

Horst Baganz *) und Hans-Joachim May **)

Reaktionen von α -Diazocarbonyl-Verbindungen mit tert.-Butylhypochlorit

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin

(Eingegangen am 27. Juli 1966 ***)

Durch Umsetzung von α -Diazocarbonyl-Verbindungen mit tert.-Butylhypochlorit in Gegenwart von Alkoholen wurden Monoacetale von α -Ketoaldehyden dargestellt. Analog lieferte Diazobrenztraubensäure-äthylester das bisher unbekannte Mesoxalaldehydsäure-äthylester-diäthylacetal (6).

Wie wir vor kurzem berichteten¹⁾, lassen sich durch Reaktion von Diazoalkanen mit tert.-Butylhypochlorit und Alkoholen die entsprechenden Acetale darstellen. Während diese Reaktion nur in speziellen Fällen eine Bedeutung finden kann, besitzt die Umsetzung von α -Diazocarbonyl-Verbindungen mit tert.-Butylhypochlorit in Gegenwart von Alkoholen präparatives Interesse, da sie ohne den Umweg über den freien Aldehyd Acetale von α -Ketoaldehyden liefert.

Bei der Umsetzung von Diazoaceton mit tert.-Butylhypochlorit in Gegenwart von absol. Äthanol wurde in 70-proz. Ausbeute Methylglyoxal-diäthylacetal erhalten. Die Reaktion verläuft hier also analog der Bildung der Acetale aus Diazoalkanen, bei der in der α -Halogenäther-Zwischenverbindung ebenfalls in einer Sekundärreaktion das Chloratom gegen den Äthoxyrest ausgetauscht wird. Diese Reaktion der α -Diazocarbonylverbindungen wurde an zahlreichen Beispielen untersucht und so die Allgemeingültigkeit der Methode festgestellt. Hierbei gelangten wir in den meisten Fällen zu bereits bekannten α -Oxo-aldehydacetalen, die lediglich in Form ihrer Bis-2.4-dinitrophenylhydrazone charakterisiert und deren Ausbeuten gaschromatographisch ermittelt wurden. So ergab die Umsetzung von ω -Diazo-acetophenon Phenylglyoxal-diäthylacetal, das sich zu 86% in Phenylglyoxal-bis-[2.4-dinitrophenylhydrazon] überführen ließ. Analog wurden aus 1-Diazo-3-phenyl-aceton 51% Benzylglyoxal-diäthylacetal bzw. 89% des entsprechenden 2.4-Dinitro-phenylosazons gewonnen.

Während aus 1-Diazo-nonadecanon-(2) nicht das entsprechende Octadecylglyoxal-diäthylacetal zu erhalten war, ließ sich diese Reaktion auf Zuckerdiazoketone übertragen. Diese Umsetzung steht damit in einer gewissen Analogie zu den Arbeiten von Weygand et al.²⁾, denen durch Anlagerung von Schwefelchloriden und anschlie-

*) Neue Anschrift: Nordmark-Werke GmbH, Uetersen/Holst.

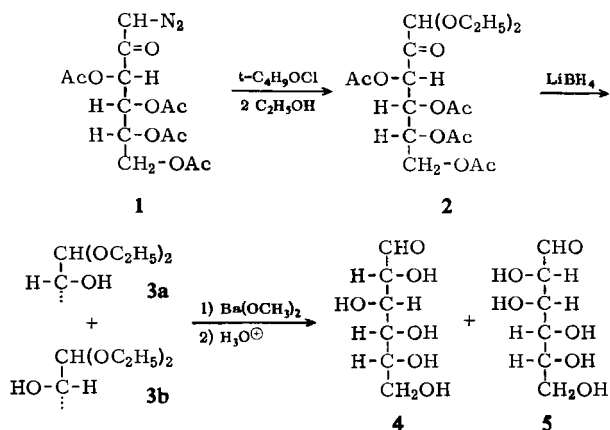
**) Auszug aus der Dissertat., Techn. Universität Berlin 1964.

***) Endgültige Fassung einer am 10. September 1965 eingegangenen Arbeit.

1) H. Baganz und H.-J. May, Angew. Chem. **78**, 448 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. **5**, 420 (1966).

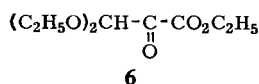
2) F. Weygand, E. Klieger und H. J. Bestmann, Chem. Ber. **90**, 645 (1957).

ßende Umsetzung mit Natriummercaptiden der Aufbau von D-Glucoson-aldehydo-mercaptalen gelang. 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-1-diazo-1-desoxy-keto-D-fructose (**1**) wurde mit tert.-Butylhypochlorit und Äthanol bei 0° umgesetzt; nach Rückgewinnung von ca. 10% Ausgangsdiazoketon wurden 86% eines nicht kristallisierenden Sirups von 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-D-glucoson-diäthylacetal (**2**) erhalten. **2** ließ sich mit Lithiumborhydrid zu **3a, b** reduzieren, das ohne weitere Charakterisierung mit Bariummethylat entacetyliert und nach Verseifung mit verdünnter Schwefelsäure in ein Gemisch von D-Glucose (**4**) und D-Mannose (**5***) übergeführt wurde.



