

121. Sur quelques aspects de la polysubstitution de l'aminon-2-fluorène et de l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7

par J. Benz et J. Doré

Laboratoire de Recherche du Département Colorants, Sandoz S.A. Bâle,

et J.-P. Fleury

Laboratoire de chimie organique, Ecole Supérieure de Chimie de Mulhouse

(22 IV 70)

Summary. Electrophilic sulfonation and cyclisation orientation studies were carried out with 2-amino-2-fluorene and 2-amino-2-fluorene-7-sulfonic acid. Positions 1 and 3 are competing.

A new synthesis of 2-amino-2-fluorene-7-sulfonic acid and the syntheses of derived sulfonamides are described.

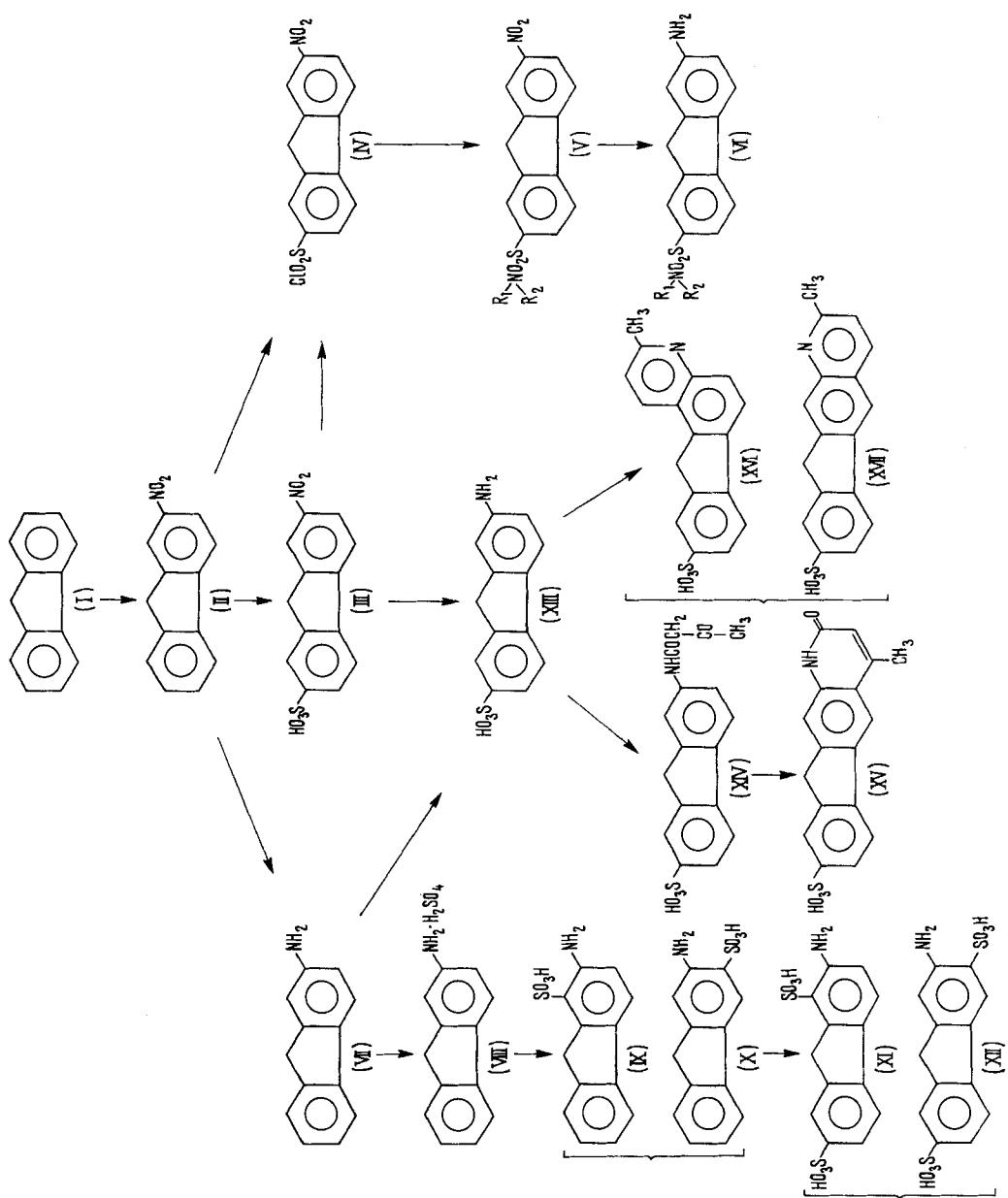
La substitution électrophile du fluorène conduit en général à des dérivés monosubstitués en 2 ou disubstitués en 2,7 [1] [2] [3]. Exceptionnellement l'effet d'orientation du premier substituant peut induire la disubstitution en position *ortho* sur le même noyau: nitration [4] et chloration [5] en 3 et 7 de l'acétylamino-2-fluorène, nitration en 3 de l'hydroxy-2-fluorène [6] ou du méthoxy-2-fluorène [7].

