

FORTSCHRITTE DER CHEMISCHEN FORSCHUNG

Herausgeber:

E. Heilbronner · Zürich
U. Hofmann · Heidelberg
Kl. Schäfer · Heidelberg
G. Wittig · Heidelberg

Schriftleitung:

F. Boschke · Heidelberg

Band 7, Heft 1, Nov. 1966

ORGANISCHE CHEMIE

L. Horner
Präparative
Phosphor-Chemie
Ch. Grundmann
Chemistry
of Nitrile Oxides
E. Müller et al.
Katalysierte
Diazoalkan-Reaktionen
K. F. Lang
Neue Verbindungen aus
Steinkohlenteer
H. Arnold
Über N-Lost-Derivate

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Die Fortschritte der chemischen Forschung

erscheinen zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden. Ihre Aufgabe liegt in der Darbietung monographischer Fortschrittsberichte über aktuelle Themen aus allen Gebieten der chemischen Wissenschaft. Die „Fortschritte“ wenden sich an jeden interessierten Chemiker, der sich über die Entwicklung auf den Nachbargebieten zu unterrichten wünscht.

In der Regel werden nur angeforderte Beiträge veröffentlicht, doch sind die Herausgeber für Anregungen hinsichtlich geeigneter Themen jederzeit dankbar. Beiträge können in deutscher, englischer oder französischer Sprache veröffentlicht werden.

Es ist ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophoto u. ä. von den Heften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Anschriften:

Prof. Dr. E. Heilbronner, Zürich 6, Universitätsstraße 6 (Organische Chemie)

Prof. Dr. U. Hofmann, 69 Heidelberg, Tiergartenstraße (Anorganische Chemie)

Prof. Dr. Kl. Schäfer, 69 Heidelberg, Tiergartenstraße (Physikalische Chemie)

Prof. Dr. G. Wittig, 69 Heidelberg, Tiergartenstraße (Organische Chemie)

Dipl.-Chem. F. Boschke, 69 Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28-30 (Springer-Verlag)

Springer-Verlag

69 Heidelberg 1, Postfach 1780

Fernsprecher 4 91 01

Fernschreib-Nr. 04-61 723

New York, Fifth Avenue 175

Fernschreib-Nr. 0023-222 235

1 Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3

Fernsprecher 83 03 01

Fernschreib-Nr. 01-83 319

Inhaltsverzeichnis

7. Band

1. Heft

Seite

<i>L. Horner</i>	Präparative Phosphorchemie	1
<i>Cb. Grundmann</i>	The Chemistry of Nitrile Oxides	62
<i>E. Müller et al.</i>	Katalysierte Diazoalkan-Reaktionen	128
<i>K. F. Lang</i>	Neue Verbindungen aus Steinkohlenteer	172
<i>H. Arnold</i>	Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten	196

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Heft berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Präparative Phosphorchemie

Prof. Dr. L. Horner

II. Ordinariat des Organisch-Chemischen Instituts der Universität Mainz

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung in die organische Chemie des Phosphors	1
2. Die Gruppenübertragung	4
3. Phosphinimine als Überträger von Iminogruppen	4
4. Olefinierungsreaktionen	8
a) Die Olefinierung nach <i>Wittig</i>	8
b) Stereospezifische Carbonylolefinierung mit Phosphinmethylenen .	15
c) Varianten der Wittig-Olefinierung	18
d) Weitere Synthesen über β - und γ -Hydroxy-phosphoniumsalze .	19
e) Weitere Reaktionen mit Phosphinalkylenen	22
f) Die PO-aktivierte Olefinierung	29
g) Cyclopropan-Derivate aus metallierten PO-Verbindungen . . .	38
h) Acetylen-Derivate über metallierte PO-Verbindungen	39
i) Varianten der PO-aktivierten Olefinierung	39
5. Reduktive C—C-Verknüpfung von Carbonylverbindungen mit Phosphitestern	42
6. Umsetzung von Trisaminophosphiten mit aromatischen Aldehyden zu Oxiranen	46
7. Arylhydrazine aus Diazoniumsalzen mit tertiären Phosphinen und Phosphitestern	48
8. N-substituierte Amide der phosphorigen Säure und der Phosphorsäure und ihre Verwendung zum Aufbau von Peptidbindungen	49
9. Äthyl- und Arylhalogenide aus Hydroxy-Verbindungen	51
Literatur	56

1. Einführung in die organische Chemie des Phosphors

Phosphororganische Verbindungen¹ haben im Laufe der letzten Jahrzehnte eine stets steigende Bedeutung gewonnen als Insekticide, Weichmacher, Flammenschutzmittel, Appreturen, Selektivlösungsmittel, Katalysatoren, Korrosions- und Oxydationsinhibitoren sowie als Reduktions- und Olefinierungsmittel. In dieser Studie sollen solche phosphororganischen

¹ In dieser Abhandlung werden auch solche „phosphororganische Verbindungen“ in die Betrachtung einbezogen, in welchen die organischen Reste (entgegen der strengen Definition) auch über O, N und S an Phosphor geknüpft sind.

schen Verbindungen bzw. Verbindungsklassen vorgestellt und diskutiert werden, die sich als *präparative Hilfsmittel für die organische Synthese* bewährt haben.

Zur Erleichterung des Verständnisses sollen dem mit der Chemie des Phosphors weniger vertrauten Leser zunächst sechs Leitsätze für die Chemie der phosphororganischen Verbindungen in die Hand gegeben werden.

1. Phosphor kann die Oktettelektronenschale zum Elektronendecett oder -dodecett erweitern.

Es sind stabile Phosphorverbindungen mit 3, 4, 5 und 6 Liganden bekannt. Dies bedeutet, daß Phosphor als Element der 2. Achterperiode des Periodensystems unter Promovierung von Elektronen d-Orbitale besetzen kann. Beispiele: PF_5 , PCl_5 , PF_3Cl_2 liegen im Dampfzustand als trigonale Bipyramiden vor. Der Pentaphenylphosphor (202) sowie einige fünfbindige Spirophosphorane (198–200) beweisen erneut die Fähigkeit des Phosphors zum Aufbau eines Elektronendecetts. Ein Dodecett umgibt das Phosphoratom in den Verbindungen NaPF_6 , dem kristallinen $\text{HPF}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ sowie dem PCl_6^- -Anion, welches mit PCl_4^+ als Gegenion das kristalline Phosphorpentachlorid aufbaut. Das gleiche Prinzip ist auch in dem kürzlich dargestellten Bis-phenylenphosphonium-tris-phenylenphosphoranat (65) verwirklicht.

2. Vom Phosphoratom können keine $p\pi-p\pi$ -Mehrfachbindungen ausgehen.

Bekanntlich können die Elemente der 1. Achterperiode des Periodensystems Verbindungen mit Einfach-, Doppel- und Dreifachbindungen aufbauen. Die Mehrfachbindungen bilden sich durch Überlappung der π -Elektronen. Entsprechende $p\pi-p\pi$ -Wechselwirkungen sind bei den Elementen der 2. Achterperiode unbekannt. Dies bedeutet, daß Phosphor weder mit seinesgleichen noch mit anderen Elementen Doppelbindungen dieses Typs bilden kann. In Phosphorverbindungen mit höheren Koordinationszahlen (z. B. mit Sauerstoff oder Schwefel als Bindungspartnern) spielen ausschließlich $d\pi-p\pi$ -Bindungen eine Rolle.

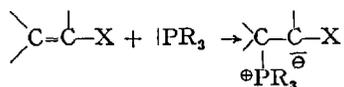
3. Dreibindige Phosphine zeigen im Vergleich zu den entsprechenden Aminen eine deutlich verringerte mesomere Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar und elektrophilen Liganden.

Alle Elemente der 2. Achterperiode zeigen gegenüber den entsprechenden Elementen der 1. Achterperiode verringerte Mesomeriefähigkeit. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Quartärisierbarkeit von P-Diäthyl-acetyl-phosphin mit Methyljodid zum Methyl-diäthyl-acetyl-phosphoniumjodid (95). Die entsprechende Reaktion beim N-Diäthyl-acetamid ist wegen der starken Mesomerie der Säureamidgruppe unbekannt. Der verminderten Fähigkeit zur Mesomerie begegnet man auch,

wenn man die Geschwindigkeit der Quartärisierung kernsubstituierter Aryl-dialkyl-phosphine mit derjenigen der analog gebauten Amine vergleicht. Der Substituenteneinfluß ist bei den Phosphinen deutlich geringer als bei den entsprechenden Aminen (39).

4. Dreibindige Phosphorverbindungen zeichnen sich durch hohe Nucleophilie aus.

In trivalenten Phosphorverbindungen steht das Phosphoratom an der Spitze einer starren, trigonalen Pyramide. Dieser Eigenschaft verdanken die tert. Phosphine ihre Spaltbarkeit in optische Antipoden (75) sowie ihre im Vergleich zu den übrigen Elementen der 5. Gruppe hohen Dipolmomente: $(C_6H_5)_3N$ (0,26 D); $(C_6H_5)_3P$ (1,45 D); $(C_6H_5)_3As$ (1,07 D); $(C_6H_5)_3Bi$ (0 D). Diese Polarität verleiht aliphatisch oder aromatisch substituierten dreibindigen Phosphorverbindungen die Fähigkeit zum nucleophilen Einbau, z.B. an polarisierte oder polarisierbare Doppelbindungssysteme.

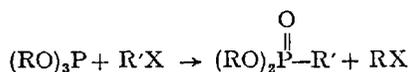


X = elektrophiler Substituent

5. Dreibindige Phosphorverbindungen sind starke Desoxygenierungsmittel. Die hierbei gebildete P=O-Gruppe zeichnet sich durch besondere Energiearmut aus.

Bei der Oxydation von Triphenylphosphin bzw. Tri-n-butylphosphin zu den entsprechenden Phosphinoxiden werden 70 bzw. 138 ± 4 kcal/Mol freigesetzt (3, 35). Dieser ungewöhnlich hohe Energiebetrag ist die Triebfeder für eine Vielzahl von Umsetzungen. Stellvertretend seien folgende Reaktionen genannt:

a) Die Michaelis-Arbusow-Reaktion



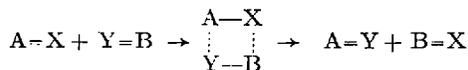
b) Die spontane Desoxygenierung von Peroxiden, Sulfochloriden, Sulfinsäuren, Stickoxiden, Aminoxiden usw. (77).

6. Phosphororganische Verbindungen reagieren im Übergangszustand bevorzugt über Vierringe ab.

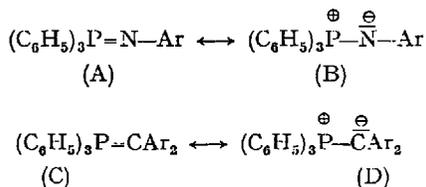
Der Vierringübergangszustand ermöglicht überraschend leicht eine gezielte Übertragung bestimmter Gruppen. Dieses Prinzip wurde von *H. Staudinger* erstmalig bei Reaktionen an Phosphiniminen und Phosphinmethylenen erkannt; es liegt auch der Wittig- und PO-aktivierten Olefinierung zugrunde.

2. Die Gruppenübertragung

Das Studium phosphororganischer Umsetzungen hat im Laufe der letzten fünf Jahrzehnte einen Wunschtraum der Chemiker Wirklichkeit werden lassen: die gezielte Übertragung von Gruppen nach dem Prinzip:



Am Anfang dieser Entwicklung standen die grundlegenden Untersuchungen von *H. Staudinger* und *J. Meyer* über Phosphinimine (170) und Phosphinmethylen (124). Erste Vertreter dieser beiden Verbindungsklassen wurden 1919 im Züricher Laboratorium der genannten Forscher entdeckt und studiert. Hierbei entsprechen dem Symbol $A=X$ die Formeln $(C_6H_5)_3P=N-Ar$ bzw. $(C_6H_5)_3P=CAr_2$. Dem Reaktionsverhalten dieser beiden Verbindungsklassen tragen die mesomeren Grenzformeln (A–D) Rechnung. *W. Lüttke* und *K. Wilhelm* haben jedoch durch IR-spektroskopischen Vergleich von ^{13}C - oder D -markiertem Methyl-triphenyl-phosphonium- bzw. Triphenylphenacylphosphoniumbromid mit den zugehörigen Phosphinmethylenen gezeigt, daß die Ylenform C am Grundzustand nur wenig beteiligt ist. Die Phosphor-Methylenkohlenstoffbindung in den Phosphinmethylenen besitzt also nur einen recht geringen Doppelbindungscharakter (110a)



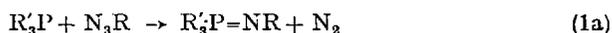
Das Additionsvermögen und die Tendenz zur Phosphinoxid-Bildung befähigen die Phosphinimine und Phosphinmethylen zu einer Reihe wichtiger Umsetzungen.

3. Phosphinimine als Überträger von Iminogruppen

Darstellung von Phosphiniminen

1. Aus tertiären Phosphinen mit Aziden: Nach *H. Staudinger* und *J. Meyer* entstehen die Phosphinimine in ausgezeichneten Ausbeuten bei

der Vereinigung von tertiären Phosphinen mit Aziden (1a) bzw. Säureaziden (1b) unter Entbindung von N₂ (171):



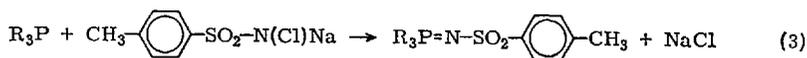
2. Aus Phosphindihalogeniden und primären aromatischen Aminen: Ein präparativ einfaches und weniger gefährliches Verfahren bedient sich der Umsetzung von Phosphindihalogeniden mit primären Aminen (73)



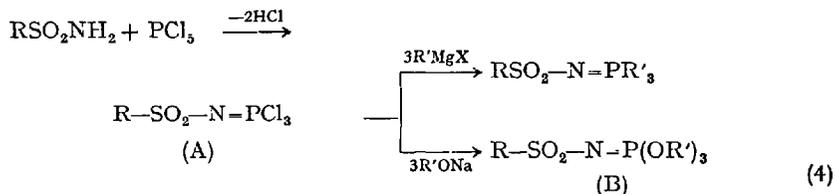
Es lassen sich auf diese Weise auch Aromaten mit zwei Phosphinimin-Gruppen aufbauen; stark positivierende Gruppen wie NO₂ stören nicht. Auch Säurehydrazide und Sulfonamide sind dieser Reaktion zugänglich. Der Grundkörper, das Triphenylphosphinimin, ist kürzlich auf zwei Wegen dargestellt worden (1,25).

Phosphinimine können nach drei weiteren Verfahren dargestellt werden:

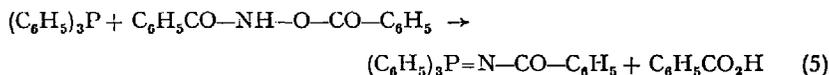
3. Aus tertiären Phosphinen mit Chloramin T (118).



4. Aus Sulfonsäureamiden mit Phosphorpentachlorid über das Trichlorphosphinimid (A), das mit Grignard-Verbindungen (101) oder mit Natriumphenolaten (99, 100) die Phosphinimine (B) liefert.

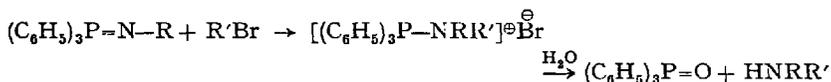


5. Aus O,N-Dibenzoyl-hydroxylamin und Triphenylphosphin (183)



Umsetzungen von Phosphiniminen

Für die Berechtigung der oben formulierten polaren Grenzstruktur der Phosphinimine spricht das Ergebnis der Alkylierung. Mit Alkylhalogeniden entstehen im Sinne einer nucleophilen Substitution Amidophosphoniumsalze, die isoliert werden können und bei der Hydrolyse in Triphenylphosphinoxid und sekundäres Amin zerfallen (162):



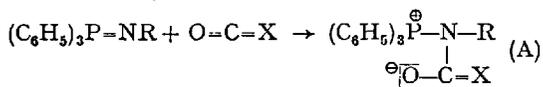
Nach unseren heutigen Kenntnissen ist es verständlich, daß Phosphinimine mit elektrophilen Partnern wie Kohlendioxid, Schwefelkohlenstoff, Schwefeldioxid, Isocyansäureestern, Sulfonen, Ketenen und auch Ketonen reagieren. Das Reaktionsergebnis war jedoch zum Zeitpunkt der Entdeckung der Reaktion recht ungewöhnlich und überraschend. Es entstanden in allen Fällen unter Bildung des energiearmen Triphenylphosphinoxids bzw. Triphenylphosphinsulfids Reaktionsprodukte, in welchen Sauerstoff- bzw. Schwefelatome der Verbindungen mit Zwillingsdoppelbindungen durch die Iminogruppen ausgetauscht waren:

- a) $RN=PR'_3 + O=C=O \rightarrow RN=C=O + OPR'_3$
- b) $RN=PR'_3 + S=C=S \rightarrow RN=C=S + SPR'_3$
- c) $RN=PR'_3 + O=S=O \rightarrow RN=S=O + OPR'_3$
- d) $RN=PR'_3 + R''-N=C=O \rightarrow RN=C=NR'' + OPR'_3$
- e) $RN=PR'_3 + R''-N=C=S \rightarrow RN=C=NR'' + SPR'_3$
- f) $RN=PR'_3 + OC(C_6H_5)_2 \rightarrow RN=C(C_6H_5)_2 + OPR'_3$
- g) $RN=PR'_3 + O=C=C(C_6H_5)_2 \rightarrow RN=C=C(C_6H_5)_2 + OPR'_3$

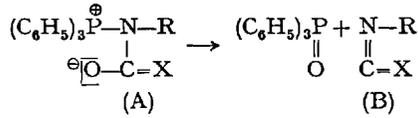
Die chemiehistorisch interessante Frage, weshalb diese Beobachtungen über eines der wichtigsten Syntheseprinzipien der phosphororganischen Chemie fast vierzig Jahre in der Literatur ungenutzt und unerkannt schlummerten, ist kürzlich in einem verwandten Zusammenhang analysiert worden (192).

Der Mechanismus der Umsetzungen a-g gliedert sich nach unserem heutigen Verständnis in die Teilschritte 1a und 1b.

1a. Nucleophiler Einbau von Phosphinimin in die Carbonylgruppe zum Betain (A)

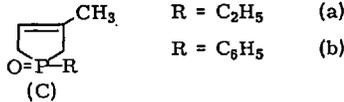
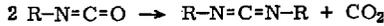


1b. Innermolekulare Disproportionierung des im allgemeinen nicht isolierbaren Betains (A) über einen Vierring hinweg unter Bildung des energiearmen Triphenylphosphinoxids und des iminogruppenhaltigen Reaktionsproduktes (B)



Dieser zweite Reaktionsschritt ist entscheidend für alle Gruppenübertragungsreaktionen und damit auch, wie später gezeigt wird, für alle Olefinierungsreaktionen auf phosphororganischer Grundlage.

