

Synthese mit perfekter Atomökonomie: Erzeugung von Diazoketonen durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Distickstoffmonoxid an cyclische Alkine unter milden Bedingungen**

Klaus Banert* und Oliver Plefka

In memoriam Adolf Krebs

Distickstoffmonoxid ist als billiges, nichttoxisches Gas wohlbekannt, das nicht nur in der Medizin und Lebensmitteltechnologie, sondern auch als Oxidationsreagens,^[1,2] z. B. bei der Umwandlung von Benzol-Derivaten in Phenole^[1,3] und bei der Epoxidierung von Olefinen,^[4] eingesetzt wird. Bei einigen weiteren Oxidationsprozessen, beispielsweise der Synthese von Cyclohexanon aus Cyclohexen und Distickstoffmonoxid,^[5] wurde eine 1,3-dipolare Cycloaddition an die Alkene **1a** unter Bildung der kurzlebigen 4,5-Dihydro-1,2,3-oxadiazole **2a** postuliert, um die Endprodukte **5a** zu erklären (Schema 1).^[6] Die Zwischenstufen **2a** und **3a** sind auch plausibel, wenn die Wagner-Meerwein-Umlagerung unter Bildung von **6a** oder die Spaltung in **7a** und **8a** mit nachfolgender Erzeugung des Cyclopropans **9a** über das entsprechende Carben beobachtet wird.^[5a,7] Im Falle der Alkine **1b** sollte die Behandlung mit Distickstoffmonoxid zu den 1,2,3-Oxadiazolen **2b** und den Diazocarbonylverbindungen **3b** führen.^[8] Unter den Reaktionsbedingungen entstanden höchstwahrscheinlich über eine Wolff-Umlagerung die Ketene **4b**, die als Dimere isoliert oder über die nucleophile Addition von Wasser, Alkoholen oder Aminen abgefangen wurden.^[9] All diese Resultate gaben Hinweise darauf, dass Distickstoffmonoxid bei Cycloadditionsreaktionen nach der Huisgen-Klassifizierung als 1,3-Dipol vom Diazonium-Betain-Typ fungiert.^[10] Diese mechanistische Interpretation wurde auch durch quantenchemische Berechnungen gestützt.^[7e,11] Die sehr geringe Reaktivität des Distickstoffmonoxids und die daraus resultierenden, drastischen, nicht

ungefährlichen und technisch aufwendigen Reaktionsbedingungen^[5a,7a,9] ließen es jedoch nicht zu, Stickstoff-haltige Produkte wie **2**, **3** oder **8a** zu detektieren.

Wir berichten hier über die Addition von Distickstoffmonoxid an cyclische Alkine, die unter milden Bedingungen möglich ist, um Diazoketone zu erzeugen. Die Durchführung dieser Prozesse im Bereich von -25°C bis Raumtemperatur erlaubt es erstmals, Folgeprodukte herzustellen, die alle drei Atome des Distickstoffmonoxids enthalten.

Wir beobachteten eine langsame Umsetzung unter Bildung des Esters **12**^[12] mit 77% Ausbeute, wenn eine Lösung des Cycloalkins **10**^[13] in Methanol mit Distickstoffmonoxid (50 bar)^[14] bei Raumtemperatur behandelt wurde (Schema 2). Durch eine spannungsbegünstigte 1,3-dipolare Cycloaddition mit nachfolgender Ringöffnung des entsprechenden 1,2,3-Oxadiazols entsteht vermutlich das Diazoketon **11**. Die Zwischenstufe **11** geht aber offensichtlich eine rasche Wolff-Umlagerung ein, um das ringverengte Keten zu erzeugen, das durch nucleophile Addition von Methanol unter Bildung von **12** abgefangen wird. Dementsprechend waren wir nicht in der Lage, **11** direkt zu detektieren. Überraschenderweise scheint die Stabilität von **11** geringer zu sein als die von **20a**. Dies steht im Gegensatz zu den Eigenschaften anderer cyclischer α -Diazoketone mit benachbarten Benzo-Einheiten.^[15] Das Cycloheptin-Derivat **13**, das von Krebs et al. erstmals synthetisiert wurde,^[16] erwies sich jedoch als noch reaktiver. Wenn wir das Substrat **13** bei Raumtemperatur mit einem Überschuss an Distickstoffmonoxid (50 bar) in Chloroform behandelten, wurde es in weniger als 60 min umgesetzt. Führten wir diese Umwandlung bei -25°C durch, so entstand mit 95% Ausbeute die Diazoverbindung **14**, die bei der gleichen Temperatur erstmals durch ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie analysiert wurde. Beim Erwärmen der Lösung von **14** auf Raumtemperatur bildeten sich rasch das bekannte Keten **15**^[16b,17] sowie das Diketon **16**^[16,17] und das Umlagerungsprodukt **17**^[16b,17] als Hauptprodukte.^[18] In früheren Untersuchungen war das Diazoketon **14** wegen seiner Kurzlebigkeit nur *in situ* erzeugt worden. Mit der Konformation des siebengliedrigen Rings, die infolge der Orthogonalität von Diazo- und Carbonylgruppe keine Stabilisierung durch Resonanz zulässt, wurde die geringe Stabilität von **14** begründet.^[17,19]

