

DIE UNGEWÖHNLICHEN REAKTIONEN DES DIAZOMETHANS MIT DER PHTHALIDCARBONSÄURE

Hiroyuki Inouye, Takuo Okuda, Naotaka Nagakura und Masayoshi Okigawa

Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto

Sakyo-ku, Kyoto, Japan

(Received in Germany 15 August 1967)

In den Studien über die Struktur des Catalpalactons (I)<sup>1,2</sup> haben wir berichtet, dass sich der Phthalidcarbonylmethylester (II) u. a. bei der Methylierung der Ozonabbauprodukte des ersteren ohne weiteres mit Diazomethan erhalten liess. Nun isolierten wir bei der genaueren chromatographischen Auftrennung dieser Methylierungsprodukte an der Silicagelsäule ausserdem eine neue Verbindung (III), C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> vom Schmp. 104-105°. Sie lässt sich auch beim übernächtigen Stehen einer ätherischen Lösung von Diazomethan zusammen mit (II), der durch Veresterung der Phthalidcarbonylsäure (IV) mit methanolischer Salzsäure geliefert wurde, etwa in 40 %iger Ausbeute erhalten.\* (III) zeigt im UV-Spektrum Absorptionsmaxima bei 227,5 m $\mu$  (log $\epsilon$  4,01), 274 m $\mu$  (2,88) und 281 m $\mu$  (2,88) mit einer Schulter bei 234 m $\mu$  (3,92) und im IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>) Banden bei 3600~3350 cm<sup>-1</sup> (OH), 1777 cm<sup>-1</sup> ( $\gamma$ -Lacton), 1741 cm<sup>-1</sup> (Ester) und 1603 cm<sup>-1</sup> (Benzolring). Das NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>) von (III) weist weiterhin ausser einem Multiplett um 2,29 $\tau$  (arom. Protonen) und ein Singulett bei 6,20 $\tau$  (-COOCH<sub>3</sub>), ein Quartett um 6,90 $\tau$  (-OH) und ein Octett zwischen 5,42~6,11 $\tau$  (-CH<sub>2</sub>-) auf, wobei die letzten beiden Signale ein ABX-System bilden. Weiterhin verschieben sich im NMR-Spektrum des Acetats (V) der Verbindung (III) die Signale der Protonen, die an das hydroxylgruppentragende C-Atom gebunden sind, für 30,5 Hz zu kleinerer Feldstärke. Die eben angeführten Befunde legen die Vermutung nahe,

---

\* Alle Reaktionen des Diazomethans, von denen in dieser Mitteilung berichtet wird, laufen im Dunkeln ab.

dass dieser Verbindung die Struktur (III) zukommt.\*\*

Das Massenspektrum der Verbindung (III) zeigt ferner, ausgenommen das kaum erkennbare Molekül-Ion der Masse  $m/e$  222, ein sich deckendes Fragmentierungsmuster wie das des (II), welches seinerseits das Molekül-Ion der Masse  $m/e$  192 zeigt. (III) gibt bei der Pyrolyse unter Formaldehydabspaltung den Phthalidcarbonsäure-methylester (II) zurück. Sie ergibt ausserdem bei der Hydrolyse mit verd. Kalilauge die entsprechende Säure (VI),  $C_{10}H_8O_5$  vom Schmp. 175-175,5°, die bei der pyrolytischen Decarboxylierung ferner den Alkohol (VII),  $C_9H_8O_3$  vom Schmp. 108-109° liefert. Diese Verbindung zeigt im IR-Spektrum ( $CHCl_3$ ) Banden bei  $3560 \sim 3350 \text{ cm}^{-1}$  (-OH),  $1777 \text{ cm}^{-1}$  ( $\gamma$ -Lacton),  $1605 \text{ cm}^{-1}$  (Benzolring) und im NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) ein Multiplett bei  $1,95 \sim 2,65\tau$  (arom. Protonen), ein Triplett bei  $4,53\tau$  ( $CH_2-\overset{|}{CH}-$ ), ein anderes Multiplett bei  $5,83 \sim 6,38\tau$  ( $-CH_2\tau$ ) und ein breites Singulett bei  $7,78\tau$  (-OH). Die oben erwähnten Reaktionen liefern den weiteren Beweis für die gefolgerte Struktur der Verbindung (III).