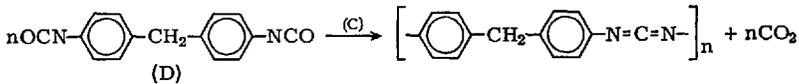
Eine höchst bemerkenswerte technische Anwendung dieses Austauschprinzips verdankt man einer Forschungsgruppe der E. J. du Pont de Nemours & Co. unter Führung von *T. W. Campbell* (32, 33, 127, 128, 67). Aliphatische und aromatische Isocyanate bilden in Gegenwart katalytischer Mengen (0,1 %) an 1-Äthyl-3-methyl-3-phospholin-1-oxid (R = C₂H₅) (C) schon bei 0°C unter Abspaltung von Kohlendioxid Carbodiimide:



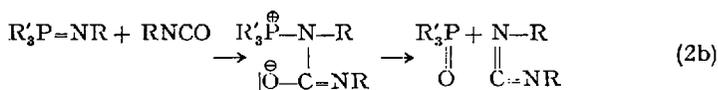
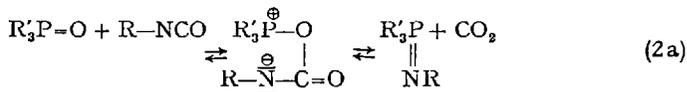
(Cb) ist etwas träger als (Ca)

Triphenylphosphinoxid und andere phosphororganische Verbindungen mit der P=O-Gruppe reagieren 2 · 10⁴ mal langsamer und sind präparativ uninteressant. Überraschend aktiv sind Triarylarinoxide. Eine gewisse Wirkung zeigen auch Pyridin-N-oxid sowie Dimethylsulfoxid. Aromatische Sulfoxide und Sulfone sowie das (C)-analog gebaute 1-Phenylarsoolidin-1-oxid sind dagegen wirkungslos.

In Anwesenheit katalytischer Mengen an (C) verläuft die Carbodiimid-Bildung praktisch quantitativ. Diisocyanate z.B. Methylen-bis-(4-phenylisocyanat) (D) werden in hohen Ausbeuten in ein polymeres Carbodiimid überführt. Hierauf gründet sich auch ein Vernetzungsverfahren polymerer Ketten mit freien Isocyanatgruppen



Ebenso können Senföle, wenn auch deutlich langsamer (4% (C)) unter Eliminierung von COS in Carbodiimide umgewandelt werden. Die Carbodiimidbildung läuft über einen Vierringübergangszustand (der auch aus dem Phosphinimin + CO₂ erreicht werden kann) ab, wobei Phosphinimine als nicht isolierbare Zwischenverbindungen entstehen (2a). Diese reagieren nach (2b) sehr rasch mit im Überschuß vorhandenem Isocyanat zum Carbodiimid ab und bilden hierdurch den Katalysator zurück:

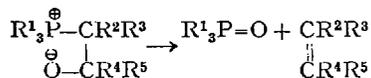
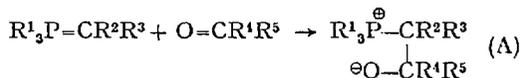


Dieser Mechanismus wurde durch eine sorgfältige kinetische Studie erhärtet (127). Es zeigte sich, daß aromatische Isocyanate leichter als aliphatische Isocyanate zu Carbodiimiden kondensieren und daß elektronenspendende Substituenten die Reaktionen verlangsamen, elektrophile Substituenten die Reaktion beschleunigen. Die Reaktion ist in reinem Isocyanat pseudo-nullter Ordnung, in Lösungsmitteln wie Xylol pseudo-erster Ordnung. Die Aktivierungsenergie beträgt $A_E = 12400 \pm 1450$ cal/Mol, die Aktivierungsentropie ΔS^{\ddagger} ist $37,9 \pm 3,9$ cal/Grad·Mol.

4. Olefinierungsreaktionen

a) Die Olefinierung nach Wittig

Entsprechend der Umsetzung von Phosphiniminen mit Carbonylen- bzw. Thiocarbonylen-Verbindungen, bei der das Sauerstoff- bzw. Schwefelatom gegen die Iminogruppe ausgetauscht wird, wird bei der Wittig-Olefinierung ein am Phosphor gebundener Methylenrest gegen das Sauerstoffatom einer Carbonylgruppe ausgetauscht. Vom Mechanismus her gesehen sind beide Umsetzungen gleichartig.



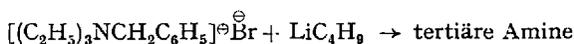
Es handelt sich auch hier um eine Zwischenstufenreaktion. Das Betain (A), Ergebnis einer nucleophilen Addition des Phosphinalkylens an eine Carbonylgruppe, kann in Abhängigkeit von den Liganden R¹ bis R⁵ und Lösungspartner gelegentlich in Substanz isoliert werden. Im allgemeinen wandelt sich aber (A) im Sinne einer innermolekularen Disproportionierung mehr oder weniger leicht in Phosphinoxid und Olefin um. Zusatz von 1,1 Äquivalent Kalium-tert.-butylat beschleunigt diese Reaktion erheblich (158).

H. Staudinger und J. Meyer (170) haben bereits 1919 Phosphinmethylene mit Carbonylenverbindungen umgesetzt und einen Austausch des Methylene-Restes gegen die Sauerstoff-Funktion der Carbonyl-Gruppe erhalten. Auch die Phosphinmethylene, heute allgemein als „Wittig-Reagentien“ bezeichnet, hatten sie erstmalig synthetisiert. G. Wittig hat kürzlich in einer historischen Studie aufgezeigt, wie der von Staudinger und J. Meyer gefundene Reaktionstyp zur „Wittig-Reaktion“ geworden ist (192, 178a, b).

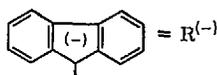
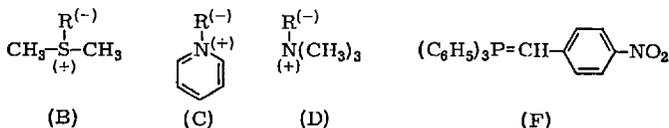
Am Anfang des vielschichtigen Entwicklungsprozesses standen die Bemühungen von W. Schlenk und Mitarb., Derivate des fünfbindigen Stickstoffs darzustellen. Durch Einwirkung metallorganischer Verbindungen auf quartäre Ammoniumsalze erhielten sie das salzartig gebaute Trityl-tetramethylammonium und Benzyl-tetramethylammonium (157).



Einen wesentlichen methodischen Fortschritt zur Darstellung analoger Verbindungstypen bedeutete die Einführung lithiumorganischer Verbindungen zur Umsetzung mit quartären Ammoniumsalzen (64) und quartären Arsoniumsalzen (54) durch Marvel und Mitarb.

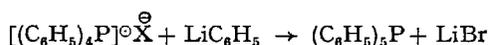


Um die gleiche Zeit stellten Ingold und Jessop (93) im Dimethylsulfoniumfluorenylid (B) das erste in Substanz isolierte Sulfoniumcarbeniat her.

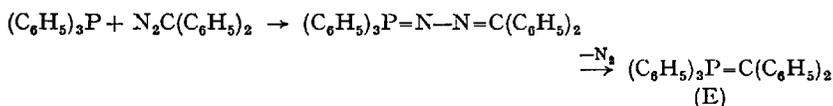


Die präparative Darstellung des ersten Ammoniumylids in Gestalt des Pyridinium-fluorenylids (C) gelang *F. Kröllpfeiffer* und *K. Schneider* (107). Dann folgen, beginnend mit dem Jahre 1935, die wegweisenden Untersuchungen von *F. Kröhnke* über Enolbetaine (105) und Carbeniat-Zwitterionen (104). 1944 isolierten *Wittig* und *Felletschin* (189) das bereits von *Ingold* und *Jessop* (94) angestrebte und in Lösung beobachtete Trimethylammonium-fluorenylid (D).

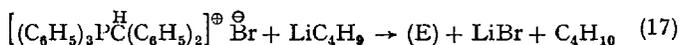
Die Metallierungen an quartären Ammoniumsalzen brachten dann eine wesentliche Vertiefung unseres Verständnisses über die Abbaureaktionen nach *Hofmann*, *Sommelet* und *Stevens* (186, 188, 187, 190, 185, 197). Eine schöne Frucht dieser Studien war die Darstellung des fünffach phenylieren Phosphors (202, 194), Arsens (195, 31), Antimons (195) und Wismuts (193) sowie des Tetraphenyltellurs (196) und Triphenyljods (202) durch Umsetzung perphenylierter Oniumsalze mit lithiorganischen Verbindungen:



Parallel zu dieser Entwicklung läuft die Entdeckung der Phosphinmethylen, deren erster, allerdings nur bedingt olefinierungsfähiger Vertreter in der Gestalt des Triphenylphosphin-diphenyl-methylens (E) von *Staudinger* und *J. Meyer* (170) durch Pyrolyse des Phosphazins dargestellt worden war:



Zehn Jahre später gewannen *Coffmann* und *Marvel* (38) durch Einwirkung lithiorganischer Verbindungen auf quartäre Phosphoniumsalze (17) das gleiche Phosphylen (E) und (in Lösung) weitere olefinierungsfähige Phosphylen, ohne allerdings deren wertvolle Eigenschaften zu erkennen.



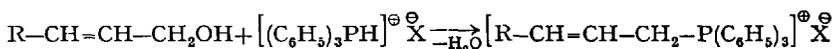
Als stabile Repräsentanten der Phosphinmethylen wurden von *Kröhnke* (106) das tieffarbige Triphenylphosphin-p-nitrobenzylen (F) und verwandte Verbindungen isoliert. Aber auch ihm blieb die olefinierende Wirkung dieser Substanzen verborgen. Diese Eigenschaft wurde zufällig gefunden, als 1953 auf der Suche nach neuen Derivaten des fünffach substituierten Phosphors *Wittig* und *Geissler* „überraschend“ (194) die Olefinierungsfähigkeit der Phosphylen beobachteten. 1954 erschien die Veröffentlichung mit *U. Schöllkopf* (191), die den Siegeszug dieses Reaktionstyps einleitet.

Unter den Wegbereitern der Reaktion gebührt *H. Staudinger* und *J. Meyer* das Verdienst, das erste Phosphylen dargestellt und, von den Umsetzungen mit Phosphiniminen kommend (169, 168), als erste bewußt die Olefinierung experimentell verwirklicht (122, 123) zu haben. Das von ihnen gewählte Triphenylphosphin-diphenylen (E) war aber zu reaktionsträge und reagierte nur mit Phenylisocyanat (123) und Diphenylketen (122) bei 140°C im gewünschten Sinne. Es mußten 32 Jahre vergehen, bis die Reaktion erneut gefunden und ihre Bedeutung für die organische Synthese erkannt wurde.

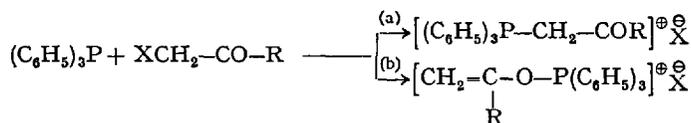
Die Wittig-Reaktion ist im Laufe der letzten zehn Jahre ein unentbehrliches Hilfsmittel für die organische Synthese geworden. Über Mechanismus, Anwendung, Stereochemie des Betains und des gebildeten Olefins unterrichten einige Zusammenfassungen (159, 110, 176–178, 110b).

Im folgenden sei an die wichtigsten Fakten erinnert:

a) Die zur Darstellung der Phosphinmethylene notwendigen quartären Phosphoniumsalze erhält man im allgemeinen durch Umsetzung tertiärer Phosphine mit Alkylhalogeniden, oder Sulfonsäureestern (102), vorteilhaft in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril oder Ameisensäure. Nach Pommer (137) entstehen quartäre Phosphoniumsalze in vorzüglichen Ausbeuten auch aus Polyenen bzw. Alkoholen mit Triphenylphosphoniumhalogeniden.

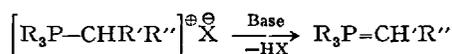


Halogenverbindungen mit positiviertem Halogen, z. B. α -Halogen-carbonylverbindungen, können mit tertiären Phosphinen normal (a), d. h. zu Carbonylphosphoniumsalzen, aber auch anomal (nach b), zu Enolphosphoniumsalzen im Sinne der Perkow-Reaktion, reagieren (72):



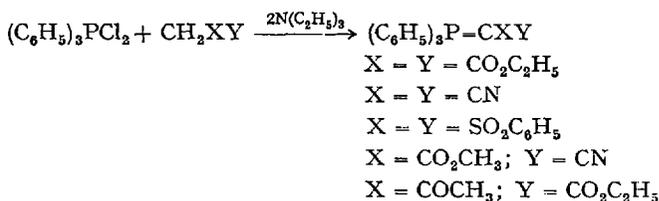
Bei der Hydrolyse der Carbonyl- und Enolphosphoniumsalze entstehen die halogenfreien Carbonylverbindungen und Triphenylphosphinoxid. Mit Hilfe tertiärer Phosphine kann also in halogenierten Carbonylverbindungen das Halogen selektiv gegen Wasserstoff ausgetauscht werden, ohne daß die Carbonylgruppe verändert wird.

b) Aus Phosphoniumsalzen mit einer zum Phosphoratom α -ständigen CH-Bindung erhält man mit Basen Phosphinalkylene



Die Stärke der zur Ylidbildung notwendigen Base B hängt von der Acidität des α -Wasserstoffs ab. Es ist darauf zu achten, daß es mit starken Basen, z. B. Alkyl-lithium, gelegentlich zum Ligandenaustausch am Phosphor kommen kann (163). Am anionischen Zentrum der Phosphinmethylene können außer H, Alkyl-, Aryl- und Acylgruppen auch Halogenatome, Alkoxy- und Aryloxy-Gruppen und die Trimethylsilylgruppe

gebunden sein. Läßt man auf diese Verbindungen starke Basen unter Olefinierungsbedingungen einwirken, so ist gelegentlich mit unerwarteten Reaktionsabläufen zu rechnen (163). Elektrophile Gruppen in β -Stellung zum P-Atom, wie COR, CO₂R und CN, stabilisieren die Phosphinmethylene so erheblich, daß letztere aus den entsprechenden Phosphoniumsalzen mit wäßrigen Alkalien erzeugt werden können. Noch stabiler und Olefinierungsreaktionen erst bei 200–300 °C zugänglich sind Phosphinmethylene mit zwei elektrophilen Gruppen in α -Stellung zum Phosphor. Man erhält sie leicht bei der Einwirkung von Triphenyldichlorphosphoran auf Verbindungen mit zweifach negativ substituierten Methylengruppen (84).



c) Die Wittig-Reaktion ist eine *Zweistufenreaktion*. Das im ersten Schritt gebildete Betain spaltet im zweiten Schritt im Sinne einer cis-Eliminierung Triphenylphosphinoxid ab und bildet das Olefin (innermolekulare Disproportionierung). Geschwindigkeitsbestimmend kann entweder der erste oder der zweite Reaktionsschritt sein. Die Geschwindigkeit des ersten Reaktionsschritts ist durch die Nucleophilie des anionischen Zentrums der Phosphinalkylene und die Elektrophilie der Carbonylgruppe bestimmt. Daher reagieren Phosphinalkylene, die elektrophile Gruppen am Methylenkohlenstoff enthalten, nur noch langsam oder überhaupt nicht mehr mit Carbonylverbindungen.

Umgekehrt fördern alle Faktoren, welche die Elektronendichte am Methylenkohlenstoff erhöhen, die Betainbildung (z. B. in $\text{R}_3\text{P}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}$ (p), R = OCH₃ bzw. NR₂).

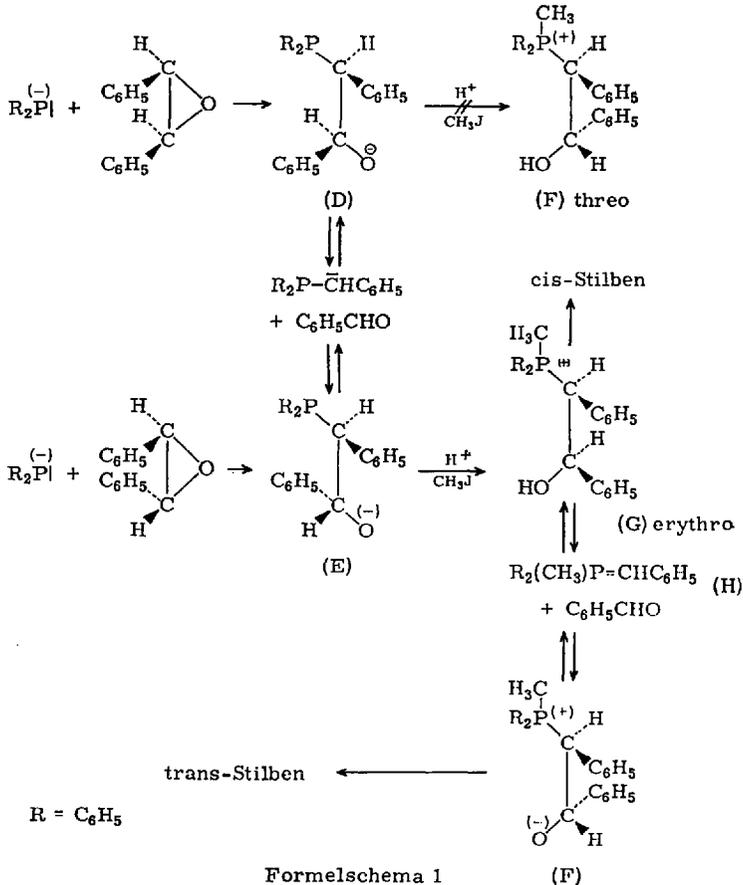
Die innermolekulare Disproportionierung verläuft über einen Vierling. Sie wird durch alle Faktoren verlangsamt, welche die Elektronendichte am positiven Zentrum erhöhen und damit die Übernahme des β -ständigen Sauerstoffatoms erschweren (201). Dies macht verständlich, weshalb Betaine mit elektrophilen Gruppen R¹–R³ nicht isoliert werden können; einerseits bilden sie sich nur langsam und andererseits zerfallen sie sehr rasch in Olefin und Phosphinoxid (201) (s. a. S. 8). Aus dieser Überlegung geht hervor, daß die an den Phosphinalkylene und an der Carbonylverbindung stehenden Liganden R¹–R⁵ so aufeinander abgestimmt sein müssen, daß Betainbildung und innermolekulare Disproportionierung mit ausreichender Geschwindigkeit ablaufen.