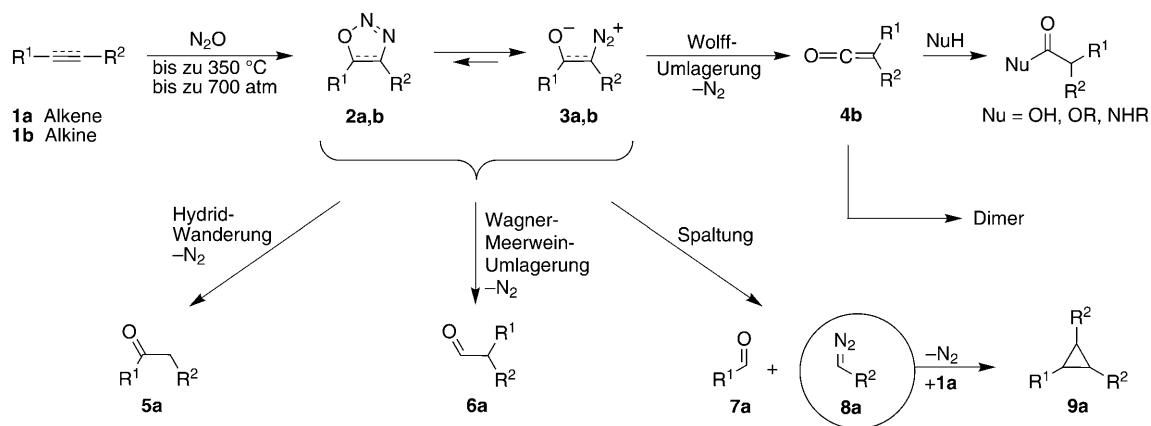
Wenn Cyclooctin (**18a**)^[20] oder Cycloocten-5-in (**18b**)^[21] mit Distickstoffmonoxid in Gegenwart der Nucleophile NuH umgesetzt wurde, brach die Reaktionssequenz nicht bei den Diazoketonen **20** ab und verlief auch nicht über die Ketene

[*] Prof. Dr. K. Banert, O. Plefka

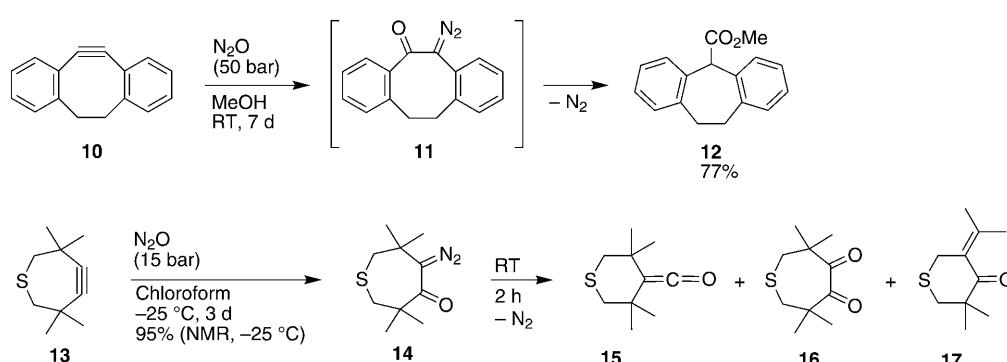
Technische Universität Chemnitz, Organische Chemie
Straße der Nationen 62, 09111 Chemnitz (Deutschland)
Fax: (+49) 371-531-21229
E-Mail: klaus.banert@chemie.tu-chemnitz.de
Homepage: <http://www.tu-chemnitz.de/chemie/org>

