

Untersuchungen an Diazomethanen, XVI<sup>1)</sup>

## KATALYSIERTE HOMOLOGISIERUNG CYCLOALIPHATISCHER UND ALIPHATISCHER KETONE MIT DIAZOALKANEN

von EUGEN MÜLLER und MARTIN BAUER\*

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Georg Wittig in freundschaftlicher Verehrung gewidmet

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

Eingegangen am 13. Dezember 1961

Die Homologisierung von Ketonen mit verschiedenen Diazoalkanen gelingt in Gegenwart von Lewis-Säuren, besonders  $AlCl_3$ , mit guten Ausbeuten. Aus Cyclooctanon erhält man mittlere Ringketone, aus Cyclododecanon große Ringketone. Ungesättigte cyclische Ketone wie Cholestenon werden im Ring A erweitert. Ebenso gelingt die katalysierte Homologisierung mit Diazoalkanen bei offenkettigen, gesättigten und ungesättigten Ketonen und Ketocarbonsäureestern. Der Mechanismus der Reaktion wird erörtert.

Die unter Verwendung geeigneter Katalysatoren, wie z. B. Bortrifluorid, geglückte Alkylierung von Aminen<sup>2)</sup> und von Alkoholen<sup>3)</sup> mit Hilfe von Diazomethan bzw. von Diazoalkanen legte es nahe, dieses Reaktionsprinzip auf andere Stoffklassen zu übertragen. In drei kurzen Arbeiten<sup>4-6)</sup> hatten wir über die Anwendbarkeit der Diazoalkan-Katalyse zur Homologisierung von Ketonen berichtet. Wir teilen nunmehr unsere Versuchsergebnisse mit, die vor allem die Darstellung mittlerer Ringketone und anderer, auch offenkettiger Ketone und Ketoverbindungen wesentlich erleichtern.

## A. KATALYSIERTE HOMOLOGISIERUNG CYCLOALIPHATISCHER KETONE MIT DIAZOMETHAN a) mit Bortrifluoridätherat

Die bekannten<sup>7)</sup> Ringerweiterungen alicyclischer Ketone liefern nur geringe Ausbeuten an 9- bzw. 10-Ring-Keton (maximal 15–20%). Als Neben-, mitunter auch als

\* M. BAUER, Diplomarbeit (1959) und Dissertation (1962) Univ. Tübingen.

<sup>1)</sup> XV. Mitteilung: E. MÜLLER und H. HAISS, Chem. Ber., im Druck.

<sup>2)</sup> E. MÜLLER, W. RUNDEL und H. HUBER-EMDEN, Angew. Chem. **69**, 614 (1957); E. MÜLLER, H. HUBER-EMDEN und W. RUNDEL, Liebigs Ann. Chem. **623**, 34 (1959); E. MÜLLER und H. HUBER-EMDEN, ebenda **649**, 70 (1961).

<sup>3)</sup> I. Mitt.: E. MÜLLER und W. RUNDEL, Angew. Chem. **70**, 105 (1958); II. Mitt.: E. MÜLLER, M. BAUER und W. RUNDEL, Z. Naturforsch. **14b**, 209 (1959).

<sup>4)</sup> E. MÜLLER, M. BAUER und W. RUNDEL, Z. Naturforsch. **15b**, 268 (1960); D. A. S. 1121609 v. 11. 1. 1962; Dtsch. Bundes-Pat. 1 118 185 v. 29. 3. 1962.

<sup>5)</sup> E. MÜLLER, M. BAUER und W. RUNDEL, Tetrahedron Letters Nr. 13, 30 (1960).

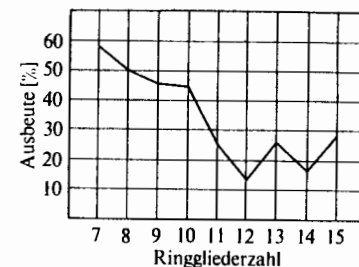
<sup>6)</sup> E. MÜLLER, M. BAUER und W. RUNDEL, Tetrahedron Letters Nr. 4, 136 (1961).

<sup>7)</sup> E. MOSETTIG und A. BURGER, J. Amer. chem. Soc. **52**, 3456 (1930); „in situ“-Methode von H. MEERWEIN, Dtsch. Reichs-Pat. 579 309 v. 10. 7. 1931, Schering-Kahlbaum AG [C. 1933 II, 1758]; E. P. KOHLER, M. TISHLER, H. POTTER und H. T. THOMPSON, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1057 (1939); S. KAARSEMAKER und J. COOPS, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **70**, 1033 (1951); vgl. auch C. D. GUTSCHE, Org. Reactions **8**, 364 (1954).

Hauptprodukte, entstehen Epoxyde<sup>8)</sup>. Wir untersuchten nun die Bortrifluorid-katalysierte Ringerweiterung vom Cyclohexanon ausgehend bis zum Cyclopentadecanon systematisch Schritt für Schritt. Die experimentell einfach durchführbare Homologisierung ergibt als Hauptprodukt stets das nächst höhere Homoketon neben kleineren und abnehmenden Mengen der höheren Homologen.

Zur Verringerung des „Siedesteinchen-Effektes“<sup>9)</sup> des ausfallenden Polymethylens wurden diese Versuche in kleineren Ansätzen von je 100–200 mMol Keton durchgeführt, die erhaltenen Reaktionsprodukte vereinigt und gemeinsam einer Vakuumdestillation an einer Drehbandkolonne unterworfen. Die erhaltenen Fraktionen wurden gaschromatographisch auf ihre Reinheit geprüft und von den erhaltenen Ringketonen die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone hergestellt und analysiert. Mitunter wurde das erhaltene Ketongemisch präparativ-gaschromatographisch getrennt und in analysierbare Derivate übergeführt.

Abbildung 1  
Ausbeute bei der Bortrifluorid-katalysierten  
Homologisierung cycloaliphatischer Ketone  
mit Diazomethan in Abhängigkeit  
von der Ringgliederzahl



Wie Abbildung 1 zeigt, verläuft die Ringerweiterung des Cycloheptanons zum Cyclooctanon mit ca. 50% Ausbeute und liefert somit bereits höhere Ausbeuten als das „in situ“-Verfahren (KOHLER 45%<sup>7)</sup>, KAARSEMAKER 30%<sup>7)</sup>, SOCHA 26.7%<sup>10)</sup>). Als Nebenprodukt werden ca. 15% Cyclononanon gebildet (vgl. Tab. 5, S. 106). Der nachfolgende Schritt vom Cyclooctanon zum Cyclononanon zeigt nun, daß unser Verfahren mit einer Ausbeute von 46% und in der Leichtigkeit der präparativen Anwendung alle bisher bekannten Verfahren übertrifft. Das „in situ“-Verfahren liefert 15% (KAARSEMAKER) bzw. 11% (COPE)<sup>11)</sup> bzw. 20% (KOHLER) Cyclononanon. Auch sonst ist das Cyclononanon nicht sehr einfach zugänglich. So erhält man nach dem Verfahren von HANSLEY-PRELOG-STOLL<sup>12)</sup> zwar 29% Cyclonanolon, dessen Reduktion

<sup>8)</sup> vgl. dazu H. MEERWEIN und W. BÜRNELEIT, Ber. dtsch. chem. Ges. **61**, 1840 (1928).

<sup>9)</sup> F. ARNDT, J. AMENDE und W. ENDER, Mh. Chem. **59**, 202 (1932), und zwar S. 218.

<sup>10)</sup> A. SOCHA und Z. ECKSTEIN, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] **32**, 647 (1958) [C. A. **53**, 3098 (1959)].

<sup>11)</sup> A. C. COPE und P. E. BURTON, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5439 (1960).

<sup>12)</sup> V. L. HANSLEY, Amer. Pat. 2228 268 v. 17. 8. 1938, E. I. du Pont de Nemours & Co. [C. 1941 II, 1449]; V. PRELOG, L. FRENKIEL, M. KOBELT und P. BARMAN, Helv. chim. Acta **30**, 1741 (1947); M. STOLL und J. HULSTKAMP, ebenda **30**, 1815 (1947); M. STOLL und A. ROUVÉ, ebenda **30**, 1822 (1947).

aber nicht quantitativ verläuft. Nebenher entstehen bei unserem Verfahren  $\sim 17\%$  Cyclodecanon. Die große katalytische Wirksamkeit des Bortrifluorids zeigte sich in Versuchen am Cyclooctanon, das mit Diazomethan ohne Katalysator selbst nach siebentägigem Stehenlassen keine Spur des 9-Ring-Ketons lieferte.

Cyclodecanon läßt sich unter unseren Bedingungen in etwa derselben Ausbeute (45%) wie das Cyclononanon erhalten. Die „*in situ*“-Methode liefert  $\sim 20\%$ . Über die Anwendbarkeit der „*in situ*“-Methode zur Herstellung noch höherer Ringketone ist in der Literatur nichts bekannt. Eigene diesbezügliche Versuche lassen erkennen, daß hier praktisch keine Reaktion stattfindet.