Die Umwandlung der Diastereomeren (A) und (B) ineinander wird erleichtert, wenn R^1 elektrophil ist und sich das Anion (C) durch Mesomerie stabilisieren kann. Es ist eine Erfahrungstatsache und auch theoretisch plausibel, daß sich trans-Olefine dann besonders leicht bilden, wenn die Liganden R^1 und R^2 elektrophil sind, d. h. wenn man mesomeriestabilisierte Alkylidenphosphorane mit stark elektrophilen Carbonyl-Verbindungen umsetzt. Nicht nur, daß die als Endprodukte gebildeten trans-Olefine energiereicher sind, auch ihre Vorstufen, die threo-Diastereomeren (B) bilden sich über die im Reaktionsschema angedeuteten Gleichgewichte in unpolaren Lösungsmitteln bevorzugt. Im Übergangszustand der als cis-Eliminierung bewiesenen innermolekularen Disproportionierung (75) (Phosphor und Sauerstoff in einer Ebene) ist in (B) die Entfernung zwischen den Liganden R^1 und R^2 am größten, in (A) am geringsten. Befunde von *Bestmann* und *Kratzer* (9), *Keitcham* und Mitarb. (98) sowie *House* und Mitarb. (91) stehen mit diesen Überlegungen in Übereinstimmung.

Erste *kinetische Untersuchungen*, welche diese Vorstellungen stützen, verdankt man *Hudson* und Mitarb. (52) sowie *Speziale* und *Bissing* (165). Sie studierten die Umsetzung des „stabilen“ Phosphinmethylen (C_6H_5)₃P=CH-CO₂CH₃ mit einer Reihe aromatischer Aldehyde. Hierbei ist der erste Schritt, der nucleophile Angriff des Phosphinmethylenderivates an der Carbonylgruppe, geschwindigkeitsbestimmend. Die Aktivierungsenergien sind niedrig und die Aktivierungsentropien groß und negativ. Dies spricht für einen hochorientierten Übergangszustand bei der Betainbildung.

Eine umfassende kinetische Analyse der Wittig-Reaktion hat kürzlich *S. Trippett* (177) bekanntgegeben. Er berücksichtigt hierbei die beiden Gleichgewichte, welche Phosphinmethylen und Carbonyl-Komponenten mit den Diastereomeren (A) und (B) verknüpfen, sowie deren Zerfall in cis- bzw. trans-Olefin und Phosphinoxid. Er unterscheidet hierbei Umsetzungen von „stabilen“ Phosphinmethylenen mit Carbonyl-Komponenten, die zu reaktionsfähigen, nicht isolierbaren Betainen führen (Anwendung des Stationaritätsprinzips) und Umsetzungen mit reaktionsfähigen Phosphinmethylenen, die mit Carbonylverbindungen stabile, isolierbare Betaine liefern. Seinen Versuchen, ausgehend von cis- bzw. trans-Stilbenoxid mit Diphenylphosphin-natrium über die diastereomeren β -Hydroxyphosphine (D) und (E) und anschließende Quartärisierung zu den gewünschten β -Hydroxyphosphoniumsalzen (F) und (G) zu gelangen, war kein Erfolg beschieden. Das aus dem cis-Stilbenoxid hervorgehende threo- β -Hydroxyphosphin (D) zerfällt schneller in Diphenylbenzylphosphin und Benzaldehyd, als es sich zum threo- β -Hydroxyphosphoniumsalz (F) quartärisieren läßt. Das aus trans-Stilbenoxid auf analogem Wege gebildete erythro- β -Hydroxyphosphin (E) läßt

sich dagegen zum erythro- β -Hydroxyphosphoniumsalz (G) quartärisieren. (G) ist seinerseits wieder mit dem Phosphinmethylen (H) und Benzaldehyd über ein Gleichgewicht verbunden, das auch zur Bildung der threo-Verbindung (F) führt. Ausgehend von trans-Stilbenoxid und Diphenylphosphin-natrium erhält man über die Zwischenstufen (E), (G), (H) und (F) cis- und trans-Stilben im Verhältnis 59:41; aus (H) und Benzaldehyd entstehen cis- und trans-Stilben im Verhältnis 33:66. Die diskutierten Zusammenhänge zeigt das Formelschema (1):



b) Stereospezifische Carbonylolefinierung mit Phosphinmethylenen

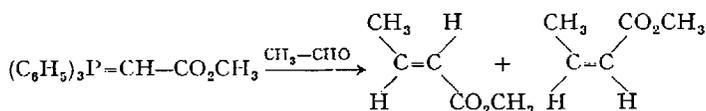
Eine leistungsfähige Synthese zur gezielten Darstellung cis- oder trans-konfigurierter Olefine ist auch heute noch für den präparativen Chemiker von hoher Bedeutung. *Shemiakin* und Mitarb. (4, 5, 6) haben im Laufe

der letzten zwei Jahre einige Angaben darüber gemacht, wie durch bestimmte Zusätze das cis-trans-Verhältnis der nach *Wittig* aufgebauten Olefine beeinflusst werden kann. Sie zeigten, daß in polaren Lösungsmitteln der cis-Anteil ansteigt. Zwei Faktoren werden hierfür verantwortlich gemacht:

a) Durch Solvataion des Phosphinmethylens und der Carbonylkomponente kann die vororientierende elektrostatische Wechselwirkung soweit vermindert werden, daß die normalerweise begünstigte Bildung des threo-Diastereomeren (Bildung von trans-Olefin) verringert wird.

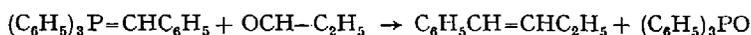
b) Die polaren Gruppen können durch Solvataion ihre Raumerfüllung so weitgehend verändern, daß sich entsprechend den Regeln der Konformationslehre das erythro-Diastereomere (Bildung von cis-Olefin) in größerem Umfange bilden kann.

Diese beiden Faktoren sollen nach Meinung der russischen Autoren nicht für sog. „stabile“ Phosphinmethylene gelten, (elektrophile Gruppen in α -Stellung zur Phosphylengruppe), die in den üblichen Lösungsmitteln wie Methylchlorid, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylformamid, mit Carbonylkomponenten, z. B. mit Acetaldehyd, praktisch ausschließlich das trans-Olefin bilden. Nach Ansicht der russischen Autoren soll durch die elektrostatische Abstoßung der elektrophilen Gruppe am Phosphorylen und O⁻ des Betains die Bildung des threo-Isomeren so begünstigt sein, daß praktisch ausschließlich das trans-Olefin entsteht. Diese Feststellung steht jedoch im Widerspruch zu der Beobachtung von *House* und Mitarb. (90), daß Triphenyl-carboxymethylphosphoran mit Acetaldehyd in *Methanol* als Lösungsmittel, bei einer Gesamtausbeute von 80–96 %, 38 % an cis- und 62 % an trans-Crotonsäuremethylester liefert.



Noch problematischer in der Deutung und ebenfalls nicht unwidersprochen ist die Beeinflussung der Stereochemie des Reaktionsverlaufes durch Lewis-Basen, z. B. Br⁻, J⁻ und Amine, die nach Angaben von *Shemiakin* und Mitarb. (4, 5) ebenfalls den cis-Anteil der Olefine erhöhen sollen. Sicher ist, daß durch die Zusätze die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeuten verringert werden. Ob allerdings die Wechselwirkungen zwischen zugesetzter Lewis-Base und Phosphinalkylen soweit gehen, daß Lithiumjodid die rote Farbe des Benzylidetriphenylphosphorans zum Verschwinden bringt (vgl. (90)) und sich das IR-Spektrum der Reaktionspartner charakteristisch ändert, muß noch bestätigt werden.

Bei der oben formulierten zum Crotonsäuremethylester führenden Olefinierung haben *House* und Mitarb. (90) gefunden, daß gelöste Lithiumsalze eine Steigerung des cis-Anteils von 3% auf 18–22% verursachen. Eine Abhängigkeit von der Natur des Anions (Br⁻, Cl⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻) konnte nicht beobachtet werden. Für die Umsetzung von Benzyliden-triphenylphosphoran mit Propionaldehyd zu β-Äthylstyrol,



die von *House* und Mitarb. (90) überprüft wurde, wurden von beiden Arbeitskreisen für den Anteil an cis-β-Äthylstyrol folgende Werte gefunden:

Tabelle 1. Einfluß von Lösungsmittel und LiBr auf den cis-Anteil bei der Umsetzung von Benzylidentriphenylphosphoran mit Propionaldehyd zu cis- bzw. trans-β-Äthylstyrol

Reaktionsmedium	Zusatz	cis-Anteil	
		1	2
Benzol	—	26	23
DMF	—	65	44–46
Benzol	LiBr Suspension L ₂	26	23–25
DMF	LiBr gelöst L ₂	41	46
Methanol bzw. Äthanol	—	47	50–52

¹ *Bergelson* (5).

² *House H. O.* (90).

Tab. 1 zeigt, daß die gefundenen Werte befriedigend übereinstimmen. Im Gegensatz zu den russischen Autoren, welche die Halogenanionen als Lewis-Basen für die Orientierungswirkung verantwortlich machen, nehmen *House* und Mitarb. (90) den Angriff des Li-Ions als Lewis-Säure und der Alkohole sowie der Benzoesäure (155) als Protonendonatoren in Übereinstimmung mit Vorstellungen von *Hudson* und Mitarb. (51) auf die Carbonylgruppe an. Hierdurch soll die Bctainbildung erleichtert werden. Nach Meinung der russischen Autoren sollen die Lewis-Basen (Halogenionen, Amine usw.) am Phosphor angreifen. Nach *Dreifahl* und Mitarb. (44) übt nur das Lösungsmittel einen entscheidenden Einfluß auf das cis-trans-Verhältnis einiger von ihnen dargestellter Olefine aus.

Bei der Knappheit des bis jetzt zur Verfügung stehenden Materials und mancherlei widersprüchlichen experimentellen Angaben in der Literatur kann in dieser Übersicht keine widerspruchslöse Deutung gegeben werden. Es steht nur soviel fest, daß die Wechselwirkungen zwischen den Reaktionspartnern der Wittig-Olefinierung, dem Reaktionsmedium

und den oben genannten Zusätzen kompliziert sind und noch intensiver untersucht werden müssen. Selbst wenn die bis jetzt in der Literatur vorliegenden Daten und theoretischen Vorstellungen in dem einen oder anderen Punkt noch korrigiert werden müßten, es bleibt das Verdienst von *Shemiakin*, *Bergelson* und Mitarb. (5), einen Weg in Neuland gewiesen zu haben. In zahlreichen Synthesen von Naturstoffen mit cis-Doppelbindungen haben sie bei der Umsetzung aliphatischer Aldehyde mit Alkyliidenphosphoranen die Leistungsfähigkeit ihres Arbeitsverfahrens bewiesen (4, 5). Daß hierbei auch dem relativen Mengenverhältnis der Reaktionspartner eine maßgebende Rolle zukommt, geht aus Tab. 2 hervor (5).

Tabelle 2. *Einfluß überschüssiger Reaktionspartner auf die Umsetzung von Benzaldehyd mit Propylen-triphenyl-phosphoran zu cis- bzw. trans-β-Äthylstyrol in Benzol, bei 20°C in Gegenwart von LiJ*

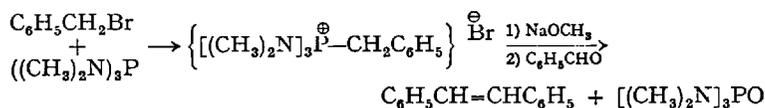
Aldehyd/Phosphylen	Olefin Ausb. %	cis-Anteil %
1:1	33	34
1:2	55 ¹	65
2:1	28 ²	61

¹ Bezogen auf Aldehyd.

² Bezogen auf Phosphylen.

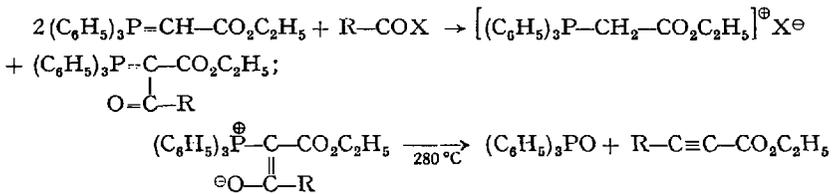
c) Varianten der Wittig-Olefinierung

Von den vier am Phosphor gebundenen organischen Resten der üblicherweise bei der Wittig-Olefinierung verwendeten Phosphinmethylene können 2 oder 3 Liganden durch die Dialkylaminogruppe ausgetauscht werden, ohne daß die Olefinierungsfähigkeit beeinträchtigt wird. Bis-dimethylamino-phosphinmethylene (92) und Tris-dimethylamino-phosphinmethylene (45, 134) sind wirksamere Olefinierungsreagentien als Tris-morpholino- und Trispiperidino-phosphinmethylene (201). Die Olefinierung gelingt ohne Isolierung der entsprechenden Phosphoniumsalze als Eintopfreaktion (134).

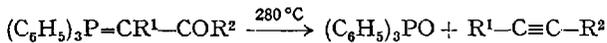


Phosphorsäure-tris-dimethylamid ist im Gegensatz zum Triphenylphosphinoxid gut wasserlöslich und kann daher bequem abgetrennt werden.

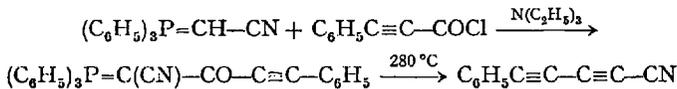
Ein zweiter Weg bedient sich des Prinzips der innermolekularen Disproportionierung der Betaine enolisierter β -Ketophosphoniumsalze (114, 58):



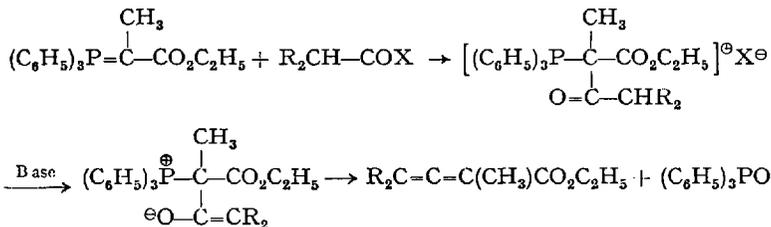
β -Ketophosphinalkylene zerfallen ganz allgemein bei 280°C in Phosphinoxyd und Acetylen-Derivate unter der Voraussetzung, daß weder am α - noch am β -Kohlenstoffatom Wasserstoff gebunden ist und daß die gebildete Acetylen-Verbindung durch Mesomerie stabilisiert wird, z. B. durch einen aromatischen Kern, eine Ester- oder Nitrilgruppe. Die Ausbeuten liegen bei 90 %, wenn $\text{R}^1 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ und $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ist.



Auch unsymmetrisch substituierte Diacetylene können dargestellt werden.



Bei der Pyrolyse entstehen jedoch dann keine Acetylen-Derivate, wenn R^1 und R^2 Alkylgruppen sind. Die Absorptionsspektren lassen deutlich die Allengruppierung erkennen. In einer gezielten Reaktion erhielten *Bestmann* und *Hartung* (10) Allenester, wenn sie Triphenylphosphin- α -carboxyäthyl-äthyliden mit Säurechloriden umsetzten und pyrolysierten.

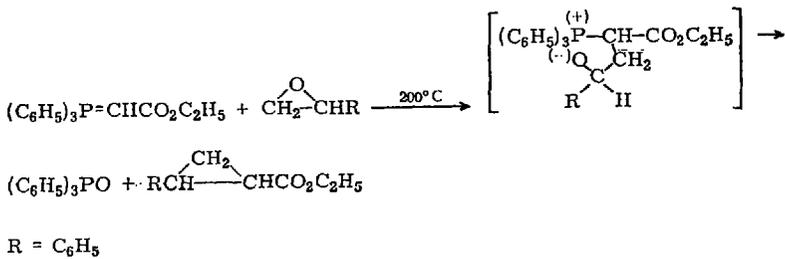


Weitere Acetylen- und Allensynthesen mit Hilfe von Phosphinmethylenen können der Zusammenfassung von *Bestmann* entnommen werden (8, 11).

Die Synthese von Cyclopropan-Derivaten

Die bei der Wittig-Reaktion als Zwischenprodukte entstehenden β -Hydroxy-phosphoniumsalze zerfallen aus ihrer Betainform im Sinne einer innermolekularen Disproportionierung in Olefin und Phosphinoxid. Einen gleichartigen Reaktionsverlauf vorausgesetzt, sollten aus γ -Hydroxy-phosphoniumsalzen Cyclopropan-Derivate gebildet werden.

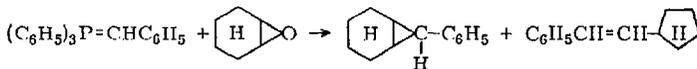
Denney und Boskin (40, 41) setzten Epoxyde mit Triphenylphosphin-carboxyäthylmethylen unter drastischen Bedingungen um und erhielten Cyclopropan-Derivate in mäßigen Ausbeuten.



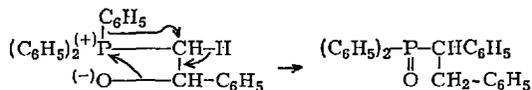
Aus Cyclohexenoxid entsteht Norcarancarbonsäure-äthylester (56 %), aus L-Styroloxid L-1-Phenyl-cyclopropan-2-carbonsäure-äthylester.

Bei der Umsetzung von Triphenylphosphin-benzyliden mit Cyclohexenoxid entstehen das erwartete Cyclopropan-Derivat und β -Cyclo-pentylstyrol im Verhältnis 2:1 (205).

Die innermolekulare Disproportionierung des γ -Hydroxyphosphoniumsalzes ist hier zum Teil von einer Gerüstumlagerung begleitet.

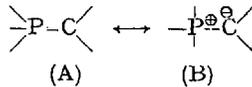


Gerüstumlagerung und innermolekulare Disproportionierung können bei geeignet substituierten β -Hydroxy-phosphoniumsalzen in Konkurrenz treten. Das aus Triphenylphosphinmethylen und Benzaldehyd entstehende Betain liefert nur 10 % Styrol, aber 40 % 1,2-Diphenyl-äthyl-diphenylphosphinoxid (179).



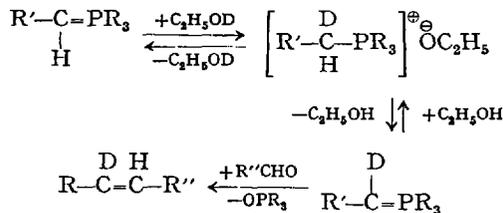
e) Weitere Reaktionen mit Phosphinalkylenen

Dieses Kapitel beschreibt unter Ausschluß der Carbonylolefinierung eine Reihe Reaktionen der Phosphinalkylene (A), die auf deren zwitterionischen Charakter als Phosphoniumcarbeniate (B) zurückgeführt werden können und allgemeine Bedeutung für die präparative organische Chemie haben. Hierüber haben in jüngerer Zeit *Trippett (176)* und *Bestmann (7, 8, 11)* zusammenfassend berichtet.