Dans le cas de la trisubstitution, le troisième substituant se fixera en 2 ou 7, si l'une de ces positions reste disponible. Si ceci n'est pas le cas, l'orientation est plus difficile à prévoir: ainsi le dichloro-2,7-fluorène se nitre en position 3 [8], mais se chlore en position 4 [9].

Dans le présent travail nous donnons quelques précisions originales sur l'orientation de la polysubstitution dans l'aminon-2-fluorène (VII) et l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7 (XIII). La préparation à partir de fluorène de l'acide XIII, déjà décrit par Courtot [1] a fait l'objet d'une mise au point visant en particulier l'amélioration du rendement (voir partie expér.). Quelques dérivés originaux (sulfonamides V et VI) ont également été préparés à partir du sulfochlorure IV.

Dérivés mono- et disulfonés de l'aminon-2-fluorène. Par traitement sulfurique à 20° de l'aminon-2-fluorène (VII) on introduit de façon sélective un groupement sulfonique sur le deuxième noyau en position 7 [1]. Par contre le chauffage à 220–250° du sulfate acide (VIII) de l'aminon-2-fluorène (Back-Prozess) conduit à un mélange de deux nouveaux isomères sulfonés: les acides amino-2-fluorène-sulfonique-1 (IX) et amino-2-fluorène-sulfonique-3 (X). La présence de ces 2 isomères, distincts de l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7, est mise en évidence par spectroscopie de RMN. (2 pics pour le groupement méthylène) et par chromatographie sur couche mince des colorants obtenus après diazotation et copulation (2 zones rouges distinctes de celle obtenue à partir de l'acide XIII). Par intégration des bandes d'absorption de RMN. on détermine un rapport des isomères (IX)/(X) d'environ 60/40. La substitution se fait donc sur les positions 1 et 3 avec une légère prédominance de la position 1, malgré l'encombrement plus grand de cette dernière.

Par sulfonation dans des conditions douces du mélange des acides IX et X on introduit un deuxième groupement sulfonique de façon sélective en position 7 et on



accède ainsi au mélange des acides amino-2-fluorène-disulfoniques-1,7 (XI) et -3,7 (XII). L'analyse (RMN. et chromatographie sur couche mince des colorants dérivés) du mélange réactionnel ne révèle que ces 2 acides disulfoniques. La sulfonation de l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7 (XIII), qui se réalise dans des conditions plus sévères, conduit à un mélange plus complexe, contenant outre les acides XI et XII d'autres isomères disulfonés et trisulfonés.

Cyclisation à partir de l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7. La réaction de *Doebner-Miller* appliquée à l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7 (XIII) permet des constatations analogues en ce qui concerne l'orientation de la cyclisation. Par réaction de XIII avec le paraldéhyde en milieu acide et oxydant on obtient un mélange des 2 indénoquinoléines XVI et XVII dans le rapport (XVI)/(XVII) = 60/40. La présence des deux isomères dans le mélange réactionnel est de nouveau mise en évidence par spectroscopie de RMN. (présence de 2 singulets respectivement pour les groupements méthyle et méthylène). Mais il est plus difficile d'attribuer une structure aux deux isomères séparés par chromatographie sur colonne; en effet les protons H-C(5) et H-C(6) de l'isomère XVI d'une part et H-C(5) et H-C(11) de l'isomère XVII d'autre part possèdent le même déplacement chimique, ce qui empêche de constater un couplage *ortho* ou *para*, nécessaire à la détermination de la position de cyclisation dans les deux isomères.