Der Phthalidcarbonsäure-methylester (II) liefert nun bei der Einwirkung von Diazoäthan in derselben Weise wie oben und der sich anschliessenden Chromatographie an der Silicagelsäule die farblosen Nadeln (VIII),  $C_{12}H_{12}O_5$  vom Schmp. 133-135°, sowie diejenigen (IX) vom Schmp. 116-119° mit derselben Zusammensetzung. (VIII) zeigt dasselbe UV-Spektrum wie die Verbindung (III) und weist auch im IR-Spektrum die ihr charakteristischen Banden auf. Im NMR-Spektrum ( $CDCl_3$ ) von (VIII) findet man die folgenden Signale: das Multiplett zwischen  $1,97 \sim 2,35\tau$  (arom. Protonen), ein Quintett bei  $5,38\tau$  ( $-\overset{|}{CH}-CH_3$ ), ein Singulett bei  $6,22\tau$  ( $-COOCH_3$ ), ein Dublett bei  $7,38\tau$  (-OH) und ein anderes Dublett bei  $8,75\tau$  ( $-\overset{|}{CH}-CH_3$ ). Die Verbindung (IX) zeigt auch ein ähnliches UV-, IR- sowie NMR-Spektrum wie (VIII). In deren NMR-Spektrum tritt aber das Signal der Gruppe  $-\overset{|}{CH}-CH_3$  unter Verschiebung zu höherer Feldstärke bei  $8,97\tau$  auf. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass es sich bei diesen Verbindungen um die Diastereoisomeren der Generalstruktur (VIII) (=IX) handelt, die durch Einführung des zweiten asymmetrischen Zentrums in die beiden Verbindungen zustande gekommen sind.

---

\*\* Nach einer privaten Mitteilung von Herrn Prof. Dr. T. Matsuura aus dem Synthetisch-Chemischen Institut der Universität Kyoto hat seine Gruppe bei den Versuchen über die Photolyse des Ninhydrins auch diese Verbindung gewonnen.

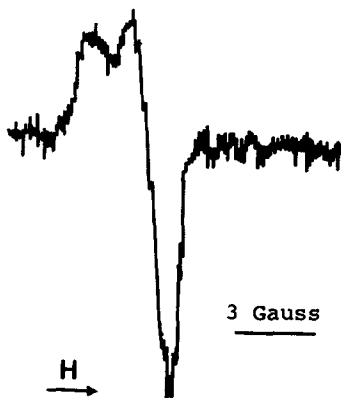
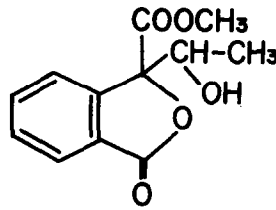
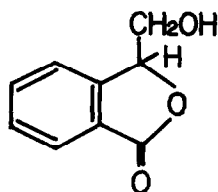
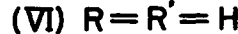
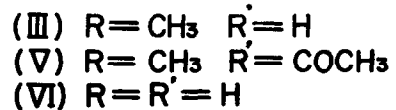
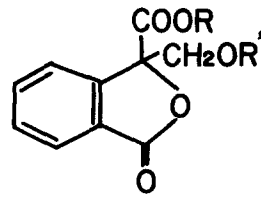
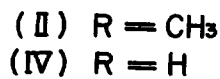
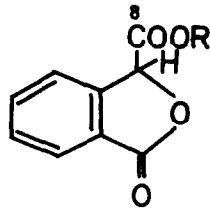
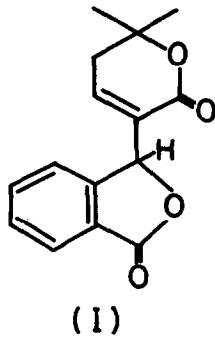