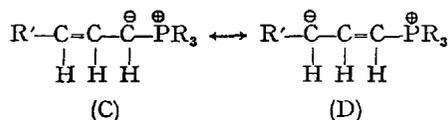


Gezielte Einführung von Deuterium und Tritium in organische Verbindungen über Phosphinalkylene

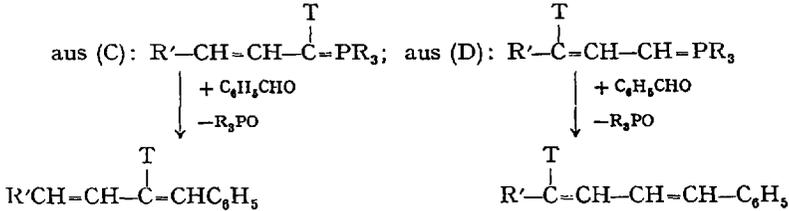
Bekanntlich können Phosphinalkylene aus Phosphoniumsalzen durch Einwirkung von Basen geeigneter Stärke gewonnen werden. Umgekehrt bilden sich aus Phosphinalkylenen mit Säuren die Phosphoniumsalze zurück. Im Sinne *Brönsteds* sind die Phosphoniumsalze also Säuren, die Phosphinalkylene die entsprechenden Basen. Diesem Verhalten verdanken die Phosphoniumsalze ihre Fähigkeit, α -ständigen Wasserstoff in schwerem Wasser extrem schnell gegen Deuterium auszutauschen (43, 47). Auf dieser Eigenschaft bauen *Bestmann* und Mitarb. (20) ein Verfahren auf, um Olefine darzustellen, die an der Doppelbindung unsymmetrisch deuteriert oder tritiummarkiert sind:



Mit Hilfe der Tritiummarkierung konnten die gleichen Autoren zeigen, daß Phosphinalkylene mit β - γ -ständiger Doppelbindung in zwei mesomeren Formen (C) und (D) vorliegen:



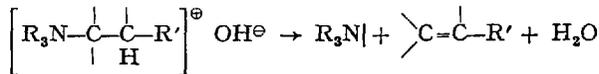
Phosphinalkylen ($R' = C_6H_5$), behandelt mit tritium-markiertem Äthanol und anschließend umgesetzt mit Benzaldehyd nach *Wittig*, liefert 1,4-Diphenylbutadien, welches teils in 1-, teils in 2-Stellung tritiummarkiert ist:



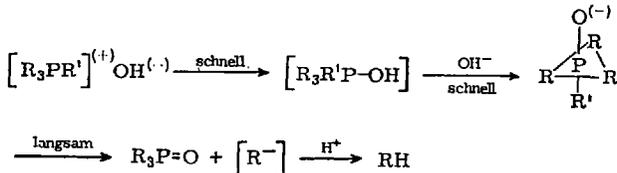
Der Abbau mit OsO_4-KJO_4 ergab sowohl T-markierten Benzaldehyd als auch T-markiertes Glyoxal. Auch Chlorameisensäureester reagiert mit β,γ -ungesättigten Phosphilylenen aus der mesomeren Form (D) (17).

„Phosphinioxidspaltung“ und Hofmannscher Abbau (103) quartärer Phosphoniumsalze

Bekanntlich zerfallen quartäre Ammoniumhydroxide mit β -ständigem Wasserstoff – wenigstens an einem Liganden – im Sinne des Hofmannschen Abbaus in tertiäre Amine und Olefine:



Quartäre Phosphoniumsalze zeigen auch hier eine Besonderheit. Sie spalten in Phosphinoxid und eine RH-Verbindung auf. Diese Phosphinoxidspaltung gehorcht der dritten Ordnung; sie ist erster Ordnung bezogen auf das Phosphoniumsalz und zweiter Ordnung bezogen auf die OH^- -Konzentration. Nachstehende Reaktionsfolge wird diesen Befunden gerecht (121, 49, 66, 85, 70, 204):

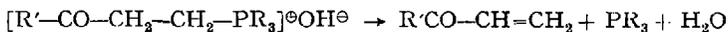


Hierbei wird immer der Ligand, der am elektronenaffinsten ist, als Anion abgespalten. Für den Reaktionsablauf ist der Aufbau der energiearmen P=O-Bindung bestimmend. Im Übergangszustand betätigt der

L. Horner

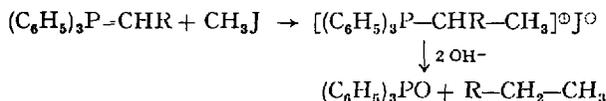
Phosphor fünf Bindungen und reagiert über einen trigonalen bipyramidalen Zustand unter Inversion ab (108, 75).

Steht jedoch ein elektrophiler Substituent am β -Kohlenstoff zum positiv geladenen Phosphor, so zerfällt das Phosphoniumhydroxid im Sinne des Hofmannschen Abbaus:

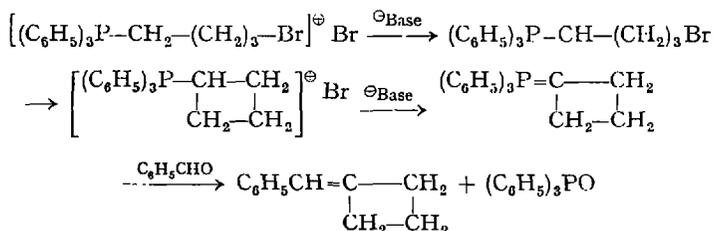


Verknüpfung von Alkyl- und Acetylgruppen mit Kohlenstoff über Phosphinalkylene

Bereits Wittig und Rieber haben beobachtet, daß Phosphinmethylen als potentielle Carbanionen mit Methyljodid reagieren (203):



Bei der Phosphinoxidspaltung wird der alkylierte Ligand als $\text{R-CH}_2\text{-CH}_3$ dann bevorzugt abgespalten, wenn er elektronenaffiner als die drei anderen Liganden am Phosphor ist. P-ständige Liganden können also unter diesen Voraussetzungen am α -C-Atom alkyliert werden. Durch innermolekulare C-Alkylierung erhält man Phosphincycloalkylen, deren Bildung durch anschließende Wittig-Olefinierung bewiesen werden kann (129):

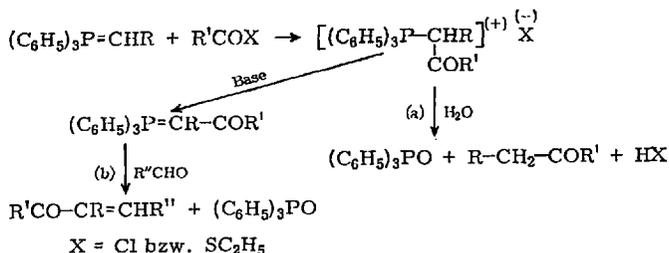


Weitere Beispiele verdankt man H. Bestmann und Mitarb. (14, 8a).

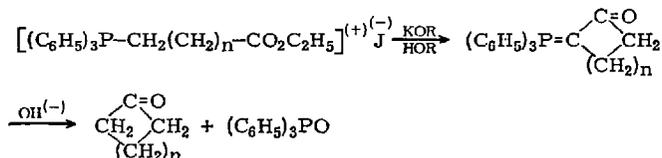
Bestmann und Mitarb. (15) haben die entsprechenden Umsetzungen mit Säurechloriden und den präparativ günstigeren Thioestern und N-Acylimidazolen (19, 166) durchgeführt. Die Phosphinacyl-alkylene liefern

- a) bei der Hydrolyse Ketone (149) und
- b) durch Umsetzung mit Aldehyden nach Wittig α -verzweigte, α,β -unge-sättigte Ketone.

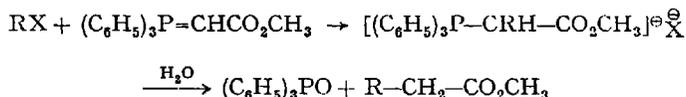
Mit Chlorameisensäureäthylester entstehen Ester: nach (a), $R' = OC_2H_5$, Alkylcarbonsäureäthylester, nach (b) α -verzweigte, α, β -unge-sättigte Carbonsäureester (149, 16).



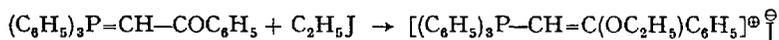
Alkylhalogenide (oder Alkohole nach der Methode von *Pommer* (137)) können also über die leicht zugänglichen Triphenyl-alkylphosphoniumsalze und über die entsprechenden Phosphinalkylene mit Acylresten zu Ketonen vereinigt werden. Auch cyclische Ketone können nach diesem Prinzip durch intramolekulare Kondensation aufgebaut werden:



Als Konkurrenzreaktion zur innermolekularen Kondensation werden auch zwischenmolekulare Umsetzungen beobachtet (62a). Carbonsäureester entstehen auch aus Triphenylphosphincarbomethoxymethylen durch Alkylierung und anschließende Phosphinoxidspaltung (16):



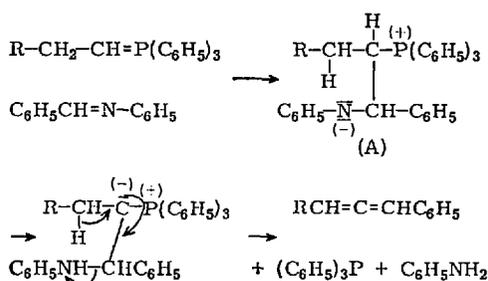
Mesomeriestabilisierte Phosphorane, z.B. β -Keto-phosphinalkylene werden im Gegensatz zu den entsprechenden Estern O-alkyliert (149):



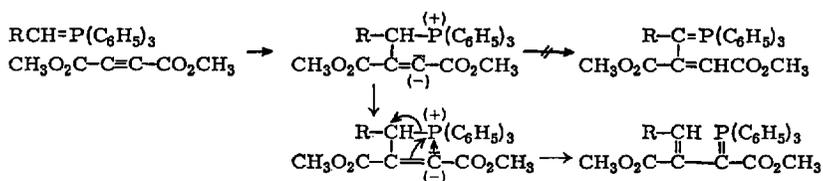
Mit α -Bromketonen liefert Triphenylphosphin-carboxymethylmethylen das in α -Stellung substituierte Phosphinalkylene, das bei der Einwirkung

Cyclopropanderivate entstehen auch in einer Ausweichreaktion bei der Umsetzung von Phosphinalkylenen mit sterisch behinderten α,β -ungesättigten Ketonen (53) (z. B. $R-CO-CH=CHC_6H_5 + (C_6H_5)_3P=CH_2$; $R = 2,4,6-(CH_3)_3C_6H_2$) oder aus Triphenylphosphinbutylen mit 9-n-Butyliden-fluoren (120).

Phosphinalkylene ergeben mit Schiffischen Basen Olefine und Phosphinimine (13). Befindet sich jedoch in den Phosphinalkylenen in β -Stellung eine CH_2 -Gruppe, so bildet sich erwartungsgemäß das Betain (A), welches aber unerwartet bei 120–130°C in ein Allen, Triphenylphosphin und Anilin zerfällt:



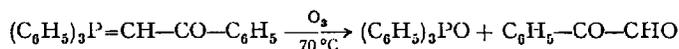
An weiteren Modellverbindungen wurde dieser Verlauf ebenfalls gefunden (12). Es überrascht nicht, daß Phosphinalkylene auch mit Acetylen-dicarbonsäureestern spontan reagieren (22, 27). Auch hier wird das Reaktionsergebnis plausibel, wenn man annimmt, daß die Umsetzung im Sinne der nachstehenden Reaktionsfolge über einen Vierring abläuft:



Als Strukturbeweis für das Reaktionsprodukt wird das Kernresonanzspektrum ($R = CH_3$), die Hydrolyse zu Benzylidenbernsteinsäure und die oxydative Spaltung zu Benzaldehyd angeben ($R = C_6H_5$).

Formal schieben sich also die beiden C-Atome des Acetylderivates in die P-C-Bindung ein. Weitere Umsetzungen mit dieser interessanten Verbindung sind bisher noch nicht beschrieben worden.

Olefin gebildet wird. Phosphinalkylene mit stark elektrophilen Gruppen am C-Atom sind nicht mehr autoxydabel. Sie können jedoch mit Per-säuren oxydiert werden (42). Nach *Ramirez (150)* werden die stabilen β -Keto-alkylphosphylene mit Ozon in Phosphinoxide und Dicarbonylverbindungen aufgespalten:



Einige praktische Anwendungen seien genannt:

Das nach *Pommer und Sarnecki (138)* aus Vitamin A leicht zugängliche Phosphoniumsalz ergibt ein Phosphylen, das autoxydiert β -Carotin in einer Rohausbeute von 35 % ergibt (23). Aus Bis-phosphinalkylene entstehen unter Ringschluß Cycloolefine (21).

Diesen Ringschlußreaktionen liegt eine innermolekulare Wittig-Olefinierung eines Ylens mit einer durch Autoxydation gebildeten Carbonylgruppe zugrunde. Wittig-Cyclisierungen wurden von *Griffin* und Mitarb. (62) beschrieben.

Umsetzung von Phosphinalkylene mit Diazocarbonylverbindungen (116), Diazoniumsalzen (115, 151) und Aziden (71)

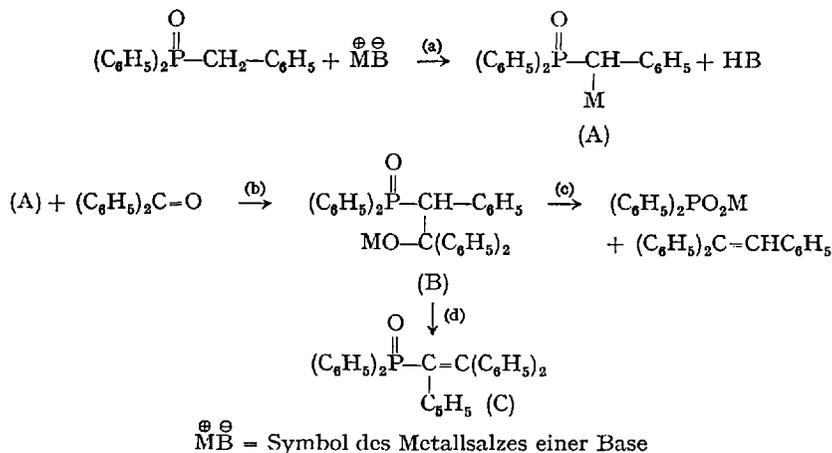
Die Umsetzungen mit Vertretern dieser Verbindungsklassen sind mechanistisch interessant, haben aber präparativ keine Bedeutung erlangt. Einen Überblick vermittelte *A. Maercker (110b, S. 303 und 304)*.

f) Die PO-aktivierte Olefinierung

Fünf Jahre nach der Wiederentdeckung des erstmalig von *Staudinger* und *J. Meyer* beobachteten Olefinierungsprinzips durch *G. Wittig* wurde die PO-aktivierte Olefinierung entdeckt, woraufhin die in die gleiche Richtung zielenden Untersuchungen von *G. Wittig* abgebrochen wurden. Auch diese Entdeckung war nicht frei von Zufall.

Es sollte zunächst geprüft werden, ob die PO-Gruppe eine ähnlich acidifizierende Wirkung auf die α -ständigen CH-Gruppen entfaltet, wie dies von der CO-Gruppe bekannt war. Die Erwartung wurde bestätigt². Z. B. ist Diphenyl-benzyl-phosphinoxid Zerewitinoff-aktiv und die Phosphinoxide lassen sich zu (A) metallieren. In der Absicht, ungesättigte Phosphinoxide vom Typ (C) darzustellen, wurden α -metallierte Phosphinoxide mit Carbonylverbindungen umgesetzt.

² Zur Entdeckung der PO-aktivierten Olefinierung vgl. (87).



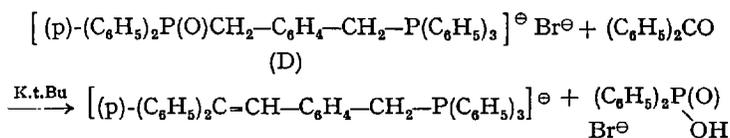
Überraschenderweise spaltet jedoch die unter bestimmten Bedingungen isolierbare β -Hydroxy-PO-Verbindung als Anion im Sinne von (d) kein Wasser ab und bildet nicht das erwartete α,β -ungesättigte Phosphinoxid (C); das Zwischenprodukt (B) zerfällt vielmehr im Sinne einer innermolekularen Disproportionierung nach (c) in Triphenyläthylen und Diphenylphosphinsäure (88). Dieser Reaktionsverlauf war damals nicht vorauszusehen. Der P-C-Bindung in Phosphinoxiden wurde bis dahin eine ungewöhnliche Festigkeit zugeschrieben, die z.B. in der großen Alkalistabilität der Phosphinoxide, verglichen mit Phosphoniumsalzen (89, 70), zum Ausdruck kommt. Die leichte Sprengung der P-C-Bindung in den β -Hydroxy-PO-Verbindungen und abgeschwächt auch in den γ -Hydroxy-PO-Verbindungen (87) war daher unerwartet und überraschend. Auch Phosphin- und Phosphonsäureester mit α -ständiger CH-Gruppe sind geeignete Olefinierungsreagentien. Hieraus geht hervor, daß die PO-Gruppe für den Reaktionsverlauf wesentlich ist. Die PO-Gruppe acidifiziert α -ständigen Wasserstoff und bewirkt durch Bildung des energiereichen Anions der PO-Säure die innermolekulare Disproportionierung. Als wesentliche Unterscheidungsmerkmale gegenüber der Olefinierung nach Wittig seien genannt:

1. Die Phosphylyene sind metallfrei, die PO-Verbindungen müssen zur Olefinierung metalliert werden. Die Natur des eingeführten Metallions hat auf Ausbeute und Geschwindigkeit der Umsetzung einen bemerkenswerten Einfluß (26). (Über die Beschleunigung der innermolekularen Disproportionierung eines β -Hydroxyphosphoniumsalzes wurde kürzlich berichtet (158).)

2. In den Geschwindigkeitskonstanten des Deuteriumaustausches $k[\text{Std}^{-1} \text{Mol}^{-1} \text{I}]$ besteht ein Unterschied von 6 Größenordnungen (47).

(Triphenyl-benzyl-phosphoniumsalz 10⁸; Diphenyl-benzyl-phosphinoxid 102; Phenyl-benzylphosphinsäureäthylester 110; Benzylphosphonsäurediäthylester 95.)

3. Die α -metallierten PO-Verbindungen sind, wie Konkurrenzversuche gezeigt haben (87), nucleophiler als die entsprechenden Phosphylenc. So reagiert p-Xylylen- ω -(diphenylphosphinoxid)- ω' -(triphenylphosphoniumbromid) (D) mit überschüssigem Kalium-tert.-butylat (K.t.Bu) praktisch ausschließlich auf der Phosphinoxid-Seite ab.



Zu einem entsprechenden Ergebnis führten Versuche mit einem äquimolaren Gemisch aus Triphenyl-benzyl-phosphoniumbromid und Diphenyl-benzyl-phosphinoxid (87).

Auf analoge, vergleichende Versuche zwischen Phosphylenen und Phosphonaten sei hingewiesen (96).

4. Phosphylene mit elektrophilen Gruppen am Ylen-Kohlenstoff reagieren, bedingt durch die hohe Mesomeriestabilisierung, nicht mehr oder nur langsam mit Carbonylverbindungen. Die entsprechenden PO-Verbindungen olefinieren dagegen gut. Phosphylene mit gesättigten aliphatischen Ketten sind dagegen ungleich bessere Olefinierungsreagentien als die entsprechend substituierten PO-Verbindungen. Die Wittig-Olefinierung und die PO-aktivierte Olefinierung ergänzen sich daher präparativ recht gut.

