

FRIEDRICH WEYGAND und HANS JÜRGEN BESTMANN

HOMOLOGE α -KETOALDEHYDE AUS CARBONSÄUREN

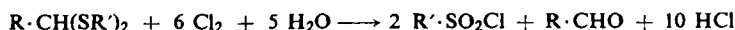
Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 4. März 1957)

Aus Carbonsäuren $R \cdot CO_2H$ werden über die Diazoketone und die α -Ketoaldehyd-diäthylmercaptale $R \cdot CO \cdot CH(SC_2H_5)_2$ mit Brom die α -Ketoaldehyde $R \cdot CO \cdot CHO$ erhalten. — Diäthylmercaptale, auch die von α -Ketoaldehyden, lassen sich mit Brom mit guter Genauigkeit titrieren.

Aus Diazoketonen und Äthylschwefelchlorid erhält man die Halbmercaptalchloride, die mit Äthylmercaptan die entsprechenden Diäthylmercaptale liefern. In der I. Mitteilung.¹⁾ über diese Umsetzungen berichteten wir darüber, daß die Spaltung der α -Ketoaldehyd-diäthylmercaptale zu den freien α -Ketoaldehyden mit Quecksilbersalzen nach bekannten Methoden^{2,3)} nicht gelingt. Wir haben daher versucht, auf andere Weise die Aldehydgruppe freizulegen.

In der Literatur gibt es verschiedene Hinweise über die Einwirkung von Halogenen auf Mercaptale. So berichtet B. HOLMBERG⁴⁾ über die Spaltung von Mercaptal-essigsäuren (Thioglykolsäure als Mercaptalkomponente) mit Jod, wobei die zugrunde liegenden Aldehyde frei werden. Nach Untersuchungen von C. B. GAUTHIER und J. MAILLARD⁵⁾ werden aber Mercaptale von Jod im allgemeinen nicht angegriffen. Daß Brom und Chlor aus Thioacetalen die Aldehyde in Freiheit setzen, ist seit langem bekannt^{2,6)}, wurde aber bisher nicht für präparative Zwecke ausgenutzt. Erst S. W. LEE und G. DOUGHERTY⁷⁾ untersuchten die Reaktion zwischen Chlor und Mercaptalen eingehend und fanden, daß pro Mol. der schwefelhaltigen Verbindung 12 Atome Chlor nach folgender Gleichung verbraucht werden:



Dabei wird schon mit 1 Mol. Chlor der Aldehyd frei. Die weitere Oxydation greift an dem zunächst entstehenden Disulfid an. Die Reaktion wurde zur Darstellung von Sulfonsäurechloriden benutzt.

1) F. WEYGAND und H. J. BESTMANN, Z. Naturforsch. **10 b**, 296 [1955].

2) E. FISCHER, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 673 [1894].

3) R. A. BAXTER, G. T. NEWBOLD und F. S. SPRING, J. chem. Soc. [London] **1947**, 370.

4) J. prakt. Chem. [2] **135**, 57 [1932].

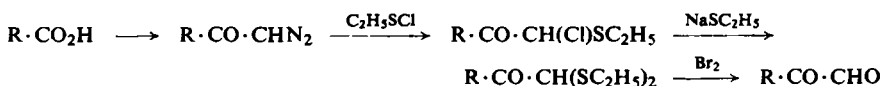
5) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **236**, 1890 [1953]; Ann. pharmac. franç. **12**, 281 [1954].

6) H. FASBENDER, Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 1473 [1888]; W. T. LAWRENCE, ebenda **29**, 547 [1896]; E. PACSU, ebenda **58**, 509 [1925]; H. BÖHME und H.-J. GRAN, Liebigs Ann. Chem. **577**, 68 [1952]; E. J. BOURNE, W. M. CORBETT, M. STACEY und R. STEPHENS, Chem. and Ind. **1954**, 106.

7) J. org. Chemistry **5**, 81 [1940].

In einer Reihe von Arbeiten haben GAUTHIER und Mitarbb.^{5,8)} gezeigt, daß die Einwirkung von Brom auf Thioacetale analog vor sich geht. Sie verwandten die Reaktion zur maßanalytischen Bestimmung von Thioacetalen. In einem Fall beschreiben die Autoren auch die präparative Anwendung, nämlich zur Spaltung von Pentaacetyl-*al*-D-glucose-äthylmercaptal zu Pentaacetyl-*al*-D-glucose. Es handelt sich hierbei um ein cyclisches Thioacetal, das nur 1 Mol. Brom verbraucht.

