)
IV [6]		$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$ 1,01 T 2 Std. (RT)	70	A; Smp. 154° ; $[\alpha]_D^{20} + 118^\circ$; 3320 m, 2120 w, 1700 s cm^{-1}
V [7]		$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 1,1 T 16 Std. (RT)	72	A; Smp. 96° ; $[\alpha]_D^{20} - 10^\circ$; 3310 m, 2110 w, 1722 s, 1710 s cm^{-1}

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen	Ausb. %	Produktcharakterisierung
VI [8]	 HO/Mes: cis		44	A; Smp. 96°; $[\alpha]_D^{20} - 12^\circ$; identisch mit Fragm.-Produkt aus V
VII [9]	 (In der Formel fehlt das Carbonyl-O-Atom an C-6)	 a: R =  b: R = O	80 a:b ca. 1:1	a: A; Smp. 182; $[\alpha]_D^{20} - 9^\circ$; 1700 s cm ⁻¹ ; Aufnahme von 2 H ₂ bei kat. Hydrierung. b: A; Smp. 211°; $[\alpha]_D^{20} + 99^\circ$; 1735 s, 1700 s cm ⁻¹
VIII [10]			63	A; Smp. 126°; $[\alpha]_D^{25} - 98^\circ$; 1720 cm ⁻¹ ; 1,76 (s/-CH ₃), 2,06 (s/-O-CO-CH ₃), 2,21 (s/-CO-CH ₃) ppm
IX [11]		 CHO(Me) ₂ (Acetalisierung des labilen Aldehyds)	30	A; Smp. 55°; $[\alpha]_D^{20} + 44^\circ$; 1,76 (s/-CH ₃), 3,30, 3,33 (2s/-OCH ₃), 3,70 (s/-OCH ₃), 4,60 (t/J 6/-CH(OCH ₃) ₂) ppm

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen	Ausb. %	Produktcharakterisierung
X [12] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (2:1) 2,0 T 24 Std. (RT)/6 Std. (40°)	52	IR.-Sp. leer 2600-1470 cm ⁻¹ M ⁺ 206 (~4%); 1,2-1,7 (s breit/11CH ₂), 1,9-2,3 (m/2-CH ₂ -≡) ppm
XI [13] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (1:1) 1,05 T 6 Std. (0°)/12 Std. (RT)	74	A; Sdp. 60°/10 Torr; 3310 m, 2120 w, 1712 s cm ⁻¹ ; 1,13 (s/2CH ₃), 2,15 (s/-COCH ₃), 2,03 (t/J 2,5/≡CH), 2,30 (d/J 2,5/CH ₃), 2,52 (s/CH ₂) ppm
XII [14] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (2:1) 1,0 T 45 Min. (0°)/1 Std. (RT)	67	A; Sdp. 104°/10 Torr M ⁺ 164 3290 m, 2115 w, 1700 s cm ⁻¹ (liquid)
XIII [15] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (2:1) 1,01 T 14 Std. (+2°)/nach Zugabe von TsOH, 1 Std. (RT)	57	A; Sdp. 87°/14 Torr; [α] _D ²⁵ +4,5° (in Subst.); M ⁺ 152 (≲1%); 3300 s, 2100 w, 1710 s cm ⁻¹ (liquid); 1,00 (d/J 7/CH(CH ₃) ₂), 2,08 (s/-CO-CH ₃) ppm
XIV [16] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (2:1) 1,05 T 14 Std. (0°)/3 Std. (RT)	63	A; Sdp. 53°/11 Torr; M ⁺ 110 (<1%); 3300 s, 2115 w, 1710 s cm ⁻¹ (liquid); 2,10 (s/-CO-CH ₃) ppm
XV [16] 		CH ₂ Cl ₂ -AcOH (2:1) 1,05 T 1,5 Std. (0°)	38	A; Sdp. 65°/15 Torr; M ⁺ 110 (<1%); M ⁺ -1 109 (2%); 2720 m, 1725 s cm ⁻¹ (liquid); 1,73 (t/J 2,5/≡C-CH ₃), 9,75 (t/J 1/-CH=O) ppm