Bei der Herstellung des 11- und 12-Ring-Ketons aus den  $C_{10}$ - bzw.  $C_{11}$ -Ring-Ketonen beobachtet man ein Sinken der Ausbeuten auf 26 bzw. 13%. Die Ausbeutekurve (Abb. 1) zeigt auch bei unserem Verfahren ein Minimum im Gebiet der mittleren Ringe, das aber nicht sehr stark ausgeprägt ist und interessanterweise beim  $C_{12}$ -Ring-Keton liegt. Da heute neben Cyclohexanonoxim und Cyclooctanonoxim auch Cyclo-dodecanonoxim nach den photochemischen Arbeiten von MÜLLER und Mitarbeitern<sup>13)</sup> leicht zugänglich ist und aus den Oximen die entsprechenden Ketone ohne Schwierigkeiten gewonnen werden können, ergänzt das vorliegende Verfahren die bekannten bestens. Beim Übergang zu dem  $C_{13}$ -,  $C_{14}$ - und  $C_{15}$ -Ring-Keton findet ein erneutes Ansteigen der Ausbeute statt (29% bei  $C_{15}$ ). Der zickzackförmige Verlauf der Ausbeutekurve zeigt, daß vom Cyclododecanon ab Ketone mit gerader Kohlenstoffzahl besser als ungeradzahlige reagieren<sup>14)</sup>.

Das nicht umgesetzte Ausgangsketon wird bei destillativer Aufarbeitung in reiner Form zurückerhalten und kann erneut eingesetzt werden. Es erscheint daher sinnvoll, die Ausbeuten auch auf das umgesetzte Keton zu beziehen. Diese zwischen 60 und 30% (Tab. 5, letzte Spalte) liegenden Werte lassen die gute Anwendbarkeit unseres Verfahrens erkennen. Epoxyde sind bei diesen Reaktionen nicht nachzuweisen.

#### b) Katalyse mit anderen LEWIS-Säuren

Die bei dem Bortrifluorid-Verfahren etwas störende Polymethylenbildung suchten wir durch Anwendung anderer LEWIS-Säuren hintan zu halten. Aluminiumalkyle<sup>\*)</sup>, ja sogar  $AlCl_3$ , erwiesen sich als vorzüglich brauchbar. Die Polymethylenbildung unterblieb praktisch vollständig. Auch Zirkontetrachlorid oder Galliumtrichlorid sind geeignet. Einen Überblick über die Wirksamkeit der untersuchten LEWIS-Säuren<sup>\*\*)</sup> bei der Herstellung von Cyclononanon aus Cyclooctanon gibt Tabelle 1.

<sup>\*)</sup> Für die Überlassung von Al- und B-organischen Verbindungen danken wir Herrn Prof. Dr. K. ZIEGLER, Mülheim/Ruhr, bestens.

<sup>\*\*)</sup> Über die Reaktion von LEWIS-Säuren mit Diazomethan vgl. G. WITTIG und K. SCHWARZENBACH, Liebigs Ann. Chem. 650, 1 (1961).

<sup>13)</sup> E. MÜLLER, D. FRIES und H. METZGER, Dtsch. Bundes-Pat. 1001983 v. 9. 8. 1955 [C. 1958, 6980]; s. auch O. VON SCHICKH und H. METZGER, Dtsch. Bundes-Pat. 1079036 v. 30. 5. 1958, Badische Anilin- & Soda-Fabrik [C. 1961, 4183].

<sup>14)</sup> H. SCHROEDER, Ph. D. Thesis, Harvard Univ. 1938.

Tabelle 1. Abhängigkeit der Ausbeuten vom Katalysator

Katalysator	mMol $CH_2N_2^a)$ je 50 mMol $C_8$	Ausbeute <sup>b)</sup> in % an $C_9$	$C_{10}$
$ZnCl_2$	60	25	—
$ZnI_2$	65	7	—
$AlCl_3$	70	48	14
$AlBr_3$	60	49	11
$AlI_3$	60	49	14
$Al(C_2H_5)_3$	65	49	19
$GaCl_3$	70	42	5
$TiCl_4$	60	10	—
$ZrCl_4$	65	49	13
$SnCl_4$	65	$\sim 0.6$	—
$SbCl_5$	65	7	—
$HBF_4$	60	33	—
$AlCl_3$	550 mMol $CH_2N_2$ / 400 mMol $C_8$	41 <sup>c)</sup>	14 <sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> ca. 0,6 m ätherische Lösung.

<sup>b)</sup> gaschromatographisch bestimmt.

<sup>c)</sup> Durch fraktionierte Destillation ermittelt.

Sogar LEWIS-Säuren wie  $ZnCl_2$ ,  $SbCl_5$  oder  $SnCl_4$ , die MEERWEIN<sup>8)</sup> wegen ihrer teilweise kondensierenden Wirkung als unbrauchbar ansah, zeigen noch katalytische Aktivität. Als unwirksam haben sich dagegen  $FeCl_3$ ,  $BCl_3$ ,  $BBr_3$ , Tri-n-propylbor, Borsäureester und Aluminiumisopropylat erwiesen. Ein gewisses Auswahlprinzip bei diesen Homologisierungen mit LEWIS-Säuren scheint sich auf UV-spektrographischem Wege zu ergeben (vgl. S. 102).

Die günstige Wirkung von  $AlCl_3$  läßt sich vielleicht darauf zurückführen, daß in einer Nebenreaktion das Diazomethan zur Alkylierung des Aluminiumchlorids unter Bildung von Verbindungen wie  $ClCH_2AlCl_2$ <sup>15)</sup> verbraucht wird, die selbst wieder als Katalysatoren wirken. Beim Bortrifluorid tritt dagegen noch die, wenngleich geringe, Neigung zur Bildung von Polymethylen aus Diazomethan in Erscheinung.

#### c) Mehrfachhomologisierung mit Diazomethan in einem Schritt

Die Katalyse mit Aluminiumchlorid erlaubt nach dem voranstehend Gesagten, größere Mengen Diazomethan auf einmal einzusetzen. So lassen sich wahlweise zwei oder drei  $CH_2$ -Gruppen in einem Schritt in das Ausgangsketon einführen. In Tabelle 2 sind diesbezügliche Ergebnisse, ausgehend von dem technisch zugänglichen  $C_8$ -Ring-Keton, dargestellt.

Die Wirksamkeit des Katalysators bei Zugabe größerer Mengen Diazomethan ist besonders deutlich an dem in Tabelle 2 wiedergegebenen Versuch mit  $AlBr_3$ /180 mMol  $CH_2N_2$  zu erkennen.

<sup>15)</sup> L. ALMASCHI, I. FELMERI und A. GANZ, [Ber. Akad. Wiss. UdSSR] 118, 1121 (1958) [C. 1959, 3069]; vgl. dagegen H. HOBERG, Angew. Chem. 73, 114 (1961).

Die in präparativem Maßstabe durchgeführten Versuche zeigen, daß sich gerade bei mittleren Ringen die Mehrfachhomologisierung in einem Schritt erreichen läßt. Ein an Cyclododecanon (200 mMol C<sub>12</sub>/315 mMol CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) durchgeführter Versuch ergab: Cyclotridecanon (28%), Cyclotetradecanon (8%) und Cyclopentadecanon (10%). Bei Anwendung größerer Diazomethan-Mengen läßt sich keine Anreicherung des C<sub>15</sub>-Ring-Ketons erkennen. Die Bildung von C<sub>13</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>15</sub>- und höherer Ring-Ketone scheint statistisch zu erfolgen\*).

Tabelle 2. Mehrfach-Homologisierung von Cyclooctanon in einem Schritt

Katalysator	mMol CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> <sup>a)</sup>	mMol C <sub>8</sub>	Ausbeute <sup>b)</sup> in % an		
			C <sub>9</sub>	C <sub>10</sub>	C <sub>11</sub>
AlCl <sub>3</sub>	140	50	20	45	17
	210	50		30	40
AlBr <sub>3</sub>	120	50	24	43	17
	180	50	6	40	37
AlI <sub>3</sub>	120	50	35	34	9
	180	50	10	36	30
Al(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub>	120	50	15	40	25
Al(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub>	120	50	20	45	24
Al(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Cl	130	50	10	30	20
Al(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Cl + TiCl <sub>4</sub>	120	50	30	35	15
ZrCl <sub>4</sub>	120	50	30	44	10
AlCl <sub>3</sub>	1000	400	15 <sup>c)</sup>	32 <sup>c)</sup>	13 <sup>c)</sup>
	1125	400	11 <sup>c)</sup>	30 <sup>c)</sup>	17 <sup>c)</sup>
	1450	350		15 <sup>c)</sup>	25 <sup>c)</sup>

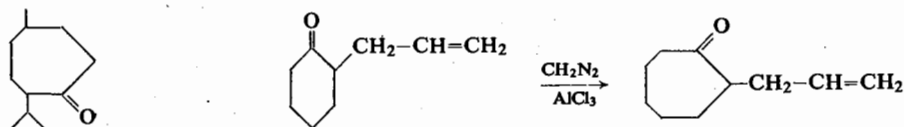
a) ca. 0,6 m ätherische Lösung.

b) gaschromatographisch bestimmt.

c) Durch fraktionierte Destillation ermittelt.