[**] Gespannte Ringe, 2. Mitteilung. 1. Mitteilung: M. Al-Omari, K. Banert, M. Hagedorn, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 315–317; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 309–311. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BA 903/10-3) finanziell gefördert. O.P. dankt dem Studentenwerk Chemnitz-Zwickau für ein Stipendium des Freistaats Sachsen. Wir sind Dr. M. Hagedorn für experimentelle Unterstützung und Hilfe bei der Manuskriptzusammenstellung dankbar. Sehr wertvolle Hinweise für die Synthese von Cycloalkinen gaben uns Prof. A. Krebs und Prof. H. Detert. Wir danken Prof. M. Oestreich für die Hilfe bei MS-Untersuchungen.

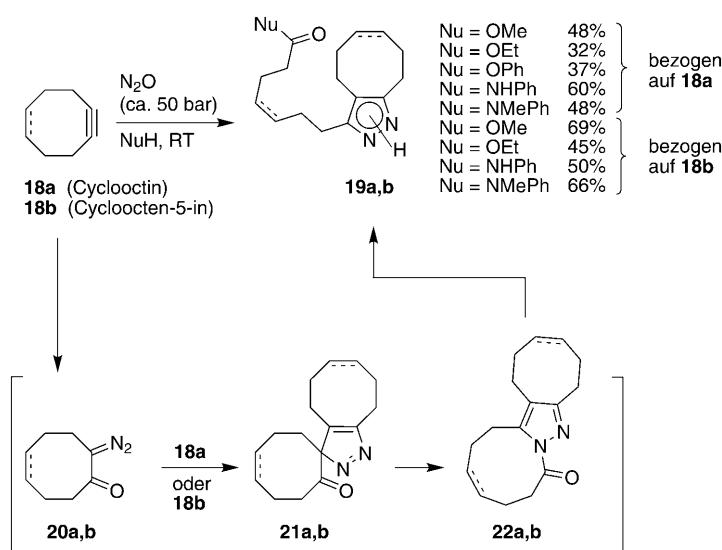
 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201101326> zu finden.



Schema 1. Postulierte 1,3-dipolare Cycloadditionen von Distickstoffmonoxid an Alkene **1a** oder Alkyne **1b** und die entsprechenden Folgereaktionen.



Schema 2. Reaktionen der Cycloalkine **10** und **13** mit Distickstoffmonoxid.



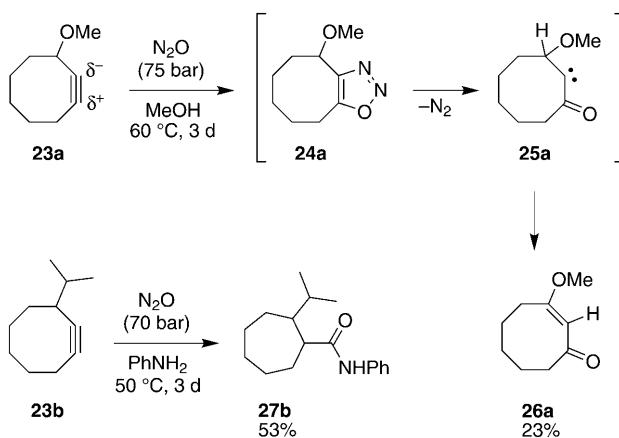
Schema 3. Kaskadenreaktionen der Cycloalkine **18** mit Distickstoffmonoxid.

vom Typ **4b** (Schema 3).^[22] Stattdessen erhielten wir die stabilen Produkte **19**, die offensichtlich zwei Moleküle von **18**, alle drei Atome des Distickstoffmonoxids und das Nucleophil NuH enthalten. Nach der Cycloaddition und der Ringöffnung

gehen die entsprechenden Diazoverbindungen **20** höchstwahrscheinlich eine sehr schnelle^[23] weitere 1,3-dipolare Cycloaddition ein, wobei die kurzlebigen 3*H*-Pyrazole **21** erzeugt werden, die über eine 1,5-Acyl-Wanderung zu den aromatischen Heterocyclen **22** isomerisieren.^[24] Schließlich sollte ein nucleophiler Angriff von **22** zu den Estern und Amiden des Typs **19** führen. Polycyclische 1-