Abb. 1

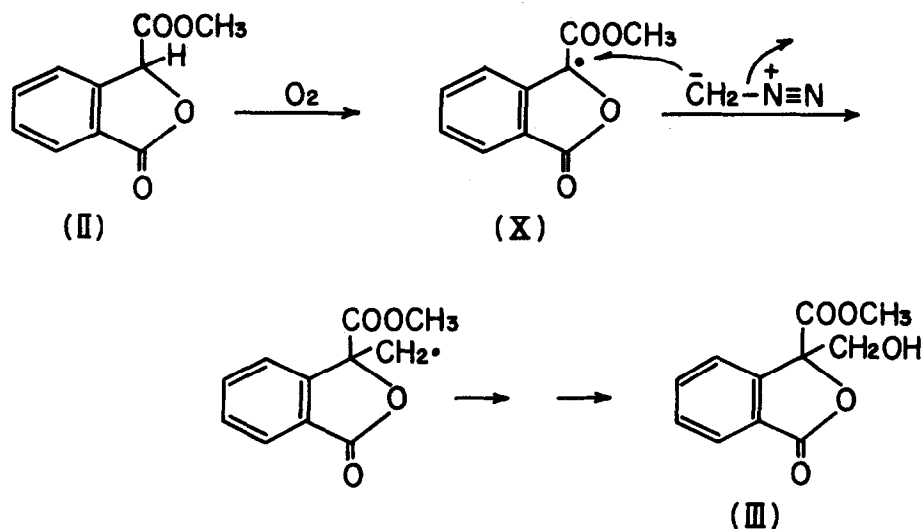
Eine solche Hydroxyalkylierungsreaktion einer Verbindung mittels Diazomethan (bzw. Diazoäthan) unter Beteiligung des Sauerstoffs ist unseres Wissens durchaus ungewöhnlich.\*\*\* Dabei verriet sich die Herkunft des Sauerstoffs aus der Luft in den folgenden Befunden: 1) Bei der Reaktion unter Wasserausschluss durch Trocknung mit Kaliumhydroxyd nahm die Ausbeute der Verbindung (III) nicht ab. 2) Die Bildung der Verbindung (III) wurde sogar durch Lufteinleitung in die Reaktionsflüssigkeit beträchtlich erhöht, während sie bei der Reaktion unter Heliumatmosphäre unbedeutend blieb.

Den endgültigen Beweis für die Herkunft des Sauerstoffs lieferten aber die

\*\*\* Die Bildung des N-Formyl-2,2'-hydrazopyridin bei der Einwirkung des Diazomethans auf das 2,2'-Azopyridin stellt ein ähnliches Beispiel dar, in dem der Sauerstoff ins Endprodukt eingeführt wird; Vgl. dazu, A. R. Katritzky und S. Musierowicz, *J. Chem. Soc.* 1966, 78.

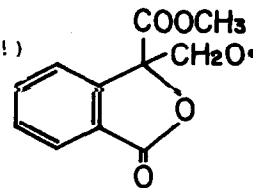
Versuche mit  $^{18}\text{O}_2$ .<sup>\*\*\*</sup> Die Verbindung (III), die durch die Reaktion unter einer Atmosphäre von  $^{18}\text{O}_2$  in üblicher Weise gebildet wurde, wurde der Hydrolyse und der sich anschließenden Decarboxylierung unterzogen. Im Massenspektrum des so erhaltenen Alkoholkörpers (VII) findet man den Peak des (M + 2), der sich im Vergleich mit dem der sonst erhaltenen Verbindung (VII) im Verhältnis zum  $^{18}\text{O}_2$ -Gehalt erhöht.

Die Reaktionslösung von (II) mit Diazomethan in Äther verursacht nun nach dem Einfrieren durch Abdüftung mit flüssigem Stickstoff ein deutliches ESR-Signal und zwar ein Singulett bei  $g = 2,0026$  (Abb. 1), während sie bei Raumtemperatur keines zeigt. Diese Tatsachen deuten darauf hin, dass ein Radikal mit der Formel (X) bei dieser Reaktion vorkommt, welches durch Einwirkung des molekularen Sauerstoffs auf (II) entsteht.<sup>\*\*\*</sup> Folglich kann man nunmehr wohl annehmen, dass die Verbindung (III) über die im folgenden Schema dargestellten Reaktionsschritte gebildet werden dürfte.



<sup>\*\*\*</sup> Dazu wurde der Sauerstoff benutzt, der durch Elektrolyse des etwa 6 %  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  enthaltenden Wassers gewonnen wurde.