Die Ausbeute an **4** und **5** betrug zusammen 22% (bez. auf **2** und bestimmt als 2.4-Dinitro-phenylosazon).

Die Umsetzung von Diazoessigsäure-äthylester mit tert.-Butylhypochlorit in Gegenwart von Äthanol ergab in 57-proz. Ausbeute Diäthoxyessigsäure-äthylester. Auf dem gleichen Wege lieferte Diazobrenztraubensäure-äthylester zu 55% das bisher unbekannte Mesoxalaldehydsäure-äthylester-diäthylacetal (**6**).



Das IR-Spektrum von **6** zeigt nur eine Absorptionsbande für beide Carbonylfunktionen bei 1760/cm und neben mehreren breiten Äther-Deformationsschwingungsbanden im Bereich von 1100/cm auch eine Bande bei 3520/cm, die wohl auf geringe Mengen von mit großer Hartnäckigkeit zurückgehaltenem Äthanol zurückzuführen ist, die nach Aussage des Gaschromatogramms auch nach mehrmaliger Vakuumdestillation nicht zu entfernen waren. Eine ebenfalls zu diskutierende Enolisierung der Keto-carbonylfunktion kann nach Arbeiten von Arndt und Mitarbb.³⁾ ausgeschlossen werden, da diese an keinem der bisher bekannten Derivate des Brenztraubensäure-äthylesters beobachtet werden konnte und diese auch aus theoretischen Erwägungen wenig wahrscheinlich ist.

*) Offenkettig formuliert.

³⁾ F. Arndt, M. Ozansoy und H. Üstünyar, Istanbul Üniv. Fen Fak. Mecmuasi (N. S.) **4**, 83 (1939), zit. nach C. 1939 II, 2518.

Diese Reaktionen zeigen, daß ausgehend von den leicht zugänglichen Carbonsäuren über die Diazoketone ein neuer Weg zu den Acetalen von α -Ketoaldehyden gefunden wurde, der sicherlich auch ohne Einschränkungen auf die Darstellung heterocyclisch substituierter Glyoxale anwendbar ist.

Die monoacetalisierten Glyoxale, die sich z. B. durch Reduktion und Verseifung leicht in α -Hydroxyaldehyde⁴⁾ oder durch Einwirkung von *N*-Brom-succinimid in die entsprechenden α -Ketosäureester⁵⁾ überführen lassen und die deshalb von besonderem präparativem Interesse sind, mußten bisher mit Ausnahme des sehr umständlichen, auf *Wohl* und *Lange*⁶⁾ zurückgehenden Verfahrens in nur sehr mäßigen Ausbeuten aus den freien Oxo-aldehyden dargestellt werden.

Die aus α -Diazocarbonyl-Verbindungen mit *tert.*-Butylhypochlorit in Gegenwart von Alkoholen erhaltenen α -Ketoaldehydacetale lassen sich im Gegensatz zu den bisher bekannten Verfahren der Herstellung von α -Ketoaldehyden aus Carbonsäuren nach *Weygand*⁷⁾ und *Bestmann*⁸⁾ durch Hydrolyse mit verdünnten Mineralsäuren ohne die Bildung von störenden Spaltprodukten in die freien Glyoxale überführen, so daß eine sofortige Weiterverwendung in einem Eintopfverfahren ohne vorherige Isolierung möglich ist.

Besondere Bedeutung haben die α -Ketoaldehyde zur Synthese von heterocyclischen Ringsystemen erlangt. So erhält man z. B. mit *o*-Phenylendiamin Chinoxaline⁹⁾, mit 2.4.5-Triamino-pyrimidin 6- bzw. 7-substituierte Pteridine¹⁰⁾ und mit primären Aminen Imidazole¹¹⁾. Außerdem haben sich α -Ketoaldehyde im embryonalen Ei als äußerst wirksam gegen den Erreger der atypischen Geflügelpest (Newcastle Disease-Virus) und gegen Influenza-Viren erwiesen¹²⁻¹⁴⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemie und der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin sei auch an dieser Stelle für die Förderung der Arbeit bestens gedankt.

⁴⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann und E. Klieger, Chem. Ber. **91**, 1043 (1958).

⁵⁾ J. B. Whright, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4883 (1955).

⁶⁾ A. Wohl und M. Lange, Ber. dtsh. chem. Ges. **41**, 3615 (1908).

⁷⁾ F. Weygand und H. J. Bestmann, Z. Naturforsch. **10b**, 296 (1955); Chem. Ber. **90**, 1230 (1957).