Acyl-1*H*-pyrazole sind bekannt dafür, dass sie leicht mit Alkoholen oder Aminen die entsprechenden acylierten Produkte ergeben,^[25] und einige Vertreter sind sehr hydrolyseempfindlich.^[24] Nach der Einwirkung von Distickstoffmonoxid (50 bar) auf **18a** in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform oder Tetrachlormethan bei Raumtemperatur konnten wir dennoch die tricyclische Verbindung **22a** isolieren. Das gleiche 1-Acyl-1*H*-pyrazol wurde auch gebildet, wenn **18a** auf **20a**^[26] in Chloroform einwirkte. Bei Kontakt mit Feuchtigkeit, z. B. beim Versuch einer Reinigung durch Chromatographie, wurde **22a** jedoch zur entsprechenden 7-(Pyrazol-3-yl)heptansäure hydrolysiert.

Wir vermuteten, dass der erste Schritt bei der Bildung der Diazoketone vom Typ **20** geschwindigkeitsbestimmend ist und dass die Geschwindigkeit dieses Cycloadditionsprozesses unter Erzeugung von 1,2,3-Oxadiazolen durch Substituenten in der 3-Position von **18a** stark beeinflusst werden kann. Dementsprechend behandelten wir die Cycloalkine **23a**^[27,28] und **23b**^[29] mit Distickstoffmonoxid in Gegenwart von Nucleophilen wie Methanol und Anilin (Schema 4). Beide Substrate **23** sind signifikant weniger reaktiv als die Stammverbindung **18a**. Die Reaktivität von **23a**, das mit einem schwachen Akzeptorsubstituenten (CHOME) an der Dreifachbindung



Schema 4. Reaktionen der substituierten Cyclooctine **23** mit Distickstoffmonoxid.

ausgestattet ist, ist jedoch stärker verringert als die von **23b** mit der sperrigeren Isopropylgruppe. Dieses Ergebnis zeigt, dass sowohl sterisch anspruchsvolle Substituenten als auch elektronenziehende Gruppen die Geschwindigkeit des Cycloadditionsschrittes vermindern. Der letztgenannte Effekt kann im Falle Akzeptor-substituierter Alkine beobachtet werden und wurde mithilfe quantenchemischer Berechnungen vorausgesagt.^[11b,d] Das aus der Cycloaddition von Di-stickstoffmonoxid an **23b** und nachfolgender Ringöffnung resultierende Diazoketon ging über das entsprechende Keten eine Wolff-Umlagerung ein und führte zu dem erwarteten Amid **27b**, das keinerlei Information über die Regiochemie des ersten Schrittes lieferte. Überraschenderweise entstand aus **23a** kein ringverengter Ester, stattdessen wurde das Produkt **26a** gebildet. In einem Kontrollexperiment mit **23a** in Methanol (Luft, 55 bar, 60 °C) wurde die Erzeugung von **26a** ohne Distickstoffmonoxid ausgeschlossen. Dementsprechend schlagen wir vor, dass **26a** aus **23a** über den Heterocyclo **24a** und das Carben **25a**, das durch Wasserstoff-Wanderung zu **26a** isomerisiert, entsteht. Die Regiochemie der postulierten Cycloadditionsreaktion **23a** → **24a** scheint mit quantenchemischen Berechnungen^[11] vereinbar zu sein. Diese Berechnungen beinhalten allerdings Alkine mit π -elektronenziehenden Substituenten statt Acetylene mit Substituenten, die einen induktiven Elektronenakzeptor-Effekt zeigen.

Zusammenfassend haben wir überzeugende Beweise erbracht, dass die Behandlung von Alkinen mit Distickstoffmonoxid über eine 1,3-dipolare Cycloaddition und nachfolgende Ringöffnung verläuft und Diazoketone ergibt. Diese Zwischenprodukte konnten in einem Spezialfall analysiert werden und ließen sich in Kaskadenreaktionen mit perfekter Atomökonomie zur Synthese von Pyrazol-Derivaten einsetzen.