<sup>\*\*\*</sup> Selbst die ätherische Lösung von (II) (ohne Diazomethan!) zeigt auch nach Einfrieren dasselbe ESR-Signal wie oben, wodurch die Möglichkeit ausgeschlossen wird, dass es sich dabei um ein Radikal von etwa der folgenden Formel handelt:



Zum Schluss kommen wir auf die Reaktion von (II) mit ätherischem Diazomethan in Gegenwart von überschüssigem Methanol zu sprechen.

Die obige Reaktionslösung ergibt beim Stehen über Nacht und der darauffolgenden Chromatographie an der Silicagelsäule u. a. die Verbindung (III) und das Dimethylphthalat (XI), beide in etwa 10 %iger Ausbeute, welches letztere weiter durch Gaschromatographie, IR- sowie NMR-Spektrum und schliesslich durch Überführung in das Phthalimid als solches identifiziert wurde.

Die Bildung des (XI) dürfte wohl in der folgenden Weise erklärt werden: Zuerst entsteht durch Angriff von Sauerstoff auf (II) das Radikal (X), welches dann unter der oxydativen Abspaltung der Gruppe  $-\text{COOCH}_3$  etwa das Phthalanhydrid ergibt. Das letztere liefert ferner Phthalsäurehalbester und schliesslich (XI).

Dafür sprechen die nachstehenden Tatsachen: 1) Während die Bildung des (XI) bei dieser Reaktion wiederum unter Luft-Ausschluss beträchtlich unterdrückt wird, liefert der Ester (II) beim Stehen an der Luft für mehr als einen Monat die Phthalsäure. 2) Die  $8\text{-}^{14}\text{C}$ -Phthalidcarbonsäure, die aus  $\text{K}^{14}\text{CN}$  und Phthalaldehydsäure hergestellt wurde<sup>3</sup>, lieferte bei dieser Reaktion Dimethylphthalat, welches sich als frei von Radioaktivität erwies.<sup>\*\*\*</sup> 3) Die Reaktion lieferte ferner unter Verwendung des Deuterodiazomethans ein Dimethylphthalat mit einer  $\text{CH}_3$ - sowie einer von geringeren  $\text{CH}_2\text{D}$ - und  $\text{CD}_3$ - begleiteten  $\text{CHD}_2$ -Gruppe, was sich sowohl aus dem Fehlen des Signals für fast eine Methylgruppe in seinem NMR-Spektrum als auch aus der entsprechenden Zunahme der Ionen  $(M + 3)$ ,  $(M + 2)$  sowie  $(M + 1)$  bei  $m/e$  197, 196 und 195 in seinem Massenspektrum ergibt.

Die exakte Rolle des Diazomethans in dieser Reaktion bleibt, abgesehen von der Methylierung in der letzten Stufe, noch im unklaren, obwohl es selbstverständlich ist, dass das Diazomethan bei Vergleich mit der langsamen Bildung der Phthalsäure, bei der es abwesend ist, auf die früheren Phasen der Reaktion irgendwie beschleunigend wirkt.

---

<sup>\*\*\*</sup> Die Radioaktivität wurde hierbei nach der Überführung in das kristalline Phthalimid gemessen.

Herrn Dr. Y. Deguchi vom Chemischen Institut der Universität Kyoto sind wir für die Aufnahme der ESR-Spektren sehr verbunden. Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen von unserer Fakultät danken wir für die Durchführung der Mikroanalysen. Herrn Dr. T. Shingu und Herrn A. Kato von unserer Fakultät danken wir ferner für die Aufnahme der NMR- sowie Massenspektren.

#### Literatur

- <sup>1</sup> H. Inouye, T. Okuda, Y. Hirata, N. Nagakura und M. Yoshizaki, *Tetrahedron Letters* 1965, 1261.
- <sup>2</sup> H. Inouye, T. Okuda, Y. Hirata, N. Nagakura und M. Yoshizaki, *Chem. & Pharm. Bull.* 15, 786 (1967).
- <sup>3</sup> L. Seekles, *Rec. trav. chim.* 43, 329 (1924).
- <sup>4</sup> K. J. Van der Merwe, P. S. Steyn und S. H. Eggers, *Tetrahedron Letters* 1964, 3923.