Par analogie avec les spectres de RMN. des benzofluorènes à structure linéaire ($1OH\text{-benzo[b]fluorène}$: $-\text{CH}_2-$ à 245 Hz) et angulaire ($11H\text{-benzo[a]fluorène}$: $-\text{CH}_2-$ à 252 Hz), nous pensons que les protons méthyléniques sont davantage déblindés dans la structure angulaire (XVI) que dans la structure linéaire (XVII).

La cyclisation de l'acide acétylacétylamino-2-fluorène-sulfonique-7 ne conduit par contre qu'à une seule indénoquinolone (XV), comme le révèle le spectre de RMN. du produit réactionnel (respectivement un seul pic pour les groupements méthyle et méthylène). Ce spectre indique en outre que la cyclisation s'est effectuée sur le carbone 3.

Compte tenu de ce qui précède, cette orientation univoque en 3 peut surprendre, mais l'examen d'un modèle de *Dreiding* montre que la cyclisation en position 1 s'accompagne d'un encombrement stérique entre les groupements méthyle et méthylène, ce qui explique l'orientation préférentielle en 3.

Conclusions. L'orientation observée dans le Back-Prozess et dans les réactions de cyclisation montre qu'en l'absence d'effets stériques, les positions 1 et 3 entrent en compétition dans des réactions de polysubstitution électrophile de l'acide amino-2-fluorène. Ce comportement distingue nettement les dérivés fluoréniques des dérivés naphtaléniques, ces derniers ne réagissant pas en position 3. Mais c'est précisément sur l'hypothèse fausse d'une analogie réactionnelle naphtalène-fluorène qu'ont été proposées des structures d'indénoquinoléines et d'indénoquinolones [10], qui sont certainement à revoir à la lumière de nos résultats.

Partie expérimentale

Les F. ont été mesurés sur un appareil *Tottoli*, et ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur couche mince (CCM.) ont été effectuées sur plaques de 20×5 cm recouvertes d'une couche de 0,3 mm d'épaisseur de «Silicagel G Merck».

Les spectres de RMN. ont été déterminés sur *Varian A60*; les abréviations utilisées sont: (s) singulet, (d) doublet, (m) massif. Les valeurs du déplacement chimique sont données en Hz par

rapport à l'étalon interne (sel de sodium de l'acide triméthylsilyl-3-propane-sulfonique). Les spectres d'UV. ont été enregistrés sur un appareil Beckman DK2.

Nitro-2-fluorène (II). Au mélange de 700 ml d'acide sulfurique à 65%, 84 ml d'acide nitrique à 60% ($d = 1,375$) et de deux gouttes d'un produit mouillant, chauffé à 55°, on ajoute par petites portions 166 g de fluorène (I), à une vitesse telle que la température se maintienne entre 55 et 58°, sans apport extérieur de chaleur. On agite la suspension vigoureusement encore pendant une heure en chauffant extérieurement. On laisse ensuite refroidir et ajoute de la glace de façon que la température descende à +5°. Le dérivé nitré en suspension est alors filtré et lavé avec beaucoup d'eau. Le précipité est repris dans 1500 ml d'alcool, agité $\frac{1}{4}$ h à 60°, puis refroidi à 5° et filtré: 178 g (84% de la th.) de produit brut, F. 154–155°. Par recristallisation dans l'acide acétique glacial on obtient le dérivé nitré II sous forme de longues aiguilles jaunes, F. 157° (Litt. [2]: 157°).