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen	Ausb. %	Produktcharakterisierung
XVI [16]		<chem>CH3Cl2</chem> -AcOH (2:1) 1,06 T 4 Std. (0° → 20°)	55	Sdp. 43°/0,001 Torr; M^+ 166 ($\leq 1\%$); 1715 $s\text{ cm}^{-1}$ (liquid); 2,10 (s /-CO-CH ₃) ppm
XVII [16]		Diglym-AcOH (2:1) 1,07 T 15 Min. (0°)	27	Sdp. 45°/0,02 Torr; M^+ 152 ($\sim 2\%$); 2720 m , 1725 $s\text{ cm}^{-1}$ (liquid); 9,70 (t)/1 (l)-CH=O ppm
XVIII [17]		CH ₃ OH 1,05 T 3 Tage (RT)	58	A; Smp. 52°; M^+ 220 (9%); 1715 $s\text{ cm}^{-1}$; Semicarbazon Smp. 181°
XIX [17]		AcOH-85proz. H ₃ PO ₄ (16:1) 1,17 T 24 Std. (RT)	76	A; Sdp. 105°/0,01 Torr; M^+ 234 (7%); 1700 cm^{-1}
XX [17]		AcOH-85proz. H ₃ PO ₄ (12:1) 1,08 T 36 Std. (RT)	63	identisch mit Fragm.-Produkt aus XVIII
XXI [18]		<chem>CH3Cl2</chem> -AcOH (3:2) 1,12 T 50 Std. (-35°), 3 Std. (-10° → RT)	70	Sdp. 73°/0,02 Torr; Smp. 80°; [α] _D +161°; M^+ 190 (4%); 1685 cm^{-1} ; 1,10, 1,30 (s /2CH ₃) ppm

Edukte	Produkte	Reaktionsbedingungen	Ausb. %	Produktcharakterisierung
XXII [18] 		AcOH 1,0 T 45 Min. (RT)	81	A; Sdp. 53°/0,02 Torr; M^+ 150 (8%); 1710 cm^{-1}
XXIII [18] 		$\text{CH}_3\text{OH-AcOH-85proz. H}_3\text{PO}_4$ (2:3:0,3) 1,0 T 30 Min. (RT)	86	identisch mit Fragm.-Produkt aus XXII
XXIV [19] 	 a:  b: 	$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOH (2:1)}$ 1,0 T 5 Tage (-18°)/2 Std. (RT)/ 4 Std. (35°)	a: ca. 30 b: ca. 10	a: M^+ 208 (10%); λ_{max} 280 nm, ϵ 14200; ca. 1600 (breit) cm^{-1} ; 0,90/0,95 (s/2 CH_3), 1,62 (s/ CH_3), 2,03 (s/ CO-CH_3), 5,40 (s/ $-\text{CH-CO-}$), 5,53 (m/ $-\text{CH=}$) ppm b: M^+ 192 (10%); 3620 m, 2220 w cm^{-1} ; 0,91/1,00 (s/2 CH_3), 1,79, 1,83 (2 CH_3), 4,4-4,7 (m/ $-\text{CHOH-}$), 5,2-5,7 (m/ $-\text{CH=}$) ppm
XXV [15, 20] 		$\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-AcOH (2:1)}$ 1,01 T 5 Tage (-18°)	ca. 80	identifiziert durch MS., UV.- und IR.-Spektrum

geführt; gemeinsam berichten wir hier in vorläufiger Form über einen Teil der bisher gewonnenen Erfahrungen. Kürzlich ist bereits auch von anderer Seite [2] über die Reaktion publiziert worden.

Unsere bisherigen Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Epoxide β -alkylierter, endocyclisch konjugierter Cyclohexenone und Cyclopentenone die Fragmentierung zu den entsprechenden Acetylenketonen in der Regel besonders leicht eingehen⁵⁾. Wie das Beispiel III zeigt (siehe Tabelle), kann auch die entsprechende Bildung von Acetylenaldehyden anstandslos erfolgen; indessen erwies sich in anderen Fällen dieses Typs die Fragmentierung zu Aldehyden vorläufig als präparativ weniger befriedigend, was zumindest bei einem Teil der Beispiele durch Schwierigkeiten in der Isolierung der labilen Aldehyde bedingt ist. Strukturell sind die endocyclisch konjugierten, kleingliedrigen Cycloketone dadurch ausgezeichnet, dass bei ihnen auf der Olefinstufe des Fragmentierungsprozesses die fragmentierenden Bindungen an der (C,C)-Doppelbindung von Zwischenprodukten des Typs C obligat in *trans*-Anordnung stehen. Die Beispiele VIII, IX und X zeigen indessen, dass sich die Fragmentierung nicht auf Epoxide endocyclisch konjugierter Cycloketone beschränkt. Zwei plausible, besonders bei aliphatischen Systemen in Betracht zu ziehende Ausweichreaktionen werden durch das Beispiel des α -Jonon-epoxids XXIV illustriert. Das Epoxid des Pulegons XXV, bei welchem die Fragmentierung formal zu 4-Methylcyclohexin führen müsste, lieferte Pulegon als mechanistisch mehrdeutiges Desoxygenierungsprodukt. Schliesslich weist das Beispiel des *cis*-Mesityloxy-hydroxy-ketons VI⁶⁾ auf eine mögliche präparative Version der Fragmentierungsmethode hin. Anstelle weiterer Worte vgl. die Taten in nachfolgender Tabelle⁷⁾.