⁸⁾ H. J. Bestmann, H. Buckschewski und H. Leube, Chem. Ber. **92**, 1345 (1959).

⁹⁾ O. Hinsberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 318 (1884).

¹⁰⁾ O. Isay, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 250 (1906); A. Albert, Quart. Rev. (chem. Soc., London) **6**, 225 (1952); s. a. W. Pfeleiderer, Angew. Chem. **75**, 994 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 114 (1964).

¹¹⁾ F. R. Japp, F. R. S. und W. B. Davidson, J. chem. Soc. [London] **67**, 32 (1895).

¹²⁾ B. D. Tiffany, J. B. Whright, R. B. Moffet, R. V. Heinzelman, R. E. Strube, B. D. Aspergren, E. H. Lincoln und J. L. White, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1682 (1957).

¹³⁾ H. Mücke und M. Sprößig, Arzneimittel-Forsch. **14**, 241 (1964).

¹⁴⁾ G. Cavallini, J. med. Chem. **7**, 255 (1964).

Beschreibung der Versuche

Die Gaschromatogramme wurden im Beckman GC 2 mit der Kolonne 70002 (30% Carbowax 1000 auf Firebrick 42/60 mesh, Länge 180 cm) aufgenommen. Trägergas Wasserstoff; H_2 -Druck 20 psi.

Methylglyoxal-diäthylacetal: Eine absol. äthanolische Lösung von 21 g (0.25 Mol) *Diazoaceton* wurde unter Rühren und Kühlung mit Eis/Kochsalz langsam mit 27.2 g (0.25 Mol) *tert.*-Butylhypochlorit versetzt, wobei sich die anfangs gelbe Lösung völlig entfärbte. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden der gebildete Chlorwasserstoff und das überschüss. Äthanol i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert. Die bei Sdp.₁₁ 48–54° (Lit.⁵⁾; Sdp._{13–15} 54–55° übergehende Hauptfraktion enthielt laut Gaschromatogramm (160°, $t_R = 3.56$ Min.) in 70-proz. Ausb. das gewünschte *Methylglyoxal-diäthylacetal*, das sich durch Verseifung mit verd. *Schwefelsäure* in den freien α -Ketoaldehyd überführen ließ. Durch Zusatz einer schwefelsauren äthanol. Lösung von *2.4-Dinitro-phenylhydrazin* konnte in 89-proz. Ausb. das *Osazon* isoliert werden. Schmp. 298° (Zers.) (Nitrobenzol) (Lit.¹⁵⁾: 299°).

Phenylglyoxal-diäthylacetal: Wie zuvor beschrieben, wurde durch Umsetzung von *α -Diazoacetophenon* mit der molaren Menge *tert.*-Butylhypochlorit in Gegenwart von *Äthanol* nach entsprechender Aufarbeitung in 58-proz. Ausb. (GC 220°, $t_R = 12.5$ Min.) *Phenylglyoxal-diäthylacetal* erhalten, das durch Verseifung mit verd. *Schwefelsäure* in den freien α -Ketoaldehyd übergeführt und mit 86% Ausb. als *Bis-2.4-dinitrophenylhydrazon* isoliert werden konnte. Schmp. 281° (Lit.: 284°¹⁵⁾, 280.5°¹⁶⁾.

Benzylglyoxal-diäthylacetal: Auf analoge Weise wurde durch Reaktion von *1-Diazo-3-phenyl-aceton* mit 1 Äquiv. *tert.*-Butylhypochlorit in Gegenwart von *Äthanol* *Benzylglyoxal-diäthylacetal* (51%) und nach Hydrolyse in 89-proz. Ausb. *Benzylglyoxal* erhalten (bestimmt als *2.4-Dinitroosazon*). Schmp. 230–231° (Nitrobenzol) (Lit.¹⁵⁾: 231–232°).

Versuch zur Darstellung von Octadecylglyoxal-diäthylacetal: Wurde, wie für Methylglyoxal-diäthylacetal beschrieben, *1-Diazo-nonadecanon-(2)* mit der molaren Menge *tert.*-Butylhypochlorit und absol. *Äthanol* bei 10° umgesetzt, so trat keine Reaktion ein, und man erhielt nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Umkristallisieren aus *Äthanol* quantitativ das eingesezte Diazoketon zurück.