Acide nitro-2-fluorène-sulfonique-7 (III). 178 g du dérivé nitré II sont dissous dans 1250 g d'acide sulfurique à 100% à 25°. On agite $\frac{1}{2}$ h et verse sur de la glace. Le précipité jaune verdâtre est filtré, bien essoré et directement utilisé pour la réduction en amine XIII. Par recristallisation dans l'eau on obtient l'acide pur en fines aiguilles jaune pâle, F. 250° (Litt. [1]: 250°).

Sel d'ammonium de l'acide III. L'acide est dissous dans 1700 ml d'eau à 70°. Par addition d'un solution d'ammoniaque à 25% jusqu'à neutralité, et refroidissement à 5°, le sel d'ammonium précipite sous forme de longues aiguilles. Après filtration et séchage à 100° on recueille 246 g (94,5% par rapport à II) de produit jaune clair.

Sel de benzylisothio-urée de III (dérivé de caractérisation): préparé par mélange des solutions aqueuses du sel d'ammonium de III et de benzylisothio-urée. Bâtonnets jaunâtres, F. 248–249°.

$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	Calc.	C 55,1	H 4,5	N 9,2	O 17,5	S 14,0%
	Tr.	,, 55,1	,, 4,2	,, 8,8	,, 17,5	,, 14,2%

Acide amino-2-fluorène-sulfonique-7 (XIII). La pâte acide du dérivé nitré III, obtenue par sulfonation de 178 g du dérivé nitré II, est dissoute dans 3200 ml d'eau à 70°, par neutralisation à pH 5,0 à l'aide d'une solution d'ammoniaque à 25%. On porte la température à 95° et ajoute sous forte agitation 104 g de poudre de fer. La valeur du pH, qui atteint alors 6,5 à 6,7, est abaissée à 5,5 par addition d'acide sulfurique à 10%. On porte à ébullition et maintient 10 h au reflux, toujours sous forte agitation. On neutralise au carbonate de sodium (pH 7,5 à 8,0), ajoute 70 g de noir animal et filtre à chaud. Le filtrat est immédiatement acidifié au rouge Congo par addition de 100 ml d'acide chlorhydrique à 30%: l'acide XIII (201 g soit 91,5% par rapport à II) précipite sous forme de lamelles grisâtres en losange. RMN. dans D_2O à 95°: $-CH_2-$ à 219 (s), H(C1) et H(C3) entre 396 et 415 (m), H(C4), H(C5) et H(C6) entre 440 et 465 (m), H(C8) à 470 (s).

$C_{13}H_{11}NO_3S$	Calc.	C 59,7	H 4,2	N 5,35	O 18,4	S 12,25%
	Tr.	,, 59,4	,, 4,2	,, 5,0	,, 18,9	,, 12,3%

Nitro-2-fluorène-sulfochlorure-7 (IV). – a) *A partir du nitro-2-fluorène (II):* On dissout 21,1 g de II dans 150 g de chlorure de thionyle fraîchement distillé et ajoute goutte à goutte, à 20°, 24 g de chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée. Peu à peu un produit brun verdâtre précipite. Après 6 h d'agitation on verse sur de la glace et filtre. Le sulfochlorure est lavé à l'eau froide, séché sur du pentoxyde de phosphore et finalement dissous dans 2600 ml d'acide acétique glacial. On réduit le volume à 300 ml par évaporation sous pression réduite et refroidit: le sulfochlorure se sépare alors sous forme de pelotes d'aiguilles disposées radialement. Après filtration et séchage à 40° on obtient 27,2 g (88%) de produit blanc jaunâtre, F. 239–240° (déc.) (Litt. [1]: 239°).

b) *A partir du sel d'ammonium de l'acide sulfonique III:* On dissout à 0° 30,8 g du sel d'ammonium de III dans 110 g de chlorhydrine sulfurique fraîchement distillée. Le sulfochlorure commence à précipiter après quelques minutes. On agite 5 h à 0° et verse sur de la glace. Le précipité de sulfochlorure brut est isolé et traité comme précédemment: 26 g (84%) de produit pur, F. 239–240° (déc.).

