

## Neuere präparative Methoden der organischen Chemie\*) III

### Synthesen unter Verwendung von Diazoketonen

Von Prof. Dr. F. WEYGAND und Dr. H. J. BESTMANN

Organisch-Chemisches Institut der T.H. München

Diese Zusammenfassung, bei der auch eigene, bisher unpublizierte Arbeiten berücksichtigt werden, führt von den Aliphaten über die Kohlenhydrate und Peptide zu isocyclischen und heterocyclischen Verbindungen. Die Vielfalt der behandelten Stoffe zeigt die große Anwendungsbreite der Diazoketone als Hilfsmittel für Synthesen. Die außerordentliche Reaktionsfreudigkeit der  $\alpha$ -Diazo-carbonyl-Verbindungen läßt noch viele Bereicherungen der präparativen, wie auch der theoretischen organischen Chemie erwarten.

#### A. Einleitung

#### B. Reaktionsweisen der Diazoketone

1. Stickstoff-Abspaltung aus Diazoketonen
2. Umsetzung mit elektrophilen Reaktionspartnern
3. Reaktionen am endständigen Stickstoff-Atom der Diazo-Gruppe

#### C. Darstellung von Diazoketonen

#### D. Synthesen ausgehend von Diazoketonen

- a) Homologe Verbindungen mit funktionellen Gruppen aus Carbonsäuren
  1. Homologe Säuren und Derivate
  2. Homologe Aldehyde und Derivate
  3. Homologe  $\alpha$ -Ketoaldehyde und Derivate
  4. Homologe  $\alpha$ -Hydroxy-aldehyde und Derivate
  5. Homologe  $\alpha$ -Ketosäuren und Derivate
  6. Homologe  $\alpha$ -Hydroxysäuren und Derivate
- b) Aldehyde und Ketone
  1. Aldehyde
  2.  $\alpha$ -Halogenketone
  3. Ketole und Derivate
    - $\alpha$ ) Ketole und Ketolester
    - $\beta$ ) Ketoläther
  4.  $\alpha$ -Aminoketone
  5.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -ketosäuren
  6.  $\beta$ -Ketosäureester
  7. Methylketone
  8.  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone
  9. Diacyl-äthylene
  10. 1.4-Diketone
  11. 1.4-Diacylbutadiene
  12. Ketone durch Substitutionsreaktionen der  $\alpha$ -Keto-carbene
- c) Glykole und Aminoalkohole
  1. Glykole
  2. Aminoalkohole
  3.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxysäuren

#### d) Kohlenwasserstoffe

#### e) $\omega,\omega'$ -Dicarbonsäuren

#### f) Isocyclische Verbindungen

1. Cyclopropan-Derivate
2. Benzocyclobuten-Derivate
3. Bicyclo[1.1.2]hexan-Derivate
4. Azulene
5. Kondensierte aromatische und hydroaromatische Systeme

#### g) Heterocyclische Verbindungen

1.  $\beta$ -Lactame und 1.2-Diaza-cyclobutanone
2. Pyrrole
3. Imidazole
4. Pyrazole
5. Triazole
6. Thiadiazole
7. Thiazole
8. Oxazolthione
9. Pyridine und 1.2-Diaza-cycloheptatrien
10. Triazine
11. Indole
12. Chinoxaline und Pteridine
13. Benzo-1.3.4-oxadiazine-4(H)
14. Thiophanon
15. 1.3-Dithia-cyclopentan und -penten-Derivate
16. Bicyclo[2.2.1]hepta-1-thionium-bromid
17. Furan-Derivate
18. Tetronsäure-Derivate
19. Butenolide
20. Cumarone-Derivate
21. 1-Oxa-spiro[3.5]nonan-3-on
22. Trioxa-adamantan

#### h) Verschiedene Reaktionen

1. Umsetzung von Diazoketonen mit Diäthylphosphit
2. Kupplungsreaktionen mit Diazoketonen

#### A. Einleitung

Seitdem durch die Arbeiten von Arndt, Eistert und Mitarb.<sup>1)</sup> sowie von Bradley und Robinson<sup>2)</sup> die Diazoketone als Umsetzungsprodukte von Carbonsäurechloriden mit Diazomethan leicht zugänglich wurden, hat diese Verbindungsklasse zunehmend Eingang in die präparative organi-

\*) Die überarbeiteten und ergänzten Aufsätze dieser Reihe erscheinen in Kürze gesammelt in 2 Bänden im Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr.

<sup>1)</sup> F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1364 [1927]; vgl. Angew. Chem. 40, 1099 [1927]; F. Arndt u. J. Amende, Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1122 [1928]; F. Arndt, B. Eistert u. J. Amende, ebenda 61, 1949 [1928].

sche Chemie gefunden. Die erste Übersicht über die präparative Bedeutung der Diazoketone verdankt man B. Eistert<sup>3)</sup>. Später hat R. Huisgen<sup>4)</sup> die Reaktionsmöglichkeiten der aliphatischen Diazoverbindungen zusammengefaßt und erneut gedeutet. Im Hinblick auf die vielen auf diesem Gebiet in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen, die immer wieder neuartige Reaktionsfol-

<sup>2)</sup> W. Bradley u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1928, 1310.

<sup>3)</sup> B. Eistert in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I, Verlag Chemie, Weinheim, 1944, S. 359.

<sup>4)</sup> R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 [1955].

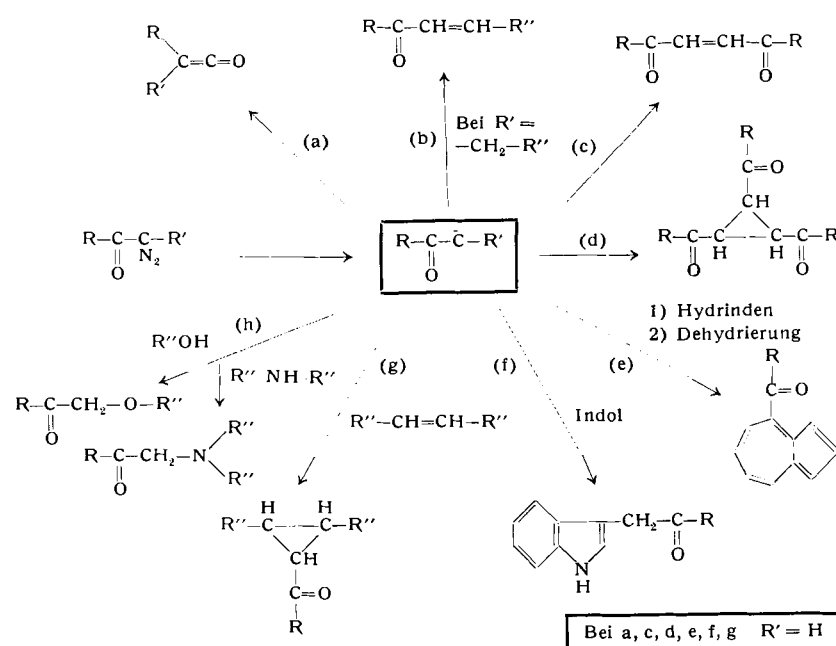
gen, von Diazoketonen ausgehend, enthalten, erscheint eine Zusammenfassung vom präparativen Standpunkt aus gerechtfertigt.

## B. Reaktionsweisen der Diazoketone

Die Diazoketone zeigen einige Grundreaktionen, die zu nächst kurz skizziert seien (vgl. hierzu<sup>4)</sup>).

### 1. Stickstoff-Abspaltung aus Diazoketonen

Spaltet ein Diazoketon Stickstoff ab, so hinterbleibt an dem die Diazo-Gruppe tragenden Kohlenstoff-Atom ein Elektronensextett. Das so entstandene  $\alpha$ -Ketocarben kann je nach den Bedingungen, die zur Stickstoff-Abspaltung führen (thermisch, durch Metalle katalysiert oder photolytisch), die verschiedenartigsten Reaktionen eingehen. Das Schema 1 gibt einen Überblick über die präparativ bisher ausgenutzten Umsetzungsmöglichkeiten.



a) Stabilisiert sich das  $\alpha$ -Ketocarben durch intramolekulare Umlagerung, so entsteht ein Keten (Wolffsche Umlagerung<sup>5)</sup>), das bei Anwesenheit anderer Reaktionspartner weiterreagieren kann (z. B. mit Wasser zu Carbonsäuren).

b) Durch intramolekulare Hydrid-Verschiebung entstehen aus Carbenen der Form  $R-CO-C-CH_2-R'$  ungesättigte Ketone<sup>6)</sup>.

c) und d) Die Dimerisierung führt zu 1,2-Diacyl-äthylenen, die Trimerisierung zu Triacyl-cyclopropanen<sup>7)</sup>.

e)  $\alpha$ -Ketocarbene vermögen bei erhöhter Temperatur im Hydrinden eine Ringerweiterung hervorzurufen<sup>8)</sup> oder

f) gewisse heterocyclische oder isocyclische Ringe zu substituieren<sup>9-10)</sup>.

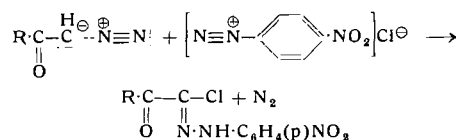
g) Mit Verbindungen, die eine Doppelbindung enthalten, vermögen  $\alpha$ -Ketocarbene unter Bildung von Cyclopropan-Derivaten zu reagieren<sup>9)</sup>.

h) Wird die Zersetzung der Diazoketone mit Kupferpulver in Gegenwart von Aminen, Alkoholen oder Mercaptanen vorgenommen, so entstehen  $\alpha$ -Amino-ketone,  $\alpha$ -

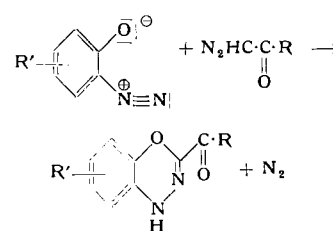
Ketoläther bzw.  $\alpha$ -Ketolthioäther<sup>10)</sup>. Auf andere, ähnlich verlaufende Reaktionen wird weiter unten eingegangen.

### 2. Umsetzungen mit elektrophilen Reaktionspartnern

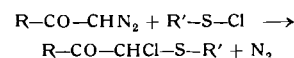
Zu den bekannten Reaktionen der Diazoketone mit Halogenwasserstoffsäuren, Carbonsäuren, Wasser und Halogenen (vgl.<sup>3)</sup>) sind in neuerer Zeit weitere Reaktionsmöglichkeiten getreten, die von präparativem Interesse sind. So fanden Huisgen und Koch<sup>11)</sup>, daß Diazoketone mit Aryldiazoniumsalzen die Hydrazidchloride von  $\alpha$ -Ketosäuren liefern:



Der gleiche Arbeitskreis berichtete über die Einwirkung von Diazoketonen auf Chinon-diazide, wobei sich 2-Acyl-1,3,4-oxadiazine-4(H) bilden<sup>12)</sup>.



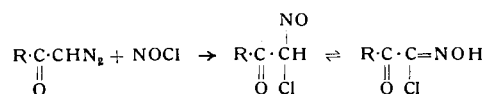
Die von Weygand und Bestmann<sup>13)</sup> untersuchte Reaktion von Diazoketonen mit Sulfonylchloriden führt zu  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -alkyl(bzw. aryl)mercapto-ketonen.



Diese neuen Verbindungen sind bifunktionell und können als  $\alpha$ -Halogenketone oder als Halbmercaptal-chloride

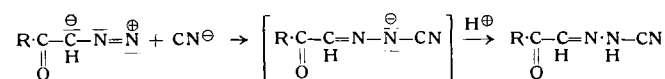
von  $\alpha$ -Ketoaldehyden aufgefaßt werden. Über die sich aus diesem doppelten Charakter ergebende Vielfalt von Umsetzungsmöglichkeiten wurde zusammenfassend berichtet<sup>14)</sup>.

Erwähnt sei die ohne nähere Angaben beschriebene Reaktion der Diazoketone mit Nitrosylchlorid<sup>15)</sup>:



### 3. Reaktionen am endständigen Stickstoff-Atom der Diazo-Gruppe

Schon 1902 fand L. Wolff<sup>16)</sup>, daß Diazoketone mit Kaliumcyanid die Kaliumsalze der Cyanhydrazone von  $\alpha$ -Ketoaldehyden ergeben:



Die Verwendung dieser Verbindungen zur Synthese von Triazin-Derivaten wird weiter unten besprochen.

<sup>5)</sup> L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 144 [1902]; G. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2346 [1909]; L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 394, 25 [1912]; G. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2697 [1916].

<sup>6)</sup> V. Franzen, Liebigs Ann. Chem. 602, 199 [1957].

<sup>7)</sup> Ch. Grundmann, ebenda 536, 29 [1938].

<sup>8)</sup> W. Treibs u. M. Quorg, ebenda 598, 38 [1956].

<sup>9)</sup> J. Novák, J. Ratuský, V. Šnerberk u. F. Šorm, Collection Czechoslov. Chem. Commun. 22, 1836 [1957].

<sup>10)</sup> P. Yates, J. Amer. chem. Soc. 74, 5376 [1952].

<sup>11)</sup> Naturwissenschaften 41, 16 [1954]; Liebigs Ann. Chem. 591, 200 [1955].

<sup>12)</sup> R. Huisgen u. R. Fleischmann, Liebigs Ann. Chem. 623, 47 [1959].

<sup>13)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, Z. Naturforsch. 10b, 296 [1955].

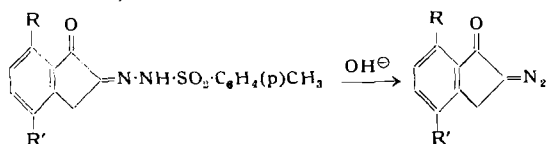
<sup>14)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, Acta chimica Hungaria 18, 59 [1959].

<sup>15)</sup> U. S. Seht u. S. S. Deshpande, J. Ind. chem. Soc. 29, 539 [1952].

<sup>16)</sup> L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 148 [1902]; L. Wolff u. K. Lindenhayn, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4126 [1903].



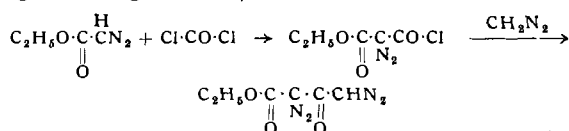
Zu den gleichen Diazoketonen führt die alkalische Zersetzung der p-Toluolsulfonyl-hydrazone, die *Little* und *Cava* mitteilten<sup>45, 42)</sup>.



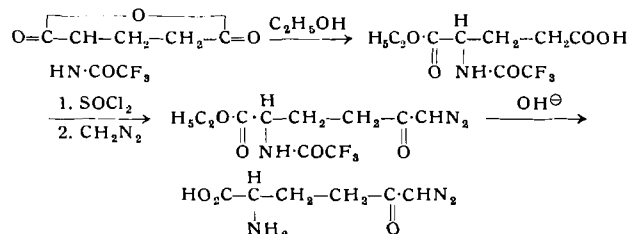
Analog wurde aus dem p-Toluol-sulfonylhydrazon des  $\alpha$ -Pyridoins das Azipyridil gewonnen<sup>46)</sup>.

In einigen Fällen wurde in letzter Zeit auch wieder auf die alte Methode der Oxydation von  $\alpha$ -Ketohydrazonen mit HgO zurückgegriffen<sup>47)</sup>. Eine Variante von *Newman* und *Arkel* ist die Oxydation der Hydrazone mit Quecksilbertrifluoracetat in Gegenwart von Triäthylamin<sup>48)</sup>.

$\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketosäure-ester sind durch die glatt verlaufende Reaktion zwischen Säurechloriden und Diazoessigester schon lange zugänglich<sup>49)</sup>. Zur Darstellung des Trifluoracetyl-diazoessigesters bewährte sich die Umsetzung von Trifluoressigsäure-anhydrid mit Diazoessigester<sup>50)</sup>. In diesem Zusammenhang sei noch auf die erstmalige Synthese eines 1.3-Bisdiazo-ketones, des Bis-diazoacetessigesters hingewiesen<sup>51)</sup>.