Vergleicht man das Ergebnis am C<sub>12</sub>-Ring-Keton mit der neuesten Synthese des Exaltons nach TAJC und GOLDFARB<sup>16)</sup>, die in einem 7-Stufen-Prozeß das C<sub>15</sub>-Ring-Keton in einer Gesamtausbeute von ca. 16% liefert, so ist unser Verfahren trotz etwas geringerer Ausbeute (10%) sowohl wegen des leicht zugänglichen Ausgangsmaterials wie auch wegen seiner Einfachheit durchaus günstig.

d) Homologisierung substituierter monocyclischer und bicyclischer Ketone mit Diazomethan  
Auch substituierte alicyclische Ketone sind der Homologisierung zugänglich. So erhält man aus *p*-Menthon in einer Ausbeute von 33% ein Gemisch der isomeren



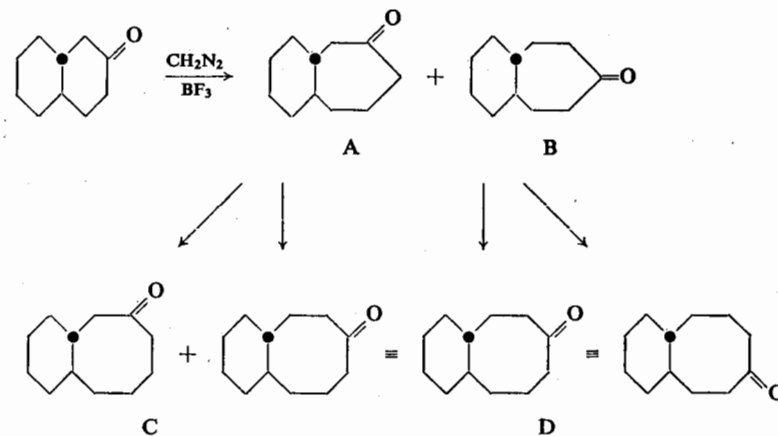
\* Die weitere Homologisierung zu den Ringketonen mit mehr als 12 C-Atomen wird im Hinblick auf eine mögliche POISSON-Verteilung zur Zeit untersucht.

<sup>16)</sup> S. Z. TAJC und J. L. GOLDFARB, [Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem. Wiss.] 1960, 1698 [C. A. 55, 8318 (1961)].

Homoketone. Nach Beobachtungen, über die wir in Kürze in anderem Zusammenhang berichten, handelt es sich dabei im wesentlichen um das 5-Methyl-2-isopropyl-cycloheptanon. 2-Allyl-cyclohexanon liefert in 60-proz. Ausbeute 2-Allyl-cycloheptanon.

Dieses Beispiel, das noch durch andere (vgl. S. 99, 102) ergänzt wird, zeigt, daß, im Gegensatz zur sonst üblichen Reaktionsweise des Diazomethans mit ungesättigten Verbindungen, bei der Katalyse nur eine Homologisierung, aber keine Addition des Diazomethans unter Pyrazolin-Bildung eintritt<sup>17)</sup>. Dies weist auf einen besonderen Reaktionsablauf hin (vgl. S. 104).

Auch bicyclische Ketone lassen sich in guten Ausbeuten homologisieren. Das *trans*-β-Decalon liefert in Gegenwart von Bortrifluoridätherat Bicyclo[5.4.0]undecanon-(2) bzw. -(3).



Bei der destillativen Aufarbeitung erhält man zwei Fraktionen in einer Ausbeute von 49% (A + B) bzw. 12% (C + D). Das Gaschromatogramm der ersten Fraktion (an Siliconfett + Flexol 8N8 auf Celite 545; 6 m Länge) zeigt zwei nur unvollständig getrennte Maxima, die auf Grund der Elementaranalyse einem Gemisch aus Bicyclo[5.4.0]undecanon-(2) bzw. -(3) zuzuordnen sind. Die zweite Fraktion besteht auf Grund der Analyse und der Molekulargewichtsbestimmung aus nur 2 weiteren isomeren Homologen. Dies ist verständlich, da von den 4 formal denkbaren Homologen der Ketone A und B 3 identisch sind. Es muß sich daher bei diesen Produkten um die beiden Stellungsisomeren Bicyclo[6.4.0]dodecanon-(2) bzw. -(3) handeln\*).

\* Über die Zuordnung der Struktur von A und B bzw. C und D sowie über die Homologisierung cyclischer, verbrückter Ketone wie Campher (Ausbeute ca. 10%) sowie Norcampher (Ausbeute 18%; bearbeitet von W. LÜRKEN) berichten wir demnächst gesondert.

<sup>17)</sup> E. AZZARELLO, Gazz. chim. ital. 36 II, 50 (1906).

## B. KATALYSIERTE HOMOLOGISIERUNG CYCLOALIPHATISCHER KETONE MIT DIAZOÄTHAN, DIAZOPROPAN UND DIAZOESSIGSÄUREÄTHYLESTER

### a) Homologisierung mit Diazoäthan

Während Cyclohexanon sowohl nach der „*ex situ*“- wie der „*in situ*“-Methode unter Anwendung von *N*-Nitrosoäthyl-Verbindungen noch das  $\alpha$ -Methyl-cycloheptanon liefert, gelingt eine Übertragung auf höhere Ringketone nicht<sup>18)</sup>. Auch hier ist die Anwendung katalytischer Mengen z. B. von Aluminiumchlorid von Vorteil. Wie Abbildung 2 erkennen läßt, bilden sich  $\alpha$ -Methyl-verzweigte höhere Ringketone z. T. mit noch besseren Ausbeuten als die mit Diazomethan homologisierten Ketone.

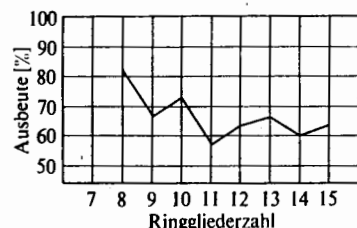


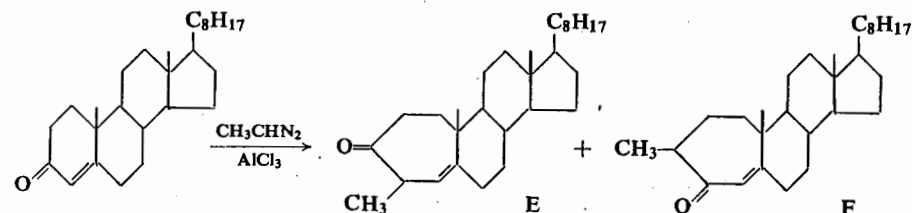
Abbildung 2  
Ausbeute bei der katalysierten Homologisierung cycloaliphatischer Ketone mit Diazoäthan in Abhängigkeit von der Ringgliederzahl

Auch bei dieser Reaktion erfolgt der Verbrauch der Diazoverbindung praktisch momentan. Erst gegen Ende der Reaktion wird die Aufnahme etwas langsamer, läßt sich jedoch durch erneute Zugabe von Aluminiumchlorid wieder beschleunigen. Die bisher unbekannten  $\alpha$ -Methyl-verzweigten höheren Ringketone wurden gaschromatographisch-präparativ abgetrennt, durch Molekulargewichtsbestimmung, Elementaranalyse als solche sowie als 2,4-Dinitro-phenylhydrazone charakterisiert. Die Ausbeuten liegen mit 57–82% höher als bei der analogen Reaktion mit Diazomethan. Höhere Homologe entstehen nur in sehr geringen Mengen. So kann man aus Cyclotridecanon neben dem Hauptprodukt  $\alpha$ -Methyl-cyclotetradecanon noch eine höhere Fraktion (7%) herausdestillieren. Das Gaschromatogramm dieser zweiten Fraktion zeigt zwei unvollständig getrennte Maxima. Nach der Elementaranalyse handelt es sich um Dimethylcyclopentadecanone. Das NMR-Spektrum zeigt die Anwesenheit von  $\alpha,\alpha'$ -Dimethyl-cyclopentadecanon an, kann aber über das Vorhandensein des  $\alpha,\beta$ -Isomeren nichts aussagen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei anderen derartigen Homologisierungen gemacht. Durch Zugabe größerer Diazoäthan-Mengen läßt sich daher in diesen Fällen eine weitergehende Umwandlung des eingesetzten Ketons zum nächsthöheren Homologen als im Falle der Diazomethan-Reaktionen erzielen.

Von Bedeutung bei diesen Diazoäthan-Homologisierungen ist wiederum der Katalysator. Mit Bortrifluoridätherat oder  $\text{GaCl}_3$  läßt sich keine Reaktion erzielen, während sich  $\text{AlCl}_3$  bewährt.

<sup>18)</sup> D. W. ADAMSON und J. KENNER, J. chem. Soc. [London] 1939, 181.

Auch ungesättigte cyclische Ketone wie  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) lassen sich mit Diazoäthan unter  $\text{AlCl}_3$ -Katalyse in guter Ausbeute zu den  $\alpha$ -Methyl-verzweigten A-Homoketonen erweitern, eine Reaktion, die analog mit  $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{AlCl}_3$  zu den entsprechenden A-Homoketonen führt<sup>19)</sup>.



Aus IR-spektrographischen Untersuchungen läßt sich schließen, daß in dem entstehenden Homologisierungsgemisch (E + F) die Substanz der Struktur E überwiegt. Wiederum erfolgt kein Angriff des Diazoäthans auf die Doppelbindung\*).

### b) Homologisierung mit Diazopropan

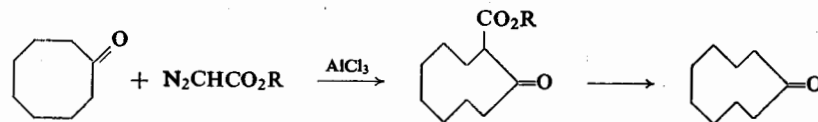
Man erhält in guten Ausbeuten die entsprechenden  $\alpha$ -Äthyl-cycloalkanone.