Nitro-2-fluorène-sulfonamide-7 (V, $R^1 = R^2 = H$). Un mélange composé de 31 g de sulfochlorure IV, 340 ml d'ammoniaque à 25% et 60 ml de pyridine est agité pendant 20 h à 70°. Après refroidissement à 5° on filtre et lave à l'eau froide. On isole ainsi 24,6 g (85%) de produit brut. Par traitement dans l'acide acétique glacial chaud on obtient un produit pur, F. 252–253°.

$C_{13}H_{10}N_2O_4S$	Calc.	C 53,8	H 3,45	N 9,65	O 22,05	S 11,05%
	Tr.	,, 53,5	,, 3,5	,, 9,7	,, 22,7	,, 11,2%

Nitro-2-fluorène-N,N-diéthylsulfonamide-7 (*V*, $R^1 = R^2 = C_2H_5$). Une suspension de 31 g de sulfochlorure IV dans 80 ml de diéthylamine est chauffée 3 h au reflux (55°) et ensuite versée dans 200 ml d'acide sulfurique à 10%. Le précipité est filtré, lavé à l'eau puis repris dans 1200 ml d'eau bouillante. On filtre à chaud, lave avec un peu d'eau, séche et recueille 27,6 g (80%) de diéthylsulfonamide jaune orange, qui se décompose vers $145\text{--}155^\circ$ (le point de décomposition varie avec les conditions de chauffage).

$C_{17}H_{18}N_2O_4S$	Calc.	C 58,9	H 5,2	N 8,1	O 18,5	S 9,25%
	Tr.	,, 58,7	,, 5,3	,, 8,4	,, 18,2	,, 9,2%

Nitro-2-fluorène-N,N-diéthanolsulfonamide-7 (*V*, $R^1 = R^2 = C_2H_4OH$). Une suspension de 31 g de sulfochlorure IV dans 90 ml de diéthanolamine est chauffée 3 h à 90° . Le diéthanolsulfonamide formé est isolé comme le diéthylsulfonamide. On obtient 28,8 g (75%) de produit brun orange, F. $185\text{--}190^\circ$ après décomposition débutant à 160° (comme pour le diéthylsulfonamide, le point de décomposition varie avec les conditions de chauffage).

$C_{17}H_{18}N_2O_6S$	Calc.	C 54,0	H 4,8	N 7,4	O 25,4	S 8,5%
	Tr.	,, 54,1	,, 4,6	,, 7,8	,, 24,6	,, 8,8%

Amino-2-fluorène-N,N-diéthylsulfonamide-7 (*VI*, $R^1 = R^2 = C_2H_5$). 20 g du dérivé nitré V sont dissous dans 100 ml de diméthylformamide et réduits catalytiquement par l'hydrogène en présence de 0,5 g d'oxyde de platine dans un autoclave, pendant 4 h à $100^\circ/180$ at. Après refroidissement on sépare le catalyseur par filtration et évapore le filtrat à sec. Le résidu est repris à 100° par de l'acide chlorhydrique à 1%. On filtre et précipite l'amine, dans le filtrat préalablement refroidi, par neutralisation à l'hydroxyde de sodium à 30%. Le précipité jaune est filtré, lavé avec beaucoup d'eau et séché: 13,7 g (75%), F. $164\text{--}172^\circ$; après recristallisation dans un mélange eau-alcool 1:1, F. $176\text{--}178^\circ$.

$C_{17}H_{20}N_2O_2S$	Calc.	C 64,6	H 6,3	N 8,9	O 10,1	S 10,1%
	Tr.	,, 64,1	,, 6,3	,, 9,1	,, 10,2	,, 9,9%

Amino-2-fluorène-N,N-diéthanolsulfonamide-7 (*VI*, $R^1 = R^2 = C_2H_4OH$). 26,4 g du dérivé nitré V sont réduits catalytiquement sous pression comme précédemment. Après évaporation à sec de la solution, l'amine est séparée du dérivé nitré non réduit, par recristallisation dans l'eau. On obtient 9,7 g de substance brun-clair, F. $166\text{--}172^\circ$. Après plusieurs recristallisations dans l'eau, on recueille un produit pur, F. $171\text{--}173^\circ$.