Überraschenderweise wurde im 6-Diazo-5-oxo-L-norleucin ein Diazoketon in der Natur gefunden<sup>52)</sup>. Die in unserem Arbeitskreis entwickelte Synthese dieser Verbindung verläuft nach folgendem Schema<sup>53, 54)</sup>:



#### Darstellungsweisen

##### 1-p-Chlorbenzoyl-1-diazoäthan<sup>30)</sup>

Unter Rühren werden 11 g (0,62 mmol) p-Chlorbenzoylchlorid binnen 15 min einer Lösung von 1,31 mmol Diazoäthan in 355 cm<sup>3</sup> Äther bei -20 °C zugetropft. Darauf läßt man 15 min stehen und destilliert bei -20 °C noch vorhandenes Diazoäthan ab. Anschließend wird bei 0 °C der Äther im Vakuum vertrieben. Durch Digerieren mit eisgekühltem Petroläther erhält man 7,87 g des kristallinen Produktes. Beim Abkühlen der Petroläther-Lösung auf -80 °C werden weitere 0,81 g erhalten. Gesamtausbeute 8,68 g (71 %). Gelbe Prismen aus Petroläther.

##### 2-Diazo-indanon-(1)<sup>41)</sup>

Aus 0,42 Mol NaOCl (1,5 n bis 2 n wäßrige Lösung) und 0,84 Mol NH<sub>3</sub> (etwa 63 cm<sup>3</sup> konz. NH<sub>3</sub>, d = 0,904) wird unter Eiskühlung eine Chloramin-Lösung bereitet, reichlich zerkleinertes Eis wird

zugeetzt und 28 g 2-Oximino-indanon-(1) (0,175 Mol) gelöst in 105 cm<sup>3</sup> 2 n NaOH werden in einem Guß zugegeben. Nach 4- bis 5-stündigem Stehen der Mischung in Eis kann das rohe Diazoketon abgesaugt werden. Ausbeute 19,2 g (70 %). Aus Petroläther lange, gelbe Spieße vom Fp = 89 °C.

##### Azi- $\alpha$ -pyridil<sup>46)</sup>

Zu einer Lösung von 5 g  $\alpha$ -Pyridil in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gibt man eine Lösung von 4,5 g p-Toluol-sulfonylhydrazin in 25 cm<sup>3</sup> Methanol. Nach 3-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird die intensiv gelb gewordene Lösung mit 13,5 cm<sup>3</sup> 2 n NaOH versetzt, wobei sie sich schwach erwärmt. Beim Einengen im Vakuum auf etwa 25 cm<sup>3</sup> scheiden sich reichlich gelbe Kristalle ab. Durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton erhält man neben wenig  $\alpha$ -Pyridoin vom Fp = 156 °C reines Azipyridil vom Fp = 151 °C.

##### Trifluoracetyl-diazoessigsäure-äthylester<sup>50)</sup>

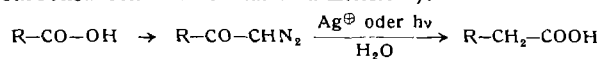
Zu einer Lösung von 73,5 g Diazoessigsäure-äthylester und 51 g trockenem und reinem Pyridin in 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid tropft man innerhalb einer Stunde unter Rühren eine Lösung von 131 g Trifluoressigsäure-anhydrid in 75 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Das ausgefallene Pyridinium-trifluoracetat wird abgesaugt, das Filtrat nacheinander mit Soda-Lösung und Oxalsäure-Lösung gewaschen und über Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Anschließend wird im Vakuum fraktioniert. Kp<sub>10</sub> = 75–77 °C; Ausbeute 109 g (83 %).

## D. Synthesen ausgehend von Diazoketonen

### a) Homologe Verbindungen mit funktionellen Gruppen aus Carbonsäuren

#### 1. Homologe Carbonsäuren

Die bisher größte präparative Bedeutung der Diazoketone liegt in ihrer Verwendung zur Darstellung homologer Carbonsäuren nach *Arndt* und *Eistert*<sup>55)</sup>:



Diese Methode wurde schon von *Eistert*<sup>3)</sup> eingehend behandelt. Außerdem gab *V. Franzen*<sup>56)</sup> in jüngster Zeit einen Überblick über den Zerfall von Diazoketonen (*Wolffsche* Umlagerung), so daß hier nur einige neuere Ergebnisse mitgeteilt werden.

Neben dem gebräuchlichen fein verteilten Silber, Platin oder Kupfer als Katalysator für die *Wolffsche* Umlagerung wird auch eine Lösung von Silberbenzoat in Triäthylamin<sup>57)</sup> sowie die Ausführung der Reaktion in Acetonitril/Alkohol unter Zugabe von CuJ<sup>58)</sup> empfohlen. In vielen Fällen ist die durch Lichteinstrahlung bewirkte Umlagerung (*Horner*<sup>59)</sup>) den anderen Methoden vorzuziehen<sup>56, 60)</sup>.

Die Anwendbarkeit der *Arndt-Eistert*-Synthese bei Verwendung höherer Diazoalkane wurde von *Wilds* und *Meador*<sup>30)</sup> sowie von *Balenović* und Mitarb.<sup>61)</sup> untersucht. Hierbei ist jedoch die gleichzeitig mögliche Bildung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketonen zu berücksichtigen<sup>6)</sup>. In einer größeren Anzahl von Arbeiten stellten *K. Balenović* und Mitarbeiter ausgehend von N-Phthalyl- $\alpha$ -amino-säuren optisch aktive  $\beta$ -Aminosäuren dar<sup>61 b, 62)</sup>.

<sup>55)</sup> F. Arndt u. B. Eistert, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 200 [1935].

<sup>56)</sup> V. Franzen, Chemiker-Ztg. 81, 359 [1957].

<sup>57)</sup> M. S. Newman u. P. F. Beal, J. Amer. chem. Soc. 72, 5162 [1950].

<sup>58)</sup> P. Yates u. J. Fugger, Chem. and Ind. 1957, 1511.

<sup>59)</sup> L. Horner, E. Spietschka u. A. Gross, Liebigs Ann. Chem. 573, 17 [1951]; L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 85, 225 [1952].

<sup>60)</sup> A. Roedig u. H. Lunk, Chem. Ber. 87, 971 [1954].

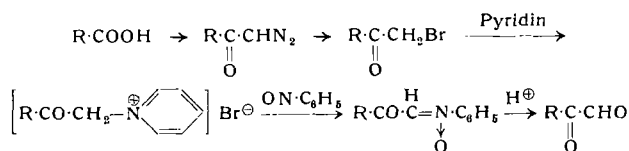
<sup>61)</sup> K. Balenović u. J. Jambrešić, Chem. and Ind. 1955, 1673; — b) K. Balenović, Ciba foundation on amino acids and peptides with Antimetabolic Activity 1958, S. 5; — c) K. Balenović, J. Jambrešić u. Ranogajec, Croatica chem. Acta 29, 87 [1957].

<sup>62)</sup> K. Balenović, Experientia 3, 369 [1947]; K. Balenović, D. Cerar u. M. Tkalić, J. org. Chemistry 16, 1308 [1951]; K. Balenović, D. Cerar u. Z. Fuks, J. chem. Soc. [London] 1952, 3316; K. Balenović u. D. Keglević-Brovat, Arhiv za Kemiju 23, 1 [1951]; K. Balenović, V. Thaller u. L. Filipović, Helv. chim. Acta 34, 744 [1951]; K. Balenović u. J. Dvornik, J. chem. Soc. [London] 1954, 2976; K. Balenović, J. Jambrešić, B. Gašperić u. D. Cerar, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 75, 1252 [1956]; K. Balenović, D. Fleš u. J. Jambrešić, Croatica chem. Acta 28, 303 [1956]; K. Balenović u. N. Štimac, ebenda 29, 153 [1957].



### 3. Homologe $\alpha$ -Ketoaldehyde und Derivate

Zur Überführung von Diazoketonen in  $\alpha$ -Ketoaldehyde muß die Diazo-Gruppe in eine Aldehyd-Gruppe verwandelt werden. Man stellt zunächst mit Halogenwasserstoffsäure aus den Diazoketonen die  $\alpha$ -Halogenketone her, aus denen sich nach der Methode von Kröhnke<sup>79)</sup> über die Nitrone<sup>80)</sup>  $\alpha$ -Ketoaldehyde gewinnen lassen<sup>81, 82)</sup>.

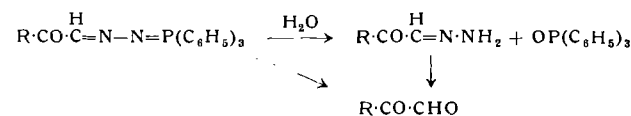


Die benötigten Pyridiniumsalze lassen sich auch durch direkte Umsetzung der Diazoketone mit den Halogenwasserstoffsäuren des Pyridins erhalten<sup>83, 165)</sup>.

Es gibt einige Reaktionen der Diazoketone, bei denen direkt Derivate von  $\alpha$ -Ketoaldehyden entstehen. Die älteste von ihnen ist die beschriebene Umsetzung mit Kaliumcyanid, die zu den Cyanhydrazonen der  $\alpha$ -Ketoaldehyde führt<sup>16)</sup>, Verbindungen, die mit Wasser die Semicarbazone und mit  $\text{H}_2\text{S}$  die Thiosemicarbazone der  $\alpha, \beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen liefern<sup>16, 84)</sup>. Die Spaltung dieser Derivate in die freien  $\alpha$ -Ketoaldehyde gelingt nicht mit Säuren.

Bei der Reduktion einiger Diazomethylketone mit  $\text{H}_2\text{S}$  konnten Aldehyd-Hydrazone von  $\alpha$ -Ketoaldehyden erhalten werden<sup>85, 86)</sup>.

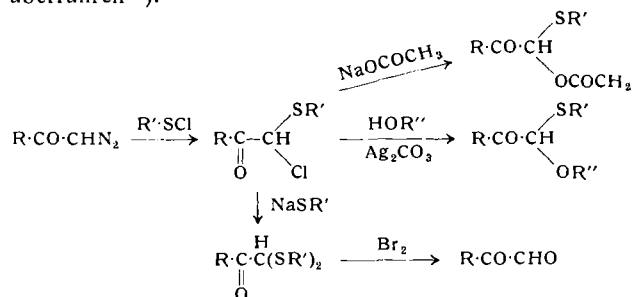
Echte Derivate von  $\alpha$ -Ketoaldehyden sind die erwähnten Umsetzungsprodukte von Diazoketonen mit Triphenylphosphin<sup>17)</sup>. Sie gehen bei der Hydrolyse in die gleichen Hydrazone über, die man bei der Reduktion mit  $\text{H}_2\text{S}$  erhält<sup>17)</sup>. Die Phosphazine, wie auch die Hydrazone lassen sich durch salpetrige Säure in guten Ausbeuten zu den freien  $\alpha$ -Ketoaldehyden zerlegen<sup>87)</sup>.



Die bei dieser Umsetzung auftretenden gasförmigen Reaktionsprodukte wurden noch nicht näher untersucht. Ist R im Formelbild ein aromatischer Ring, so können die  $\alpha$ -Ketoaldehyde als leicht zerlegbare Tetrahydroimidazol-Derivate<sup>76)</sup> abgefangen und gereinigt werden.

Der erwähnte bifunktionelle Charakter der bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Sulfonylchloriden entstehenden  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -alkyl(bzw. aryl)mercapto-ketone<sup>18)</sup> hat die präparative Anwendungsbreite der Diazoketone stark erweitert<sup>14)</sup>. Durch Umsetzung der Halbmercaptalchloride der  $\alpha$ -Ketoaldehyde mit Na-Acetat kommt man zu den Acetylhalbmercaptalen<sup>88)</sup>, mit Alkoholen in Gegenwart von Silbercarbonat zu den Mono-thioacetalen<sup>89)</sup> und

mit Na-Mercaptid zu den Vollmercaptalen<sup>13, 88-90)</sup>. Letztere lassen sich mit Brom in die freien  $\alpha$ -Ketoaldehyde überführen<sup>90)</sup>.



Auf diesem Wege konnten in der Zucker-Reihe erstmalig Mercaptale der Oson-Reihe gewonnen werden<sup>91)</sup>.

$\alpha$ -Ketoaldehyde erhält man auch, wenn man die  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -äthylmercapto-ketone mit Brom in wäßrigem Eisessig behandelt. Man spart dabei die Stufe der Überführung in die Vollmercaptale<sup>92)</sup>.

#### Darstellungsweisen

##### 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-D-glucoson-1-hydrazon<sup>86)</sup>

a) Durch eine Lösung von 960 mg roher 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-1-diazo-D-fructose in 110 cm<sup>3</sup> Äthanol, der man 4 Tropfen Ammoniumsulfid-Lösung zugegeben hat, leitet man 25 h einen  $\text{H}_2\text{S}$ -Strom (ca. 100 cm<sup>3</sup> pro Minute) und anschließend einen Stickstoff-Strom. Darauf wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Benzol/Alkohol aufgenommen und filtriert. Zu dieser Lösung gibt man bis zur beginnenden Kristallisation Schwefelkohlenstoff und läßt dann eine Nacht im Kühlschrank stehen. Ausbeute 570 mg. Fp nach mehreren Umkristallisationen: 158–160,5 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$  ( $c = 3,9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

b) 1,24 g 3.4.5.6-Tetracetyl-glucoson-1-triphenylphosphazin (nach der nachstehenden allgemeinen Vorschrift aus 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-1-diazo-D-fructose gewonnen) werden in 3 cm<sup>3</sup> 80-proz. Äthanol, dem man 0,1 cm<sup>3</sup> Eisessig zugegeben hat, 15 min unter Rückfluß gekocht. Anschließend läßt man 4 h bei Raumtemperatur und darauf eine Nacht im Kühlschrank stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Durch Tiefkühlen und Einengen der Mutterlauge kann noch eine 2. Fraktion gewonnen werden. Gesamtausbeute 665 mg (93 %). Die Verbindung kristallisiert aus Äthanol in viereckigen Blättchen und aus Toluol in langen Nadeln. Fp und Misch-Fp beider Formen mit dem nach a) gewonnenen Produkt: 155–159 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +80,7^\circ$  ( $c = 2$ ,  $\text{Chlf}$ ).

#### Allgemeine Darstellungsvorschrift für $\alpha$ -Keto-triphenylphosphazine<sup>17)</sup>

Zu einer 20-proz., absol. ätherischen Lösung von 1 Mol eines Diazoketones gibt man 1,3 Mol einer 30-proz. Lösung von Triphenylphosphin in absol. Äther (in einigen Fällen tritt Erwärmung ein). Das Phosphazin beginnt nach wenigen Minuten zu kristallisieren. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank wird abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Ist das Diazoketon in Äther unlöslich, so kann man die Reaktion in Dioxan, Essigester oder einem Gemisch von Benzol/Äther vornehmen. In diesen Fällen enthalten die Mutterlaugen noch erhebliche Mengen Phosphazine, die durch Zugabe von absol. Äther oder durch Einengen isoliert werden. Die Substanzen neigen hin und wieder zur Bildung stark übersättigter Lösungen, die Kristallisation setzt dann erst nach längerem Reiben mit einem Glasstab ein.  $\alpha$ -Keto-triphenylphosphazine lassen sich aus absol. Äthanol oder sehr wenig Benzol umkristallisieren.

#### Phenylglyoxal<sup>87)</sup>

Eine Aufschlammung von 20 g Phenylglyoxal-triphenylphosphazin in 200 cm<sup>3</sup> Aceton wird mit einer Lösung von 8 g Natriumnitrit in 50 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. In die Mischung läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 30 cm<sup>3</sup> halbkonzentrierte Salzsäure eintropfen. Das Reaktionsgemisch bleibt 30–60 min bis zur beendeten Gasentwicklung stehen, worauf das Aceton im Vakuum bei Zimmertemperatur abdestilliert wird. Der Rückstand wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Natriumbicarbonat-Lösung

<sup>79)</sup> F. Kröhnke u. E. Börner, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2006 [1936].

<sup>80)</sup> Über die Umsetzung von Pyridiniumsalzen, die noch des öfteren in dieser Arbeit erwähnt werden, hat F. Kröhnke zusammenfassend mit experimentellen Beispielen berichtet, Angew. Chem. 65, 605 [1953]. Wir verzichten daher an dieser Stelle auf die Beschreibung von Versuchen.