Wir haben nun gefunden, daß sich auch α -Ketoaldehyd-diäthylmercaptale vorzüglich durch Brom spalten lassen, so daß sich nunmehr zur Darstellung homologer α -Ketoaldehyde aus Carbonsäuren folgender allgemeiner Weg ergibt (vorausgesetzt, daß sich das Diazoketon darstellen läßt):



Die früher verwandte Methode^{1,9)} zur Überführung der α -Halogen- α -äthylmercapto-ketone in die Vollmercaptale durch Kochen mit Äthylmercaptan wurde inzwischen durch die schonendere Umsetzung mit Natriummercaptid in absol. Äther ersetzt.

Da die Spaltung von α -Ketoaldehyd-mercaptalen mit Brom noch nicht untersucht worden ist, haben wir zunächst die Ausbeuten an Methylglyoxal bzw. Phenylglyoxal bei der Einwirkung von 1 bis 6 Moll. Brom auf Methylglyoxal- bzw. Phenylglyoxal-diäthylmercaptal ermittelt (s. Tab. 1).

Tab. 1. Spaltung von α -Ketoaldehyd-diäthylmercaptalen mit Brom
Ausb. in % d. Th. an isolierten Bis-2,4-dinitrophenylhydrazonen

Moll. Brom	1	2	3	4	5	6
Methylglyoxal-diäthylmercaptal	71.4	76.3	78.4	76.0	68.5	72.0
Phenylglyoxal-diäthylmercaptal	63.5	80.2	82.0	80.0	79.4	76.1

Die Umsetzung wurde in wäßriger Essigsäure in Gegenwart von wenig konz. Salzsäure ausgeführt. Wie man sieht, erreicht die Ausb. an Ketoaldehyden schon mit 2 Moll. Brom praktisch den maximalen Wert, wie nach den Befunden von LEE und DOUGHERTY⁷⁾ sowie GAUTHIER und MAILLARD⁵⁾ zu erwarten war.

Es hat sich bewährt, nicht mehr als zwei Moll. Brom pro Mol. Diäthylmercaptal zu verwenden, wie sich deutlich bei der Darstellung des Benzylglyoxals zeigte. Dieses¹⁰⁾

8) C. B. GAUTHIER und J. MAILLARD, Ann. pharmac. franç. **11**, 509 [1953]; C. B. GAUTHIER und CH. VANISCOTTE, Bull. Soc. chim. France [5] **1956**, 30.

9) F. WEYGAND und H. J. BESTMANN, Chem. Ber. **88**, 1988 [1955].

10) Nach H. D. DAKIN und H. W. DUDLEY (J. biol. Chemistry **18**, 42 [1914]) ist das Benzylglyoxal über das Acetal zugänglich, das aus Benzylmagnesiumbromid und Diäthoxyessigsäure-piperidid erhalten wurde. J. B. WRIGHT (J. Amer. chem. Soc. **77**, 4883 [1955]) hat diese Reaktion, die auf A. WOHL und M. LANGE (Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3615 [1908]) zurückgeht, vor kurzem wieder aufgegriffen und sie zu einer allgemeinen Methode ausgearbeitet, natürlich nur, soweit sich Grignard-Verbindungen darstellen lassen.

erhält man von der Phenylessigsäure ausgehend, wenn das Phenylglyoxal-diäthylmercaptan mit 2 Moll. Brom gespalten wird.

Wie schon berichtet wurde, haben GAUTHIER und Mitarbb. die Einwirkung von Brom auf Mercaptale zu einer maßanalytischen Bestimmungsmethode herangezogen. Es war für uns von Interesse, diese Methode insbesondere bei den Diäthylmercaptalen und den α -Ketoaldehyd-diäthylmercaptalen zu prüfen. Die zu bestimmenden Verbindungen wurden in einer Mischung von Eisessig—Wasser—Salzsäure bei 30–40° bis zur bleibenden Gelbfärbung mit 0.1 *n* Kaliumbromid-Kaliumbromat titriert. Es bewährte sich nicht, nach GAUTHIER zunächst einen Überschuß an Reagens zu verwenden und dann mit Kaliumjodid zurückzutitrieren, da schwankende Werte erhalten wurden. Bei Verbindungen, die nicht vollständig farblos sind, empfiehlt es sich, potentiometrisch zu titrieren. Bei den α -Ketoaldehyd-mercaptalen verläuft die Reaktion gegen Ende langsamer als bei den Mercaptalen von Aldehyden, α -Hydroxyaldehyden oder acylierten α -Hydroxyaldehyden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

α -Ketoaldehyd-diäthylmercaptale aus Diazoketonen: Das Diazoketon wird in absol. Äther gelöst oder aufgeschlämmt und unter Rühren und unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei –20 bis 0° tropfenweise mit der berechneten Menge Äthylschwefelchlorid versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird durch ein Faltenfilter gegossen und die Lösung zu einer Suspension von Natriumäthylmercaptid in absol. Äther unter Eiskühlung und Rühren zugegeben. Nach 24 stdg. Rühren wird mit Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgezogen, die ätherische Lösung mit Calciumchlorid getrocknet, der Äther i. Vak. abdestilliert und das Mercaptan unter 0.01–1 Torr destilliert oder umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen meist zwischen 70 und 90% d. Th.