$C_{17}H_{20}N_2O_4S$	Calc.	C 58,6	H 5,8	N 8,0	O 18,4	S 9,2%
	Tr.	,, 57,8	,, 5,6	,, 7,7	,, 18,3	,, 9,3%

Sulfate acide VIII de l'amino-2-fluorène. On dissout 18 g d'amino-2-fluorène (VII) préparé selon *Courtot* [1] dans 200 ml d'acide acétique glacial et ajoute cette solution à 0° , sous agitation, à un mélange de 10,8 g d'acide sulfurique à 92% et de 10 ml d'acide acétique glacial. On filtre le précipité floconneux blanc, lave avec de l'acide acétique glacial et séche à 60° sous pression réduite: 25 g (90%) de sulfate VIII.

$C_{13}H_{18}NO_4S$	Calc.	C 55,9	H 4,7	N 5,0	O 22,9	S 11,5%
	Tr.	,, 56,3	,, 4,6	,, 5,0	,, 23,3	,, 11,5%

Acide amino-2-fluorène-sulfonique-1 (*IX*) et *acide amino-2-fluorène-sulfonique-3* (*X*). 7,15 g de sulfate acide VIII, répartis en couche de 2-3 mm d'épaisseur sont chauffés 10 h sous pression réduite (100 Torr) à 250° (Backprozess). La masse de réaction est mise en suspension dans 600 ml d'eau à 85° et neutralisée à pH 8,0 par addition d'hydroxyde de sodium. On filtre et acidifie au rouge Congo: le mélange des 2 acides monosulfoniques qui précipite est filtré et lavé à l'eau: 5,9 g (88%) d'un mélange de IX et X. RMN. $((CD_3)_2SO; 20^\circ)$; isomère IX: CH_2 à 839 (s); isomère X: CH_2 à 256 (s), H(C4) à 497 (s) (autres protons aromatiques non séparés).

$C_{13}H_{11}NO_3S$	Calc.	C 59,7	H 4,2	N 5,35	S 12,25%
(Mélange)	Tr.	C 59,4	,, 4,3	,, 5,3	,, 12,2%

CCM. de dérivés azoïques de IX et de X: Un échantillon du mélange des acides IX et X est diazoté puis copulé en milieu alcalin sur le β -naphtol. Le colorant rouge formé est précipité par salage, isolé, dissous dans le diméthylformamide, puis développé sur couche mince avec un

mélange acétate d'éthyle/acétone/ammoniaque à 25% 5:5:2 (vol.). Le colorant obtenu à partir de l'acide amino-2-fluorène-sulfonique-7 (XIII), pris comme substance de comparaison, donne une tache différente en nuance et en Rf des taches correspondant aux colorants dérivés des isomères IX et X.

Acide amino-2-fluorène-disulfonique-1,7 (XI) et acide amino-2-fluorène-disulfonique-3,7 (XII). 18 g du mélange d'isomères IX et X sont dissous dans 73 g d'acide sulfurique à 92% à 20°. Après une heure on verse sur de la glace et filtre. Le précipité est dissous dans l'eau à 80°, et la solution, clarifiée en présence de noir animal. Pour précipiter les sels de potassium des acides disulfoniques, on ajoute du chlorure de potassium, refroidit à 0°, filtre et lave avec un mélange eau-alcool 1:4. Après séchage à 130° on obtient 23,4 g (81%) de produit. RMN. dans D₂O à 20°: -CH₂- à 168 (*m*) et 202 (*m*). C₁₃H₁₄NO₆S₂K₂ Calc. C 41,1 H 2,7 N 3,7 S 16,9 K 10,3% Mélange Tr. , 40,8 , 2,9 , 3,4 , 16,7 , 10,2%

Colorants monoazoïques obtenus par diazotation et copulation sur le β-naphtol: CCM.: même procédé que pour les dérivés des acides monosulfoniques IX et X. UV. des 2 colorants: λ_{max} à 284 et 320 nm (dans eau-éthanol 1:1).