<sup>81)</sup> M. Steiger u. Th. Reichstein, Helv. chim. Acta 20, 1164 [1937]; H. Reich u. Th. Reichstein, ebenda 22, 1124 [1939]; K. Balenović u. N. Bregant, J. org. Chemistry 17, 1328 [1952]; K. Balenović, D. Cerar u. L. Filipović, ebenda 18, 868 [1953].

<sup>82)</sup> K. Balenović, V. Škaric u. D. Dvornik, Croatica chem. Acta 28, 231 [1956].

<sup>83)</sup> L. C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. 70, 4154 [1948].

<sup>84)</sup> S. Rossi, Gazz. chim. Ital. 83, 133 [1953].

<sup>85)</sup> L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 394, 24 [1912].

<sup>86)</sup> M. L. Wolfrom u. J. B. Miller, J. Amer. chem. Soc. 80, 1678 [1958].

<sup>87)</sup> H. J. Bestmann u. H. Buckschewski, unveröffentl.

<sup>88)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 88, 1988 [1955].

<sup>89)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann u. H. G. Peine, unveröffentl.

<sup>90)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 90, 1230 [1957].

<sup>91)</sup> F. Weygand, E. Klieger u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 90, 645 [1957].

<sup>92)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann u. K. H. Gierschner, unveröffentl.

gewaschen und nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird im Ölpumpenvakuum destilliert. Man erhält 4,6 g (70 %) Phenylglyoxal in Form eines gelben Öles vom  $K_{p1,2} = 70-80^\circ\text{C}$ . Der Destillationsrückstand besteht aus Triphenylphosphinoxid.

#### $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -äthylmercapto-aceton<sup>13)</sup>

Einer Lösung von 11,7 g Diazoacetone in 50 cm<sup>3</sup> absol. Äther läßt man bei  $-60^\circ\text{C}$  unter Rühren eine Lösung von 13,5 g Äthylschwefelchlorid in 10 cm<sup>3</sup> absol. Äther langsam zutropfen. Nach Abklingen der Reaktion wird bei Raumtemperatur 2 h stehen gelassen und anschließend der Äther im Vakuum vertrieben. Die zurückbleibende, hellbraune Flüssigkeit destilliert man im Vakuum;  $K_{p14} = 87^\circ\text{C}$ , schwach gelb gefärbtes, unangenehm riechendes Öl, das beim Aufbewahren HCl abspaltet. Ausbeute 15,4 g (72 %).

#### 1-Methoxy-1-äthylmercapto-aceton<sup>89)</sup>

10 g Diazoacetone werden wie oben mit 12,8 g Äthylschwefelchlorid umgesetzt, und danach wird der Äther im Vakuum vertrieben. Der Rückstand wird unter Rühren einer Aufschlammung von 16,5 g  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  in 150 cm<sup>3</sup> absol. Methanol zugetropft. Es tritt kräftige Erwärmung und  $\text{CO}_2$ -Entwicklung ein. Nach einigem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt, das Methanol im Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert.  $K_{p11} = 77^\circ\text{C}$ ; gelbes Öl; Ausbeute 8,3 g (72,8 %).

#### 1-Acetoxy-1-äthylmercapto-aceton<sup>88)</sup>

Zu einer Lösung von 6,1 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Mischung von je 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und Essigsäureanhydrid gibt man 11,3 g  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -äthylmercapto-aceton. Nach 12 h Stehen bei Zimmertemperatur wird 15 min zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen das ausgefallene Natriumchlorid abzentrifugiert. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt, der Rückstand mit absol. Äther ausgezogen, filtriert und erneut eingengt.  $K_{p5} = 94^\circ\text{C}$ ; Ausbeute 9,8 g (75 %).

#### $\alpha$ -Ketoaldehyd-mercaptale aus Diazoketonen<sup>90)</sup>

Das Diazoketon wird in absol. Äther gelöst oder aufgeschlammmt und unter Rühren und unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei  $-20$  bis  $0^\circ\text{C}$  mit der berechneten Menge Äthylschwefelchlorid umgesetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird durch ein Faltenfilter gegossen und die Lösung einer Suspension von Natriumäthylmercaptid in absol. Äther unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Nach 24 h Rühren wird mit Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgezogen und zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Äther-Lösungen werden mit  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Mercaptal unter 0,01 bis 1 Torr destilliert oder umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen 70–90 %.

Das Natriummercaptid wird aus der berechneten Menge fein zerschnittenen Natriums und Äthylmercaptan (10 % Überschuß) in Äther durch 12 h Rühren (Rückflußkühler) dargestellt. Ein größerer Überschuß an Mercaptan ist zu vermeiden.

#### Benzylglyoxal

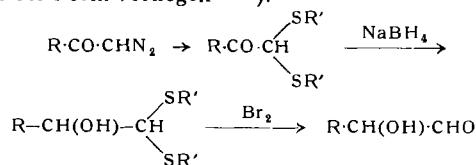
2 g 1-Phenyl-3-diazoacetone (aus Phenyllessigsäurechlorid gewonnen) werden wie beschrieben mit 1,04 cm<sup>3</sup> Äthylschwefelchlorid umgesetzt. Nach Entfernen des Äthers löst man den Rückstand in 15 cm<sup>3</sup> Eisessig, der mit 3 cm<sup>3</sup> Wasser und 0,5 cm<sup>3</sup> konz. HCl versetzt wurde. Bei 45 bis  $50^\circ\text{C}$  wird darauf eine Lösung von 0,64 cm<sup>3</sup> Brom in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig zügig zugetropft. Nach 12 h Stehen versetzt man die Reaktionslösung solange mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, bis sich die ersten Kristalle auszuscheiden beginnen. Man läßt 24 h im Eisschrank stehen, gibt nochmals 7 cm<sup>3</sup> Bicarbonat-Lösung zu und bewahrt wiederum 20 h bei  $0^\circ\text{C}$  auf. Die ausgeschiedenen langen Nadeln werden abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 1,2 g (64,8 %, berechnet auf das Diazoketon). Nach Umkristallisation aus Toluol  $\text{Fp} = 118-119^\circ\text{C}$  (unter vorherigem Erweichen).

#### 4. Homologe $\alpha$ -Hydroxyaldehyde und Derivate

Die Darstellung homologer  $\alpha$ -Ketoaldehyde eröffnet gleichzeitig den Weg zu den entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden und ihren Derivaten. K. Balenović und Mitarbeiter gewannen durch Umsetzung der über die Diazoketone erhaltenen  $\alpha$ -Ketoaldehyde mit Orthoameisensäureester die Diäthylacetale, die durch katalytische Hydrierung in die  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd-acetale überführt wurden<sup>81)</sup>. Eine Spaltung dieser Substanzen in die freien Carbonyl-Verbindungen wurde nicht beschrieben.

Die nach der im vorigen Abschnitt besprochenen Methode gewonnenen  $\alpha$ -Ketoaldehyd-mercaptale lassen sich

mit  $\text{LiBH}_4$  in wäßrigem Alkohol glatt reduzieren<sup>93)</sup>. Aus den entstehenden  $\alpha$ -Hydroxyaldehyd-mercaptalen erhält man mit Brom die  $\alpha$ -Hydroxyaldehyde, die zum Teil in polymerer Form vorliegen<sup>93,94)</sup>.



Die Anwendung der im Formelschema skizzierten Reaktionen auf die Kohlenhydrat-Reihe ergibt einen neuen Weg zum Aufbau von Aldosen, die ein C-Atom mehr tragen als die als Ausgangssubstanz dienenden Aldonsäuren (Tetraacetyl-arabonsäure  $\rightarrow$  3,4,5,6-Tetraacetyl-1-desoxy-1-diazo-fructose  $\rightarrow$  Glucose + Mannose<sup>93)</sup>).

#### Darstellungsweisen

##### Milchaldehyd-diäthylmercaptal<sup>93)</sup>

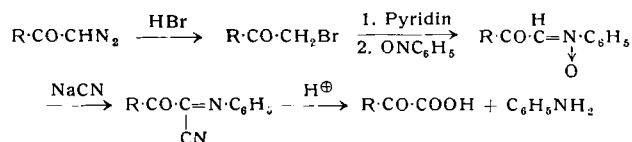
Der Lösung von 10 g Methylglyoxaldiäthylmercaptal ( $K_{p0,05} = 58-60^\circ\text{C}$ , hergestellt nach der beschriebenen Methode) in 50 cm<sup>3</sup> Äthanol und 5 cm<sup>3</sup> Wasser werden bei 0 bis  $5^\circ\text{C}$  0,33 g Lithiumborhydrid in 30 cm<sup>3</sup> Alkohol und 4 cm<sup>3</sup> Wasser zugefügt (Lösen des  $\text{LiBH}_4$  unter gutem Rühren und intensiver Kühlung). Nach 12 h Stehenlassen bei Raumtemperatur wird der ausgefallene gallert-artige Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und erneut filtriert. Nach Destillation im Vakuum farblose Flüssigkeit.  $K_{p14} = 117-119^\circ\text{C}$ ,  $K_{p0,6} = 79^\circ\text{C}$ ; Ausbeute 8,1 g (80 %).

##### Milchaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon<sup>93)</sup>

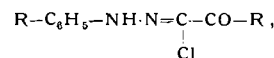
0,5 g Milchaldehyd-diäthylmercaptal werden in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig und 2,5 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und darauf mit 2 Mol Brom in 2 cm<sup>3</sup> Eisessig unter Rühren tropfenweise versetzt. Nach 1 h wird mit Wasser verdünnt, mit Natriumacetat auf  $\text{pH} = 5$  abgepuffert, mit Tierkohle behandelt und filtriert. Zur klaren Lösung gibt man eine Lösung von 1,1 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Eisessig + 1 Tropfen konz. Salzsäure. Nach 2 bis 3 h wird der gelbe Niederschlag abgesaugt; aus verdünntem Alkohol gelbe Nadeln;  $\text{Fp} = 147-148^\circ\text{C}$ ; Ausbeute 84 %.

#### 5. Homologe $\alpha$ -Ketosäuren und Derivate

Zu homologen  $\alpha$ -Ketosäuren gelangten K. Balenović und Mitarbeiter<sup>95)</sup> wiederum über die  $\alpha$ -Halogenketone, aus denen nach Kröhnke<sup>96,90)</sup> zunächst die Nitronen dargestellt werden. Diese liefern nach der Reaktion mit NaCN bei der anschließenden Hydrolyse  $\alpha$ -Ketosäuren:



Wie schon eingangs beschrieben wurde, entstehen bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Diazoniumsalzen die Arylhydrazid-chloride der  $\alpha$ -Ketosäuren<sup>11)</sup>



die zu mannigfachen Synthesen verwendbar sein sollten.

#### Darstellungsweise

##### Benzoyl-ameisensäure-p-nitrophenylhydrazid-chlorid<sup>11)</sup>

Zu einer kalten methanolischen Lösung von 1,0 g p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid gibt man 0,80 g reines Diazo-acetophenon. Es setzt sofort Stickstoff-Entwicklung ein. Nach 1 h Stehen kann der blaßgelbe Niederschlag abgesaugt werden. Ausbeute 1,30 g (79 %).  $\text{Fp} = 244-245^\circ\text{C}$  nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton.

<sup>93)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann u. E. Klieger, Chem. Ber. 91, 1043 [1958].

<sup>94)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann u. H. Ziemann, Chem. Ber. 91, 1040 [1958].

<sup>95)</sup> K. Balenović, D. Cerar u. N. Bregant, Croatica chem. Acta 28, 279 [1956].

<sup>96)</sup> F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 298 [1947].







Trifluoracetyl-glyoxylsäure-äthylester-hydrazon-(2)<sup>118)</sup>

40 g des Phosphazins werden in 70 cm<sup>3</sup> 80-proz. Methanol 1 h unter Rückfluß gekocht, wobei Entfärbung eintritt. Nach 12 h Stehen wird das Lösungsmittel im Vakuum vertrieben, der Rückstand in 500 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dazu läßt man unter gutem Rühren eine Lösung von 32 g wasserfreiem Zinkchlorid in 500 cm<sup>3</sup> Äther tropfen, wobei die Additionsverbindung zwischen ZnCl<sub>2</sub> und Triphenyl-phosphin-oxyl ausfällt. Die ätherische Lösung wird unter weiterem Rühren mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt, der Niederschlag sodann abgetrennt und mit Äther gewaschen. Nach Abziehen und Ausäthern der wäßrigen Phase werden die Äther-Lösungen vereinigt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknen verreibt man den Äther; Rückstand farblose Kristalle, Ausbeute 17 g (97 %); Fp nach Umkristallisieren aus Toluol: 96–100 °C.

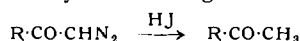
Trifluoracetessigsäure-äthylester<sup>118)</sup>

4 g des erhaltenen Hydrazons werden in 5 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol und 1 cm<sup>3</sup> Chinolin 17 h auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. (Zugabe von Siedesteinchen beschleunigt die N<sub>2</sub>-Entwicklung). Anschließend wird der Äthylalkohol abdestilliert und der Rückstand bei 50 Torr über eine kleine Vigreux-Kolonne fraktioniert. Man erhält 2,2 g Trifluor-acetessigester vom K<sub>p50</sub> = 49 °C. Der Destillationsrückstand wird in Äther gelöst, dreimal mit 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und einmal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Verreiben des Äthers können weitere 0,5 g der Verbindung (am besten als Kupfersalz) isoliert werden; Gesamtausbeute 78 %.

## 7. Methylketone

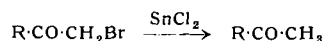
Der Ersatz der Diazo-Gruppe in den Diazoketonen der Struktur R·CO·CHN<sub>2</sub> gegen zwei Wasserstoff-Atome führt zu den Methylketonen. Die Verwirklichung dieser Reaktion gelingt auf verschiedenen Wegen.

Am meisten angewandt wird die Methode von Wolffrom<sup>119)</sup>, die auf der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf die Diazocarbonyl-Verbindungen beruht:

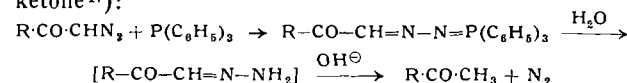


Auf diesem Wege wurden von K. Balenovic und V. Thaller optisch aktive α-Amino-methylketone dargestellt<sup>120)</sup>.

Auch die katalytische Hydrierung von Diazoketonen in Gegenwart von CuO führt in gewissen Fällen zu Methylketonen, jedoch sind die Ausbeuten unbefriedigend<sup>121, 122)</sup>. Bessere Ausbeuten ergibt die Reduktion der aus den Diazoketonen dargestellten α-Bromketone mit SnCl<sub>2</sub><sup>23)</sup>.

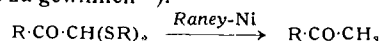


Behandelt man die aus den α-Keto-triphenyl-phosphazinen durch Hydrolyse entstehenden α-Ketoaldehyd-aldehyde mit verd. Lauge, so wird Stickstoff abgespalten und es entstehen in 70- bis 90-proz. Ausbeute Methylketone<sup>17)</sup>:



Auf die Isolierung der Hydrazone kann verzichtet werden. Nach Hydrolyse der Phosphazine wird das Reaktionsgemisch sofort alkalisch gemacht oder die Hydrolyse schon in alkalischem Medium vorgenommen. Die in diesen Fällen außerordentlich leicht vor sich gehende Wolff-Kishner-Reduktion ist auf den Einfluß der benachbarten Carbonyl-Gruppe zurückzuführen (vgl. W. Seibert<sup>122)</sup> und H.H. Szmant und Mitarbeiter<sup>123)</sup>).

Weiter ist es möglich, durch Desulfurierung der beschriebenen α-Ketoaldehyd-al-mercaptale mit Raney-Nickel Methylketone zu gewinnen<sup>91)</sup>.



<sup>119)</sup> M. L. Wolffrom u. R. L. Brown, J. Amer. chem. Soc. 65, 1516 [1949].