Eingegangen am 22. Februar 2011
Online veröffentlicht am 25. Mai 2011

Stichwörter: Gespannte Moleküle · Kaskadenreaktionen · Reaktionsmechanismen · Stickstoffheterocyclen · Umlagerungen

- [1] Übersicht: A. V. Leont'ev, O. A. Fomicheva, M. V. Proskurnina, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *70*, 91–104, zit. Lit.
- [2] a) J. Ettedgui, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4–5; b) H. Matsumoto, S. Tanabe, K. Okitsu, Y. Hayashi, S. L. Suib, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5304–5308; c) P. Kuśtrowski, L. Chmielarz, R. Dziembaj, P. Cool, E. F. Vansant, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 330–336; d) S. Poh, R. Hernandez, M. Inagaki, P. G. Jessop, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 583–585; e) F. Rondinelli, N. Russo, M. Toscano, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7489–7493; f) F. Rondinelli, N. Russo, M. Toscano, *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1886–1890; g) K. Pacultová, L. Obalová, F. Kovanda, K. Jirátová, *Catal. Today* **2008**, *137*, 385–389; h) J. R. Bleeke, R. Behm, Y.-F. Xie, T. W. Clayton, Jr., K. D. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4093–4094; i) N. D. Harrold, R. Waterman, G. L. Hillhouse, T. R. Cundari, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12872–12873.
- [3] a) G. I. Panov, A. S. Kharitonov, V. I. Sobolev, *Appl. Catal. A* **1993**, *98*, 1–20; b) V. I. Sobolev, A. S. Kharitonov, Ye. A. Paukshtis, G. I. Panov, *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 117–124; c) G. I. Panov, A. K. Uriarte, M. A. Rodkin, V. I. Sobolev, *Catal. Today* **1998**, *41*, 365–385; d) H. Xin, A. Koekkoek, Q. Yang, R. van Santen, C. Li, E. J. M. Hensen, *Chem. Commun.* **2009**, 7590–7592.
- [4] a) R. Ben-Daniel, L. Weiner, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8788–8789; b) T. Thömmes, I. Gräf, A. Reitzmann, B. Kraushaar-Czarnetzki, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 2624–2637; c) X. Wang, Q. Zhang, S. Yang, Y. Wang, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 23500–23508; d) T. Yamada, K. Hashimoto, Y. Kitaichi, K. Suzuki, T. Ikeno, *Chem. Lett.* **2001**, 268–269; e) H. Tanaka, K. Hashimoto, K. Suzuki, Y. Kitaichi, M. Sato, T. Ikeno, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1905–1914; f) E. K. Beloglazkina, A. G. Majouga, A. A. Moiseeva, N. V. Zyk, N. S. Zefirov, *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 69–71.
- [5] a) F. S. Bridson-Jones, G. D. Buckley, L. H. Cross, A. P. Driver, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2999–3008; b) G. I. Panov, K. A. Dubkov, E. V. Starokon, V. N. Parmon, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2002**, *76*, 401–406.
- [6] K. A. Dubkov, G. I. Panov, E. V. Starokon, V. N. Parmon, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2002**, *77*, 197–205.
- [7] a) F. S. Bridson-Jones, G. D. Buckley, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3009–3016; b) E. V. Starokon, K. A. Dubkov, D. E. Babushkin, V. N. Parmon, G. I. Panov, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 268–274; c) E. V. Starokon, K. A. Dubkov, V. N. Parmon, G. I. Panov, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2005**, *84*, 383–388; d) S. V. Semikolenov, K. A. Dubkov, E. V. Starokon, D. E. Babushkin, G. I. Panov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, *54*, 948–956; e) I. Hermans, B. Moens, J. Peeters, P. Jacobs, B. Sels, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 4269–4274.
- [8] Zum Gleichgewicht von α -Diazocarbonyl-Verbindungen und 1,2,3-Oxadiazolen siehe: a) M. T. Nguyen, A. F. Hegarty, J. Elguero, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 704–705; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 713–715; b) W. M. F. Fabian, V. A. Bakulev, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5801–5805; c) R. Schulz, A. Schweig, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 494–495; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 509–511; d) A. Blocher, K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1489–1490; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1476–1477.
- [9] G. D. Buckley, W. J. Levy, *J. Chem. Soc.* **1951**, 3016–3018.
- [10] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598.
- [11] a) V. I. Avdeev, S. P. Ruzankin, G. M. Zhdomirov, *Chem. Commun.* **2003**, 42–43; b) K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301–7315; c) M.-D. Su, H.-Y. Liao, W.-S. Chung, S.-Y. Chu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6710–6716; d) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8953–8955; e) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9542–9553; f) S. Grimme, C. Mück-Lichtenfeld, E.-U. Würthwein,