Acide acetylacétylamino-2-fluorène-sulfonique-7 (XIV). On dissout 28,3 g du sel de sodium de l'acide aminé XIII dans 500 ml d'eau à 90°. Par refroidissement, le sel de sodium se sépare à nouveau vers 80°. A 65° on ajoute rapidement 10 g de dicétène. Après quelques secondes apparaît une coloration brune dans la solution que l'on continue de refroidir. A 30° on précipite le dérivé acylé formé, par addition de 80 ml d'acide chlorhydrique à 30%, filtre à 5° et séche à 50°: 32,8 g (90%) de produit brut qu'on peut purifier par recristallisation dans un mélange acide acétique glacial-eau 1:1 ou par traitement dans l'alcool froid.

C ₁₇ H ₁₆ NO ₆ S	Calc. C 59,1	H 4,35	N 4,05	O 23,2	S 9,3%
	Tr. , 59,3	, 4,4	, 3,8	, 23,5	, 9,6%

Cyclisation de XIV: Acide cétio-2-méthyl-4-1OH-indéno[1,2-g]dihydro-1,2-quinoléine-sulfonique-8 (XV). On dissout 10 g de XIV dans 50 g d'acide sulfurique à 92% à 20°, agite 3 h et verse la solution sur de la glace pilée. Le précipité blanc jaunâtre est filtré, lavé avec de l'alcool puis dissous dans l'eau, par neutralisation à l'aide d'une solution d'hydroxyde de sodium à 10%. Par addition de chlorure de sodium on précipite le sel de sodium de XV, lequel est ensuite filtré, lavé avec de l'alcool aqueux à 80% et séché à 130°: 5,85 g (58%) d'un produit blanc amorphe. RMN. dans (CD₃)₂SO: CH₃ à 152 (*s*), -CH₂- à 242 (*s*), H(C3) à 387 (*s*), H(C5) à 495 (*s*), H(C11) à 453 (*s*).

C ₁₇ H ₁₂ NNaO ₄ S	Calc. C 58,5	H 3,3	N 4,0	S 9,2	Na 6,6%
	Tr. , 57,8	, 3,4	, 4,1	, 9,0	, 6,8%

Indénoquinoléines: acide méthyl-2-1OH-indéno[1,2-g]quinoléine-sulfonique-8 (XVII) et acide méthyl-3-11H-indéno[2,1-f]quinoléine-sulfonique-9 (XVI). On introduit 26,1 g de l'amino XIII dans une solution composée de 200 ml d'acide chlorhydrique à 10%, 100 ml de diméthylformamide et 4 g d'acide *p*-nitrotoluène-sulfonique.

A la suspension chauffée à 100° on ajoute goutte à goutte, en 20 min, 10 ml de paraldehyde et agite encore une heure. On refroidit alors à 5°, filtre, lave à l'eau, puis dissout le précipité dans 200 ml d'eau par neutralisation au carbonate de sodium. A la solution obtenue on ajoute 10 g d'acide *p*-nitrotoluène-sulfonique, chauffe 1 h au reflux, filtre à chaud et additionne le filtrat de chlorure de sodium: il se forme un précipité blanc jaunâtre amorphe, lequel est filtré après refroidissement à 10°. Le produit est ensuite dissous dans l'eau, isolé à l'état d'acide libre par acidification et séché: 9,7 g (31%) du mélange des 2 isomères. RMN. dans D₂O à 20°: isomère XVII: CH₃ à 124 (*s*); -CH₂- à 150 (*m*); isomère XVI: CH₃ à 128 (*s*); -CH₂- à 180 (*m*).