5. Es ist präparativ bedeutsam, daß die bei der PO-aktivierten Olefinierung entstehenden PO-Säuren leichter vom Olefin abgetrennt werden können als das bei der Wittig-Olefinierung gebildete Triphenylphosphinoxid.

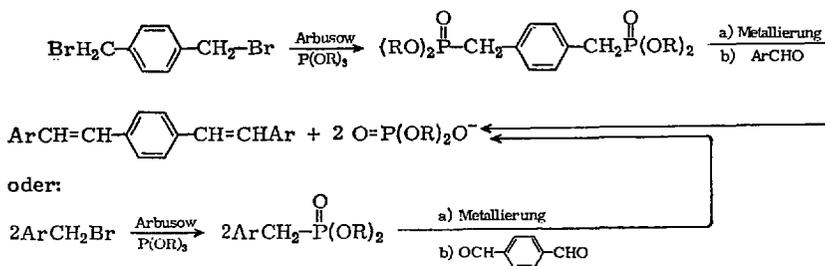
6. Bei der Wittig-Olefinierung kann durch Wahl des Lösungsmittels und Zusatz bestimmter Verbindungen das cis-trans-Verhältnis des gebildeten Olefins beeinflusst werden. Bei der PO-aktivierten Olefinierung entstehen praktisch ausschließlich die energieärmeren trans-Olefine. Die bei der Wittig-Olefinierung wirksamen, das cis-trans-Verhältnis bestimmenden Faktoren sind bei der PO-aktivierten Olefinierung wirkungslos (4, 5). Ein geringer Anteil cis-Olefin wird lediglich dann gebildet, wenn man die PO-Verbindungen mit Lithium metalliert. Bei Einführung von Na, K, Cs, Ba usw. entstehen nur trans-konfigurierte Olefine (83).

Präparative Bedeutung der PO-aktivierten Olefinierung

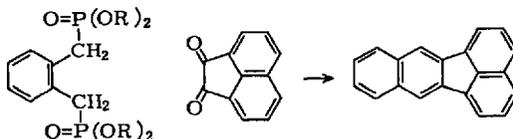
Mit metallierten Mono- und Bis-Phosphon- und -Phosphinsäureestern sowie mit Phosphinoxiden können Mono- und Bis-Olefinierungen von Carbonylverbindungen durchgeführt werden. Alkylphosphonsäureester werden durch das Metallierungsmittel gespalten. Sie sind im Gegensatz zu den Alkylphosphinoxiden als Olefinierungsreagentien ungeeignet. Die genannten Umsetzungen sowie der Einfluß verschiedener Faktoren wie Metallierungsmittel, Temperatur und Lösungsmittel wurden studiert und in acht Tabellen niedergelegt (86).

Die PO-aktivierte Olefinierung wurde zur Darstellung von Olefinen, speziell von optischen Aufhellern auf Stilbenbasis, und für die Synthese von Polyenen patentiert (48, 136). H. Machleidt und Mitarb. haben gezeigt (111–113), daß Fluorketone mit Hilfe der PO-aktivierten Olefinierung in besonders guten Ausbeuten in Olefine überführt werden können. Diese sind wichtige Zwischenprodukte bei der Synthese fluorhaltiger, Vitamin A-analoger Polyene.

Der Anwendungsbereich der PO-aktivierten Olefinierung sei an einigen charakteristischen Beispielen dargelegt:

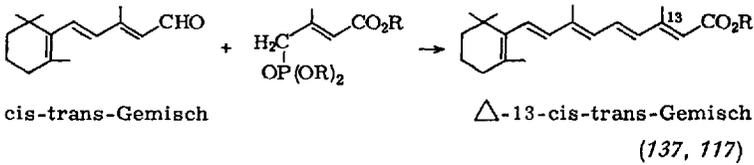


Nach dem gleichen Prinzip erhält man aus o-Xylylen-bis-phosphonsäuredialkylester und Acenaphthenchinon Benzo(k)-fluoranthen (186)

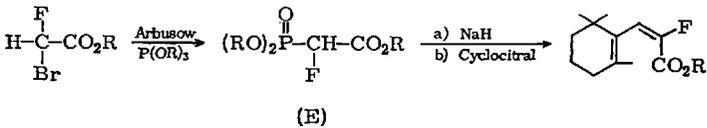
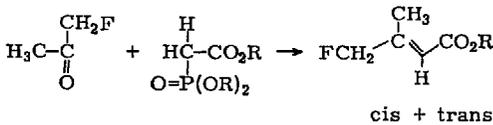


Über Darstellung und Umsetzungen mit Aceton-1,3-bis-phosphonat berichten H. Normant und G. Sturtz (132).

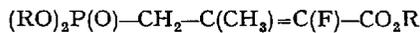
Auch zum Aufbau von Polyenen ist die PO-aktivierte Olefinierung geeignet:



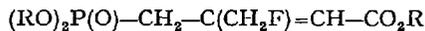
Der Einbau von Fluor in α -Stellung zur Carbonyl- oder Phosphonat-gruppierung beeinflusst in interessanter Weise sowohl die Kinetik der PO-aktivierten Olefinierung als auch die Konfiguration der gebildeten Olefine (111)



Mit Hilfe des Carbäthoxyfluormethyl-phosphonsäureesters (E) und des 4-Diäthylphosphono-2-fluor-3-methyl-crotonsäureäthylesters



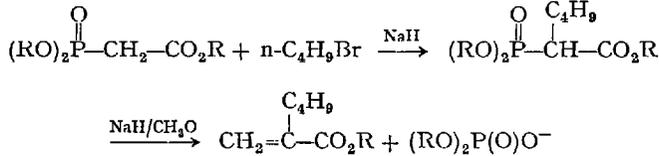
wurden 10-Fluor- bzw. 14-Fluor-Vitamin-A-acetat dargestellt (112). Mit 4-Diäthylphosphono-3-fluormethyl-crotonsäureäthylester



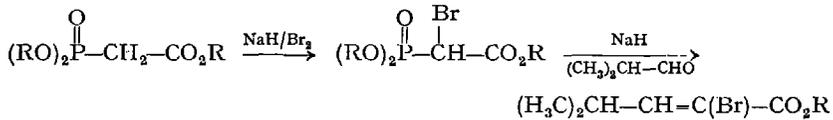
gelingt auch die Synthese von Vitamin-A-Derivaten mit Fluor in den Methylgruppen (113). Die dargestellten Polene sind jedoch konfigura-tiv noch uneinheitlich.

Drei Jahre nach Bekanntgabe der grundlegenden Konzeption der PO-aktivierten Olefinierung (88) erschien eine Arbeit von *Wadsworth* und *Emmons* (182, 175), in der diese eine Reihe nützlicher Variationen dieses Olefinierungsprinzips mitteilen. Zur Olefinierung mit Phosphona-ten empfehlen sie Natriumhydrid als Metallierungsmittel in Glykoldi-methyläther, der die zu olefinierende Carbonylkomponente und Phos-phonat bereits enthält. Durch Kombination der bereits von *Arbusow* (2)

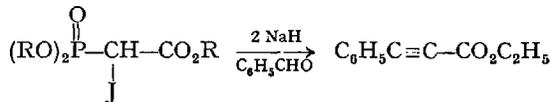
beschriebenen α -Alkylierung mit anschließender Olefinierung gelingt der Aufbau von Olefinen, die an der Doppelbindung mehrfach substituiert sind.



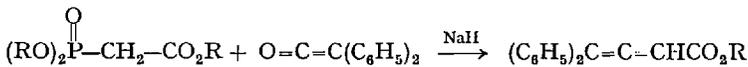
Die Halogenierung eines metallierten Phosphonats, das dann in situ mit Aldehyden oder Ketonen unter Olefinierungsbedingungen umgesetzt wird, führt zu substituierten Vinylhalogeniden:



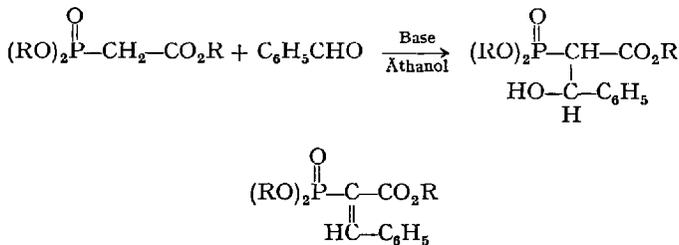
Mit den analog dargestellten α -Jod-phosphonaten entstehen unter den gleichen Reaktionsbedingungen durch Eliminierung von Jodwasserstoffsäure in einer Eintopfreaktion Acetylen-Derivate:



Allene entstehen aus Phosphonaten mit Ketenen:

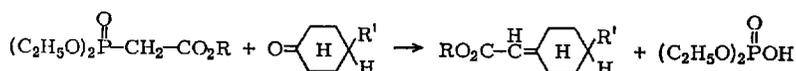


Bei den doppelt aktivierten Phosphonaten, mit denen die amerikanischen Autoren praktisch ausschließlich gearbeitet haben, bilden sich in einem protonenhaltigen Lösungsmittel keine Olefine, sondern α,β -ungesättigte Phosphonate (135):



Über die Synthese heterocyclischer Alkene berichtet *Knott (103a)*: Metallierte 2-Benzthiazolyl- und 2-Chinolyl-methyl-phosphonate reagieren mit Aldehyden und Ketonen zu 2-Benzthiazolyl- oder 2-Chinolyl-alkenen, die zur Darstellung von Cyaninen geeignet sind.

Eine asymmetrische Induktion wurde bei der Umsetzung von Carboxy-(-)-menthyl-methyl-diäthylphosphonat mit 4-Methyl-(bzw. 4-tert.-Butyl)cyclohexanon beobachtet. Es entsteht das optisch aktive Cyclohexylidencarbonsäure-Derivat (173).

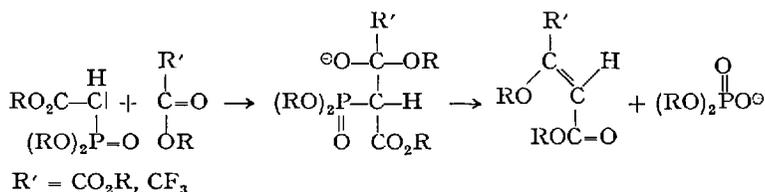


R = (-)-menthyl

R' = -CH₃ bzw. -C(CH₃)₃

Orientierende Versuche haben ergeben, daß auch Verbindungen, die an Stelle der PO-Gruppe die P=S- oder P=N-R-Funktion als aktivierendes Prinzip enthalten, ebenfalls, wenn auch deutlich schlechter, Gruppen im Sinne der Olefinierungsreaktion übertragen können (81, 126).

In jüngster Zeit haben *H. Machleidt* und *W. Grell* gezeigt, daß die Carbonylgruppen von Estern nur dann olefinierbar sind, wenn diese durch Gruppen mit einem starken -I-Effekt aktiviert sind (60).



Der sterische Verlauf der PO-aktivierten Olefinierung

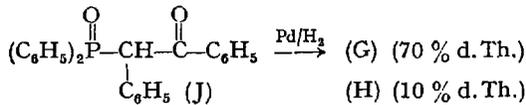
Die PO-aktivierte Olefinierung liefert im Gegensatz zur Wittig-Olefinierung ganz überwiegend trans-Olefine (82). Cis-Olefine entstehen nur in Spuren. Die für den sterischen Ablauf dieser Reaktion bestimmenden Faktoren sollen an Hand des Reaktionsmechanismus (s. S. 30) erläutert werden. Wir unterscheiden drei Reaktionsstufen:

- a) Metallierung der PO-Verbindung in α-Stellung
- b) Umsetzung der metallierten PO-Verbindung mit Carbonylkomponenten zu β-Hydroxy-PO-Verbindungen (B) (M = H)
- c) Innermolekulare Disproportionierung von (B) als Anion unter Bildung von Olefin und PO-Säureanion.

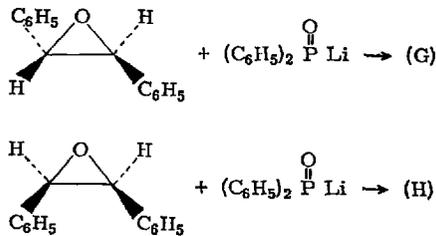
Für das Verständnis dieses unerwarteten Reaktionsverlaufes ist wichtig, daß bei der Einwirkung von Lithiumhydrid oder Phenyllithium auf die beiden Isomeren (G) und (H) neben der Diphenylphosphinsäure und Olefin immer Diphenylbenzyl-phosphinoxid (ca. 4%) entsteht. Daraus geht hervor, daß die Anionen der beiden isomeren β -Hydroxy-PO-Verbindungen mit dem metallierten Phosphinoxid und Benzaldehyd in einem reversiblen Gleichgewicht stehen. Da die Bildung der threo-Form energetisch begünstigt ist, entsteht mit Kalium-tert.-butylat nur trans-Stilben.



Die beiden stereoisomeren β -Hydroxy-PO-Verbindungen (G) und (H) sind auch durch katalytische Hydrierung von Diphenyl-desyl-phosphinoxid (J) zugänglich:



Ein dritter Weg bedient sich der stereospezifischen cis-Addition von Diphenylphosphinoxid-lithium an trans- bzw. cis-Stilbenoxid (83). Aus trans-Stilbenoxid entsteht das threo-Isomere (20%), aus cis-Stilbenoxid das erythro-Isomere. In beiden Fällen können als Ergebnis des oben formulierten reversiblen Zerfalls ca. 4% Diphenyl-benzylphosphinoxid und Benzaldehyd isoliert werden.



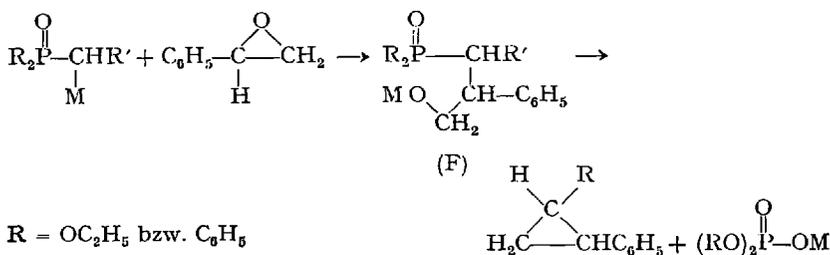
Die Bemühungen anderer Arbeitskreise, durch Zusatz von Lewis-Komponenten das cis-trans-Verhältnis der Olefine in einer ähnlichen Weise zu beeinflussen, wie dies bei der Wittig-Reaktion möglich ist, blieben erfolglos (4, 5, 180). Die bevorzugte bzw. ausschließliche Bildung des energetisch begünstigten threo-Stereoisomeren kann offenbar durch Zusatz von Lewis-Komponenten nicht verhindert werden. Zu diesem Ergebnis kommen auch *Wadsworth* und Mitarb. (180), die bei der Ole-

finierung mit Phosphonaten neben Spuren des cis-Olefins nur trans-Olefin erhielten. Diesen Unterschied werten die amerikanischen Autoren als möglichen Hinweis dafür, daß die PO-aktivierte Olefinierung nach einem anderen Reaktionsmechanismus als die Wittig-Olefinierung abläuft.

g) Cyclopropan-Derivate aus metallierten PO-Verbindungen

Denney und Boskin haben 1959 gezeigt, daß Triarylphosphorane mit Epoxyden Cyclopropanderivate liefern (40).

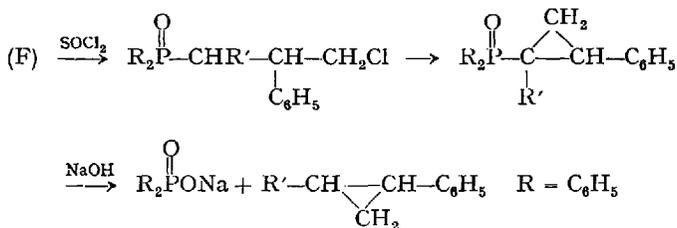
Auch metallierte Phosphonate (182) und metallierte Phosphinoxide (87) bilden mit Epoxiden Cyclopropanderivate.



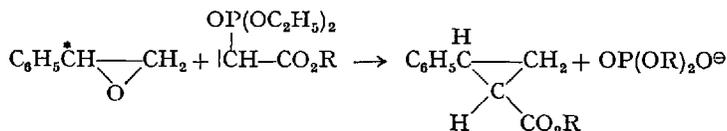
Die Ausbeuten liegen zwischen 20 % und 60 %.

Mit M = Lithium und R = C₆H₅ können die γ-Hydroxy-phosphinoxide F (M = H) in Ausbeuten zwischen 60 und 90 % isoliert werden. Erhitzt man diese in Anwesenheit von Kalium-tert.-butylat, so bilden sich im Sinne einer innermolekularen Disproportionierung Cyclopropanderivate und Diphenylphosphinsäure (87).

Cyclopropanderivate können auch durch Behandeln von γ-Chlorphosphinoxiden mit Kalium-tert.-butylat (Metallierung gefolgt von innerer Alkylierung zu Cyclopropylphosphinoxiden) und anschließende Spaltung mit Natriumhydroxid erhalten werden (87). Die γ-Chlorphosphinoxide werden durch Umsetzung von (F) mit Thionylchlorid dargestellt (87).

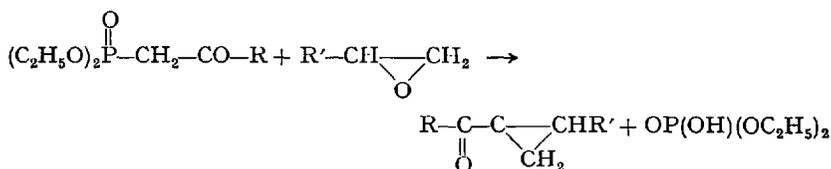


Mit Hilfe dieser Reaktion wurde aus optisch aktivem Styroloxid und Carboxy-(-)-menthyl- (bzw. (-)-sek.-Oktyl)-methyl-diäthylphosphonat optisch aktive trans-2-Phenylcyclopropan-carbonsäure erhalten. Dabei soll am Asymmetriezentrum des Styroloxids Inversion eintreten (174).



R = (-)Menthyl bzw. (-) sek. Oktyl

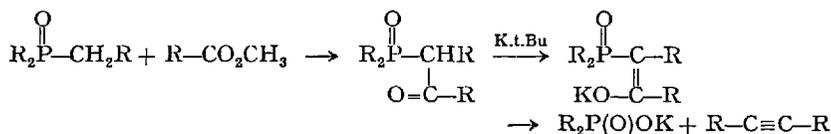
Setzt man β -Ketophosphonate mit Epoxiden um, so erhält man in analoger Reaktion α -Ketocyclopropan-derivate (133).



Carbonylverbindungen liefern mit den β -Ketophosphonaten die erwarteten α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen (133).