J.S., D.F. und A.E. danken Herrn Professor O. JEGGER, ETH, für die freundliche Überlassung von einigen Steroid-epoxy-ketonen.

SUMMARY

More than twenty examples illustrate the recently developed oxidoketone-alkynone-fragmentation, whereby α,β -epoxy-ketones are cleaved under mild conditions with *p*-toluenesulfonyl-hydrazine to give acetylenic ketones or aldehydes.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule,
Zürich

Laboratoire de Recherche
et Laboratoire d'Etude de Procédés
FIRMENICH & CIE., Genève

Forschungslaboratorien
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

⁵⁾ Eine Ausnahme bildet z. B. $3\beta,17\beta$ -Diacetoxy-5,6($\alpha+\beta$)-oxido-7-oxo-androstan, dessen Fragmentierung bisher präparativ unbefriedigend verlief.

⁶⁾ Dargestellt durch Oxydation von 19-nor-17-O-Acetyl-testosteron mit H_2O_2 - OsO_4 und nachfolgende Umsetzung mit Methansulfonsäurechlorid in Pyridin.

⁷⁾ Es bedeuten, A: stimmende C,H-Analysenwerte, AcOH: Essigsäure, T: Tosylhydrazin, RT: Raumtemperatur, M^+ : Molekel-Ion im Massenspektrum (relative Intensität in Klammer). Lösungsmittel (wo nichts anderes angegeben): IR. in CHCl_3 oder CH_2Cl_2 , NMR. in CDCl_3 oder CCl_4 , $[\alpha]_D$ in CHCl_3 . δ -Werte in ppm bezogen auf δ (Tetramethylsilan) = 0.

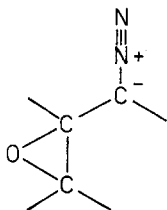
LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. ESCHENMOSER, DOROTHEE FELIX & G. OHLOFF, *Helv.* **50**, 708 (1967); Vortrag (A. E.) an der Columbia University, New York, 4. März 1967.
- [2] 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.
- [3] B. CAMERINO & B. PATELLI, *Il Farmaco*, Ed. sci. **11**, 579 (1956).
- [4] H. WEHRLI, C. LEHMANN, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **47**, 1336 (1964).
- [5] W. M. HOEHN, *J. org. Chemistry* **23**, 929 (1958).
- [6] H. J. RINGOLD, E. BATRES, O. MANCERA & G. ROSENKRANZ, *J. org. Chemistry* **21**, 1432 (1956).
- [7] E. P. 864607, Soc. Farm. Italia.
- [8] P. WIELAND, unveröffentlicht.
- [9] O. JEGER & K. SCHAFFNER, US. P. 3178419.
- [10] D. N. KIRK, V. PETROW, M. STANSFIELD & D. M. WILLIAMSON, *J. chem. Soc.* **1960**, 2385.
- [11] J. KALVODA, unveröffentlicht.
- [12] F. GAUTSCHI, unveröffentlicht; L. RUZICKA, W. BRUGGER, C. F. SEIDEL & H. SCHINZ, *Helv.* **11**, 496 (1928).
- [13] R. L. WASSON & H. O. HOUSE, *Org. Synthesis*, Coll. Vol. IV, 552.
- [14] E. SUNDT, unveröffentlicht.
- [15] E. KLEIN & G. OHLOFF, *Tetrahedron* **19**, 1091 (1963).
- [16] M. WINTER, unveröffentlicht.
- [17] K. H. SCHULTE-ELTE, unveröffentlicht.
- [18] G. OHLOFF, unveröffentlicht.
- [19] P. KARRER & H. STÜRZINGER, *Helv.* **29**, 1829 (1946).
- [20] W. TREIBS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **66**, 1483 (1933).

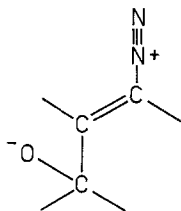
221. Fragmentierung von α,β -Epoxy-ketoximen zu AcetylenketonenVorläufige Mitteilung¹⁾von P. Wieland²⁾, H. Kaufmann²⁾ und A. Eschenmoser³⁾

(23. IX. 67)

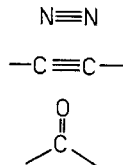
Wie in der ersten Mitteilung [1] über die Fragmentierung von Epoxy-ketonen angedeutet worden war, sollten α,β -Epoxy-diazoalkan-Systeme die Voraussetzungen erfüllen, den durch die Reaktionsbilder I und II illustrierten Zerfall in Stickstoff, ein



I



II



III

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung wird in dieser Zeitschrift erscheinen.

²⁾ Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

³⁾ Laboratorium für organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.