Das Natriummercaptid wird aus der ber. Menge fein zerschnittenem Natrium und Äthylmercaptan (10% Überschuß) in Äther durch 12 stdg. Rühren (Rückflußkühler) dargestellt. Ein größerer Überschuß an Mercaptan ist zu vermeiden.

1-Phenyl-3-diazo-aceton: Darstellung nach F. ARNDT und J. AMENDE¹¹⁾. Die Verbindung wird in der Literatur meist als Öl beschrieben¹²⁾. Wir erhielten jedoch wie L. CANONICA und A. M. MADERNA¹³⁾ die Verbindung sofort in krist. Zustand. Sie kann aus Äther durch Kühlung mit Trockeneis-Aceton umkristallisiert werden. Gelbe Blättchen. Schmp. 51°. Lit.¹³⁾: 48–49.5°.

$C_9H_8ON_2$ (160.2) Ber. C 67.49 H 5.03 N 17.49 Gef. C 67.63 H 5.27 N 17.69

Benzylglyoxal-diäthylmercaptan: Hellgelbes Öl von charakteristischem Geruch, das bei längerem Stehenlassen dunkel wird. Sdp._{0.01} 123°. Ausb. 78% d. Th., ber. auf Diazoketon.

$C_{13}H_{18}OS_2$ (254.4) Ber. C 61.37 H 7.13 S 25.20 Gef. C 61.27 H 7.18 S 25.25

Benzylglyoxal: 1 g Benzylglyoxal-diäthylmercaptan wird in 12 ccm Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 4 ccm Wasser und 1 ccm konz. Salzsäure wird auf 45–50° erhitzt. Unter gutem Rühren läßt man 0.4 ccm Brom (2 Moll.) in 2 ccm Eisessig zügig zutropfen. Dabei gibt man

¹¹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1122 [1928].

¹²⁾ W. BRADLEY und G. SCHWARZENBACH, J. chem. Soc. [London] 1928, 2906; L. BIRK-OFER, Chem. Ber. 80, 83 [1947].

¹³⁾ Gazz. chim. ital. 80, 412 [1950].

2–3 ccm Wasser zu. Nach 18 stdg. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird vorsichtig mit Wasser versetzt, bis die Kristallisation einsetzt, hierauf wird noch etwas Wasser zugegeben, nach 24 stdg. Aufbewahren im Eisschrank mit Wasser weiter verdünnt und zur weiteren Kristallisation nochmals 24 Std. im Eisschrank stengelassen. Lange Nadeln aus Toluol oder Petroläther. Ausb. 0.53 g (91% d. Th.), Schmp. 119–121° (unter vorherigem Erweichen), Lit.¹⁴⁾: 118–120°.

$C_9H_8O_2$ (148.2) Ber. C 72.96 H 5.44 Gef. C 72.95 H 5.35

Aus der Mutterlauge können noch 8% d. Th. *Benzylglyoxal-bis-2,4-dinitrophenylhydrazon* gefällt werden. Aus Nitrobenzol umkrist., Schmp. 231–232°.

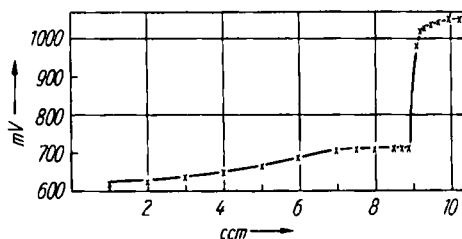
$C_{21}H_{16}O_8N_8$ (508.4) Ber. C 49.61 H 3.17 N 22.04 Gef. C 49.74 H 3.30 N 21.76

Spaltung von Methylglyoxal-diäthylmercaptopal mit Brom: Je 0.5 g *Methylglyoxal-diäthylmercaptopal* werden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit 0.5 ccm konz. Salzsäure und 2 ccm Wasser versetzt. Hierauf läßt man 1 bis 6 Moll. *Brom*, gelöst in je 2 ccm Eisessig, unter portionsweiser Zugabe von je 2 ccm Wasser bei 45–50° zügig zutropfen. Nach 1 stdg. Stehenlassen wird mit Wasser verdünnt, mit etwas Tierkohle behandelt und das klare Filtrat mit der salzsauren Lösung von *2,4-Dinitrophenylhydrazin* versetzt. Das ausgeschiedene *Methylglyoxal-bis-2,4-dinitrophenylhydrazon* wird mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Ausb. s. Tab. 1. Aus Nitrobenzol umkrist., Schmp. und Misch-Schmp. 299°. Bei Anwendung von 6 Moll. *Brom* bleibt die Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser klar.