<sup>120)</sup> K. Balenović u. V. Thaller, J. org. Chemistry 21, 127 [1956]; vgl. auch G. W. Barber u. M. Ehrenstein, Liebigs Ann. Chem. 603, 89 [1957].

<sup>121)</sup> W. Gruber u. H. Renner, Mh. Chem. 81, 751 [1950].

<sup>122)</sup> W. Seibert, Chem. Ber. 80, 494 [1947].

<sup>123)</sup> H. H. Szmant, H. F. Harnsberger, Th. Butler u. W. P. Barie, J. Amer. chem. Soc. 74, 2724 [1952].

## Darstellungsweisen

Acetophenon<sup>119)</sup>

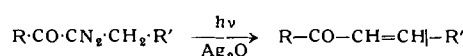
Einer Lösung von 2,2 g Diazo-acetophenon in 20 cm<sup>3</sup> Chloroform werden 5 cm<sup>3</sup> einer 47-proz. Jodwasserstoffsäure zugefügt. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird die durch Jod-Abscheidung dunkle Lösung mit Wasser versetzt, die Chloroform-Phase abgetrennt und nacheinander mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Lösung wird das Chloroform vertrieben und der Rückstand destilliert; Fp = 200 °C; Ausbeute 1,75 g (96 %).

Phenylacetone<sup>17)</sup>

5 g des aus 1-Phenyl-3-diazoacetone erhaltenen Triphenyl-phosphazins werden in 40 cm<sup>3</sup> 80-proz. Methanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend gibt man 4 cm<sup>3</sup> 2 n NaOH zu und destilliert die alkalische Lösung sofort mit Wasserdampf. Wenn kein Keton mehr übergeht (Probe mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin) wird das Destillat ausgeäthert, die ätherische Schicht getrocknet und das Lösungsmittel vertrieben. Der Rückstand destilliert im Vakuum (13 Torr) bei 104–106 °C; Ausbeute 3,55 g (74 %).

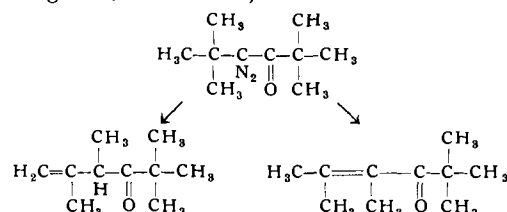
## 8. α,β-ungesättigte Ketone

Diazoketone der allgemeinen Formel R·CO·CN<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>·R ergeben bei der photolytischen oder der durch Silberoxyd katalysierten Zersetzung α,β-ungesättigte Ketone<sup>6)</sup>.



Als Lösungsmittel wird zweckmäßig gut gereinigtes Dioxan verwendet. Die Zersetzung mit Ag<sub>2</sub>O geschieht bei Zimmertemperatur, da bei höheren Temperaturen die Wolffsche Umlagerung stärker zum Zuge kommt.

Sterisch gehinderte Diazoketone zerfallen unter Bildung ungesättigter Ketone z. B.<sup>70)</sup>:



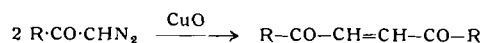
## Darstellungsweise

Phenyl-vinyl-keton<sup>6)</sup>

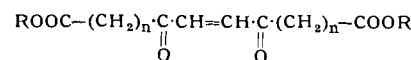
10 g Benzoyl-diazoäthan werden in 80 cm<sup>3</sup> gereinigtem Dioxan gelöst. Zur Lösung gibt man eine Suspension von 150 mg frisch bereitetem Silberoxyd in 25 cm<sup>3</sup> Wasser. Sehr bald setzt eine stetige Gasentwicklung ein, die nach 2 h beendet ist. Man filtriert vom Silberoxyd ab und dampft die Lösung im Vakuum ein, bis zwei Schichten auftreten. Die organische Phase wird in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit CaCl<sub>2</sub> destilliert; K<sub>p18</sub> = 115 °C; Ausbeute 72 %.

## 9. 1.2-Diacyl-äthylene

Die Zersetzung von Diazoketonen mit Kupferoxyd in inerten Lösungsmitteln führt zur 1.2-Diacyläthylenen.



Diese von Grundmann<sup>6)</sup> entdeckte Reaktion ist kürzlich von I. Ernest und Mitarbeitern zur Synthese von Diketo-dicarbonsäureestern



herangezogen worden<sup>124–127)</sup>.

Bei der gemeinsamen Zersetzung zweier Diazoketone erhält man das unsymmetrische 1.2-Diacyl-äthylene in Ausbeuten von ungefähr 20 %. Bei dreifachem Überschuß an einem Diazoketon steigt die Ausbeute auf 30–40 %<sup>128)</sup>.

<sup>124)</sup> I. Ernest, Coll. Czechosl. Chem. Commun. 19, 1179 [1954].

<sup>125)</sup> V. Hněvsová, V. Smělý u. I. Ernest, ebenda 21, 1459 [1956].

<sup>126)</sup> I. Ernest u. J. Staněk, ebenda 24, 530 [1959].

<sup>127)</sup> I. Ernest u. Z. Linhartová, ebenda 24, 2072 [1959].

<sup>128)</sup> I. Ernest u. Z. Linhartová, Coll. Czechosl. Chem. Commun. 24, 1022 [1959].

## Darstellungsweisen

### trans-1.2-Dibenzoyl-äthylen

1,0 g  $\omega$ -Diazoacetophenon wird in 20 cm<sup>3</sup> Benzin (Kp = 70–80°C) gelöst und mit 1 g fein gepulvertem Kupferoxyd unter Rückfluß 1 h gekocht. Man filtriert noch warm vom Kupferoxyd ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und liefert 0,48 g der Verbindung vom Fp = 110 °C in großen gelben Nadeln.

### Dokos-11-en-10.13-dion-1.22-dicarbonsäure-dimethylester<sup>125)</sup>

Zu einer Lösung von 26,8 g Diazomethan in 2000 cm<sup>3</sup> Äther tropft man unter Rühren und Kühlen 50 g Sebacinsäuremethylester-chlorid gelöst in 250 cm<sup>3</sup> Äther. Nach 12 h Stehen wird der Äther bis auf 100 cm<sup>3</sup> im Vakuum vertrieben. Man gibt darauf 600 cm<sup>3</sup> absol. Benzol zu, destilliert den restlichen Äther ab und erwärmt nach Zugabe von 10 g CuO langsam auf dem Wasserbad. Bei 75 °C beginnt die Stickstoff-Entwicklung, die nach 15 min beendet ist. Vom Kupferoxyd wird noch warm abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man zweimal aus Methanol um; farblose Kristalle vom Fp = 86–88 °C; Ausbeute 18,4 g (20,3 %).

## 10. 1.4-Diketone

Die katalytische Hydrierung der im vorigen Abschnitt behandelten 1.2 - Diacyläthylene ergibt 1.4 - Diketone<sup>124, 125, 127)</sup>. Als Katalysator werden PtO<sub>2</sub> oder Pd/CaCO<sub>3</sub> empfohlen.

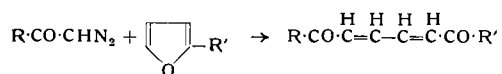
## Darstellungsweise

### Dokosan-10.13-dion-1.22-dicarbonsäure-dimethylester

28,5 g des oben beschriebenen ungesättigten Dimethylesters werden in 80 cm<sup>3</sup> warmem Methanol gelöst, mit 0,5 g Adams-Katalysator versetzt und bei 20 °C und 950 Torr hydriert (Wasserstoff-Aufnahme 1960 cm<sup>3</sup>). Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol in farblosen Kristallen, Fp = 79 °C; Ausbeute 19,3 g (68,6 %).

## 11. 1.4-Diacyl-butadiene

Überraschend ist der Verlauf der Zersetzung von Diazo-ketonen mit Kupferpulver in Gegenwart von Furan-Derivaten<sup>105, 129)</sup>. J. Novák und F. Šorm konnten die Struktur der bei dieser Umsetzung entstehenden Produkte als 1.4-Diacyl-butadiene aufklären<sup>129)</sup>.



Bei der Zersetzung von Diazo-aceton in Furan (R' = H) entsteht Hepta-2.4-dien-6-on-al-(1). (Der Mechanismus dieser interessanten Reaktion ist noch ungeklärt).

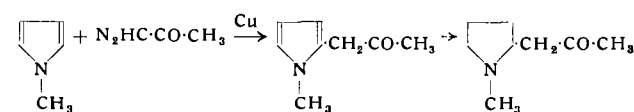
## Darstellungsweisen

### Octa-3.5-dien-2.7-dion<sup>129)</sup>

Die Lösung von 5 g Diazoacetone in 10 g  $\alpha$ -Methylfuran tropft man so schnell in eine siedende Suspension von 0,5 g Kupferbronze in 50 cm<sup>3</sup> des gleichen Furan-Derivates, daß das Reaktionsgemisch im Sieden bleibt. Nach beendeter Gasentwicklung wird der Katalysator abfiltriert, das überschüssige  $\alpha$ -Methylfuran abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Aus der Fraktion Kp<sub>0,5</sub> = 65–100 °C kristallisiert ein fester Anteil, der abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wird; Fp = 127 °C; Ausbeute 3,2 g (39 %).

## 12. Ketone durch Substitutionsreaktionen von $\alpha$ -Ketocarbenen

Zersetzt man Diazoketone in Gegenwart heterocyclischer Verbindungen, so kann es zu einer Substitution des Ringes kommen. Erstmals hat F. Šorm über eine solche Reaktion berichtet, der aus Diazoacetone und N-Methylpyrrol N-

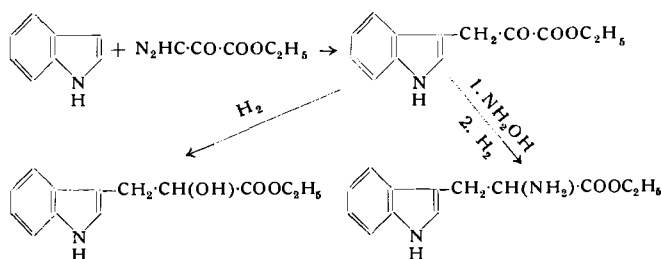


<sup>129)</sup> J. Novák u. F. Šorm, ebenda 23, 1126 [1958].

Methyl-2-acetonpyrrol erhielt, das durch Reduktion in racemisches Hygrin überführt wurde<sup>130)</sup>.

Nachdem kürzlich bewiesen wurde, daß bei der sogenannten Heßschen Synthese gar kein Hygrin entsteht<sup>131)</sup>, rückt die oben geschilderte Hygrin-Synthese chronologisch auf den ersten Platz.

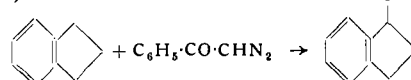
Analog reagieren Diazoketone mit Indol zu 3-substituierten Indol-Derivaten<sup>9, 105)</sup> und mit Thiophen zu 2-Thienylketonen<sup>9)</sup>, z. B. mit Diazoacetone zum 2-Thienylacetone. Als Diazo-Komponenten wurden unter anderem auch  $\omega$ -Diazo-ketosäureester verwendet<sup>105)</sup>. Die sich aus der Verwendung von Diazo-brenztraubensäure-ester ergebenden präparativen Möglichkeiten zeigt das Formelbild.



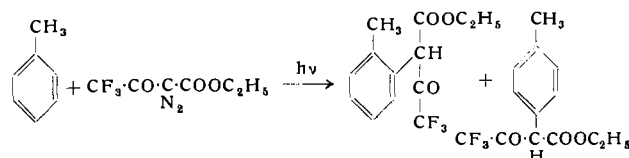
Bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Heterocyclen muß man darauf achten, daß als Konkurrenzreaktion neben der gewünschten Substitution die schon beschriebene Dimerisierung der  $\alpha$ -Ketocarbene zu Diacyl-äthylenen auftritt. Die Reaktion sollte daher möglichst ständig bei einem Überschuß der heterocyclischen Komponente ablaufen.

$\alpha$ -Ketocarbene greifen sauerstoff-haltige Ringsysteme in anderer Weise an, wie man an dem oben beschriebenen Beispiel des Furans sieht.

Eine weitere Substitutionsreaktion beobachteten W. Treibs und M. Quarg bei der Umsetzung von Diazo-acetophenon in Hydrinden in Gegenwart von Cu-Pulver. Sie erhielten neben 5-Benzoyl-azulen (vgl. Azulen) Phenacylinden<sup>9)</sup>.



Bei der Photolyse des Trifluoracetyl-diazoessigesters in aromatischen Lösungsmitteln findet eine elektrophile Substitution des aromatischen Kernes statt<sup>50, 132)</sup>.



Das Auftreten eines Norcaradien-Derivates oder eine Substitution der CH<sub>3</sub>-Gruppe wurde nicht beobachtet.

## Darstellungsweise

### Indolyl-brenztraubensäure-äthylester<sup>105)</sup>

In ein Gemisch von 5 g Indol, 15 cm<sup>3</sup> Cyclohexan und 1 g Cu-Pulver gibt man bei 85–95 °C in kleinen Portionen 4,5 g kristallinen Diazo-brenztraubensäure-äthylester. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird sofort abgekühlt und das braune Reaktionsgemisch in Äther gelöst. Der Äther-Extrakt wird an neutralem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert (Entwickeln mit Äther). Man fängt Fraktionen von 60 cm<sup>3</sup> auf. Die ersten beiden Fraktionen enthalten Indol (Fp = 52 °C), die 4. und 5. ergeben 3,15 g rohen Indolyl-brenztraubensäure-äthylester (49 % bezogen auf das umgesetzte Indol); farblose Nadeln aus Essigester-Cyclohexan (1:3). Die Verbindung ist in Lösung unbeständig.

<sup>130)</sup> F. Šorm, ebenda 12, 245 [1947].

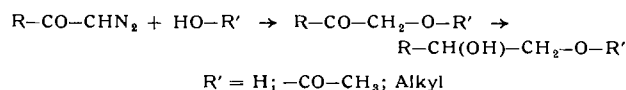
<sup>131)</sup> R. Lukeš, J. Kloubek, J. Kovář u. K. Bláha, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 24, 2433 [1959].

<sup>132)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann u. K. Koch, unveröffentl.

## c) Glykole und Aminoalkohole

### 1. Glykole

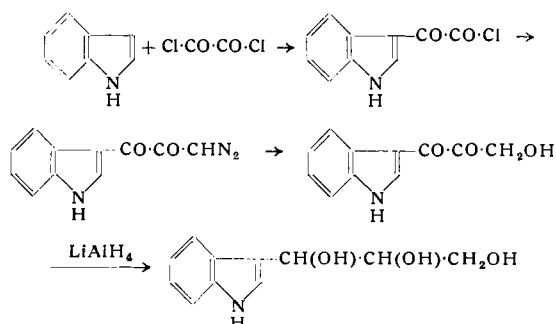
Die Aldehyd-Synthese von *Grundmann* stellt in ihrer Zwischenstufe zugleich ein Verfahren zur Gewinnung von Glykolen dar<sup>24)</sup>. Ganz ähnlich erhielten *P. Ruggli* und *K. Knecht* Derivate des m-Phenylen-diglykols<sup>133)</sup>.



Die Reduktion der Ketol-Derivate kann katalytisch<sup>133)</sup>, mit Na- oder Al-Amalgam oder mit Aluminium-isopropylat geschehen<sup>24)</sup>.

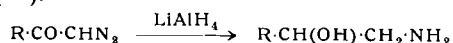
*K. Balenovic* und Mitarbeiter beschrieben die Darstellung von Glykolen durch Reduktion der von ihnen nach der Methode von *Kröhnke* gewonnenen  $\alpha$ -Ketoaldehyde<sup>81)</sup>.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang die Synthese des Indolyl-(3)-glycerins<sup>134)</sup>.

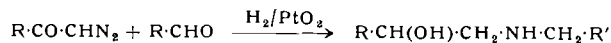


### 2. Amino-alkohole

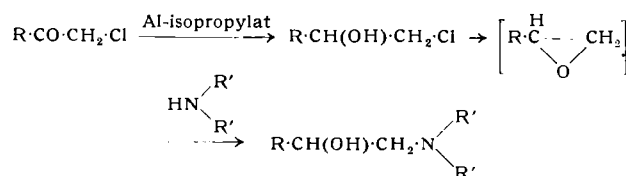
Die Synthese von  $\alpha$ -Amino-alkoholen mit endständiger Amino-Gruppe gelingt leicht durch Reduktion der schon beschriebenen  $\alpha$ -Amino-ketone. Zum Teil gute Ausbeuten liefert die direkte Reduktion der Diazo-ketone mit  $\text{LiAlH}_4$ <sup>121)</sup>.