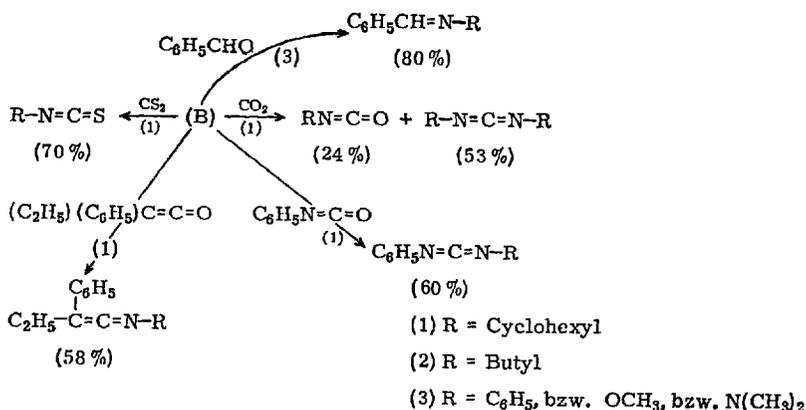
h) Acetylen-Derivate über metallierte PO-Verbindungen

Acetylen-derivate entstehen durch innermolekulare Disproportionierung von β -Ketophosphoniumsalzen (58) und von β -Ketophosphinoxiden (86) in mäßigen Ausbeuten. Hierüber orientiert das nachstehende Reaktionsschema:



i) Varianten der PO-aktivierten Olefinierung

Wadsworth und Emmons (181) haben gefunden, daß die Stickstoff-analogen der Phosphonate, die Monoamide des Phosphorsäureesters (A), nach Metallierung die Iminogruppe übertragen können. Die Carbonylgruppe wird gegen die Iminogruppe in Aldehyden, Kohlendioxid, Isocyanaten und Ketenen ausgetauscht:

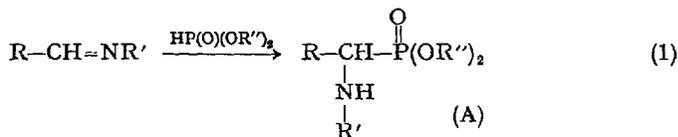


(B) liefert mit Schwefelkohlenstoff in ca. 70% Ausbeute Isothiocyanate. Diese reagieren im Gegensatz zu den entsprechenden Isocyanaten nicht mehr mit dem Phosphoramidation (B) zum Carbodiimid.

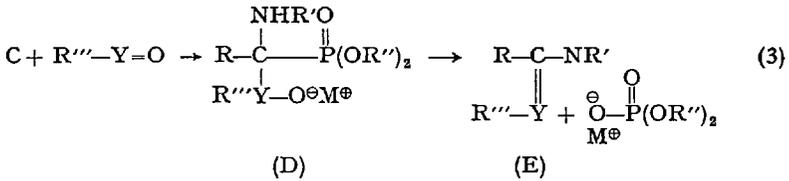
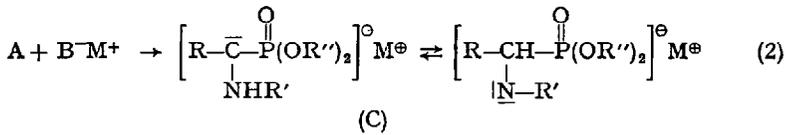
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Dialkyl-N-alkylphosphoramidat-ionen (B) analog den metallierten PO-Verbindungen mit Carbonylgruppen leichter reagieren als die Phosphinimine bzw. Phosphinmethylen. Die Phosphinimine sind dann den Phosphoramidat-Ionen vorzuziehen, wenn die bei der Umsetzung eingesetzten Verbindungen oder die gebildeten Reaktionsprodukte baseninstabil sind.

Olefinierung mit α -Aminoalkylphosphonester (206)

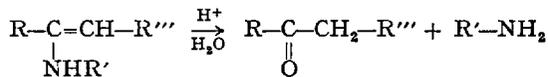
Sekundäre Phosphitester lagern sich an die Doppelbindung der Schiff'schen Basen an und liefern nach (1) α -Aminoalkylphosphonester (A) (97, 139, 50, 109)



Additionsverbindungen der Struktur A mit R = Aryl können in α -Stellung zur PO-Gruppe metalliert (2) und im Sinne der Reaktion (3) zur Olefinierung von Carbonyl- (Y = C) und Nitrosogruppen (Y = N) verwendet werden. Carbonylverbindungen werden so in Enamine und Nitrosoverbindungen in Amidine überführt.

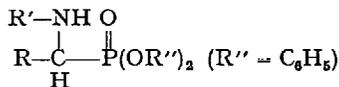


Dieser Reaktionsablauf enthält alle für die PO-aktivierte Olefinierung typischen Merkmale: Metallierung (C), Kondensation (D) und innermolekulare Disproportionierung zu (E) über einen Vierring hinweg. Die nach diesem Verfahren in Ausbeuten zwischen 80 und 100 % leicht zugänglichen Enamine können in bekannter Weise mit wäßrigen Säuren zu Carbonylverbindungen hydrolysiert werden:



Folgende α -Aminoalkylphosphonester wurden bisher dargestellt und mit Erfolg zur Olefinierung herangezogen (Tab. 3):

Tabelle 3. *Struktur und Schmelzpunkte einiger α -Aminoalkylphosphonester*



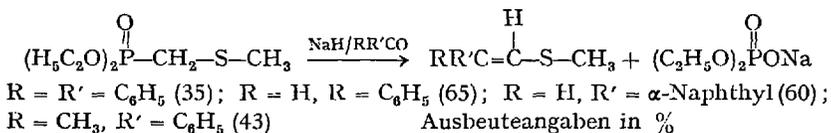
R	R'	Schmp. °C	R	R'	Schmp. °C
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	155	Pyridyl-(2)	C ₆ H ₅	116
(p)C ₆ H ₄ NO ₂	C ₆ H ₅	155	Pyridyl-(3)	C ₆ H ₅	149
C ₆ H ₅	(p)C ₆ H ₄ NO ₂	198	Pyridyl-(4)	C ₆ H ₅	152

In vielen Fällen ist jedoch die Darstellung der α -Aminoalkylphosphonsäureester in Substanz nicht notwendig. Diese können aus den äquivalenten Mengen an Amin, Aldehyd und sek. Phosphitester hergestellt und ohne Isolierung in situ metalliert und weiterverarbeitet werden.

Enamine können ganz allgemein wie die nach der PO-aktivierten Synthese dargestellten Olefine nach einem Eintopfverfahren gewonnen wer-

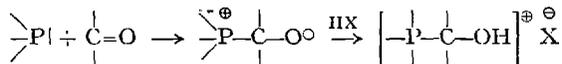
den: Zu einer Lösung von 10 mMol α -Aminoalkylphosphonsäureester in 20–50 ml Tetrahydrofuran wird bei -40°C die äquivalente Menge einer 10-proz. methylalkoholischen Kalilauge gegeben. Die intensive Färbung der Lösung der metallierten α -Aminoalkyl-phosphonsäureester verschwindet bei Zugabe der Carbonylkomponente sofort. Die auf Zimmertemperatur erwärmte Reaktionslösung wird im Vak. eingedampft und aus dem Rückstand mit Wasser das Kaliumsalz des Phosphorsäureesters herausgelöst. Die in Wasser unlöslichen Enamine werden durch Umkristallisation gereinigt. Nach diesem Verfahren wurden bisher 12 Enamine dargestellt und mit Säuren in die Carbonylverbindungen (Desoxybenzoine) gespalten. Durch Variation der Reihenfolge der Zugabe der Reaktionspartner können isomere Enamine und Desoxybenzoine erhalten werden.

Mit Hilfe PO-aktivierter Verbindungen können auch Vinylthioäther dargestellt werden, wie *McGreen* (59) gezeigt hat:

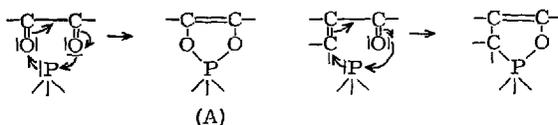


5. Reduktive C-C-Verknüpfung von Carbonylverbindungen mit Phosphitestern (152)

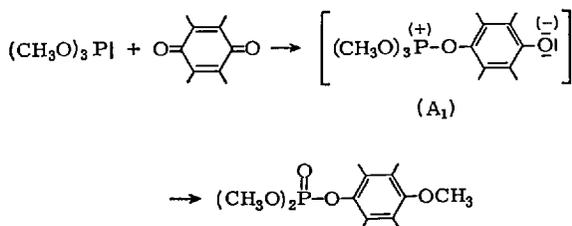
Wie bekannt, zeichnen sich dreibindige Phosphorverbindungen durch hohe Nucleophilie aus. Sie dringen mit ihren einsamen, an der Spitze starrer, trigonaler Pyramiden „lokalisierten“ Elektronenpaaren in Orte niedriger Elektronendichte ein, bilden σ -Bindungen aus und liefern zwitterionische Verbindungen, die durch Zugabe von Säuren stabilisiert werden können.



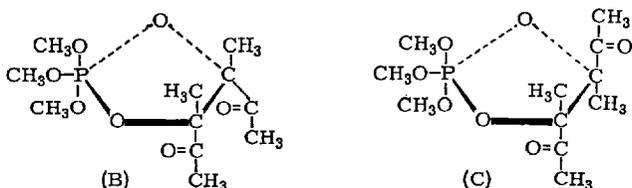
Mit ortho-Dicarbonylverbindungen (o-Chinonen, α -Diketonen und α -Ketoestern) und α,β -ungesättigten Ketonen können dreibindige Phosphorsysteme auf Grund ihrer Donator- und Acceptor-eigenschaft fünfgliedrige Ringe mit fünfbändigem Phosphor aufbauen.



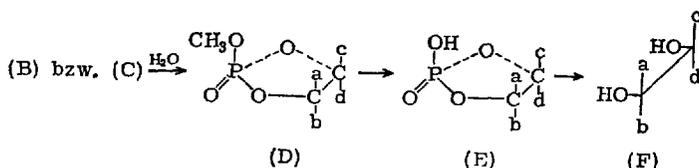
Die Konstitution der Addukte mit fünfbändigem Phosphor ist kürzlich IR-spektroskopisch, mit Hilfe der Protonen- und ^{31}P -Resonanz, durch Ozonabbau des Phenanthren-chinon-9,10-Trimethyl-phosphitester-Adduktes (140) sowie röntgenstrukturanalytisch (64a) gesichert worden. Es sind jedoch auch betainartige Addukte bekannt geworden (z. B. (A₁)), die sich leicht durch Umlagerung stabilisieren.



Fünfgliedrige cyclische Oxyphosphorane entstehen bei der Einwirkung tertiärer Phosphitester auf 9,10-Phenanthrenchinon, Benzil und Diacetyl unter schonenden Bedingungen. Diese 1:1-Addukte sind ziemlich stabil, und manche können destilliert werden. Sie reagieren jedoch recht lebhaft mit Wasser, mit trockenem Sauerstoff, mit Brom, Ozon und katalytisch erregtem Wasserstoff. Die wichtigste Reaktion dieser Addukte beruht jedoch auf ihrer Fähigkeit zur reduktiven Knüpfung einer C–C-Bindung. Läßt man nämlich das Addukt (A') mit weiterer 1,2-Dicarbonylverbindung stehen (145, 146, 144, 143, 142), so bilden sich bei 20 °C in stereoselektiver Reaktion zwei diastereomere 2:1-Addukte A''; ein meso-Addukt (80 %) (B) und das Racemat (20 %) (C). Auch diese Oxyphosphorane sind sehr empfindlich gegen Feuchtigkeit; sie können aber unverändert destilliert werden.

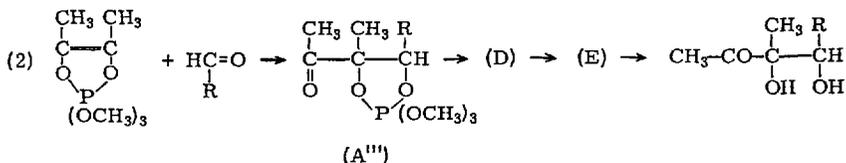


Die 2:1-Addukte (B und C) reagieren lebhaft mit einem Moläquivalent Wasser bei Zimmertemperatur und liefern den cyclischen Phosphorsäureester (D). Die weitere Hydrolyse führt zu den sterisch einheitlichen Diolen (F). Die Hydrolyse-Zwischenstufe (E) kann in einigen Fällen isoliert werden.



Mit dem 1:1-Diacetyl-Trimethylphosphit-Addukt (A') treten Aldehyde und Ketone im Sinne des Reaktionsschemas (1) zu neuen Additionsverbindungen analog (A'') zusammen. Aldehyde liefern nach Hydrolyse α, β -Dihydroxyketone (152), Ketone 2,3-Dihydroxy-1,4-dicarbonylverbindungen (152), Brenztraubensäuremethylester, α, β -Dihydroxy- γ -ketosäure-methylester (152).

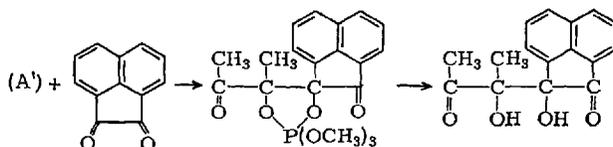
a) Reaktion von (A') mit Aldehyden



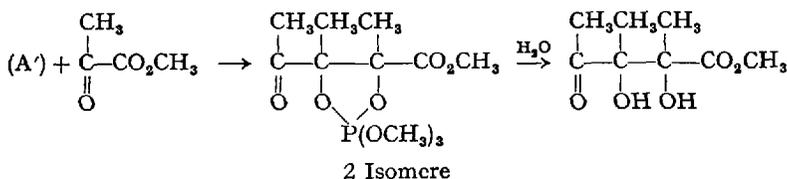
R = C₃H₇ 1 Isomeres (Ausb. 80%), CH₃ und R in A''' wahrscheinlich trans
 R = C₆H₄ 1 Isomeres " " "
 R = C₆H₁₃ 1 Isomeres " " "
 R = C₆H₅ 2 Isomere. Im Hauptprodukt stehen CH₃ und R in A''' trans.

b) Reaktion von (A') mit 1,2-Dicarbonylverbindungen:

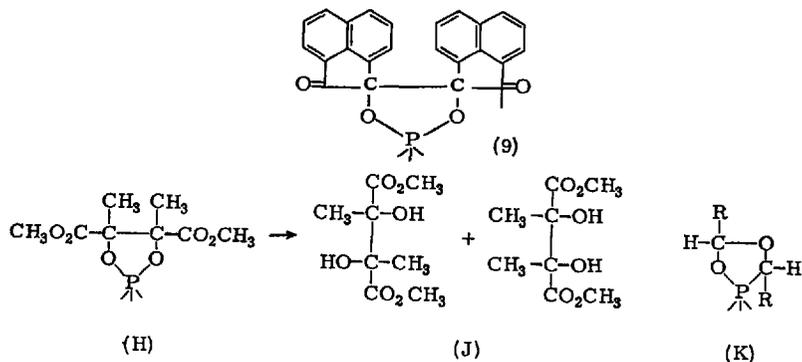
Vgl. Reaktionsfolge (1) und:



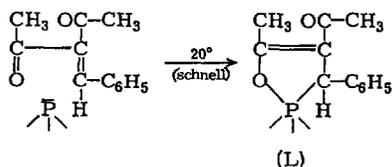
c) Reaktion von (A') mit α -Ketosäureestern:



Mit Acenaphthenchinon reagiert Trimethylphosphit schnell und quantitativ bei Raumtemperatur zum 2:1-Addukt (G). Das 1:1-Addukt konnte nicht isoliert werden. Das gleiche gilt für die Umsetzung mit Brenztraubensäuremethylester; in 85 % Ausbeute entsteht das 2:1-Addukt (H) als Gemisch aus meso-Verbindung (40 %) und Racemat (60 %). Bei der Hydrolyse erhält man leicht die stereoisomeren, zweifach C-substituierten Weinsäureester (J). Die reduktive Verknüpfung von 2 Molekeln Phenylglyoxylsäure-äthylester verläuft ebenfalls glatt.



Mit einfachen Aldehyden, z.B. Propionaldehyd, bildet Trimethylphosphit ein 2:1-Addukt (K). Ebenfalls fünfbindigen Phosphor enthalten die 1:1-Addukte, die durch Anlagerung von Trimethylphosphit an α,β -ungesättigte Ketone, z.B. an 3-Benzyliden-2,4-pentandion (L) bei 20 °C entstehen (3)

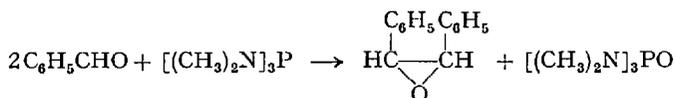


Die 1:1-Addukte aus Trimethylphosphit und trans-Dibenzoyläthylen bilden mit überschüssigem Dibenzoyläthylen meso- und rac. 1,2,3,4-Tetrabenzoylbutan (Ausb. ca. 30 %).

Im Gegensatz zu den oben besprochenen Umsetzungen, die schon bei Raumtemperatur ablaufen, gelingt die dimerisierende Reduktion von Phthalsäureanhydrid mit Trimethylphosphit zu Biphtalyl (M) erst beim Kochen der Komponenten unter Rückfluß (148, 147). Ramirez schlägt einen Carben-Mechanismus vor, für den folgende Beobachtungen sprechen:

a) Das Carben dimerisiert in bekannter Weise zum Olefin (M).

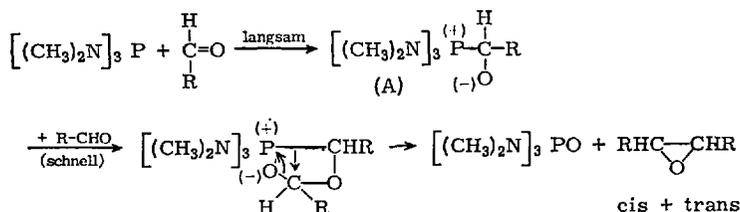
völlig verschieden. *V. Mark (119)* fand bei der Umsetzung von Trisdimethylaminophosphit mit aromatischen Aldehyden in guten Ausbeuten die entsprechenden Oxirane.



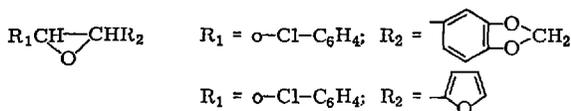
Folgende Benzaldehyde wurden umgesetzt (Ausbeuten und trans/cis-Verhältnis der Oxirane in Klammern)

o-Cl (90 %; 1,38); p-Cl (40 %; 4,0); m-Br (53 %; 2,6); o-Br (95 %; 1,45); o-F (96 %; 1,54); 3,4-Cl (93 %; 1,50); 2,6-Cl (37 %); m-NO₂ (80 %; 2,8); p-CN (95 %; 1,33); p-OCH₃ (80 %; 1,1); α-Naphthaldehyd (87 %; 1,13).