C ₁₇ H ₁₃ NO ₃ S	Calc. C 65,6	H 4,2	N 4,5	S 10,3%
Mélange	Tr. , 61,1	, 4,4	, 4,2	, 10,4%

Séparation chromatographique des isomères XVI et XVII. On dissout 1 g du mélange dans d'une solution de carbonate de sodium à 1% et chromatographie sur une colonne de talc (30 × 3,3 cm). Par élution avec une solution de carbonate de sodium à 1%, les 2 isomères se séparent bientôt en 2 anneaux bruns que l'on recueille séparément à la sortie de la colonne.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Courtot, Ann. Chim. [10] 14, 5 (1930).
 - [2] G. Rieveschl Jr. & F. E. Ray, Chem. Reviews 23, 287 (1937).
 - [3] H. Moskowitz & M. Miocque, Ann. Chim. 3, 27 (1968).
 - [4] O. Diels, E. Schill & S. Tolson, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 3284 (1902); A. Eckert & E. Lang-ecker, J. prakt. Chem. [2] 118, 263 (1928); E. Sawicki, B. Chastain & H. Bryant, J. org. Chemistry 21, 754 (1956).
 - [5] Hsi-Lung Pan & T. Lloyd Fletcher, J. med. Chemistry 7, 31 (1964); F. Bell & J. A. Gibson, J. chem. Soc. 1955, 3560.
 - [6] F. E. Ray & C. F. Hull, J. org. Chemistry 14, 396 (1949).
 - [7] C. Ruiz, Chem. Abstr. 23, 4691, 5179 (1929).
 - [8] W. Schidlo & A. Sieglitz, Chem. Ber. 96, 2595 (1963); A. E. Kretov & V. V. Litvinov, Ž. obšč. Chim. 31, 2585 (1961).
 - [9] S. K. Sengupta, Indian J. Chemistry 4, 235 (1966).
 - [10] G. K. Hughes, F. Lions & L. E. A. Wright, J. and Proc. Roy. Soc. 71, 449 (1938).
-

**122. Synthese von Diazoketonen aus Acylaminosäuren
unter Verwendung von gemischten Anhydriden bzw. N, N' -
-Dicyclohexyl-carbodiimid**

von Botond Penke, József Czombos, Lajos Baláspiri,
Jolán Petres und Kálmán Kovács

Organisch-Chemisches Institut der Attila-József-Universität, Szeged, Ungarn

Herrn Professor V. Bruckner (Budapest) zum siebzigsten Geburtstag gewidmet

(20. III. 70)

Zusammenfassung. Aus Benzyloxycarbonyl- und *t*-Butyloxycarbonyl-aminosäuren werden über gemischte Anhydride oder mittels N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid durch Reaktion mit Diazomethan Diazoketone hergestellt, wobei die in der Literatur [6] [7] erwähnte Oxazolonbildung nicht beobachtet wird. Durch Wolff'sche Umlagerung der Diazoketone lassen sich optisch aktive Peptide mit β -Aminosäureresten leicht herstellen.

Die Diazoketone sind vor allem präparativ wichtig. Diese Zwischenprodukte der zur Herstellung homologer Carbonsäuren geeigneten Arndt-Eistert'schen Synthese [1] sind mittels Wolff'scher Umlagerung außer zur Synthese derartiger Carbonsäuren auch noch zur Herstellung von Carbonsäureestern und Carbonsäureamiden brauchbar [2]. Ihre vielseitige Reaktionsbereitschaft und Anwendbarkeit ist neuestens von Weygand & Bestmann zusammengefasst worden [3]. Unter den Diazoketo-aminosäuren befinden sich auch biologisch aktive Verbindungen [4].

Da die Wolff'sche Umlagerung der optisch aktiven Diazoketone ohne Racemisierung verläuft [5], besteht die Möglichkeit, ausgehend von optisch aktiven α -Aminosäuren, β -Aminosäuren gleicher Konfiguration herzustellen. Balenović und Mitarbeiter haben aus Phtalyl-aminosäure-chloriden mit Diazomethan eine Reihe von Phtalimido- α -Diazoketonen und durch Wolff'sche Umlagerung derselben optisch aktive β -Aminosäuren synthetisiert [6]. Balenović und Mitarbeiter haben vor allem Phtalyl-aminosäuren angewandt, weil so keine Möglichkeit zur Oxazolonbildung besteht. Nach ihrer Vorstellung, die sich auf die Versuche von Karrer & Bussmann [7] stützt, werden die