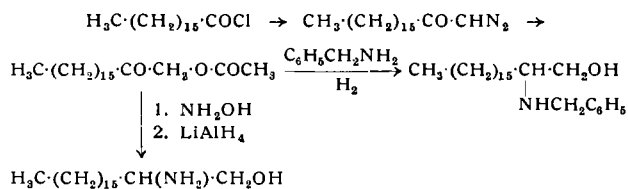
Auch bei der katalytischen Reduktion werden in einigen Fällen  $\alpha$ -Amino-ketone gebildet, jedoch treten hierbei oft erhebliche Nebenreaktionen auf (Hydrazon-Bildung, Methylketon-Bildung usw.)<sup>112, 121)</sup>. Dagegen erhält man N-substituierte  $\alpha$ -Amino-alkohole in wesentlich besseren Ausbeuten, wenn man während der katalytischen Reduktion einen Aldehyd zusetzt<sup>121)</sup>:



Zur Darstellung von  $\alpha$ -N-Dialkyl-amino-alkoholen wurden die aus den Diazoketonen gewonnenen  $\alpha$ -Halogenketone mit Aluminium-isopropylat zu den Halogenhydrinen reduziert und diese durch direkte Kondensation mit sekundären Aminen in die gewünschten Verbindungen überführt<sup>29, 135)</sup>.



Die Synthese enantiomerer Sphingine, d. h. von  $\alpha$ -Amino-alkoholen mit endständiger OH-Gruppe, gelang *M. Proštenik* und Mitarbeitern<sup>136)</sup>.



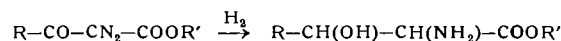
### Darstellungsweise

#### 1-Phenyl-äthanolamin<sup>121)</sup>

Zu einer Lösung von 0,76 g  $\text{LiAlH}_4$  in absol. Äther tropft man unter gutem Rühren 1,15 g Diazoacetophenon in 20 cm<sup>3</sup> des gleichen Lösungsmittels. Nach kurzem Stehen wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser zersetzt, alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der ätherischen Lösung wird die Base mit 2-proz. Salzsäure entzogen. Die salzsaure Lösung wird im Vakuum eingedampft, wobei das Hydrochlorid auskristallisiert; Ausbeute 1,21 g (93 %);  $\text{Fp} = 176-177^\circ\text{C}$ .

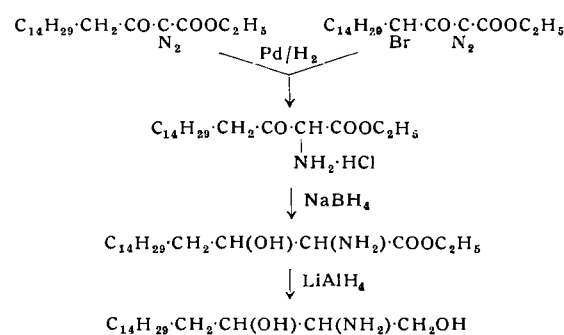
### 3. $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxysäuren

Die Reduktion der aus Säurechloriden und Diazoessig-ester entstehenden  $\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketosäureester führt zu  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxysäure-estern:



So erhielt *Birkofer* bei der Reduktion von Acetyl-diazoessigester ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) in wäßrigem Alkohol bei Anwesenheit von Schwefelsäure und  $\text{PtO}_2$  ein Gemisch von DL-Threonin und DL-Allo-threonin<sup>112)</sup>. Dagegen verläuft die Reduktion des Benzoyl-diazoessigsäure-methylesters ( $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ ) in 70-proz. Eisessig stereospezifisch zu DL-Allophenylserin-methylester<sup>137)</sup>.

Weiter ist die Reduktion des 2-Diazo-palmityl-essigesters bzw. des 2-Diazo-3-oxo-4-brom-stearinsäure-äthylesters zu DL-2-Amino-3-oxostearinsäure-äthylester beschrieben, der durch  $\text{NaBH}_4$  in die entspr.  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxysäure und weiter in DL-2-Amino-1.3-octadecandiol überführt wurde<sup>138)</sup>:



Es entstehen DL-threo und DL-erythro-Form nebeneinander.

### Darstellungsweise

#### DL-Allo-phenyl-serin-methylester-hydrochlorid<sup>137)</sup>

Zu einer Lösung von 10 g Benzoyl-diazoessigsäureäthylester in 100 cm<sup>3</sup> 70-proz. Eisessig gibt man 0,5 g 5-proz. Pd-Tierkohle und hydriert bei 3 atm Wasserstoff-Druck bis zur theoretischen Wasserstoffaufnahme (ca. 5 h). Nach Entfernung des Katalysators wird die Reaktionslösung auf 35 cm<sup>3</sup> eingengt, auf 5°C abgekühlt, mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung lackmus-alkalisch gemacht und 10-mal mit je 150 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. In die getrocknete ätherische Lösung leitet man HCl ein, wobei das Hydrochlorid ausfällt.

<sup>136)</sup> D. E. Sunko u. M. Proštenik, J. org. Chemistry 18, 1523 [1953]; D. Keglavić, A. Kisić, N. Kravica-Feretić u. M. Proštenik, Croatica chem. Acta 31, 41 [1959].

<sup>137)</sup> J. H. Looker u. D. N. Thatcher, J. org. Chemistry 22, 1233 [1957].

<sup>138)</sup> J. Sally, F. Dutka u. G. Fodor, Helv. chim. Acta 37, 778 [1954].

<sup>133)</sup> P. Ruggli u. K. Knecht, Helv. chim. Acta 27, 1108 [1944].

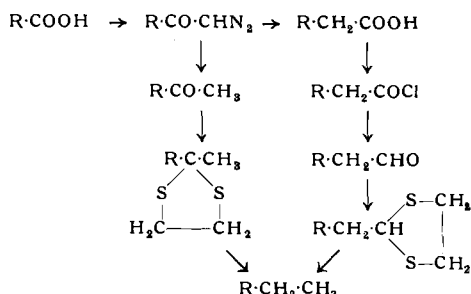
<sup>134)</sup> F. Lingens u. H. Hellmann, Angew. Chem. 69, 97 [1957].

<sup>135)</sup> S. Winstein, Th. L. Jacobs, G. B. Linden, D. Seymour, E. F. Levy, B. F. Day, J. H. Robson, R. B. Henderson u. W. H. Florsheim, J. Amer. chem. Soc. 68, 1831 [1946]; R. B. Turner u. A. C. Cope, ebenda 68, 2214 [1946]; R. B. Turner, J. Mills u. A. C. Cope, ebenda 68, 2220 [1946]; R. E. Lutz u. R. J. Rowlett, ebenda 70, 1359 [1948].

Nach dem Filtrieren wird über KOH getrocknet. Ausbeute 9,3 g (82 %). Fp nach Umkristallisation aus Methanol-Äther: 182 °C (Zers.).

#### d) Kohlenwasserstoffe

Im Laufe ihrer Untersuchungen zur Konfigurationsbestimmung von  $\beta$ -Aminosäuren wurden von K. Balenović und Mitarbeitern<sup>61, 139</sup>) sowie von D. Keglevic-Brovat<sup>73</sup>) zwei Wege zur Überführung von Carbonsäuren in Kohlenwasserstoffe ausgearbeitet ( $R\text{-COOH} \rightarrow R\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ ).

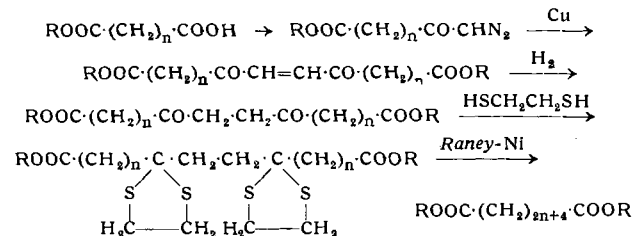


Die Überführung der Diazoketone in Methylketone geschieht nach der beschriebenen Methode mit Jodwasserstoffsäure. Die Reduktion der Säurechloride gelingt nach Rosenmund-Zetsche.

Die Anwendung dieser Reaktionsfolge blieb bisher nur auf die Aminosäure-Reihe beschränkt, dürfte aber von allgemeinem präparativem Interesse sein.

#### e) $\alpha,\omega$ -Dicarbonsäuren

Unter Ausnutzung der Zersetzungsreaktion der Diazoketone zu Diacyläthylenen wurde von I. Ernest und Mitarbeitern eine Methode zur Darstellung langkettiger  $\alpha,\omega$ -Dicarbonsäuren aufgebaut<sup>124, 125</sup>).



Auf diesem Wege wurde ausgehend vom Sebacinsäuremethylester-chlorid der Dokosan-1.22-dicarbonsäure-dimethylester hergestellt, der nach Überführung in den Monomethylester bei Wiederholung des gesamten Reaktionsweges erstmalig den Dimethylester der Hexatetrakontan-1.46-dicarbonsäure ergab, aus dem auch die freie Säure gewonnen wurde<sup>125</sup>).

#### Darstellungsweisen

Bisäthylenmercaptol des Dokosan-10.13-dion-1.22-dicarbonsäure-dimethylesters<sup>125</sup>)

Zu einer Lösung von 37,8 g Dokosan-10.13-dion-1.22-dicarbonsäure-dimethylester (Darstellung s. Abschnitt Db10) und 28 cm<sup>3</sup> Äthandithiol in 250 cm<sup>3</sup> Dioxan gibt man 40 g wasserfreies Natriumsulfat und 40 g Zinkchlorid. Darauf wird 10 Tage stehen gelassen und mit Benzol und Wasser ausgeschüttelt. Die Benzol-Lösung trocknet man über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und vertreibt das Lösungsmittel und überschüssiges Mercaptan im Vakuum. Der feste Rückstand läßt sich aus Methanol/Benzol umkristallisieren. Ausbeute nach Aufarbeitung der Mutterlaugen 50,2 g (98 %, Fp = 62–63 °C).

Dokosan-1.22-dicarbonsäure-dimethylester<sup>126</sup>)

Eine Lösung von 9,7 g des obigen Mercaptols in 970 cm<sup>3</sup> Methylalkohol kocht man mit 160 cm<sup>3</sup> einer Suspension von Raney-Nickel (W 4) 8 h unter Rückfluß. Anschließend wird das Nickel warm abfiltriert und fünfmal mit je 100 cm<sup>3</sup> Benzol ausgekocht.

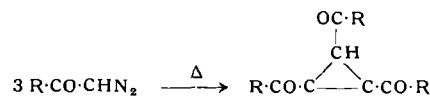
<sup>139</sup>) K. Balenović, N. Bregant u. D. Cerar, J. chem. Soc. [London] 1956, 3982; K. Balenović u. N. Bregant, Tetrahedron 5, 44 [1959].

Nach Abdestillieren des Lösungsmittels von den vereinigten Filtraten bleibt ein Rückstand, der aus Methanol umkristallisiert wird. Farblose Kristalle, Fp = 72–73 °C; Ausbeute 5,8 g (86,9 %).

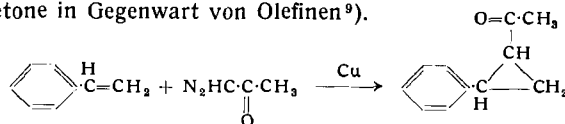
#### f) Isocyclische Verbindungen

##### 1. Cyclopropan-Derivate

Bei der thermischen, nicht katalytisch bewirkten Zersetzung von Diazoketonen erhält man nach Untersuchungen von Grundmann<sup>7</sup>) Cyclopropan-Derivate:

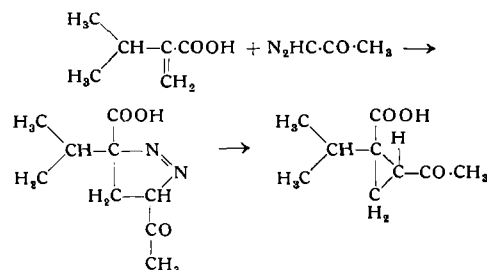


Eine weitere Möglichkeit, Ketone der Cyclopropan-Reihe zu gewinnen, bietet die katalytische Zersetzung der Diazoketone in Gegenwart von Olefinen<sup>9</sup>).



Diese Reaktion ist auch auf Cycloolefine anwendbar<sup>9</sup>).

Bei Zersetzungen in aromatischen Kohlenwasserstoffen (Benzol und Anisol) wurden Ringerweiterungen und Bildung von Derivaten des Norcaradiens nicht beobachtet. Wie P. C. Guha und M. S. Muthanna bei der Synthese der Umbellulonsäure zeigen konnten, vermögen sich Diazoketone an polarisierte Doppelbindungen zu Pyrazolin-Derivaten anzulagern, die beim Erhitzen unter Stickstoff-Abspaltung in Cyclopropan-Verbindungen übergehen<sup>140</sup>).



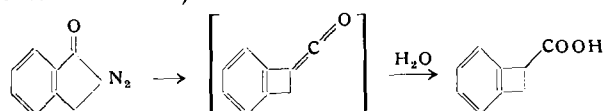
#### Darstellungsweise

##### 1-Acetyl-2-phenyl-cyclopropan<sup>9</sup>)

Zu einem Gemisch von 15 g Styrol und 1 g Kupferpulver, das unter Rückfluß auf 100 °C erwärmt wird, läßt man innerhalb 1 h eine Lösung von 3 g Diazoacetone in 5 g Styrol tropfen. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung filtriert man den Katalysator ab, entfernt das nicht umgesetzte Styrol durch Destillation und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. Kp<sub>0,4</sub> = 80 °C; Ausbeute 2,35 g (42 %); farbloses Öl.

##### 2. Benzocyclobuten-Derivate

Genau wie lineare Diazoketone erleiden auch die cyclischen Vertreter dieser Verbindungsklasse bei der photolytischen Zersetzung eine Wolffsche Umlagerung, die hier zu einer Ringverengung führt<sup>141, 142</sup>). So erhält man aus Derivaten des Diazo-indanons Verbindungen der Benzocyclobutenreihe<sup>41, 42, 45</sup>).



Analog gelang jüngst die Darstellung von [Naphtho-2.3':2.3-cyclobuten]-carbonsäure-(1) und der 4.5'-Dimethylen-[benzo-1'.2':2.3-cyclobuten]-carbonsäure<sup>143</sup>).

<sup>140</sup>) P. C. Guha u. M. S. Muthanna, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2665 [1938].

<sup>141</sup>) Die Photoreaktionen der Chinon-diazide bleiben hier unberücksichtigt. Vgl. dazu A. Schönberg: Präparative organische Photochemie, Springer Verlag 1958, S. 182.

<sup>142</sup>) Vgl. die Übersicht von W. Kirmse, Angew. Chem. 71, 537 [1959].

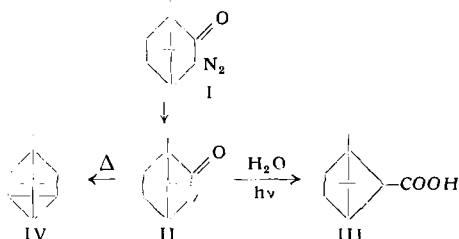
## Darstellungsweise

### Benzocyclobuten-carbonsäure<sup>41)</sup>

Die beschriebene Belichtung wird in einer Glaswanne ausgeführt, die durch eine Quarzplatte abgedeckt wird und mit Rührer, Thermometer und Kühlschlange versehen ist. Über der Wanne befindet sich ein S-700-Quarz Brenner mit Reflektor. 8 g 2-Diazoindanon (Darstellung s. Abschnitt C) werden in 660 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran/Wasser (5:1) gelöst und bei 20 °C in 5 bis 6 h zu etwa 80 % ansbelichtet. Das Tetrahydrofuran destilliert man auf dem Wasserbad ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und wäscht ihn mehrere Male mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung. Der Bicarbonat-Auszug scheidet beim Ansäuern mit Salzsäure ein gelbbraunes Öl ab, das in Äther aufgenommen und getrocknet wird. Nach Vertreiben des Äthers im Vakuum hinterbleibt ein zähflüssiger Rückstand, der mit Petroläther (Kp = 40–60 °C) durch Erwärmen unter Rückfluß mehrere Male ausgezogen wird. Nach Abdampfen des Petroläthers erhält man die schwach gelbliche, kristalline Rohsäure, die aus Wasser in farblosen Nadeln kristallisiert; Fp = 75 °C; Ausbeute 25 %.