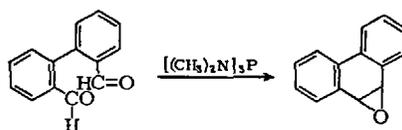
Es wird folgender Reaktionsmechanismus diskutiert:



Das 1:1-Addukt (A) und Hexamethylphosphorsäure-trisamid können isoliert werden. Aromatische Aldehyde mit elektrophilen Substituenten liefern in stark exothermer Reaktion Oxirane. Aldehyde mit elektronenspendenden Substituenten reagieren langsamer. Auch gemischt substituierte Epoxyde können mit Aldehyden unterschiedlicher Reaktivität in einem Eintopfverfahren erhalten werden, z. B.:



Aus o,o'-Diformyl-diphenyl entsteht mit Trisdimethylaminophosphit in 89-proz. Ausbeute 9,10-Dihydro-9,10-epoxyphenanthren als erstes Epoxyd eines aromatischen Kohlenwasserstoffs (131).



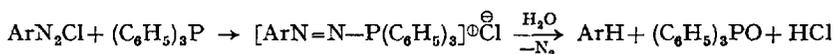
L. Horner

Mit aliphatischen und heterocyclischen Aldehyden bilden sich lediglich Addukte vom Typ (A).

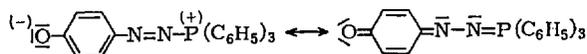
7. Arylhydrazine aus Diazoniumsalzen mit tertiären Phosphinen oder Phosphitestern

Je nach den Reaktionsbedingungen laufen zwischen Triphenylphosphin und Diazoniumsalzen drei Umsetzungen ab:

1. Reduktiver Austausch der Diazoniumgruppe durch Wasserstoff beim Verhältnis der Reaktionspartner 1:1 (80). Triphenylphosphin reagiert mit Diazoniumsalz in Methanol im Verhältnis 1:1 unter intensiver Rotfärbung und Abspaltung von Stickstoff. Es entstehen Phosphinoxid, Kohlenwasserstoff und Säure.

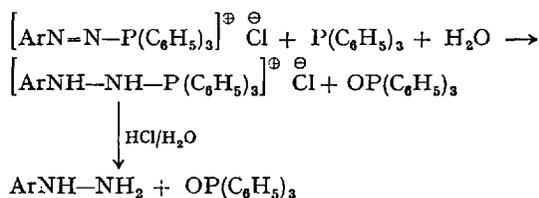


Stabile Arylazo-triphenylphosphoniumsalze, die auch als Phosphazine formuliert werden können, erhält man durch Umsetzung von o- bzw. p-Chinondiaziden mit Triphenylphosphin (168, 78, 154)



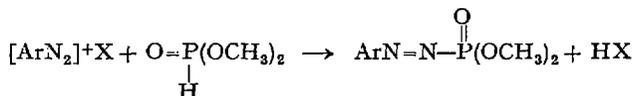
2. Reduktion der Aryldiazoniumsalze zu Arylhydrazinen beim Verhältnis der Reaktionspartner 2:1 (80).

Läßt man überschüssiges Triphenylphosphin in alkoholischer Lösung auf Diazoniumsalz einwirken, so entstehen Triphenylarylhydrazylphosphoniumsalze, die durch Säure quantitativ in Arylhydrazine und Triphenylphosphinoxid gespalten werden. Zwischenprodukte sind die Azosaryl-triphenylphosphoniumsalze, die durch weiteres Triphenylphosphin reduziert werden.

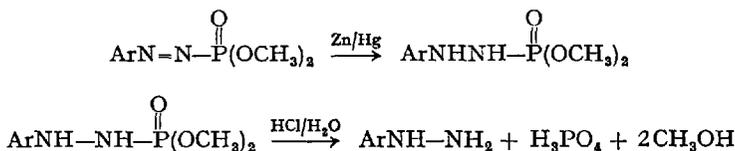


3. Läßt man acetatgepufferte Diazoniumsalz-Lösungen mit Triphenylphosphin reagieren, so bilden sich Tetraarylphosphoniumsalze

(79). Wesentlich beständiger sind die aus Diazoniumsalzen und sek. Phosphitestern entstehenden, rotgefärbten Azophosphonester (172).



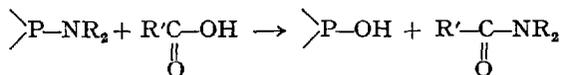
Diese können mit Reduktionsmitteln, wie Cu^{I} -Salz, Zinn(II)-chlorid, Zinkstaub/Essigsäure oder Sulfit, in die gut kristallisierenden, farblosen Hydrazinderivate überführt werden, die durch Säure in Arylhydrazine und Phosphorsäure aufgespalten werden:



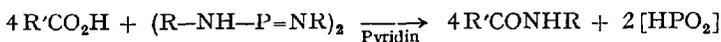
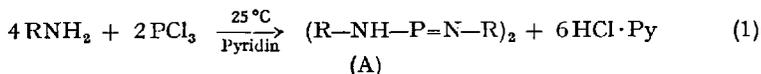
Das Phosphit-Verfahren liefert die Arylhydrazine in hoher Ausbeute und Reinheit; es ist dem Sulfit-Verfahren von *E. Fischer* gelegentlich überlegen und empfiehlt sich insbesondere zur Darstellung empfindlicher Arylhydrazine.

8. N-substituierte Amide der phosphorigen Säure und der Phosphorsäure und ihre Verwendung zum Aufbau von Peptidbindungen

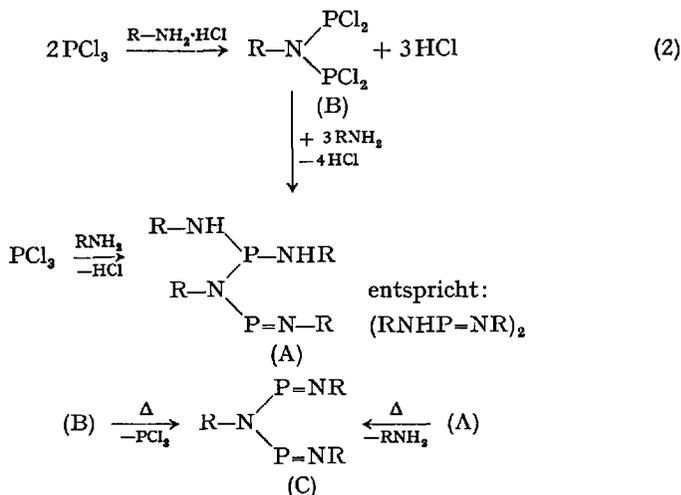
Unter diesem Titel erschien 1955 eine Zusammenfassung (57), die mehrere Varianten der Carbonsäureamidbildung nach folgendem Schema beschreibt:



Grundlage dieser Umsetzungen sind die erstmalig von *Michaelis* und Mitarb. (125) dargestellten Phosphor-Stickstoff-Verbindungen, von denen die sog. „Phosphorazo“-Verbindungen durch ihre Verwendung zur Synthese von Säureamiden (63), Peptiden (55, 56) und Harnstoffen (57) Bedeutung gewonnen haben. Auch heute besteht über die Struktur einiger „Phosphorazo“-Verbindungen noch keine völlige Klarheit. Die aus Phosphortrichlorid und primären Aminen entstehenden Verbindungen setzen sich mit Carbonsäuren zu Carbonsäureamiden und Phosphoriger Säure um (1)



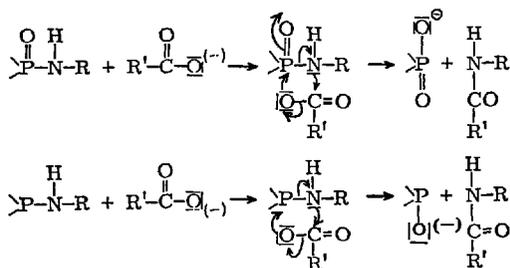
Praktisch geht man so vor, daß man das primäre Amin, in Pyridin gelöst, mit Phosphortrichlorid zur „Phosphorazo“-Verbindung vom Typ (A) umsetzt, und ohne diese zu isolieren, die Carbonsäure zufügt. Nach diesem Eintopfverfahren entstehen aus Carbonsäuren und (A) Carbonamide; aus carboxylgeschützten α -Aminosäuren, behandelt mit Phosphortrichlorid und anschließend umgesetzt mit N-acylierten Aminosäuren, entstehen Peptide. Die Ausbeuten liegen zwischen 70 und 95%. Beim Zusammengeben von Phosphortrichlorid mit einem primären Amin, zweckmäßig als Hydrochlorid, spielen sich die in der Reaktionsfolge (2) formulierten Umsetzungen ab:



Vertreter der Verbindungen (A), (B) und (C) können rein isoliert werden. Nur die Komponente (A) ist jedoch zur Übertragung der Aminogruppe auf Carbonsäuren befähigt. Hieraus darf der Schluß gezogen werden, daß die Gruppenübertragung nicht an die P=N-R -Gruppe ($d\pi$ - $p\pi$ -Wechselwirkung) gebunden ist.

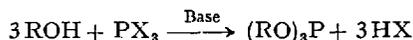
Folgende Verbindungen mit P-N-Gruppen können Carbonsäuren in Säureamide überführen: $(\text{R}'\text{NH-P=NR})_2$ (A) $(\text{R}_2\text{N})_3\text{P}$ (zugänglich aus PCl_3 + sek. Amin); ROP=NR ; ROP(NHR)_2 ; HOP(NHR)_2 ; $(\text{RO})_2\text{P-NHR}$; $(\text{RNH})_3\text{PO}$; HOP(O)(NHR)_2 . Der Phosphor ermöglicht die Gruppenübertragung dadurch, daß 1. er im Übergangszustand sich

mit d-Orbitalen an der Bindung beteiligt, daß 2. der Bindungswechsel in einem Vierring vollzogen werden kann, und daß 3. die entstehende Phosphor-Sauerstoff-Bindung einen sehr niedrigen Energieinhalt hat.

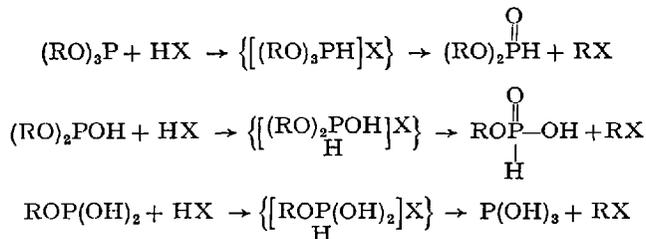


9. Äthyl- und Arylhalogenide aus Hydroxy-Verbindungen

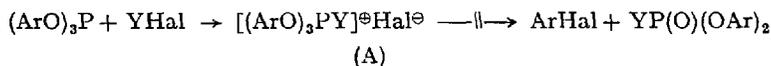
Es ist bekannt, daß man Alkylhalogenide durch Umsetzung von Alkoholen mit Phosphorhalogeniden herstellen kann. Arbeitet man jedoch in Gegenwart einer Base, so bilden sich die tertiären Phosphitester:

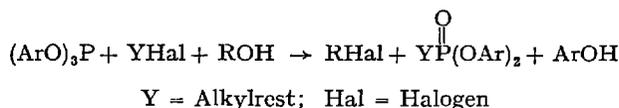
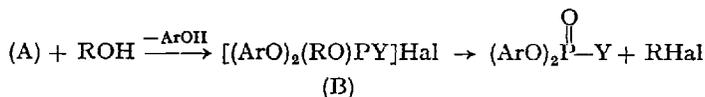


Diese spalten bei der Einwirkung einer Halogenwasserstoffsäure im Sinne der Arbusow-Reaktion in Alkylhalogenid und phosphorige Säure auf.



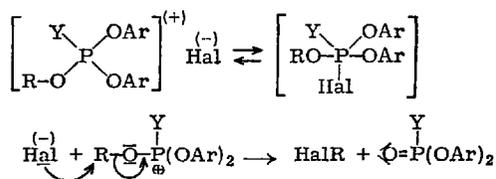
Dieses Reaktionsbild hat insbesondere durch die Untersuchungen von *Rydon* und Mitarb. an Sicherheit gewonnen (156). Bekanntlich liefern Triarylphosphite mit Alkylhalogeniden Quasiphosphoniumsalze (A), die bei Zimmertemperatur stabil sind.



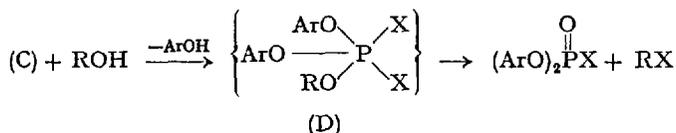
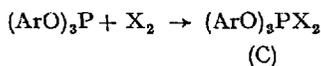


Die Verbindungen (A) (aber auch die Arylphosphite selbst) setzen sich leicht mit Alkoholen zu einem gemischten Ester (B) um, der nach *Arbusow* umlagert und dabei das dem Alkohol entsprechende Alkylhalogenid bildet. Die 3. Reaktionsgleichung gibt den Bruttoverlauf an. (Für präparative Zwecke haben sich als Hilfskomponenten Y-Hal: Benzylchlorid, Benzylbromid und Methyljodid bewährt.)

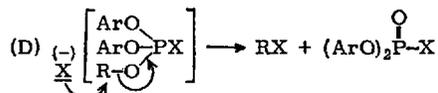
Nach diesem Verfahren können primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole in ihre Alkylhalogenide umgewandelt werden. Auch sterisch behinderte Alkohole, wie Neopentylalkohole, können im Sinne einer S_N2 -Reaktion (keine Gerüstumlagerung) in Neopentylhalogenid umgewandelt werden. Die bei optisch aktivem Oktanol-2 beobachtete Inversion spricht überzeugend für einen S_N2 -Mechanismus.



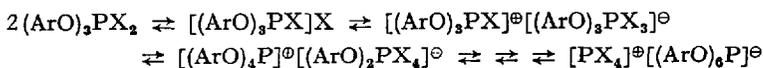
Eine präparativ nützliche Variante dieses Verfahrens (37) bedient sich der leicht zugänglichen Triarylphosphitdihalogenide C, die mit Alkoholen umgesetzt (Umesterung zu (D)) direkt Alkylhalogenide liefern:



Die Umsetzung gelingt im Eintopfverfahren. Mit optisch aktivem Oktanol-2 tritt in wechselndem Umfang in Abhängigkeit von der Art des Halogens Inversion ein.

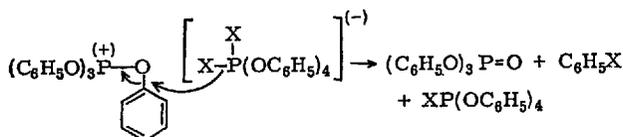


Die genauere Analyse der bei der Einwirkung von Halogen auf Triarylphosphite gebildeten Triarylphosphitdihalogenide (C) hat ein sehr komplexes Bild ergeben³ (156), bedingt durch den wechselseitigen Austausch von ArO und Halogen.

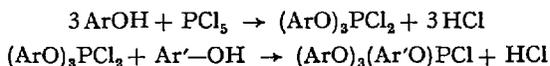


Diese Gleichgewichte stellen sich mit X = Chlor oder Brom ein. Die Arylphosphitjodide sind monomer und haben die Zusammensetzung $(\text{ArO})_n\text{PJ}_{4-n}\text{J}$.

Auch in Phenolen lassen sich OH-Gruppen gegen Halogen austauschen (156). Phenole und Phosphorpentachlorid bilden Triarylphosphitdihalogenide. Erhitzt man diese längere Zeit auf 120–150°C, so spielt sich folgende Reaktion ab:

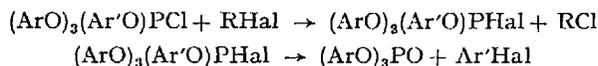


Sind die aromatischen Reste verschieden substituiert, so wird der Kern mit dem elektrophilsten Substituenten am leichtesten in das Arylhalogenid umgewandelt. Um den Unterschied in der Elektronenaffinität der phenolischen Reste besonders groß zu machen, empfiehlt *Rydon*, Phosphorpentachlorid zunächst mit p-tert.-Butylphenol zum Tris-p-tert.-butylphenyl-phosphit-dichlorid umzusetzen. Dieses liefert mit einem anderen elektrophilen Phenol das entspr. Arylhalogenid (36). Die Reaktion versagt bei zweiwertigen Phenolen, läßt sich aber auf 2- und 3-Hydroxypyridine sowie auf Harnsäure übertragen, in der zwei OH-Gruppen gegen Halogen ausgetauscht werden.

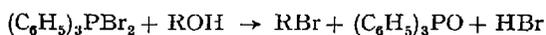


³ Vgl. die Analogie: $2\text{PCl}_5 \rightleftharpoons [\text{PCl}_4]^{\oplus} + [\text{PCl}_6]^{\ominus}$.

Halogenaustausch mit Äthylbromid bzw. Methyljodid = R Hal:

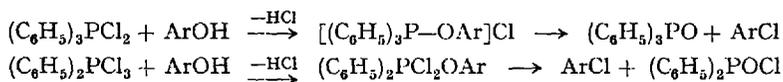


Der Umweg über Tris-p-tert.butylphenyl-phosphitdichlorid ist gegenüber der direkten Umsetzung von PCl_5 mit $\text{Ar}'\text{OH}$, bei der viele Nebenprodukte entstehen, vorteilhaft. Der Austausch von Hydroxylgruppen am gesättigten C-Atom im Sinne einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion gelingt auch leicht mit Triphenylphosphin-dihalogeniden in einem Eintopfverfahren (76).



Am Beispiel des L-Menthols, das in D-Neomenthylbromid überführt wird, konnte gezeigt werden, daß die Halogensubstitution dem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus gehorcht. Aus Aldehyden und Ketonen entstehen bei der Einwirkung von Triphenylphosphindihalogeniden geminale Dihalogenide. Carbonsäuren werden in Säurechloride, Säureamide und Aldoxime in Nitrile umgewandelt.

Triphenylphosphin-dichlorid, aber auch Diphenylphosphin-trichlorid (leicht zugänglich aus Diphenylphosphinsäure und PCl_5) liefert mit Phenolen in der Schmelze (140–250°C) in Ausbeuten zwischen 60 und 80% die Arylchloride (68)



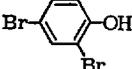
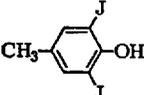
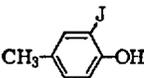
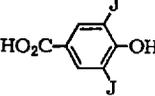
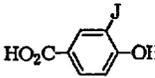
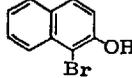
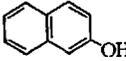
Aus Tab. 4 können die Reaktionsergebnisse und Ausbeuten entnommen werden.