Tabelle 3. Homologisierung mit Diazopropan.

Ausgangsketon	mMol Keton	mMol $\text{C}_2\text{H}_5\text{CHN}_2$	Ausbeute an Äthyl-verzweigtem Homoketon
$\text{C}_8$	50	100	60%
$\text{C}_9$	35	70	52

### c) Homologisierung mit Diazoessigsäureäthylester

Am Cyclooctanon läßt sich auch mit Diazoessigsäureäthylester eine katalysierte Homologisierung erreichen. Man erhält über die Zwischenstufe des  $\beta$ -Ketoesters (20%) ebenfalls Cyclononanon.



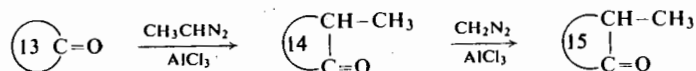
### d) Kombinierte Homologisierungen

Im Hinblick auf eine Synthese des  $\beta$ -Methyl-cyclopentadecanons, des natürlichen inaktiven Moschus, versuchten wir, das mit Diazoäthan aus Cyclotridecanon leicht

\* Einzelheiten der Homologisierung von Steroidketonen werden später gesondert mitgeteilt.

<sup>19)</sup> In der Zwischenzeit berichteten auch W. S. JOHNSON, M. NEEMAN und S. P. BIRKELAND über die durch Fluoroborsäure katalysierte Ringerweiterung des  $\Delta^4$ -Cholestenons-(3) mittels Diazomethans unter Bildung des A-Homo-4a-cholestenons-(3), Tetrahedron Letters Nr. 5, 1 (1960).

zugängliche  $\alpha$ -Methyl-cyclotetradecanon mit Diazomethan und  $\text{AlCl}_3$  zu erweitern. Die erhaltene Fraktion (22%) zeigt jedoch das gleiche Gaschromatogramm wie das aus Cyclotetradecanon und Diazoäthan erhaltene  $\alpha$ -Methyl-cyclopentadecanon. Mit  $\text{NaHSO}_3$  läßt sich aus der genannten Fraktion nur in geringer Menge eine Hydrogensulfit-Verbindung erhalten. Die Hauptreaktion verläuft demgemäß nach der Gleichung:



Das  $\alpha$ -Methyl-cyclopentadecanon zeigt ebenfalls Moschusgeruch.

Ähnliche Ergebnisse erhält man bei der katalytischen Homologisierung des  $\alpha$ -Methyl-cyclononans mit Diazomethan. Die gaschromatographische Analyse ergibt eine Gesamtausbeute von 28% an Homo-Verbindung. Die Retentionszeit dieser Probe entspricht der des  $\alpha$ -Methyl-cyclodecanons. Allerdings könnte eine vorgelagerte Schulter im Gaschromatogramm auf der Anwesenheit einer geringen Menge des  $\beta$ -Isomeren beruhen. Mit diesen Beobachtungen stimmen auch frühere Befunde bei nicht-katalysierten Homologisierungen am Cyclohexanon überein <sup>20)</sup>.

### C. KATALYSIERTE HOMOLOGISIERUNG OFFENKETTIGER KETONE UND KETOCARBONSÄUREESTER MIT DIAZOALKANEN

#### a) Einfache, offenkettige Ketone und Ketocarbonsäureester

Aceton reagiert praktisch nicht mit Diazomethan. Erst durch Zugabe hydroxylhaltiger Lösungsmittel wie Wasser oder Methanol läßt sich nach MEERWEIN und BURNELEIT<sup>8)</sup> die Reaktion beschleunigen, wobei als Hauptprodukte (ca. 40%) Epoxyd und Methyl-äthyl-keton sowie geringe Mengen höherer Ketone entstehen. Mit zunehmender Kettenlänge des Ausgangsketons verschiebt sich die Ausbeute immer mehr zu Gunsten des Epoxyds, so daß, vom Methyl-nonyl-keton ausgehend, praktisch überhaupt kein Homoketon zu erhalten ist <sup>21)</sup>. LEWIS-Säuren, wie Aluminiumalkoholate, Bor- und Antimonigsäureester, sind nach MEERWEIN als Katalysatoren ebenfalls unbrauchbar, da sie eine fast explosionsartige Zersetzung des Diazomethans bewirken.

Zu unserer Überraschung konnten wir hier ebenfalls eine hohe katalytische Aktivität von Bortrifluoridätherat beobachten. Auch Aluminiumalkyle,  $\text{AlCl}_3$  und  $\text{ZrCl}_4$  sind vorzügliche Katalysatoren. In Tabelle 4 sind Versuche zusammengestellt, die zeigen, daß die Homologisierung offenkettiger Ketone bevorzugt zwischen der Carbonylgruppe und der anschließenden Methylengruppe stattfindet.

<sup>20)</sup> vgl. D. W. ADAMSON und J. KENNER <sup>18)</sup>; dort z. B. 2- bzw. 4-Methyl- und 4-Äthyl-cyclohexanon; C. D. GUTSCHE, J. Amer. chem. Soc. 71, 3513 (1949), dort z. B. 2-Phenyl-cyclohexanon + Diazomethan.

<sup>21)</sup> P. PÖHL, Dissertation Univ. Marburg 1934.

Es ist noch nicht sicher, ob der Katalysator die Richtung der Homologisierung bei methylsubstituierten Ketonen beeinflußt. Bemerkenswert ist der günstige Einfluß einer Phenylgruppe, die beim Acetophenon in 50-proz. Ausbeute zum Methyl-benzyl-keton führt. Mit unseren Ergebnissen stimmen diejenigen überein, die in der Zwischenzeit von HOUSE, GRUBBS und GANNON <sup>22)</sup> mit Borfluorid als Katalysator erhalten wurden.

Tabelle 4. Homologisierung aliphatischer Ketone

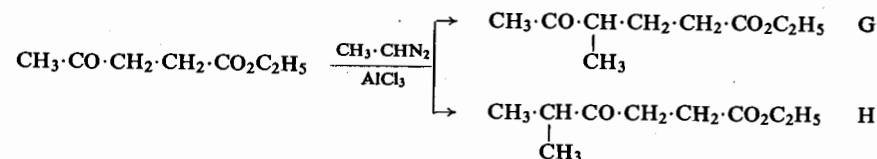
$$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{R} \xrightarrow{\text{CH}_2\text{N}_2} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{R} \text{ I} \\ \text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{R} \text{ III} \end{array} \xrightarrow{\text{CH}_2\text{N}_2} \text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{R} \text{ II}$$

Ausgangsketon $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{R}$	mMol Keton/ mMol $\text{CH}_2\text{N}_2$	Katalysator	Ausbeute (%) an Homoketon <sup>a)</sup> I	II	III
$\text{R} = \text{n-C}_4\text{H}_9$	50/60	$\text{AlCl}_3$	34 %	13 %	6 %
$\text{n-C}_5\text{H}_{11}$	75/100	$\text{AlCl}_3$	29	16	3
	75/100	$\text{Al}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$	40	21	10
$\text{n-C}_6\text{H}_{13}$	50/70	$\text{AlCl}_3$	35	18	16
	50/60	$\text{ZrCl}_4$	26	6	24
	400/660	$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	28.5 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	—
$\text{C}_6\text{H}_5$	50/70	$\text{AlCl}_3$	50	—	—

<sup>a)</sup> Nur gaschromatographisch bestimmt. Wegen der schwierigen Trennbarkeit etwas unsichere Werte.

<sup>b)</sup> Destillativ getrennt.

Von Ketocarbonsäureestern haben wir den Lävulinsäureäthylester untersucht. Er läßt sich in Gegenwart von Aluminiumchlorid z. B. mit Diazoäthan in einer Ausbeute von 45% zu den entsprechenden  $\alpha$ -Methyl-verzweigten Homologisierungsprodukten umsetzen. Die erhaltenen Verbindungen wurden gaschromatographisch-präparativ abgetrennt, elementar-analytisch untersucht und zeigen das Eintreten folgender Reaktionen an:

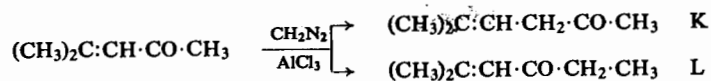


Die NMR-Spektren des Gemisches der Homologisierungsprodukte zeigen, daß darin mindestens 60% der Verbindung G vorliegen, also auch hier die Äthyliden-Gruppe bevorzugt zwischen CO und  $\text{CH}_2$  eingeschoben wird.