Spaltung von Phenylglyoxal-diäthylmercaptopal: Analog voranstehendem Versuch. Ausb. s. Tab. 1. *Phenylglyoxal-bis-2,4-dinitrophenylhydrazon* Schmp. 284°, Lit.: 296–297°¹⁵⁾, 295–297.5°¹⁶⁾, 280.5°¹⁷⁾.

$C_{20}H_{14}O_8N_8$ (494.4) Ber. C 48.58 H 2.85 N 22.65 Gef. C 48.60 H 3.09 N 22.87

Titration von Diäthylmercaptopalen mit Brom: 20–30 mg werden in 25 ccm Eisessig gelöst und mit 5 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm Wasser versetzt. Bei 30–35° wird mit $n/10$ $KBr-KBrO_3$ -Lösung bis zur bleibenden Gelbfärbung (Vergleich mit einer mit 2 Tropfen Bromid-Bromat-Lösung hergestellten Blindprobe) oder bis zum Potentialsprung titriert. Bei der potentiometrischen Titration ist gegen Ende der Titration mit jeder neuen Zugabe solange zu warten, bis das Potential konstant geworden ist. (Ergebnisse vgl. Abbild. und Tab. 2). Zur potentiometrischen Titration wurde ein Titriskop Typ E 166¹⁸⁾ mit kombinierter Platinelektrode EA 216¹⁸⁾ verwandt.



Potentialverlauf bei der Titration von Glucose-diäthylmercaptopal mit 0.1 n $KBr-KBrO_3$

14) K. v. AUWERS und B. OTTENS, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 2060 [1925].

15) N. CAMPBELL und E. B. MCCALL, J. chem. Soc. [London] **1950**, 2870.

16) H. REICH und B. K. SAMUELS, J. org. Chemistry **21**, 68 [1956].

17) C. NEUBERG und E. STRAUSS, Arch. Biochemistry **7**, 211 [1945].

18) METROM AG., Herisau (Schweiz).

Tab. 2. Titration von Mercaptalen mit Brom

Verbindung	Mol.-Gew.	Auf Farbumschlag titriert		Potentio- metrisch titriert	
		Ein- waage in mg	Gef. in mg	Ein- waage in mg	Gef. in mg
Phenylglyoxal- diäthylmercaptopal	240.4	21.5 22.0	21.7 21.9	20.4 21.8	20.4 21.6
Methylglyoxal- diäthylmercaptopal	178.3	20.0 20.0	20.3 20.0		
Glyoxylsäure-äthylester- diäthylmercaptopal	208.3	22.0 21.0	22.0 21.0		
Methoxymethylglyoxal- diäthylmercaptopal *)	208.3	39.2 34.3	39.1 34.3		
α -Oxo- β -acetoxy- butyraldehyd-diäthylmercaptopal *)	250.3	19.1 23.6	19.1 23.6		
Benzylglyoxal- diäthylmercaptopal	254.3	24.5 20.4	24.5 20.6		
Milchhaldehyd- diäthylmercaptopal *)	180.3	22.9 23.4	22.8 23.4		
Tetraacetyl-D-arabinose- diäthylmercaptopal	424.6	20.0 20.5	19.6 20.2	34.4 37.2	34.3 36.8
D-Glucose- diäthylmercaptopal	286.4	20.2 23.6	20.3 23.7	21.5 22.8	21.5 22.9
D-Mannose- diäthylmercaptopal	286.4	21.5 19.0	21.5 19.1	22.4 21.0	22.6 21.0
D-Galaktose- diäthylmercaptopal	286.4	20.6 22.4	20.4 22.5	20.0 22.0	19.9 22.2
Pentaacetyl-D-glucose- diäthylmercaptopal	496.6			20.5 43.5	20.1 43.1
D-Glucose- dimethylmercaptopal	258.3			21.0 20.8	20.9 20.6
Methylglyoxal- diäthylmercaptopal-oxim	193.3			20.5 21.6	20.6 21.6

*) Über die Darstellung dieser Verbindung wird später berichtet werden.