### 3. Bicyclo[1.1.2]hexan-Derivate

Bestrahlt man Diazo-campher (I) mit UV-Licht in Gegenwart von Wasser, so tritt wiederum infolge Wolffscher Umlagerung Ringverengung zum Bicyclo[1.1.2]hexan-Derivat(III) ein<sup>144)</sup>.



Bei der Bildung des gleichen Ketocarbens (II) durch thermische Zersetzung des Diazo-camphers erfolgt keine Wolffsche Umlagerung. Es kommt zu einer Substitutionsreaktion unter Bildung von Pericyclocamphanon (IV)<sup>145)</sup>.

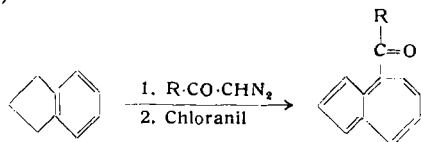
## Darstellungsweise

### 1,6,6-Trimethyl-bicyclo[1.1.2]hexan-carbonsäure-(2)<sup>144)</sup>

1,8 g Diazo-campher werden in einem Gemisch von 70 cm<sup>3</sup> Dioxan und 10 cm<sup>3</sup> Wasser bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung mit einer gekühlten Labortauchlampe belichtet. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Natriumbicarbonat-Lösung aufgenommen und vom ungelösten Harz filtriert. Beim Ansäuern der Carbonat-Lösung fällt die gesuchte Säure aus; farblose Nadelchen aus Essigester; Ausbeute 1,3 g; Fp = 111 °C.

### 4. Azulene

Zersetzt man Diazoketone in siedendem Hydrinden in Gegenwart von Kupferpulver, so kommt es neben der erwähnten Substitution des Lösungsmittels zu einer Ringverengung. Wird das Reaktionsprodukt mit Chloranil dehydriert, so entstehen in 5-Stellung substituierte Azulene<sup>8)</sup>.



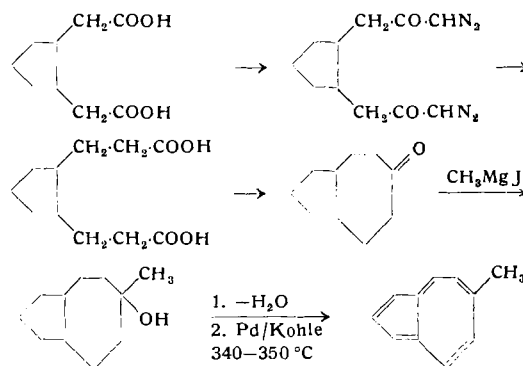
Um Explosionen zu vermeiden, muß man die Reaktionstemperatur so hoch wählen, daß das zugetropfte Diazoketon sofort zersetzt wird. Einen Weg zur Synthese von Methyl-azulen beschreiben Pl. A. Plattner und A. Studer, bei dem sie ausgehend von der cis-Cyclopentan-1,2-diessigsäure die Arndt-Eistertsche Methode verwenden<sup>146)</sup>.

<sup>143)</sup> L. Horner, K. Muth u. G. Schmelzer, Chem. Ber. 92, 2953 [1959].

<sup>144)</sup> L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 88, 935 [1955].

<sup>145)</sup> J. Bredt u. W. Holz, J. prakt. Chem. 95, 133 [1917].

<sup>146)</sup> Pl. A. Plattner u. A. Studer, Helv. chim. Acta 29, 1432 [1946].



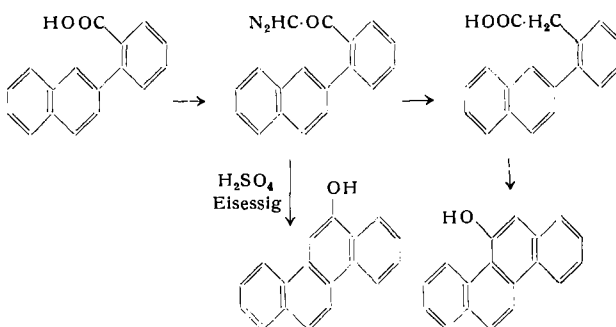
## Darstellungsweise

### 5-Benzoyl-azulen<sup>8)</sup>

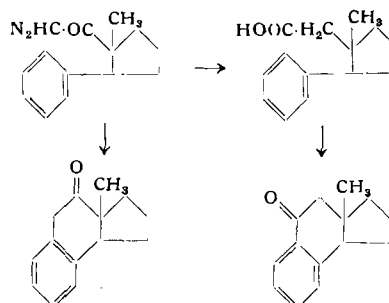
Zu 250 cm<sup>3</sup> unter Rückfluß zum Sieden erhitztem Hydrinden und etwas Cu-Pulver tropft man langsam die Lösung von 3 g Diazoacetone in 50 cm<sup>3</sup> Hydrinden. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung gibt man in die Reaktionslösung bei etwa 120–130 °C nach und nach Chloranil bis zur bleibenden Grünfärbung. Die abgekühlte Lösung wird über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert und mit Äther-Cyclohexan-Gemisch eluiert. Der Rückstand des violett-blauen Durchlaufes wird aus tiefsiedendem Petroläther umkristallisiert; schwarz-violette Nadeln; Fp = 122–123 °C.

### 5. Kondensierte aromatische und hydroaromatische Systeme

Eine Cyclisierungsreaktion, die zur Darstellung polykondensierter Kohlenwasserstoffe herangezogen werden kann, fanden J. W. Cook und R. Schoental, als sie auf das aus  $\alpha$ -Chrysensäure gewonnene Diazoketon eine Mischung von Eisessig und Schwefelsäure einwirken ließen. Es bildete sich 2-Chrysenol. Die unter Zuhilfenahme der Arndt-Eistert-Reaktion geglückte Synthese des 1-Chrysenols sei gleichzeitig mit angeführt<sup>147)</sup>:



Analoge Reaktionsfolgen wurden später zur Synthese hydroaromatischer Verbindungen mit angularer Methylgruppe herangezogen<sup>148)</sup>.



### g) Heterocyclische Verbindungen

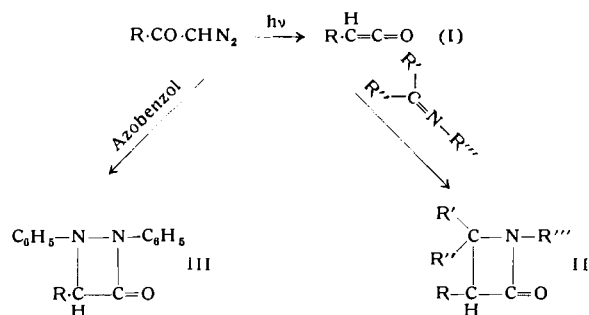
#### 1. Acetidone ( $\beta$ -Lactame) und 1,2-Diaza-cyclobutanone

Die bei der Photolyse von Diazoketonen infolge Wolffscher Umlagerung primär entstehenden Ketene lassen sich

<sup>147)</sup> J. W. Cook u. R. Schoental, J. chem. Soc. [London] 1945, 288.

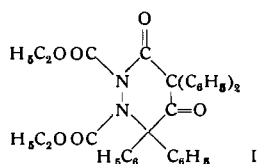
<sup>148)</sup> M. S. Newman, G. Eglington u. H. M. Grotta, J. Amer. chem. Soc. 75, 349 [1953].

mit *Schiffschen* Basen abfangen. Dabei kommt es zur Bildung von  $\beta$ -Lactamen (II)<sup>149</sup>.



Bei Belichtung in Gegenwart von Azobenzol lagert sich an dieses das Keton an. Man erhält 1.2-Diazo-1.2-diphenylcyclobutanon (III)<sup>54, 150</sup>.

Beim Belichten von Azibenzil in Gegenwart von Azodicarbonsäure-ester entsteht ein Produkt, das aus 2 Mol Diphenylketen und 1 Mol Azo-Verbindung gebildet wurde und wahrscheinlich die Struktur I besitzt<sup>150</sup>.



Im allgemeinen zeigen photolytisch erzeugte Carbene mit elektrophilen Substituenten geringe oder gar keine Bereitschaft, die beschriebenen Additionen einzugehen<sup>149</sup>.

#### Darstellungsweisen

##### 1.3.4-Triphenyl-acetidon<sup>149</sup>)

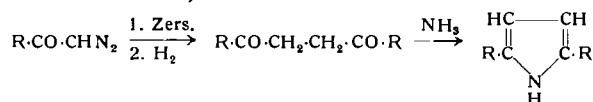
Je 10 mmol Diazo-acetophenon und Benzalanilin werden in 100 cm<sup>3</sup> Benzol mit einer gekühlten Labortauchlampe bis zur bedenkten Stickstoff-Entwicklung belichtet. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Chloroform an Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Wölm neutral, Säule 15×3 cm) chromatographiert, bis die obere braune Zone das letzte Drittel der Säule erreicht hat. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit 20 cm<sup>3</sup> heißem Methanol digeriert und abgesaugt. Ausbeute 2,22 g (74 %); Fp = 134 °C (nach Umkristallisieren aus Butanol).

##### 1.2.3.3-Tetraphenyl-1.2-diaza-cyclobutan-(4)<sup>89</sup>)

4,4 g Azibenzil und 3,5 g Azobenzol werden in 170 cm<sup>3</sup> absol. Äther bis zur Beendigung der Stickstoff-Entwicklung belichtet. Der nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibende gelbliche Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 4,5 g farblose derbe Kristalle; Fp = 173 °C.

#### 2. Pyrrole

Mit der beschriebenen Möglichkeit, aus Diazoketonen 1.4-Diketone darzustellen, ergibt sich durch Umsetzung dieser Verbindungen mit Ammoniak ein direkter Weg in die Pyrrol-Reihe, der von *I. Ernest* und Mitarbeitern verwirklicht wurde<sup>124</sup>).

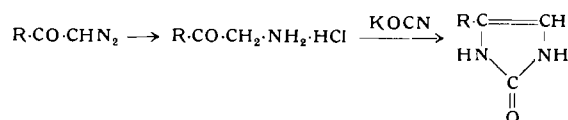


#### 3. Imidazole

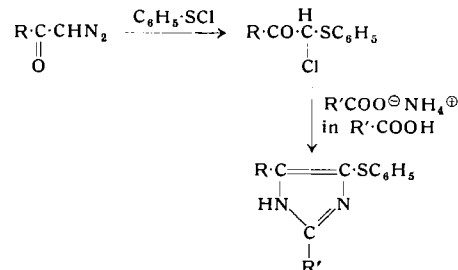
Aus den nach der Phthalimid-Methode aus Diazoketonen gewonnenen  $\alpha$ -Aminoketonen erhielten *V. du Vigneaud* und Mitarbeiter durch Umsetzung mit Kaliumcyanat Imidazolone-(2)<sup>113</sup>.

<sup>149</sup>) W. Kirmse u. L. Horner, Chem. Ber. 89, 2759 [1956]; vgl. auch die Bildung von  $\beta$ -Lactamen bei der thermischen Zersetzung von Diazoketonen in Gegenwart von Anilen, R. Pfleger u. A. Jäger, Chem. Ber. 90, 2460 [1957].

<sup>150</sup>) L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 89, 2765 [1956].



Das gleiche heterocyclische Ringsystem bildet sich bei der Einwirkung von flüssigen Carbonsäuren, in die man NH<sub>3</sub> eingeleitet hat, auf  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -phenylmercapto-ketone<sup>151</sup>):



Eine eindeutige Aufklärung des Ablaufes dieser Reaktion steht noch aus.

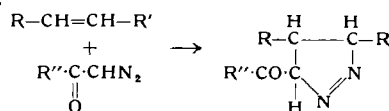
#### Darstellungsweise

##### 2-Äthyl-4-(5)-methyl-5-(4)-phenylmercapto-imidazol<sup>151</sup>)

In 50 cm<sup>3</sup> Propionsäure werden 4,5 g NH<sub>3</sub> eingeleitet, 6 g  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -phenylmercapto-aceton zugefügt und das Gemisch 2 h unter Rückfluß gekocht. Dabei scheidet sich Ammoniumchlorid ab und die Lösung färbt sich dunkelrot. Das abgekühlte Reaktionsprodukt wird mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, zur Abtrennung des gebildeten Diphenyldisulfids mit etwas Tierkohle behandelt und filtriert. Im Filtrat fällt man die Base durch Zugabe von wäßriger Ammoniak-Lösung bis zur deutlichen alkalischen Reaktion und filtriert ab. Die Reinigung ist durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von einem Teil Alkohol und zwei Teilen Wasser unter Zusatz von Tierkohle oder durch Sublimation möglich; Fp = 199 °C. Ausbeute 2,1 g (32,3 %).

#### 4. Pyrazole

Diazoverbindungen vermögen sich an polarisierte Doppelbindungen unter Bildung von Pyrazolin-Derivaten anzulagern<sup>140</sup>).

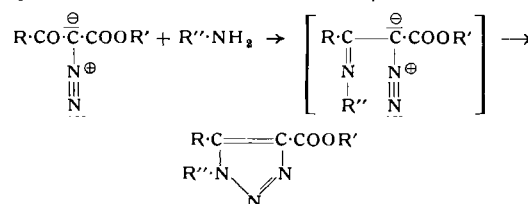


Die schon von *L. Wolff*<sup>152</sup>) gefundene Synthese von Pyrazolen aus Diazoketonen und  $\beta$ -Ketosäureestern bzw.  $\beta$ -Diketonen beruht nach Ansicht von *R. Huisgen*<sup>4</sup>) ebenfalls auf einer Anlagerung der Diazoverbindung an die Enol-Form der  $\beta$ -Diketo-Verbindung, der eine Wasserabspaltung folgt.

#### 5. Triazole

Diazoketone, die von zwei Carbonyl-Gruppen flankiert werden, gestatten infolge der erhöhten Mesomeriefähigkeiten einige Reaktionen, welche die Diazo-methylketone der Struktur R-CO-CHN<sub>2</sub> nicht eingehen. Auf zwei dieser Umsetzungen sei hier und im folgenden Kapitel eingegangen.

$\alpha$ -Diazo- $\beta$ -ketosäure-ester vereinigen sich mit Ammoniak oder primären Aminen zu Triazolen<sup>153</sup>).



<sup>151</sup>) H. J. Bestmann u. E. Singer, unveröffentl.

<sup>152</sup>) L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 179 [1902].

<sup>153</sup>) L. Wolff, ebenda 325, 152 [1902]; L. Wolff u. R. Krüche, ebenda 394, 48 [1912].

Als Amin-Komponenten wurden unter anderem substituierte Hydrazine und Hydroxylamin verwendet.

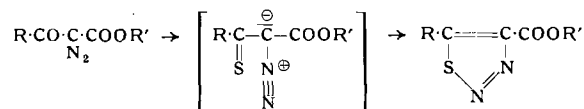
#### Darstellungsweisen

##### 1-Benzyl-5-methyl-triazin-carbonsäure-äthylester<sup>153)</sup>

7 g Acetyl-diazoessigsäure-äthylester werden mit 10 g Benzylamin in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig 12 h auf 90–100 °C erwärmt. Beim Einengen der Reaktionslösung in kalte Sodalösung scheidet sich der Ester kristallin ab. Er kann aus Alkohol umkristallisiert werden; Ausbeute 4 g; Fp = 79–80 °C.

#### 6. Thiadiazole

Während bei der Einwirkung von H<sub>2</sub>S auf Diazo-methylketone Hydrazone von  $\alpha$ -Ketoaldehyden entstehen<sup>84,85)</sup>, führt die Umsetzung mit Diazoketonen der Struktur R-CO-CN<sub>2</sub>-CO-R' zu Thiadiazolen<sup>154)</sup>.