<sup>22)</sup> H. O. HOUSE, E. J. GRUBBS und W. F. GANNON, J. Amer. chem. Soc. 82, 4099 (1960).

b)  $\alpha,\beta$ -ungesättigte, offenkettige Ketone

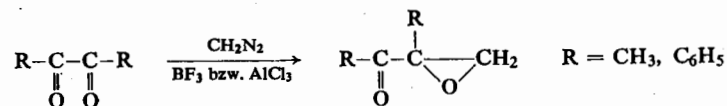
Nach den oben wiedergegebenen Versuchen am 2-Allyl-cyclohexanon und  $\Delta^4$ -Cholestenon-(3) war zu erwarten, daß auch offenkettige, ungesättigte Ketone unter Erhaltung der Doppelbindung sich durch Diazoalkane katalytisch homologisieren lassen. Dies ist der Fall, wie wir am Mesityloxyd zeigen können:



Das in ca. 50% Ausbeute erhältliche primäre Homologisierungsprodukt (neben 17% zweifach homologisierten Ketonen) zeigt im Gaschromatogramm zwei Maxima im Verhältnis 3,3:1. Durch IR- und NMR-spektroskopische Untersuchungen der gaschromatographisch-präparativ abgetrennten Fraktion ergibt sich ebenfalls das Überwiegen des nicht konjugierten Homoketons (K:L = 3:1). Ähnliche Verhältnisse fanden HOUSE und Mitarbeiter<sup>22)</sup> bei der Bortrifluorid-katalysierten Homologisierung des Mesityloxyds sowie JOHNSON, NEEMAN und BIRKELAND<sup>19)</sup> bei der mit Fluoroborsäure durchgeführten Homologisierung von Benzalacetone bzw. Benzalacetophenon mit Diazomethan.

c)  $\alpha$ -Diketone

Aliphatische und aromatische  $\alpha$ -Diketone liefern bei der katalytischen Homologisierung lediglich die entsprechenden Epoxyde, z. B.:



Dies haben auch HOUSE und Mitarbeiter<sup>22)</sup> inzwischen festgestellt.

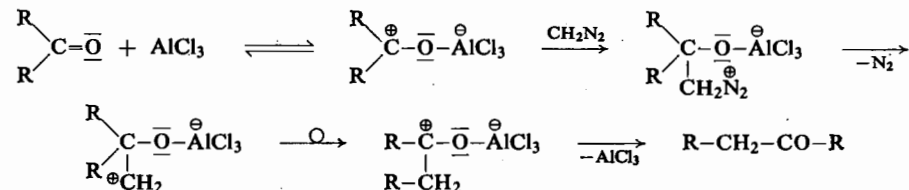
## D. ZUM MECHANISMUS DER KATALYSIERTEN HOMOLOGISIERUNG

Nach MEERWEIN und BURNELEIT<sup>9)</sup> beruht die katalytische Wirksamkeit von polaren Stoffen wie Wasser oder Methanol bei der Homologisierungsreaktion darauf, daß diese Verbindungen durch Anlagerung an ein einsames Elektronenpaar des CO-Sauerstoffs die Polarisierung der CO-Gruppe erhöhen und damit ihre Additionsfähigkeit für das nucleophile Diazoalkan vergrößern. Dieser Effekt wird bei LEWIS-Säuren infolge ihrer größeren Elektronenaffinität höher sein. Hierfür sprechen eigene Versuche über die Verschiebung der Vorbande der CO-Gruppe im UV-Gebiet bei 288 m $\mu$  nach Zugabe wirksamer LEWIS-Säuren\*) wie auch neuere IR-spektroskopische Messungen<sup>23)</sup> an Komplexen aus Ketonen und LEWIS-Säuren, die eine Abnahme des Doppelbindungs-

\*) Über diese Untersuchungen berichten wir später.

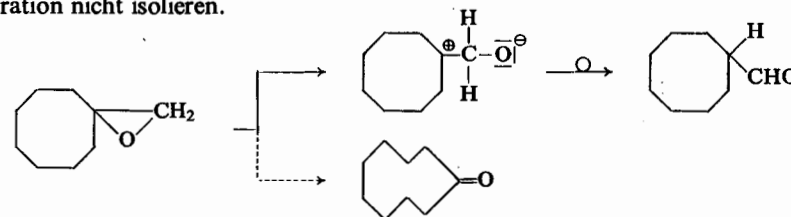
<sup>23)</sup> D. CASSIMATIS und B. P. SUSZ, *Helv. chim. Acta* 43, 852 (1960).

grades der CO-Gruppe im Komplex im Vergleich zum freien Keton zeigen. Demgemäß formulieren wir den Mechanismus dieser Reaktion folgendermaßen<sup>24)</sup>:



Durch die Besetzung des Sauerstoffs der CO-Gruppe mit der LEWIS-Säure wird einerseits die hier unerwünschte Epoxyd-Bildung verhindert, andererseits die Reaktivität des Ketons durch Ausbildung eines Carbenium-Kohlenstoffs so erhöht, daß praktisch keine Einwirkung der Diazo-Komponente auf nicht im Komplex gebundenes Keton, die ebenfalls unter Epoxydbildung verlaufen müßte, zustande kommt\*).

Es bliebe noch die Möglichkeit, daß sich geringe Mengen nebenher entstehender Epoxyde unter den Versuchsbedingungen zum Keton isomerisieren. Dem widersprechen die bisherigen Erfahrungen an solchen Epoxyden wie auch eigene Versuche. Dagegen kann sich, wie COPE und BURTON<sup>11)</sup> am Methylencyclooctanoxyd gezeigt haben, die zum Cycloalkyl-Ring benachbarte Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung unter Bildung des Formylcyclooctans lösen, ohne daß Cyclononanon entsteht. Wir haben die Einwirkung von  $\text{AlCl}_3$  auf Methylencyclooctanoxyd untersucht. Unter Homologisierungsbedingungen lagert sich dieses Epoxyd bevorzugt zum Formylcyclooctan um. Ein kleines Maximum im Gaschromatogramm des Reaktionsproduktes kann dem Cyclononanon zugeordnet werden; dieses ließ sich jedoch infolge zu geringer Konzentration nicht isolieren.



Bei unseren Versuchen haben wir bisher die Bildung entsprechender Aldehyde nicht feststellen können.

Mit diesem Mechanismus der katalysierten Homologisierung, die in ihrem weiteren Verlauf der DEMJANOWSchen Ringerweiterung entspricht, stehen auch die übrigen Versuchsergebnisse im Einklang.

Auffällig ist zunächst das Auftreten des Minimums beim 12-Ring-Keton. Sie dürfte mit einem im Vergleich zu den üblichen Ringschlußmethoden anders gearteten Re-

\*) Die Frage des Solvens wird in einer späteren Arbeit erörtert.

<sup>24)</sup> E. MÜLLER, vorgetragen am 13. Juli 1960 bei der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik und später an anderen Orten.

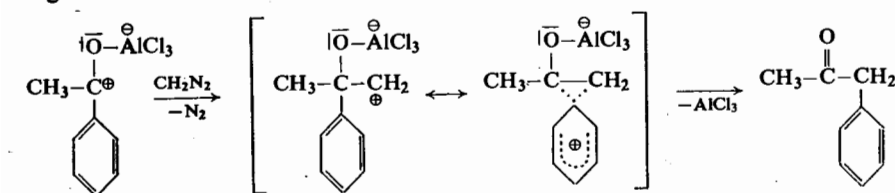


aktionsmechanismus zusammenhängen. Der auch beim Diazoäthan zu beobachtende zickzackförmige Verlauf der Ausbeute-Kurve, der ein erhöhtes Reaktionsvermögen geradzahligter Ringketone ab C<sub>12</sub> zeigt, könnte mit der Raumform der betreffenden Moleküle zusammenhängen.

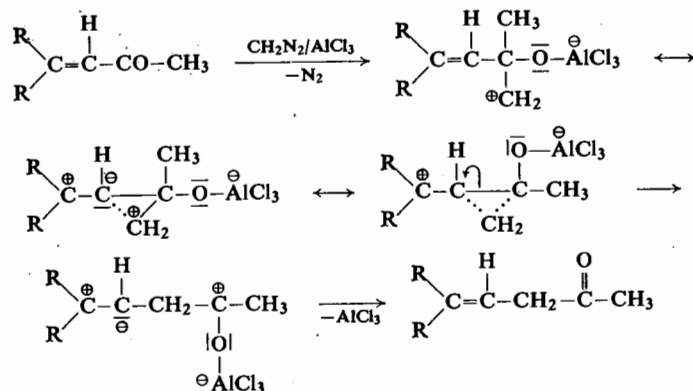
Die höheren Ausbeuten beim Diazoäthan haben sicher verschiedene Gründe. Einmal ist die nucleophile Aktivität des Diazoäthans größer als die des Diazomethans<sup>18)</sup>, zum anderen spielt offensichtlich der sterische Einfluß einer schon vorhandenen  $\alpha$ -Methyl-Gruppe eine Rolle, so daß vor einer weiteren Homologisierung am  $\alpha$ -Methylverzweigten Keton zunächst das Ausgangsketon homologisiert wird.

Berücksichtigt man, daß bei weiterer Homologisierung eines  $\alpha$ -Methyl-substituierten Ringketons, z. B. mittels Diazomethans, nur eine dem Carbonyl benachbarte CH<sub>2</sub>-Gruppe zur Verfügung steht, so sind trotz dieser Hemmnisse die Ausbeuten noch gut.