D-Glucose (4) und *D-Mannose (5)*: 5.5 g (15 mMol) *3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-1-diazo-1-desoxyketo-D-fructose (1)*¹⁷⁾ wurden in 25 ccm absol. *Äthanol* bei 0° unter Rühren mit 1.7 g *tert.*-Butylhypochlorit versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde der überschüss. Alkohol i. Vak. bis auf wenige ccm abgezogen und 50 ccm trockener Äther zugegeben. Hierbei fielen etwa 10% nicht umgesetztes **1** aus, die durch Filtration entfernt wurden. Das Filtrat wurde dann wieder i. Vak., zuletzt bei 0.1 Torr, eingengt, wobei 4.9 g (86%, bez. auf umgesetztes **1**) eines nicht kristallisierenden Sirups von *3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-D-glucoson-diäthylacetal (2)* erhalten wurden. 4.2 g (10 mMol) **2** wurden ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in 50 ccm *Äthanol* unter Rühren mit einer Lösung der etwa doppelten Menge *Natriumborhydrid* (25 mg) in 10 ccm *Äthanol* versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde der gelartige Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit Äther aufgenommen, abermals filtriert und die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der verbleibende Rückstand eines Gemisches von **3a** und **3b** in absol. Methanol aufgenommen. Zur Entacetalisierung ließ

¹⁵⁾ F. Weygand und H. J. Bestmann, Chem. Ber. **90**, 1233 (1957).

¹⁶⁾ C. Neuberg und E. Strauss, Arch. Biochemistry **7**, 211 (1945).

¹⁷⁾ M. L. Wolfrom, S. W. Waisbrot und R. L. Brown, J. Amer. chem. Soc. **64**, 1701 (1942).

man die Lösung mit 10 ccm 0.2 *n* Bariummethylat-Lösung 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann wurden 10 ccm 0.5 *n* H₂SO₄ zugesetzt, 2 Stdn. bei 40° gerührt und anschließend mit Bariumcarbonat und Tierkohle weitere 2 Stdn. geschüttelt. Das Filtrat wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und 4 und 5 qualitativ durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen.

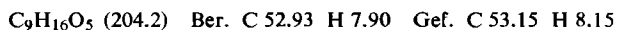
Hierzu trug man einen Tropfen der wäbr. Lösung auf eine mit acetatgepuffertem Kieselgur G (Merck) beschichtete Platte auf, trennte mit Essigester/Isopropylalkohol/Wasser (7 : 2 : 1) und entwickelte durch Besprühen mit einer Lösung von 0.5 ccm Anisaldehyd und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure in 9 ccm 95-proz. Äthanol. In Übereinstimmung mit zum Vergleich mitgelaufenem Material ergab 4 bei *R_F* 0.17 einen hellblauen und 5 bei *R_F* 0.23 einen blaugrünen Farbflecken, deren Größen etwa gleich waren.

Die 4 und 5 enthaltende wäbr. Lösung wurde zur Ausbeutebestimmung mit salzsaurem 2.4-Dinitro-phenylhydrazin versetzt, wobei 22% (bez. auf 2) 2.4-Dinitro-phenylosazon isoliert werden konnten. Schmp. 248–249° (Zers., rasch erhitzt) (Lit.¹⁸⁾; 248–249°).

Diäthoxyessigsäure-äthylester: Zu 11.4 g (0.10 Mol) Diazoessigsäure-äthylester in 100 ccm absol. Äthanol wurden unter Rühren und Kühlen (Eis/Kochsalz) 10.9 g (0.10 Mol) *tert.*-Butylhypochlorit getropft. Die farblose Lösung wurde i. Vak. vom überschüss. Alkohol befreit und der Rückstand bei 12 Torr übergetrieben. Ausb. 10.0 g (57%, Gaschromatographie bei 190°, *t_R* = 3.9 Min.), Sdp.₁₂ 81–83°; *n*_D²⁵ 1.4078 (Lit.¹⁹); Sdp.₁₂ 82–83°; *n*_D²⁵ 1.4083).

Eine Probe wurde mit wäbr. Ammoniak in Diäthoxyacetamid, Schmp. 79–80° (subl.) (Lit.²⁰); Schmp. 78°, übergeführt.

Mesoxalaldehydsäure-äthylester-diäthylacetal (6): Eine Lösung von 28.4 g (0.20 Mol) Diazobrenztraubensäure-äthylester in 250 ccm absol. Äthanol wurde bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 21.7 g (0.20 Mol) *tert.*-Butylhypochlorit versetzt. Aus der noch kalten Reaktionsmischung wurden i. Vak. der gebildete Chlorwasserstoff und danach der überschüss. Alkohol bei leicht erhöhter Temperatur entfernt und der Rückstand destilliert, wobei 22.5 g (55%) 6 als angenehm esterartig riechende, farblose Flüssigkeit erhalten werden konnten. Sdp.₁₆ 110.5–111°; *n*_D²⁵ 1.4202; IR (CCl₄): CO 1760/cm.



¹⁸) I. c. 2), S. 648.

¹⁹) H. Baganz und L. Domaschke, Chem. Ber. **92**, 3168 (1959).

²⁰) H. Baganz und L. Domaschke, Chem. Ber. **92**, 3174 (1959).