- A. W. Ehlers, T. P. M. Goumans, K. Lammertsma, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2583–2586; g) D. H. Ess, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187–10198; h) L. T. Nguyen, F. De Proft, V. L. Dao, M. T. Nguyen, P. Geerlings, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 615–625; i) L. T. Nguyen, F. De Proft, A. K. Chandra, T. Uchimaru, M. T. Nguyen, P. Geerlings, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6096–6103; j) B. Braida, C. Walter, B. Engels, P. C. Hiberty, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7631–7637.
- [12] Zur Synthese von **12** ohne Verwendung von **10** oder **11** siehe:
a) M. A. Davis, F. Herr, R. A. Thomas, M.-P. Charest, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 627–635; b) J. Platzek, G. Snatzke, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4947–4968.
- [13] a) H. Meier, H. Gugel, *Synthesis* **1976**, 338–339; b) C. S. McKay, J. Moran, J. P. Pezacki, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 931–933.
- [14] Eine Flasche mit Distickstoffmonoxid für medizinische Zwecke (50 bar, ca. 0.21 Euro pro Mol) wurde eingesetzt.
- [15] a) R. L. Danheiser, A. L. Helgason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9471–9479; b) H. Tomioka, A. Okuno, T. Sugiyama, S. Murata, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2344–2352; c) W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193–2256.
- [16] a) A. Krebs, H. Kimling, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 761–764; b) A. Krebs, H. Kimling, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 2074–2084.
- [17] A. de Groot, J. A. Boerma, J. de Valk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4025–4029.
- [18] Details siehe Hintergrundinformationen.
- [19] V. V. Popik, V. A. Nikolaev, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 1791–1793.
- [20] L. F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, **1991**, S. 40.
- [21] a) H. Petersen, H. Meier, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2383–2397; b) M. Schmitt, Dissertation, Universität Mainz, **1992**.
- [22] Zur thermischen Zersetzung von **20a** siehe: P. W. Concannon, J. Ciabattoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3284–3289.
- [23] Offensichtlich addierte das aus **18** und Distickstoffmonoxid erzeugte Diazoketon **20** sehr schnell **18**, sodass die Wolff-Umlagerung von **20** nicht konkurrierten konnte. Andererseits waren alle Versuche, die Zwischenstufe **20** durch elektronenarme Alkine wie Acetylendicarbonsäuredimethylester (siehe Lit. [24]) oder Dicyanoacetylen (um die Addition von **18** zu verhindern) abzufangen, ohne Erfolg.
- [24] Zu ähnlichen Umlagerungsreaktionen von 3-Acyl-1*H*-pyrazolen unter Bildung von 1-Acyl-1*H*-pyrazolen siehe: M. Martin, M. Regitz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 1702–1708.
- [25] a) R. F. Smith, F. K. Kirchner, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 621; b) A. L. Johnson, P. B. Sweetser, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 110–114; c) J. Bermudez, C. S. Fack, G. F. Joiner, K. A. Joiner, F. D. King, W. D. Miner, G. J. Sanger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1924–1929; d) P. G. Baraldi, L. Garuti, M. Roberti, *Synthesis* **1994**, 1437–1440; e) H. Harada, T. Morie, Y. Hirokawa, S. Kato, *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2205–2212; f) P. G. Baraldi, B. Cacciari, R. Romagnoli, G. Spalluto, *Synthesis* **1999**, 453–458.
- [26] a) M. Regitz, F. Menz, J. Rüter, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 739–742; b) M. Regitz, J. Rüter, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1263–1270.
- [27] a) C. B. Reese, A. Shaw, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 1172–1173; b) T. Gerres, A. Heesing, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1431–1437.
- [28] Wir synthetisierten **23a** aus 3-Methoxycycloocten durch Addition von Brom und nachfolgende Behandlung mit Kalium-*tert*-butoxid sowie anschließende Reaktion mit Lithiumdiisopropylamid; siehe Hintergrundinformationen.
- [29] Die unbekannte Verbindung **23b** stellten wir aus 3-Bromcycloocten durch Addition von Brom und nachfolgende Behandlung mit Kalium-*tert*-butoxid her. Die resultierenden Dibromide wurden mit Isopropylmagnesiumbromid und danach mit Lithiumdiisopropylamid umgesetzt; siehe Hintergrundinformationen.