Die bevorzugte Homologisierung  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ketone bzw. des Acetophenons zwischen der Doppelbindung (bzw. dem aromatischen Rest) und der CO-Gruppe dürfte auf den Einfluß der  $\pi$ -Elektronen zurückgehen. Im Falle des Acetophenons ist folgender Reaktionsschritt naheliegend:



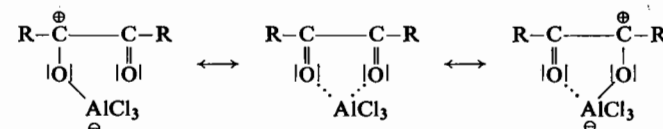
wobei im Übergang über ein Phenonium-Kation die Ablösung der CH<sub>3</sub>-CO-Gruppe unter gleichzeitigem „Einschnappen“ der neuen CH<sub>2</sub>-Gruppe erfolgt. Die Übertragung auf  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone führt zu folgendem Schema:



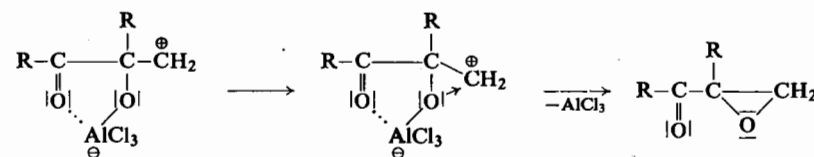
Über eine Art Cyclopropyl-Carbenium-Kation wird, infolge des induktiven Effektes der CO-Gruppe, der Rest (R)<sub>2</sub>C=CH als Anion abgelöst, und die beiden Bindungen

der eingeschobenen CH<sub>2</sub>-Gruppe werden unter Rückbildung der jetzt isolierten Doppelbindung verfestigt. (Die Konjugation im Ausgangsstoff wird bevorzugt unterbrochen.) Der Wanderung des CH<sub>3</sub>-Restes als Anion setzt der positiv induzierte CO-Kohlenstoff offensichtlich Widerstand entgegen, wie sich überhaupt die CH<sub>3</sub>-Gruppe aus ungeklärten Gründen in viel geringerem Umfang an der „Wanderung“ beteiligt.

Die  $\alpha$ -Diketone schließlich bilden mit den Lewis-Säuren intermediär offensichtlich stabilere Chelate:



Infolgedessen greift das Diazoalkan noch leicht an, aber der nach Abspaltung des Stickstoffs verbleibende Rest geht eher die Epoxydbildung als eine Homologisierung ein:



Herrn Dr. W. RUNDEL danken wir für seine Mithilfe bei den Vorversuchen. — Herrn Dr. H. SUHR, der die NMR-Messungen durchgeführt hat, danken wir ebenfalls. — Wir danken ferner der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, den Direktoren der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK und der FARBENFABRIKEN BAYER AG für die Unterstützung unserer Arbeiten.

## BESCHREIBUNG DER VERSÜCHE

Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

### A. Katalysierte Homologisierung cycloaliphatischer Ketone mit Diazomethan

#### a) mit Bortrifluorid-ätherat

**Allgemeine Vorschrift (Beispiel):** Zu 18.9 g (150 mMol) Cyclooctanon in 50 ccm absol. Äther wurde 1 ccm Bortrifluorid-ätherat gegeben und unter Rühren und Eiskühlung ca. 0.6 m äther. Diazomethan-Lösung (400 ccm, 240 mMol) rasch zugetropft. Das Diazomethan wurde anfangs sofort verbraucht, später etwas langsamer; die Reaktion ließ sich durch Zugabe eines weiteren ccm Bortrifluorid-ätherat wieder beschleunigen. Drei gleichartig durchgeführte Ansätze wurden vereinigt. Die nach Abfiltrieren von etwas Polymethylen erhaltene Ätherlösung wurde mit verd. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das nach Abziehen des Äthers erhaltene Keton-Gemisch ergab bei der fraktionierten Destillation mit einer 1-m-Drehbandkolonne: 8.3 g (15%) Cyclooctanon, Sdp.<sub>11</sub> 76–78°; 27.7 g (44%)

*Cyclononanon*, Sdp.<sub>11</sub> 90–93°; 11.8 g (17%) *Cyclodecanon*, Sdp.<sub>11</sub> 101–104°; Zwischenfraktionen \*) und Nachlauf: 7.8 g.

In Tabelle 5 sind die an den cycloaliphatischen Ketonen durchgeführten Homologisierungsreaktionen zusammengestellt.

Tabelle 5. Homologisierung cycloaliphatischer Ketone

Ausgangsketon C <sub>n</sub>	mMol CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> <sup>a)</sup> / 100 mMol C <sub>n</sub>	C <sub>n</sub>	Ausbeute <sup>b)</sup> in % an				C <sub>n+1</sub> <sup>c)</sup>
			C <sub>n+1</sub>	C <sub>n+2</sub>	C <sub>n+3</sub>	C <sub>n+4</sub>	
C <sub>6</sub>	120	13%	58%	9%	—	66%	
	140	8	57	17	—	62	
	160	1	41	23	—	41	
C <sub>7</sub>	135	14	50	16	—	58	
	150	16	49	14	—	59	
	160	15	44	17	—	52	
C <sub>8</sub>	180	15	46	—	—	54	
	150	37	42	6	—	67	
	165	33	45	7	—	66	
C <sub>9</sub>	180	26	44	7	—	59	
	170	55	25	3	—	54	
	190	58	26	4	—	61	
C <sub>10</sub>	180	68	13	3	—	41	
	160	42	26	8	6%	46	
	270	29	21	8	9	30	
C <sub>11</sub>	360	25	23	9	10	31	
	180	42	17	16	3	29	
	200	16	29	8	—	34	

a) ca. 0.6 m ätherische Lösung. — b) Durch fraktionierte Destillation ermittelt. — c) Ausbeute an C<sub>n+1</sub>-Keton, bez. auf umgesetztes Ausgangsketon.

Tabelle 6 gibt einige Eigenschaften der von uns dargestellten cycloaliphatischen Ketone wieder.

Tabelle 6. Eigenschaften der dargestellten cycloaliphatischen Ketone

Keton	Sdp./Torr	2,4-Dinitro-phenylhydrazon Schmp.	Analyse der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone					
			berechnet			gefunden		
			C	H	N	C	H	N
C <sub>7</sub>	61 — 63.5°/12	146 — 147° <sup>a)</sup>	—	—	—	—	—	—
C <sub>8</sub>	77 — 80°/12.5	170 — 171° <sup>a)</sup>	—	—	—	—	—	—
C <sub>9</sub>	90 — 93°/11	139 — 140° <sup>b)</sup>	56.24	6.29	17.49	56.29	6.39	17.40
C <sub>10</sub>	105 — 109°/13	160 — 161° <sup>c)</sup>	57.47	6.63	16.76	57.58	6.47	16.65
C <sub>11</sub>	123 — 126°/14	148.5 — 149.5°	58.60	6.94	16.09	58.54	6.86	15.86
C <sub>12</sub>	97 — 101°/2	147 — 148° <sup>a,d)</sup>	—	—	—	—	—	—
C <sub>13</sub>	113.5 — 117°/3	113 — 114° <sup>e)</sup>	60.62	7.50	14.88	60.53	7.51	15.16
C <sub>14</sub>	124 — 128°/2.5	117 — 118°	61.52	7.74	14.35	61.56	7.70	14.46
C <sub>15</sub>	133 — 136°/2.5	105 — 106° <sup>a)</sup>	—	—	—	—	—	—
C <sub>16</sub>	143 — 145°/2.5	102.5 — 103.5°	63.13	8.19	13.39	63.31	8.06	13.39

a) Vergleich mit authent. Substanz. — b) Lit.<sup>11)</sup>; Schmp. 142.4–143° (korr.). — c) Lit.<sup>11)</sup>; Schmp. 162.2 bis 163.6° (korr.). — d) Schmilzt nach dem Wiedererstarren bei 156–157°. — e) Schmilzt nach dem Wiedererstarren bei 118–119°.

\*) Die Zwischenfraktionen wurden für die Ausbeutebestimmung nicht berücksichtigt.

### b) Katalyse mit anderen Lewis-Säuren

Zu je 6.3 g *Cyclooctanon* in 50 ccm absol. Äther gab man eine geringe Menge des betr. Katalysators und unter Rühren und Eiskühlung ätherische *Diazomethan*-Lösung. Das nach der üblichen Aufarbeitung erhaltene Keton-Gemisch wurde ohne Fraktionierung destilliert. Die Ausbeutebestimmung sowie die Charakterisierung der einzelnen Ketone erfolgte gaschromatographisch an einer Kolonne mit Silicofett (auf Celite, 6'). Die Ausbeuten sind in Tab. 1 zusammengestellt.

### c) Mehrfach-Homologisierungen in einem Schritt

50.4 g (400 mMol) *Cyclooctanon* in 50 ccm absol. Äther wurden in Gegenwart von 2.5 g *AlCl<sub>3</sub>* mit 750 ccm 0.74 m äther. *Diazomethan* (550 mMol) umgesetzt. Die Aufarbeitung (Destillation mit einer Drehbandkolonne) ergab<sup>\*)</sup>: 10.1 g (20%) *Cyclooctanon*, Sdp.<sub>11</sub> 76–80°; 22.7 g (41%) *Cyclononanon*, Sdp.<sub>11</sub> 91–94°; 8.7 g (14%) *Cyclodecanon*, Sdp.<sub>11</sub> 102–105°.

Ein entsprechend mit 50.4 g (400 mMol) *Cyclooctanon* in 50 ccm absol. Äther, 7 g *AlCl<sub>3</sub>* (in mehreren Portionen) und 1000 mMol *Diazomethan* durchgeführter Versuch ergab: 8.2 g (15%) *Cyclononanon*, Sdp.<sub>12</sub> 93–96°; 19.4 g (32%) *Cyclodecanon*, Sdp.<sub>13</sub> 106–110°; 8.7 g (13%) *Cycloundecanon*, Sdp.<sub>13</sub> 120–124°.

Ein mit 50.4 g (400 mMol) *Cyclooctanon* in 50 ccm absol. Äther, 3 g *AlCl<sub>3</sub>* und 1500 ccm 0.75 m äther. *Diazomethan* (1125 mMol) durchgeführter Versuch ergab: 6.05 g (11%) *Cyclononanon*, 18.4 g (30%) *Cyclodecanon*, 11.7 g (17%) *Cycloundecanon*.