Daß Thiadiazole echte heterocyclische Verbindungen sind und keine Diazo-thioketone, wurde durch IR-spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen<sup>155)</sup>. Es fehlt die für die Diazo-Gruppe charakteristische Bande bei 4,7 bis 4,9  $\mu$ <sup>156)</sup>.

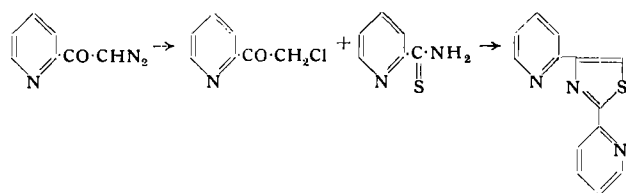
#### Darstellungsweise

##### Phenyl-thiodiazol-carbonsäure-äthylester<sup>154 b)</sup>

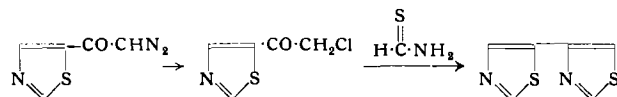
Durch eine Lösung von 4 g Benzoyl-diazoessigsäure-äthylester und 5 cm<sup>3</sup> einer 4-proz. Ammoniumsulfid-Lösung in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol leitet man 24 h Schwefelwasserstoff. Nach Entfernung des ausgefallenen Schwefels läßt man das Lösungsmittel verdunsten und nimmt den Rückstand in Äther auf. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das beim Abkühlen kristallisiert und aus wenig Alkohol umkristallisiert werden kann; farblose Nadeln oder Tafeln; Fp = 42 °C.

#### 7. Thiazole

Die leichte Überführbarkeit der Diazoketone in  $\alpha$ -Halogenketone hat sie oft zur präparativen Ausgangsbasis für die Synthese von Thiazolen werden lassen. Dieser heterocyclische Ring läßt sich auf verschiedene Weise aus  $\alpha$ -Halogenketonen gewinnen. H. Erlenmeyer und Mitarbeiter erhielten das 2,4-Di-( $\alpha$ -pyridyl)-thiazol<sup>157)</sup>.



Analog verläuft die Synthese des 4,5-Dithiazolyls<sup>158)</sup>.



Als Thioamid-Komponente wurde auch Thioharnstoff verwendet<sup>155, 159, 160)</sup>. Diazoketone reagieren aber direkt mit Thioharnstoff oder Thioamiden unter Bildung von

<sup>154)</sup> a) L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 169 [1902]; — b) 333, 1 [1904]; — c) H. Staudinger u. J. Siegart, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 1918 [1916].

<sup>155)</sup> W. Kirmse, u. L. Horner, Liebigs Ann. Chem. 614, 4 [1958].

<sup>156)</sup> E. Fahr, ebenda 617, 11 [1958].

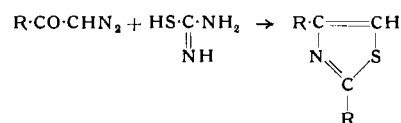
<sup>157)</sup> R. Menasse, G. Klein u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 38, 1289 [1955].

<sup>158)</sup> H. Erlenmeyer u. J. Ostertag, ebenda 31, 26 [1948]; dazu auch J. Eckstein, E. Brogle, E. Sorkin u. H. Erlenmeyer, ebenda 33, 1353 [1950].

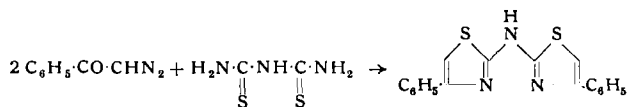
<sup>159)</sup> J. Walker, J. chem. Soc. [London] 1940, 1304.

<sup>160)</sup> D. G. Markes u. A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 70, 3329 [1948]; 71, 2031 [1949].

Thiazol-Derivaten, so daß man die Stufe der  $\alpha$ -Halogenketone überspringen kann<sup>161)</sup>.



Aus Diazo-acetophenon und Thiobiuret konnte so das Bis-(4-phenyl-2-thiazolyl)-amin dargestellt werden<sup>161)</sup>.



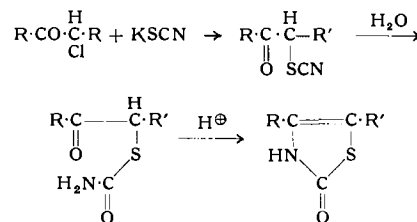
#### Darstellungsweise

##### 2-Amino-4-phenyl-thiazol<sup>161)</sup>

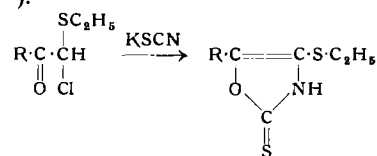
1,46 g Diazoacetophenon und 2,4 g Thioharnstoff werden in 20 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol 1 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert, etwas Wasser zugegeben, erwärmt und mit Tierkohle filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert das Thiazol aus.

#### 8. Oxazolthione

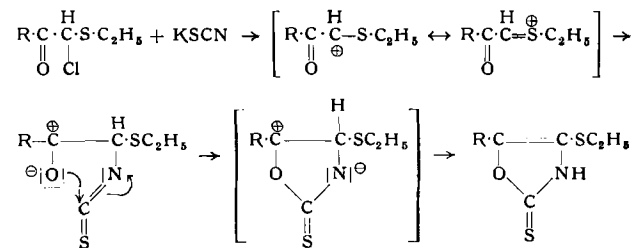
Nach Untersuchungen von A. Hantzsch<sup>162)</sup> entstehen bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Halogenketonen mit Kaliumrhodanid und anschließender Cyclisierung in saurem wässrigem Medium Thiazolone.



Die Übertragung dieser Reaktion auf die aus Diazoketonen und Sulfonylchloriden entstehenden  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -äthylmercapto-ketone gelingt nicht. Bei ihrer Umsetzung mit Kaliumrhodanid erhält man überraschenderweise Oxazolthione-(2)<sup>163)</sup>.



Während Verbindungen des Typs R-CO-CH<sub>2</sub>-X nach dem S<sub>N</sub>2-Mechanismus mit KSCN unter Bildung von Rhodaniden reagieren, erhält man bei der nach dem S<sub>N</sub>1-Mechanismus ablaufenden Umsetzung von  $\alpha$ -Halogen-thioäthern Senföle, die sich bei benachbarter Carbonyl-Gruppe sofort cyclisieren<sup>164)</sup>.



<sup>161)</sup> C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. 71, 367 [1949].

<sup>162)</sup> A. Hantzsch u. J. H. Weber, Ber. dtsh. chem. Ges. 20, 3118 [1887]; A. Hantzsch u. L. Aripides, Liebigs Ann. Chem. 249, 18 [1888]; A. Hantzsch, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 2537 [1927]; 61, 1776 [1928].

<sup>163)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann u. F. Steden, Chem. Ber. 91, 2537 [1958].

<sup>164)</sup> F. Weygand, F. Steden u. H. J. Bestmann, unveröffentl.



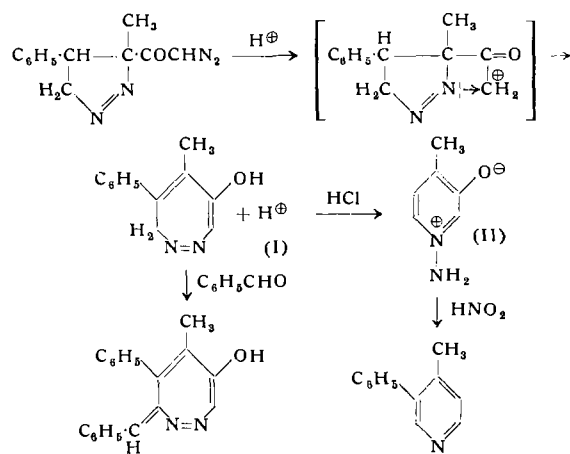
## Darstellungsweise

### 5-Methyl-4-äthylmercapto-oxazolthion-(2)<sup>163</sup>

Zu einer warmen Lösung von 8 g Kaliumrhodanid in 50 cm<sup>3</sup> Aceton werden 10 g  $\alpha$ -Chlor- $\alpha$ -äthylmercapto-aceton gegeben. Es tritt sofort eine heftige Reaktion ein und KCl fällt aus. Man läßt 48 h stehen, filtriert, wäscht mit Aceton nach und vertreibt das Lösungsmittel im Vakuum. Der kristalline Rückstand wird in Äther aufgenommen, vom ungelösten KCl filtriert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird mehrere Male aus Ligroin umkristallisiert; farblose Nadeln; Fp = 107–108 °C; Ausbeute 9 g (72 %).

### 9. 1,2-Diaza-cycloheptatrien und Pyridin-Derivate

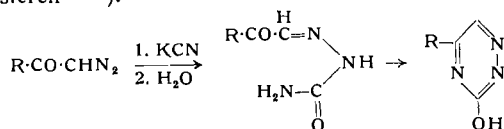
Die Zersetzung des aus  $\alpha$ -Methyl-zimtsäurechlorid und Diazomethan erhaltenen Diazoketons 3-Diazoacetyl-3-methyl-4-phenyl- $\Delta^1$ -pyrazolin mit Eisessig führte zu einer neuen heterocyclischen Verbindung, die man in ein Pyridin-Derivat überführen kann. Den Verlauf dieser bisher ohne präparative Einzelheiten bekanntgegebenen Reaktionen zeigen die Formeln<sup>165</sup>.



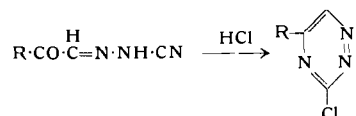
Die Umlagerung des 1,2-Diaza-cycloheptatrien-Derivates I in das Zwitterion II gelingt durch Auflösen in 20-proz. Salzsäure und anschließende Freisetzung der Base II aus dem ausgefallenen Hydrochlorid. II kann dann mit salpetriger Säure in Alkohol in das 3-Hydroxy-4-methyl-5-phenylpyridin überführt werden.

### 10. Triazine

Setzt man Diazoketone mit Kaliumcyanid um, so bekommt man, wie schon beschrieben, die Cyanhydrazone der  $\alpha$ -Ketoaldehyde, die mit Wasser die entspr. Semicarbazone und mit H<sub>2</sub>S die Thiosemicarbazone liefern. Diese Verbindungen lassen sich in alkalischem Medium zu as-Triazinen cyclisieren<sup>16, 83</sup>.



Mit HCl erhält man aus den Cyanhydrazonen Chlortriazole:



## Darstellungsweisen

### Benzylglyoxal-monothiosemicarbazone<sup>83</sup>)

Zu einer Lösung von 1-Phenyl-3-diazo-aceton in der zum Lösen gerade notwendigen Menge Alkohol gibt man eine konz. wäßrige Lösung von KCN in 50-proz. Überschuß. Das ausgefallene Kalium-

<sup>165</sup>) J. A. Moore, J. Amer. chem. Soc. 77, 3417 [1955]. Anm. b. d. Korrektur: vgl. hierzu die Veröffentlichungen von J. A. Moore u. Mitarb., ebenda 81, 6026, 6029, 6041, 6045 [1959].

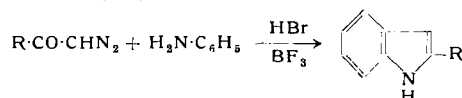
salz wird nach einigen Stunden abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und durch die Lösung wird so lange H<sub>2</sub>S geleitet, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Man saugt ab und kristallisiert aus Alkohol um; Fp = 162,5–163,5 °C; Ausbeute 70 %.

### 3-Mercapto-5-benzyl-as-triazin

Das erhaltene Thiosemicarbazone wird in einer wäßrigen Kaliumcarbonat-Lösung 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit Essigsäure, gibt etwas Tierkohle zu, filtriert und säuert mit Salzsäure an. Die ausgefallene Substanz wird aus Alkohol umkristallisiert; Fp = 169–170 °C.

### 11. Indole

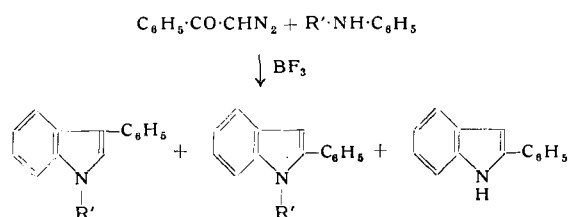
Erhitzt man Diazoketone mit Anilin und Anilinhydrochlorid oder Anilin-BF<sub>3</sub> auf 180–200 °C, so erhält man in Ausbeuten von 65–93% 2-substituierte Indole, falls die Diazoketone aus aromatischen Säuren gewonnen wurden (R = aromatisch)<sup>166</sup>:



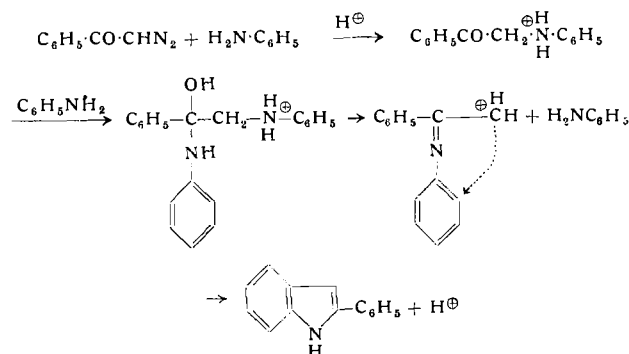
Bei Verwendung aliphatischer Diazoketone (R = aliphatisch) ist die Ausbeute geringer.

Von den mit Diazomethan gewonnenen aromatischen Diazo-äthylketonen kommt man in Ausbeuten von 33–35% zu 3-Methyl-2-aryl-indolen.

Die Umsetzung mit sekundären aromatischen Aminen in Gegenwart von BF<sub>3</sub> ergibt ein Gemisch von N-Alkyl-2- und -3-arylindolen und 2-Arylindolen.



Unter Berücksichtigung der Arbeiten mit <sup>14</sup>C und <sup>80</sup>Br<sup>167</sup>) möchten wir den Ablauf der Reaktion unter Anlehnung an die Formulierung von Blades und Wilds folgendermaßen interpretieren: (statt H<sup>+</sup> kann auch BF<sub>3</sub> stehen).

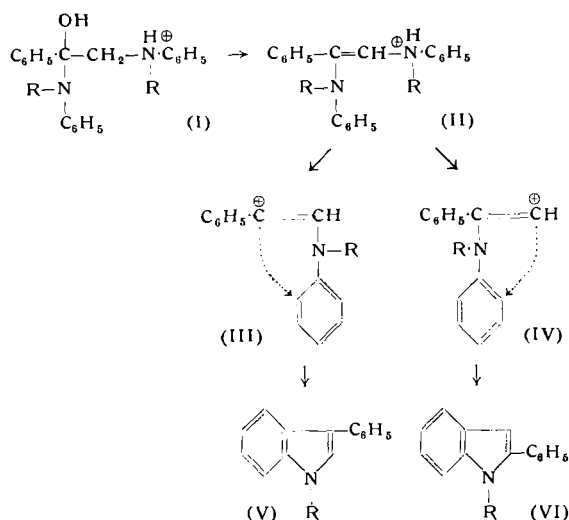


Der erste Schritt besteht in der Bildung von Phenacyl-aniliniumsalzen (vgl. die besprochene Darstellung von Phenacyl-pyridiniumbromid aus Diazoacetophenon und Pyridiniumhydrobromid<sup>82</sup>) sowie die Reaktion des gleichen Diazoketons mit Anilin in Gegenwart von Cu<sup>10</sup>). Darauf folgt die Anlagerung von 1 Mol Anilin an die Carbonyl-Gruppe. Durch Abspaltung von Wasser und Anilin entsteht das Anil des Phenacylkations, das seinerseits einen elektrophilen Ringschluß in o-Stellung zur N=C-Gruppierung unter Eliminierung eines Protons eingeht. Es kommt zur Bildung eines 2-Aryl-indols.