Ein mit 44.1 g (350 mMol) *Cyclooctanon* in 50 ccm absol. Äther, 3.6 g *AlCl<sub>3</sub>* und 1935 ccm 0.75 m äther. *Diazomethan* (1450 mMol) durchgeführter Versuch ergab: 8.1 g (15%) *Cyclodecanon*, Sdp.<sub>12</sub> 105–108°; 14.45 g (25%) *Cycloundecanon*, Sdp.<sub>12</sub> 120–123°.

*Cyclotridecanon*, -*tetradecanon* und -*pentadecanon* aus *Cyclododecanon*: 36.4 g (200 mMol) *Cyclododecanon* in 150 ccm absol. Äther ergaben mit 450 ccm 0.7 m äther. *Diazomethan* (315 mMol) in Gegenwart von 0.3 g *AlCl<sub>3</sub>* als Katalysator: 11.5 g (32%) *Cyclododecanon*, 11.05 g (28%) *Cyclotridecanon*, 3.5 g (8%) *Cyclotetradecanon*, 4.65 g (10%) *Cyclopentadecanon*.

### d) Homologisierung substituierter monocyclischer und bicyclischer Ketone

2-Allyl-cycloheptanon. — 5.52 g (40 mMol) 2-Allyl-cyclohexanon in 30 ccm absol. Äther wurden in Gegenwart von 0.1 g *AlCl<sub>3</sub>* mit 80 ccm ca. 0.6 m *Diazomethan* (ca. 48 mMol) umgesetzt. Das erhaltene Keton-Gemisch wurde (ohne Fraktionierung) destilliert: 5.8 g vom Sdp.<sub>10</sub> 75–122°. Die gaschromatographische Ausbeutebestimmung ergab 60% d. Th. an 2-Allyl-cycloheptanon.

2-Methyl-cyclopentadecanon. — 40 g (178 mMol) 2-Methyl-cyclotetradecanon wurden in 100 ccm absol. Äther in Gegenwart von 1.2 g *AlCl<sub>3</sub>* mit 600 ccm 0.7 m *Diazomethan* (420 mMol) umgesetzt. Das erhaltene Keton-Gemisch wurde in folgende Fraktionen zerlegt: 9.85 g (25%) 2-Methyl-cyclotetradecanon, Sdp.<sub>2.5</sub> 128–131°; 9.1 g (22%) 2-Methyl-cyclopentadecanon, Sdp.<sub>2.5</sub> 141–143°; 5.0 g Nachlauf, Sdp.<sub>2.5</sub> 153–155°.

\*) Das Gaschromatogramm der Destillationszwischenfraktionen zeigt neben den Hauptmaxima der cyclischen Ketone noch weitere Substanzen an. Formylcyclooctan konnte nicht nachgewiesen werden.



2-Methyl-cyclodecanon. — 2.7 g (17.5 mMol) 2-Methyl-cyclononanon in 30 ccm absol. Äther ergaben mit 0.3 g  $AlCl_3$  und 50 ccm 0.7 *m* Diazomethan (35 mMol) bei der gaschromatographischen Ausbeutebestimmung 28% d. Th. an Methylcyclodecanonen.

Bicyclo[5.4.0]undecanon-(2) bzw. -(3) und Bicyclo[6.4.0]dodecanon-(2) bzw. -(3). — 30.4 g (200 mMol) *trans*- $\beta$ -Decalon in 50 ccm absol. Äther ergaben mit 2 mal 0.5 ccm Bortrifluorid-ätherat und 350 ccm ca. 0.65 *m* Diazomethan (ca. 230 mMol) nach Destillation mit einer Drehbandkolonne: 16.2 g (49%) Bicyclo[5.4.0]undecanon-(2) und -(3), Sdp.<sub>10</sub> 123–125°.

$C_{11}H_{18}O$  (166.3) Gef. Mol.-Gew. 161.5

2.4-Dinitrophenylhydrazon-Gemisch: Schmp. 129–145° (aus Äthanol).

$C_{17}H_{22}N_4O_4$  (346.4) Ber. C 58.94 H 6.40 N 16.18 Gef. C 59.12 H 6.50 N 15.96

4.4 g (12%) Bicyclo[6.4.0]dodecanon-(2) und -(3), Sdp.<sub>10</sub> 133–134°.

$C_{12}H_{20}O$  (180.3) Gef. Mol.-Gew. 171.8

2.4-Dinitrophenylhydrazon-Gemisch: Schmp. 125–155° (aus Äthanol).

$C_{18}H_{24}N_4O_4$  (360.4) Ber. C 59.98 H 6.71 N 15.55 Gef. C 59.99 H 6.67 N 15.58

## B. Katalysierte Homologisierung cycloaliphatischer Ketone mit Diazoäthan, Diazopropan und Diazoessigsäureäthylester

### a) Homologisierung mit Diazoäthan

Die Darstellung des Diazoäthans erfolgte aus *N*-Nitroso-*N*-äthyl-harnstoff, der analog zur Methyl-Verbindung<sup>25)</sup> hergestellt wurde. Ausbeute ca. 30%, bez. auf Äthylamin-hydrochlorid.

Allgemeine Vorschrift (Beispiel): Zu 6.3 g (50 mMol) Cyclooctanon in 50 ccm absol. Äther wurde eine geringe Menge wasserfreies  $AlCl_3$  gegeben und unter Rühren und Eiskühlung 0.52 *m* äther. Diazoäthan (200 ccm, ca. 100 mMol) zugetropft. Zu Beginn wurde das Diazoäthan sofort verbraucht, nach einiger Zeit langsamer; durch Zugabe von weiterem  $AlCl_3$  (insgesamt 2.7 g) wurde die Reaktion beschleunigt. Die äther. Lösung wurde mit verd. HCl und verd.  $Na_2CO_3$ -Lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Das nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Keton-Gemisch wurde ohne Fraktionierung destilliert (6.3 g vom Sdp.<sub>12</sub> 75–115°) und gaschromatographisch an Siliconfett (auf Celite, 6', 190°) analysiert: Cyclooctanon 12% d. Th., 2-Methyl-cyclononanon 66% d. Th., Nachfraktion ca. 2%. Das auf diese Weise dargestellte 2-Methyl-cyclononanon wurde gaschromatographisch-präparativ isoliert und als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert (vgl. Tab. 8).

2-Methyl-cyclotetradecanon. — 39.2 g (200 mMol) Cyclotridecanon<sup>\*)</sup> in 200 ccm absol. Äther wurden in Gegenwart von 9 g  $AlCl_3$  mit 380 mMol äther. Diazoäthan umgesetzt. Die Trennung des erhaltenen Keton-Gemischs erfolgte mit einer Drehbandkolonne: 4.7 g (12%) Cyclotridecanon, 24.4 g (55%) 2-Methyl-cyclotetradecanon, Sdp.<sub>3</sub> 130–134°; 3.45 g (7%) Dimethyl-cyclopentadecanone, Sdp.<sub>3</sub> 147–150°.

\*) Die Durchführung des Ansatzes erfolgte in 2 Versuchen zu je 19.6 g Cyclotridecanon. Zur Aufarbeitung wurden die beiden Reaktionslösungen vereinigt.

<sup>25)</sup> F. ARNDT, L. LOEWE und S. AVAN, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 606 (1940).

Fraktion 2 wurde an neutralem  $Al_2O_3$  in Äther gereinigt und anschließend destilliert (97%).

$C_{15}H_{28}O$  (224.4) Ber. C 80.29 H 12.58 Gef. C 80.30 H 12.47 (Mol.-Gew. 224)

Fraktion 3:

$C_{17}H_{32}O$  (252.4) Ber. C 80.88 H 12.78 Gef. C 81.04 H 12.56 (Mol.-Gew. 251.5)

In Tabelle 7 sind die mit cycloaliphatischen Ketonen erhaltenen Ergebnisse zusammengestellt.

Tabelle 7. Ausbeuten (gaschromatographisch bestimmt) an Methyl-verzweigten Homoketonen

Ausgangsketon	mMol Keton/ mMol $CH_3CHN_2$			Methyl-verzweigtes Homoketon		
$C_7$	50/57	50/92		56%	82%	
$C_8$	50/75	50/100	50/180	46	66	57
$C_9$	50/100			72		
$C_{10}$	50/100			57		
$C_{11}$	50/100			63		
$C_{12}$	50/100			66		
$C_{13}$	50/100	200/380		60	55†)	
$C_{14}$	20.4/40			63		

†) Durch fraktionierte Destillation ermittelt.

Tabelle 8 gibt die Charakterisierung der von uns dargestellten 2-Methyl-cycloalkanone wieder.

Tabelle 8. 2-Methyl-cycloalkanone

2-Methylketon	Mol.-Gew.		2.4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp.)	Analysen der 2.4-Dinitro-phenylhydrazone berechnet			gefunden		
	Ber.	Gef.		C	H	N	C	H	N
$CH_3-C_8$	140.2	139.8	141–142°	56.24	6.29	17.49	56.50	6.41	17.48
$CH_3-C_9$	154.2	152.1	123–124°	57.47	6.63	16.76	57.50	6.70	16.61
$CH_3-C_{10}$	168.3	161.0	104.5–105.5°	58.60	6.94	16.09	58.63	6.85	16.23
$CH_3-C_{11}$	182.3	179.0	127–128°	59.65	7.23	15.46	59.77	7.02	15.48
$CH_3-C_{12}$	196.3	197.3	179.5–180.5°	60.62	7.50	14.88	60.62	7.46	14.93
$CH_3-C_{13}$	210.4	213.0	128–129.5°	61.52	7.74	14.35	61.42	7.65	14.53
$CH_3-C_{14}$	224.4	223.0	122°	62.35	7.97	13.85	62.57	7.89	13.68
$CH_3-C_{15}$	238.4	236	97–98°	63.13	8.19	13.39	63.25	8.19	13.49

### b) Homologisierung mit Diazopropan

Die Darstellung des Diazopropans erfolgte analog der Darstellung von Diazomethan und -äthan. Ausbeute an *N*-Nitroso-*N*-propyl-harnstoff ca. 28% d. Th. (bez. auf Propylamin-hydrochlorid), an Diazopropan ca. 53% d. Th.

2-Äthyl-cyclononanon. — 6.3 g Cyclooctanon in 50 ccm absol. Äther wurden mit 2.7 g  $AlCl_3$  und 210 ccm 0.49 *m* äther. Diazopropan umgesetzt. Das erhaltene Keton-Gemisch ergab (ohne Fraktionierung): 7.65 g vom Sdp.<sub>11</sub> 75–120°. Die Ausbeutebestimmung erfolgte gaschromatographisch an Siliconfett (auf Celite 6', 190°): Cyclooctanon 30% d. Th., 2-Äthyl-cyclononanon 60% d. Th.

$C_{11}H_{20}O$  (168.3) Gef. Mol.-Gew. 163

2-Äthyl-cyclononanon-2.4-dinitrophenylhydrazon (aus Äthanol): Schmp. 112—113°.

$C_{17}H_{24}N_4O_4$  (348.4) Ber. C 58.60 H 6.94 N 16.09 Gef. C 58.51 H 6.96 N 16.04

2-Äthyl-cyclodecanon. — In entsprechender Weise wurden aus 4.9 g Cyclononanon und 2.8 g  $AlCl_3$  mit 150 ccm 0.49 m äther. Diazopropan 52% d. Th. an 2-Äthyl-cyclodecanon erhalten.

$C_{12}H_{22}O$  (182.3) Gef. Mol.-Gew. 179

2-Äthyl-cyclodecanon-2.4-dinitrophenylhydrazon (aus Äthanol): Schmp. 74—75°.

$C_{18}H_{26}N_4O_4$  (362.4) Ber. C 59.65 H 7.23 N 15.46 Gef. C 59.82 H 7.16 N 15.43

#### c) Homologisierung mit Diazoessigsäureäthylester

6.3 g (50 mMol) Cyclooctanon in 50 ccm absol. Äther wurden in Gegenwart von 4 g  $AlCl_3$  mit 8.7 g (76 mMol) Diazoessigsäureäthylester, in 70 ccm absol. Äther gelöst, umgesetzt. Die Destillation des Reaktionsgemisches ergab einen Vorlauf (Sdp.<sub>12</sub> 50—70°, 3.6 g) und eine Hauptfraktion vom Sdp.<sub>12</sub> 70—180° (5.05 g), aus der ein bei 145—150°/11 Torr siedender Anteil (2.2 g, 20%) abgetrennt wurde (2-Carbäthoxy-cyclononanon, IR-spektroskopisch identifiziert). Durch Verseifung mit Natronlauge unter Zusatz von Methanol wurde daraus Cyclo-nonanon dargestellt (Identifizierung durch Gaschromatographie).

#### C. Katalysierte Homologisierung offenkettiger Ketone und Ketocarbonsäureester mit Diazoalkanen

Die Durchführung dieser Versuche erfolgte in analytischem Maßstabe: Über die Menge an Ausgangsketon und Diazomethan sowie den Katalysator unterrichtet Tabelle 4. Die Ausbeutebestimmung erfolgte gaschromatographisch, die Identifizierung ebenfalls gaschromatographisch durch Vergleich mit authentischer Substanz.

Methyl-n-heptyl-keton und Methyl-n-octyl-keton. — 25.6 g (200 mMol) Methyl-n-hexyl-keton in 50 ccm absol. Äther wurden in Gegenwart von 3 mal 0.5 ccm Bortrifluorid-ätherat mit 550 ccm 0.6 m äther. Diazomethan umgesetzt (330 mMol). Zwei gleich durchgeführte Ansätze wurden vereinigt und gemeinsam weiterverarbeitet. Die Destillation mit der Drehbandkolonne ergab: 8.4 g (17%) Methyl-n-hexyl-keton, Sdp.<sub>11</sub> 55—68° (Hauptteil Sdp.<sub>11</sub> 59—60°); 16.2 g (29%) Methyl-n-heptyl-keton, Sdp.<sub>11</sub> 76—79°; 7.9 g (13%) Methyl-n-octyl-keton, Sdp.<sub>11</sub> 90—93°. Die Identifizierung erfolgte gaschromatographisch durch Vergleich mit authent. Substanz.

Homologisierung von Lävulinsäure: 5.8 g (50 mMol) Lävulinsäure in 30 ccm absol. Äther wurden mit 100 ccm 0.62 m Diazoäthan in den Äthylester übergeführt, der mit 3 g  $AlCl_3$  und 200 ccm 0.55 m Diazoäthan (110 mMol) homologisiert wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden durch Destillation 6.4 g vom Sdp.<sub>12</sub> 80—115° erhalten. Die gaschromatographische Ausbeutebestimmung ergab: Lävulinsäureäthylester 30% d. Th., Homologisierungsprodukte 45% d. Th. Die Homologisierungsprodukte wurden gaschromatographisch-präparativ abgetrennt und destilliert: farbloses Öl vom Sdp.<sub>20</sub> 113—116°.

$C_9H_{16}O_3$  (172.2) Ber. C 62.76 H 9.36 Gef. C 62.62 H 9.49 Mol.-Gew. 163

Homologisierung von Mesityloxyd: 9.8 g (100 mMol) Mesityloxyd in 50 ccm absol. Äther wurden in Gegenwart von 0.6 g  $AlCl_3$  mit 200 ccm 0.75 m äther. Diazomethan (150 mMol)

umgesetzt. Das Ketongemisch wurde (ohne Fraktionierung) destilliert: 9.65 g farbloses Öl vom Sdp.<sub>94</sub> 70—105°. Die gaschromatographische Ausbeutebestimmung (an Carbowax, 6') ergab 1. an Einfach-Homologisierungs-Fraktion: Verbindung L 11% d. Th., Verbindung K 37% d. Th., Mol.-Gew. ber. 112.2 (gef. 109) 2. an Zweifach-Homologisierungs-Fraktion: 17% d. Th., Mol.-Gew. ber. 126.2 (gef. 127).

## HOFMANN-ABBAU TRITIUM-MARKIERTER QUARTÄRER AMMONIUMJODIDE MIT PHENYLLITHIUM

VON FRIEDRICH WEYGAND, HELMUT DANIEL und HELMUT SIMON

Herrn Prof. Dr. G. Wittig zum 65. Geburtstag

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München

Eingegangen am 6. Februar 1962

Durch HOFMANN-Abbau von Trimethyl-äthyl[2-T]-ammoniumjodid und Trimethyl-n-propyl[2-T]-ammoniumjodid mit Phenyllithium wurde eine  $\alpha'$ - $\beta$ -Eliminierung nach WITTIG<sup>1)</sup> bewiesen. Dabei treten äußerst kleine Isotopeneffekte auf. Frühere Ergebnisse<sup>2)</sup>, nach denen der HOFMANN-Abbau des Trimethyl-äthyl-ammoniumhydroxyds bei 40° i. Vak. nach dem  $\beta$ -Eliminierungs-Mechanismus verläuft, werden bestätigt, hingegen sind die Angaben<sup>2)</sup>, wonach bei Temperaturen über 100° die  $\alpha'$ - $\beta$ -Eliminierung eine Rolle spielt und eine Tritium-markierte Methylgruppe einen „Ausgleichseffekt“ zeigt, aus experimentellen Gründen zu revidieren.

Mit verbesserter Versuchstechnik haben wir unsere Untersuchungen<sup>2)</sup> über den Mechanismus des HOFMANN-Abbaus verschiedenartig Tritium-markierter Trimethyl-alkyl-ammoniumjodide mit Phenyllithium aus folgenden Gründen fortgesetzt:

1) Die Interpretation der Ergebnisse machte seinerzeit Schwierigkeiten, weil die Abbaureaktion nicht zu 100% durchgeführt werden konnte. Inzwischen fanden wir, daß in dem heterogenen System (quartäres Ammoniumjodid und Phenyllithium in Äther) die Base vollständig nach HOFMANN abgebaut wird, wenn die doppelte molare Menge an Phenyllithium verwendet wird. Das bei der Reaktion entstehende Lithiumjodid wird durch das zweite Mol Phenyllithium infolge Komplexbildung in Lösung gehalten<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> G. WITTIG und R. POLSTER, Liebigs Ann. Chem. 599, 13 (1956).

<sup>2)</sup> F. WEYGAND, H. DANIEL und H. SIMON, Chem. Ber. 91, 1691 (1958).

<sup>3)</sup> Nach R. WEST und W. GLAZE, J. Amer. chem. Soc. 82, 4437 (1960).