Bei der Umsetzung mit sekundären aromatischen Aminen sind die ersten beiden Schritte gleich. Die Wasserabspaltung aus dem

<sup>166</sup>) C. E. Blades u. A. L. Wildes, J. org. Chemistry 21, 1013 [1956].  
<sup>167</sup>) F. Weygand u. E. Richter, Chem. Ber. 88, 499 [1955].

Anlagerungsprodukt von Anilin an die Carbonyl-Gruppe (I) kann hier aber nicht zum Anil führen, sondern ergibt das Endiamin (II):



Es ist leicht ersichtlich, daß II auf zwei Wegen unter Abspaltung von Anilin in ein Carbenium-Kation übergehen kann (III und IV). Aus diesen beiden Kationen entstehen durch Ringschluß in o-Stellung zum Stickstoff-Substituenten entweder 3-Aryl-indole (II → III → V) oder 2-Aryl-indole (II → IV → VI).

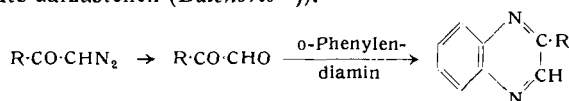
#### Darstellungsweise

##### 2-Substituierte Indole aus Diazoketonen<sup>166)</sup>

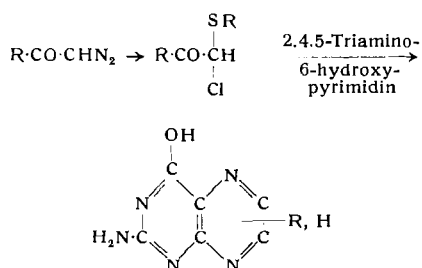
1 g Diazoketon und äquimolare Mengen entweder von BF<sub>3</sub>-Ätherat oder Anilinium-hydrobromid werden in 10 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Anilin 1 h auf 175–200 °C erhitzt. Anschließend wird mit einem Überschuß von Natriumcarbonat versetzt und das Anilin mit Wasserdampf vertrieben. Der Rückstand wird durch Umkristallisieren oder Sublimation gereinigt.

#### 12. Chinoxaline und Pteridine

Die Synthese homologer α-Keto-aldehyde eröffnet durch die Kondensationsfähigkeit dieser Verbindungen mit o-Diaminen die Möglichkeit Chinoxalin- und Pteridin-Derivate darzustellen (Balenović<sup>80)</sup>).



Für die Synthese dieser Heterocyklen ist es nicht nötig, mit den freien α-Ketoaldehyden zu arbeiten. Ihre aus den Diazoketonen wesentlich leichter zugänglichen Derivate, wie zum Beispiel die α-Chlor-α-äthylmercapto-ketone, ergeben die gleichen Kondensationsprodukte<sup>168)</sup>:

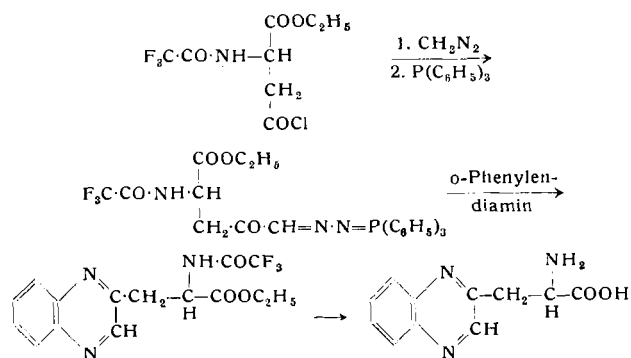


Bei der Umsetzung der α-Keto-α-halogen-thioäther mit 2.4.5-Triamino-6-hydroxypyrimidin zu Pteridin-Derivaten entstand immer ein Gemisch der Isomeren mit dem Rest R in 6- und 7-Stellung<sup>168)</sup>.

Auch die besprochenen α-Keto-triphenyl-phosphazine vermögen sich mit o-Diaminen direkt zu heterocyclischen

<sup>168)</sup> F. Weygand u. H. J. Bestmann, ebenda 88, 1992 [1955].

Verbindungen umzusetzen<sup>169)</sup>, wie an der Synthese des optisch aktiven Chinoxalyl-alanins gezeigt sei<sup>170)</sup>.



Die Kondensation der Phosphazine mit Triamino-hydroxypyrimidin zu Pteridin-Derivaten führt wiederum zu einem Gemisch der 6- und 7-Isomeren. Als Reaktionsprodukte entstehen bei diesen Umsetzungen immer Hydrazin und Triphenyl-phosphinoxid.

#### Darstellungsweisen

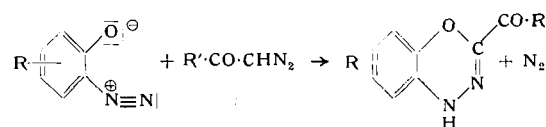
##### 6- und 7-Methylpteridin<sup>168)</sup>

a) Zu einer Lösung von 1,4 g 2.4.5-Triamino-6-hydroxypyrimidin-sulfat-hydrat und 1,2 g Natriumacetat in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gibt man unter Rühren 1 g 1-Chlor-1-äthylmercapto-aceton. Als bald fällt unter Freisetzung von Äthylmercaptan (Geruch) ein Niederschlag aus, der nach 5 h abzentrifugiert wird. Nach Umfällen aus 0,1 n NaOH mit Essigsäure wird die Verbindung in 250 cm<sup>3</sup> siedender Natriumacetat-Lösung gelöst und mit etwas Bleicherde Frankonit KL behandelt. Nach Einstellen auf pH = 3–4 mit Salzsäure in der Hitze läßt man langsam abkühlen. Seidig glänzende Mikrokristalle; Ausbeute 34 %.

b)<sup>169)</sup> 4 g 2.4.5-Triamino-6-hydroxypyrimidinsulfat werden mit gesättigter Bariumhydroxyd-Lösung auf pH = 7 gebracht. Dazu gibt man das gleiche Volumen Alkohol, in dem 4 g Methylglyoxal-triphenyl-phosphazin gelöst sind. Die Reaktionslösung wird dann mit 3,3 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird heiß filtriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Den Filterkuchen löst man in wenig 2 n NaOH und filtriert in 500 cm<sup>3</sup> Wasser. Darauf erhitzt man zum Sieden und säuert mit 2 n HCl auf pH = 3 bis 4 an. Der Niederschlag wird abzentrifugiert und mit Alkohol und Äther gewaschen; Ausbeute 1,3 g.

#### 13. Benzo-1.3.4-oxadiazine-4(H)

Mit Chinon-diaziden setzen sich Diazoketone zu Benzo-1.3.4-oxadiazinen-4(H) um<sup>12)</sup>.



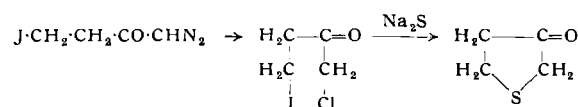
#### Darstellungsweise

##### 2-Benzoyl-6.8-dinitro-benzo-1.3.4-oxadiazin-4(H).

1,8 g diazotierter Pikraminsäure werden in einer Lösung von 1,25 g Diazo-acetophenon in 8 cm<sup>3</sup> Dioxan bis zum Abschluß der Stickstoff-Entwicklung auf 60–70 °C erhitzt. Beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallisieren 1,52 g aus und aus der Mutterlauge weitere 0,27 g (78 %); aus Eisessig orangefarbene verfilzte Nadeln; Fp = 209 °C (Zers.).

#### 14. Thiophanon-(3)

Ausgehend von der Jod-propionsäure synthetisierten P. Karrer und H. Schmidt das Thiophanon-(3)<sup>171)</sup>.



Auf die Isolierung des Diazoketones wurde verzichtet, die Ausbeuten beim Ringschluß betragen 22%.

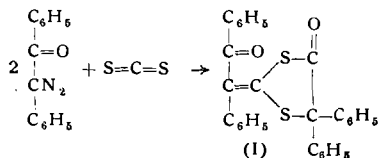
<sup>169)</sup> F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Leube u. G. Apel, unveröffentl.

<sup>170)</sup> F. Weygand u. G. Apel, unveröffentl.

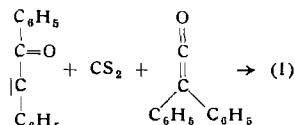
<sup>171)</sup> P. Karrer u. H. Schmidt, Helv. chim. Acta 27, 116 [1944].

### 15. 1,3-Dithia-cyclopentan- und -penten-Derivate

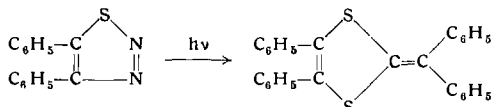
Azibenzil bildet mit siedendem Schwefelkohlenstoff in sehr guter Ausbeute eine Verbindung der Summenformel  $C_{20}H_{20}O_2S_2$ <sup>172</sup>), deren Struktur von *P. Yates* und *B. Christensen* als Derivat des 1,3-Dithia-cyclopentans aufgeklärt wurde<sup>173</sup>).



Es ist wahrscheinlich, daß die Verbindung I durch Anlagerung von 1 Mol  $\text{CS}_2$  an je ein Mol nicht umgelagertes  $\alpha$ -Ketocarben und ein Mol des durch *Wolffsche* Umlagerung entstandenen Diphenylketens zustande kommt.



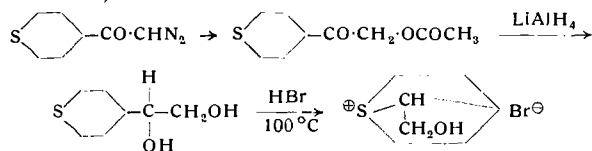
Bei der Photolyse von Thia-diazolen, die man, wie erwähnt, durch  $\text{H}_2\text{S}$ -Einwirkung auf Diazoketone mit zwei benachbarten Carbonyl-Gruppen erhält, entstehen Derivate des 1,3-Dithia-cyclopentens (1,4-Dithiafulvene)<sup>155</sup>).



Die neuen Verbindungen bilden mit starken Säuren farblose Salze, die ein tropylium-analoges Kation besitzen.

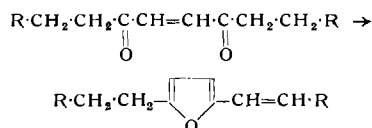
### 16. Derivate des Bicyclo[2.2.1]hepta-1-thionium-bromids

Zu Derivaten des in der Überschrift genannten bicyclischen Systems kommt man unter Zuhilfenahme von Diazoketonen<sup>174</sup>).



### 17. Furan-Derivate

Bei Untersuchungen über die Zersetzung von Diazoketonen zu Diacyl-äthylenen fanden *I. Ernest* und Mitarbeiter eine neue Reaktion dieser Verbindungsklasse.  $\alpha,\beta$ -Ungesättigte-1,4-Diketone gehen durch Einwirkung von Mineralsäure unter Wasserabspaltung und Isomerisierung in ungesättigte 2,5-disubstituierte Furan-Derivate über<sup>175</sup>).



Die katalytische Wirkung von  $\text{HCl}$  ist größer als die anderer Mineralsäuren.

#### Darstellungsweise

#### 5-Phenäthyl-2-styryl-furan<sup>175</sup>)

1 g des aus 1-Diazo-4-butanon-(2) (Diazoketon aus der Hydrazinsäure) durch Zersetzung mit  $\text{CuO}$  in Benzol gewonnenen 1,8-

<sup>172</sup>) *J. Meyer*, ebenda 8, 38 [1925]; vgl. auch *H. Staudinger* u. *J. Siegart*, ebenda 3, 833 [1920].

<sup>173</sup>) *P. Yates* u. *B. G. Christensen*, Chem. and Ind. 1958, 1441.

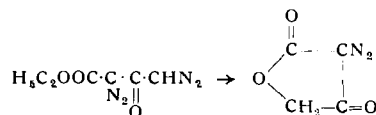
<sup>174</sup>) *W. E. Cockburn* u. *A. F. McKuy*, J. Amer. chem. Soc. 76, 5703 [1954].

<sup>175</sup>) *I. Ernest* u. *J. Staněk*, Coll. Czechosl. chem. Commun. 24, 530 [1959].

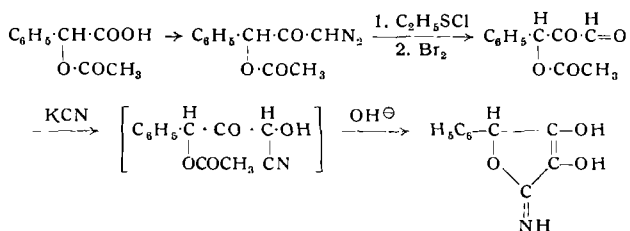
Diphenylacet-4-en-3,6-dions wird in 75 cm<sup>3</sup> 99,8-proz. Essigsäure gelöst, die 0,178 g Chlorwasserstoff enthält. Man läßt 90 min bei 20 °C stehen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der hellgelbe, ölige Rückstand wird in Äther gelöst und mit Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  der Aktivität III chromatographiert. Beim Eluieren mit Cyclohexan erhält man nach Vertreiben des Lösungsmittels ein farbloses Öl, das schnell erstarrt. Fp = 50–51 °C; Ausbeute 715 mg (70 %).

### 18. Tetronsäure-Derivate

Behandelt man den bereits erwähnten 1,3-Bis-diazo-acetessigester mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , so wird nur die endständige Diazo-Gruppe angegriffen. Es entsteht unter gleichzeitigem Ringschluß die Diazo-tetronsäure, die so leicht zugänglich ist<sup>51</sup>).



Unter Anwendung der Synthese homologer  $\alpha$ -Ketoaldehyde gelang die Darstellung des 4-Phenyl-2-hydroxy-tetronimids<sup>92</sup>), einer Verbindung, die von *Dahn* auf ganz anderem Wege gefunden wurde<sup>176</sup>).



#### Darstellungsweisen

#### 1,3-Bis-diazo-acetessigsäure-äthylester<sup>51</sup>)

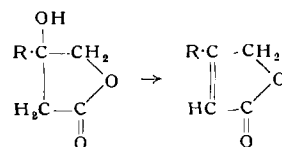
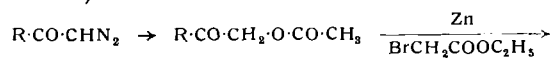
5 g Diazo-malonsäure-äthylesterchlorid in 10 cm<sup>3</sup> absol. Äther werden langsam in eine gut gekühlte Lösung von Diazomethan (aus 16 g Nitrosomethyl-harnstoff) eingetropft. Nach 2-stündigem Stehen wird der Äther im Vakuum verdampft. Es hinterbleibt ein Öl, das bald kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Äther bei –40 °C feine gelbe Nadeln; Fp = 53 °C.

#### Diazotetronsäure<sup>51</sup>)

5 g 1,3-Bis-diazo-acetessigsäure-äthylester werden in 40 cm<sup>3</sup> 2n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eingetragen, worauf leicht erwärmt wird. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird einige Male mit Methylenechlorid extrahiert, die Methylenechlorid-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der kristalline Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert; Ausbeute 2,65 g (76,5 %; Fp = 93 °C).

### 19. Butenolide

Die Synthese von Butenoliden, ausgehend von Diazoketonen, ist oft bearbeitet worden. Sie gelingt durch eine *Reformatski*-Reaktion des Bromessigesters mit Ketolacetaten<sup>177, 178</sup>).



<sup>176</sup>) *H. Dahn*, *J. S. Lavendel*, *E. F. Hoegger*, *R. Fischer* u. *E. Schenker*, Experientia 10, 245 [1954]; *H. Dahn*, *J. S. Lavendel*, *E. F. Hoegger* u. *F. Schenker*, Helv. chim. Acta 37, 1309 [1954].

<sup>177</sup>) *P. A. Plattner*, *L. Ruzicka* u. *A. Furst*, Helv. chim. Acta 26, 2274 [1943]; *R. C. Linville* u. *C. Elderfield*, J. org. Chem. 6, 270 [1941]; *L. Ruzicka*, *P. A. Plattner* u. *A. Furst*, Helv. chim. Acta 24, 76 [1941].

<sup>178</sup>) *E. R. Marshall*, *J. A. Kuck* u. *R. C. Elderfield*, J. org. Chemistry 7, 444 [1942].