Tabelle 4. Umsetzung von Triphenylphosphin-dichlorid R_3PCl_2 und Diphenyltrichlorphosphoran (R_2PCl_3) ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) mit Phenolen

Phenol	Temp.	°C bei	Reaktionsprodukt	% Ausb. mit	
	R_3PCl_2	R_3PCl_2		R_3PCl_2	R_2PCl_3
p-Nitrophenol	140	140	p-Nitro-chlorbenzol	75	85
o-Nitrophenyl	160	160	o-Nitro-chlorbenzol	75	82
Phenol	230	220	Chlorbenzol	61	67
p-Kresol	230	220	p-Chlor-toluol	57	59
o-Kresol	—	220	o-Chlortoluol	—	82
4-Hydroxybiphenyl	—	220	4-Chlor-biphenyl	—	82
Naphthol (1)	220	220	1-Chlornaphthalin	76	75
Naphthol (2)	220	220	2-Chlornaphthalin	79	71

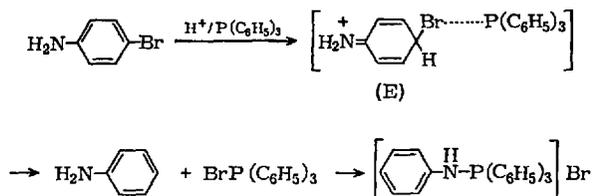
Einen ähnlichen Verlauf nimmt die umgekehrte Reaktion, die Enthalogenierung halogener Phenole und aromatischer Amine (68, 67). Arylhalogenide bilden mit Triphenylphosphin bekanntlich nur in Gegenwart von Katalysatoren (34, 153) oder unter Bedingungen, die radikalische Reaktionsabläufe begünstigen (74), Phosphoniumsalze. Es überrascht daher, daß o- und p-Halogen-phenole- und -arylamine mit Triphenylphosphin relativ leicht (Benzol als Lösungsmittel, 200 °C, 5 Std.) reagieren. Einen Überblick über die erhaltenen Resultate vermittelt Tab. 5.

Tabelle 5. *Enthalogenierung von Phenolen mit Triphenylphosphin*

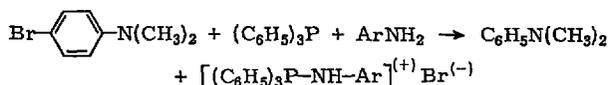
Phenol	°C	h	Reaktionsprodukt	Ausb. %
	100	5		90
	100	5		90
	100	5		95
	150	2		80
	150	3		80
	110	2		98

Behandelt man in analoger Weise o- oder p-Bromanilin, 4-Brom-2,6-dimethylanilin oder 1-Brom-naphthylamin-(2) mit Triphenylphosphin, so erhält man jeweils die Hydrobromide der Triphenylphosphin-arylimine. Die Ausbeuten liegen zwischen 60–80%. Schlüssel zum Verständnis des Reaktionsablaufes ist die kationische Beweglichkeit der in o- und p-Stellung zu OH- und NH₂-Gruppen stehenden Halogenatome,

deren Austritt durch das stark nucleophile tertiäre Phosphin im Zusammenwirken mit Protonen vielleicht über die Stufe (E) erleichtert wird.



Auch p-Brom-dimethylanilin wird in Gegenwart von Protonen durch Triphenylphosphin enthalogeniert. Setzt man dem Ansatz noch Anilin zu, so entsteht das Hydrobromid des Triphenylphosphinphenylimins:



Literatur

1. *Appel, R.*, u. *A. Hauss*: Chem. Ber. 93, 405 (1960).
2. *Arbusow, A. E.*, u. *A. Razumov*: J. Russ. Phys. Chem. Soc. 61, 623 (1929).
3. *Bedford, A. F.*, u. *C. T. Mortimer*, Vortragssymp. Thermodyn. Fritzens-Wattens, Österreich 1959. Ref. 2. Angew. Chem. 72, 123 (1960).
4. *Bergelson, L. D.*, u. *M. M. Shemyakin*, Angew. Chem. 76, 113 (1964).
5. — Symposium on Organo-phosphorus-Compounds, Butterworth, London, Pure and Applied Chemistry 9, 271 (1964).
6. — Tetrahedron Letters 1964, 2669.
7. *Bestmann, H. J.*: Symposium of Organo-phosphorus-Compounds, Pure and Applied Chemistry 9, 285 (1964).
8. — Angew. Chem. 77, 609 (1965).
9. — u. *O. Kratzer*: Chem. Ber. 95, 1894 (1962).
10. — u. *M. Hartung*: Angew. Chem. 75, 297 (1963).
11. — Angew. Chem. 77, 651 (1965).
12. — u. *F. Seng*: Angew. Chem. 75, 1117 (1963).
13. — Angew. Chem. 75, 475 (1963).
14. — u. *W. Häberlein*: Z. Naturforsch. 17b, 787 (1962).
15. — u. *B. Arnason*: Chem. Ber. 95, 1513 (1962).
16. — u. *H. Schulz*: Chem. Ber. 95, 2921 (1962).
17. — Liebig's Ann. Chem. 674, 11 (1964).
18. — u. *F. Seng*: Angew. Chem. 74, 154 (1962).
19. — *N. Sommer* u. *H. A. Staab*: Angew. Chem. 74, 293 (1962).
20. — *O. Kratzer* u. *H. Simon*: Chem. Ber. 95, 2750 (1962).
21. — *H. Häberlein* u. *O. Kratzer*: Angew. Chem. 76, 226 (1964).
22. — u. *O. Rothe*: Angew. Chem. 76, 569 (1964).
23. — u. *O. Kratzer*: Angew. Chem. 73, 757 (1961).
24. — Chem. Ber. 96, 1899 (1963).
25. *Birkhofer, L.*, *A. Ritter* u. *Sung Man Kim*: Chem. Ber. 96, 3099 (1963).

26. Vgl. Diplomarbeiten *Bodenberger, A.*, u. *A. Herrmann*: Univers. Mainz 1965.
27. *Brown, G. W.*, *R. C. Cookson*, *J. D. R. Stevens*, *T. C. W. Mak* u. *J. Tother*: Proc. Chem. Soc. 1964, 87.
28. *Bunjan, P. J.*, u. *J. I. G. Cadogan*: Proc. chem. Soc. [London] 1962, 78.
29. — — J. chem. Soc. [London] 1963, 42.
30. *Cadogan, J. I. G.*, u. *M. Cameron-Wood*: J. chem. Soc. [London] 1962, 361.
31. *Schon Cahours A.*: Liebigs Ann. Chem. 122, 337 (1862), glaubte Pentamethylarsen aus Tetramethylarsonium und Zinkdimethyl dargestellt zu haben.
32. *Campbell, T. W.*, u. *J. J. Monagle*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1493 (1962).
33. — — u. *V. S. Foldi*: J. Amer. chem. Soc. 84, 3673 (1962).
34. *Chatt, J.*, u. *F. G. Mann*: J. chem. Soc. [London] 1940, 1192.
35. *Chermick, C. L.*, u. *H. A. Skinner*: J. chem. Soc. [London] 1956, 1401.
36. *Coe, D. G.*, *H. N. Rydon* u. *B. L. Tonge*: J. chem. Soc. [London] 1957, 323.
37. — *S. R. Landauer* u. *H. N. Rydon*: J. chem. Soc. [London] 1954, 2281.
38. *Coffmann, D. D.*, u. *C. S. Marvel*: J. Amer. chem. Soc. 51, 3496 (1929).
39. *Davies, W. C.*, u. *W. P. G. Lewis*: J. chem. Soc. [London] 1934, 1599.
40. *Denney, D. B.*, u. *M. J. Boskin*: J. Amer. chem. Soc. 87, 6330 (1959); C.A. 54, 17285 (1960).
41. — *J. J. Vill* u. *M. J. Boskin*: J. chem. Soc. 84, 3944 (1962).
42. — *L. C. Smith*, *J. Song*, *C. J. Rossi* u. *C. D. Hall*: J. org. Chem. 28, 778 (1963).
43. *Doering, W. v. E.*, u. *A. K. Hoffmann*: J. Amer. chem. Soc. 77, 521 (1955).
44. *Drefahl, G.*, *D. Lorenz* u. *G. Schnitt*: J. prakt. Chem. 4 23, 143 (1964).
45. *Eiter, K.*, u. *H. Oediger*: DAS 1170933 v. 18. 4. 1962, Farbenfabriken Bayer AG, (C.A. 61, 14580 (1964)).
46. — vgl. (134).
47. *Ertel, H.*: Dissertation Universität Mainz 1962.
48. Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt/M. D.A.S. 1079030; T 25891 IVb/120 Anm. 3. Juni 1958.
49. *Fenton, G. W.*, u. *C. K. Ingold*: J. chem. Soc. [London] 1929, 2342.
50. *Fields, E. K.*: J. Amer. chem. Soc. 74, 1528 (1952).
51. *Fliszar, S.*, *R. F. Hudson* u. *G. Salvadori*: Helv. chim. Acta 47, 159 (1964).
52. — — — Helv. chim. Acta 46, 1580 (1963).
53. *Freeman, J. P.*: Chem. a. Ind. [London] 1959, 1254.
54. *Friedrich, M. E. P.*, u. *C. S. Marvel*: J. Amer. chem. Soc. 52, 376 (1930).
55. *Goldschmidt, St.*, u. *Ch. Jutz*: Chem. Ber. 86, 1116 (1953).
56. — u. *H. Lautenschlager*: Liebigs Ann. Chem. 580, 68 (1953).
57. — u. *H. L. Krauss*: Angew. Chem. 67, 471 (1955).
58. *Gough, T. G.*, u. *S. Trippett*: J. chem. Soc. [London] 1962, 2333.
59. *Green, M.*: J. chem. Soc. [London] 1963, 1324.
60. *Grell, W.*, u. *H. Machleidt*: Liebigs Ann. Chem., im Druck.
61. *McGrew, L. A.*, *W. Swenny*, *T. W. Campbell* u. *V. S. Foldi*: J. org. Chem. 29, 3002 (1964).
62. *Griffin, C. E.*, u. *G. Witschard*: J. org. Chem. 29, 1001 (1964).
- 62a. — — J. org. Chem. 29, 1001 (1964).
63. *Grimmel, H. W.*, *A. Guenther* u. *J. F. Morgan*: J. Amer. chem. Soc. 68, 539 (1946).
64. *Hager, F. D.*, u. *C. S. Marvel*: J. Amer. chem. Soc. 48, 2689 (1926).
- 64a. *Hamilton, W. C.*, *S. La Placa* u. *F. Ramirez*: J. Amer. chem. Soc. 87, 127 (1965).
65. *Hellwinkel, D.*: Chem. Ber. 98, 576 (1965).
66. *Hey, L.*, u. *C. K. Ingold*: J. chem. Soc. [London] 1933, 531.

67. *Hoffmann, H.* u., *D. Michael*: Chem. Ber. 95, 528 (1962).
68. — *L. Horner, H. G. Wippel* u. *D. Michael*: Chem. Ber. 95, 523 (1962).
69. — u. *H. J. Diehr*: Tetrahedron Letters 1962, 583.
70. — *Liebigs Ann. Chem.* 634, 1 (1960).
71. — Chem. Ber. 95, 2563 (1962).
72. — u. *H. J. Diehr*: Angew. Chem. 76, 944 (1964).
73. *Horner, L.*, u. *H. Oediger*: Liebigs Ann. Chem. 627, 142 (1959).
74. — u. *H. Hoffmann*: Chem. Ber. 91, 45, 50 (1958).
75. — Symposium on Organo-phosphorus-Compounds, Butterworth, London. Pure and Applied Chemistry 9, 225 (1964).
76. — *H. Oediger* u. *H. Hoffmann*: Liebigs Ann. Chem. 626, 26 (1959).
77. — u. *H. Hoffmann*: Angew. Chem. 68, 473 (1956).
78. — u. *H. G. Schmelzer*: Chem. Ber. 94, 1326 (1961).
79. — u. *H. Hoffmann*: Chem. Ber. 91, 45 (1958).
80. — u. *H. Stöhr*: Chem. Ber. 86, 1066 (1953).
81. — *W. Klink* u. *H. Hoffmann*: Chem. Ber. 96, 3133 (1963).
82. — *H. Hoffmann, H. G. Wippel* u. *G. Klahre*: Chem. Ber. 92, 2499 (1959).
83. — u. *W. Klink*: Tetrahedron Letters 36, 2467 (1964).
84. — u. *H. Oediger*: Chem. Ber. 91, 437 (1958).
85. — — *H. Hoffmann, H. G. Wippel* u. *H. Hassel*: Chem. Ber. 91, 52 (1958).
86. — — *W. Klink, II. Ertel* u. *V. G. Toscano*: Chem. Ber. 95, 581 (1962).
87. — — u. *V. G. Toscano*: Chem. Ber. 95, 536 (1962).
88. — — u. *H. G. Wippel*: Chem. Ber. 91, 61 (1958).
89. — — — Chem. Ber. 91, 64 (1958).
90. *House, H. O.*, *V. K. Jones* u. *G. A. Frank*: J. org. Chem. 29, 3327 (1964).
91. — u. *G. M. Rasmussen*: J. org. Chem. 26, 4278 (1961).
92. *Hudson, R. F.*, *P. A. Chopard* u. *G. Salvadori*: Helv. chim. Acta 47, 63 (1964).
93. *Ingold, C. K.*, u. *J. A. Jessop*: J. chem. Soc. [London] 1930, 713.
94. — — J. chem. Soc. [London] 1929, 2357.
95. *Issleib, K.*, u. *E. Priebe*: Chem. Ber. 92, 3183 (1959).
96. *Janovskaja, L. A.*, u. *V. F. Kuverov*: Izv. Akad. SSSR 1964, 1341.
97. *Kabatschnik, M. J.*, u. *T. Ja. Medwed*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR 83, 689 (1952); C. 1952, 6519.
98. *Ketcham, R.*, *D. Jambotkar* u. *L. Martinelli*: J. org. Chem. 27, 4666 (1962).
99. *Kirsanov, A. V.*, u. *V. J. Shevchenko*: Zhur. Obschci. Khim. 26, 250 (1956); C. A. 50, 13783 (1956).
100. — u. *T. T. Makitra*: Zhur. Obschci. Khim. 27, 245 (1957); C. A. 51, 12844 (1957).
101. — u. *Z. D. Nekrasova*: Zhur. Obschci. Khim. 26, 903 (1956); C. A. 50, 14631 (1956).
102. *Klamann, D.*, u. *P. Weyerstahl*: Chem. Ber. 97, 2534 (1964).
103. Vgl. d. Übersicht von *Köbrich, G.*: Angew. Chem. 74, 453 (1962).
- 103a. *Knott, E. B.*: J. chem. Soc. [London] 1965, 3793.
104. *Kröhnke, F.*: Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 527 (1939); Chem. Ber. 83, 253 (1950).
105. — Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1177 (1935) und 6 weitere Arbeiten, zuletzt *Kröhnke, F.*, u. *W. Heffe*: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1723 (1937).
106. — Chem. Ber. 83, 291 (1950).
107. *Krollpfeifer, F.*, u. *K. Schneider*: Liebigs Ann. Chem. 530, 38 (1937).
108. *Kumli, K. F.*, *W. E. McEwen* u. *C. A. Van der Werf*: J. Amer. chem. Soc. 81, 3805 (1959).
109. *Ladd, E. C.*, u. *M. P. Harvey*: Canad. Pat. 509034 v. 11. 1. 1955, Dominion Rubber Co. Ltd.; C. A. 50, 10760 (1956).

110. *Levisalles, J.*: Bull. Soc. chim France 1958, 1021.
- 110a. *Lüttke, W.*, u. *K. Wilhelm*: Angew. Chem. 77, 867 (1965).
- 110b. *A. Maevcher*: Organic Reactions, Bd. XIV, 270 (J. Wiley and Sons, New York 1965).
111. *Machleidt, H.*, *V. Hartmann* u. *H. Bünger*: Liebigs Ann. Chem. 667, 35 (1964).
112. — u. *R. Wessendorf*: Liebigs Ann. Chem. 674, 1 (1964); 679, 20 (1964).
113. — u. *G. Strehlke*: Liebigs Ann. Chem. 681, 21 (1965).
114. *Märkl, G.*: Chem. Ber. 94, 3005 (1961).
115. — Tetrahedron Letters 1961, 807.
116. — Tetrahedron Letters 1961, 811.
117. Vgl. auch *Manchand, P. S.*, u. *B. C. L. Weedon*: Tetrahedron Letters 37, 2603 (1964).
118. *Mann, F. G.*, u. *E. J. Chaplin*: J. chem. Soc. [London] 1937, 527.
119. *Mark, V.*: J. Amer. chem. Soc. 85, 1884 (1963).
120. *Mechoulam, R.*, u. *F. Sondheimer*: J. Amer. chem. Soc. 80, 4386 (1958).
121. *Meisenheimer, J.*, *J. Casper*, *M. Höring*, *W. Lauer*, *L. Lichtenstadt* u. *W. Samuel*: Liebigs Ann. Chem. 449, 213 (1926).
122. *Meyer, J.*: Triphenylphosphin-diphenylmethylen als olefinbildendes Reagens. Eine Richtigstellung und Ergänzung, Helv. chim. Acta 40, 1052 (1957).
123. — Ergänzende Bemerkungen zur Arbeit von *Wittig, G.*, u. *U. Schöllkopf*: Über Triphenylphosphin-methylene als olefinbildende Reagentien, Chem. Ber. 89, 842 (1956).
124. — Helv. chim. Acta 40, 1052 (1957).
125. Vgl. hierzu die Zusammenfassung von *Michaelis, A.*: Liebigs Ann. Chem. 326, 129 (1903) und *Michaelis, A.*, u. *G. Schroeter*, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 490 (1894).
126. *Michalski, J.*, u. *S. Musierowicz*: Tetrahedron Letters 19, 1187 (1964).
127. *Monagle, J. J.*, *T. W. Campbell* u. *H. F. McShane jr.*: I. Amer. chem. Soc. 84, 4288 (1962).
128. — J. Organic. Chem. 27, 3851 (1962).
129. *Mondon, A.*: Liebigs Ann. Chem. 603, 115 (1957).
130. *Mukaijama, T.*, *H. Nambu* u. *T. Kumamoto*: J. org. Chem. 29, 2243 (1964).
131. *Newman, M. S.*, u. *S. Blum*: J. Amer. chem. Soc. 86, 5598 (1964).
132. *Normant, H.*, u. *G. Sturtz*: C.R. hebdom. Séances Acad. Sci. 260, 1984 (1965).
133. — C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. 256, 1800 (1963); *Sturtz, G.*: Bull. Soc. chim. France 1964, 2349.
134. *Oediger, H.*, u. *K. Eiter*: Liebigs Ann. Chem. 682, 58 (1965).
135. *Patai, S.*, u. *A. Schwartz*: J. org. Chem. 25, 1232 (1960).
136. Pommer-Patente:
- a) *Pommer, H.*, u. *W. Stilz*: Pat. Nr. 1092472, Anm. 2. 10. 1958.
- b) — Pat. Nr. 1109671, Anm. 17. 10. 1958.
- c) — *R. Gehm*, *O. Schmidt*, *H. Mertens*, *M. Hehl* u. *W. Grunwald*: Schweiz. Pat. 366512; engl. Pat. 924762, Anm. 15. 5. 1959.
- d) *Stilz, W.*: Pat. Nr. 1108208, Anm. 4. 3. 1059.
- e) *Pommer, H.*, u. *W. Stilz*: Pat. 1108219, Anm. 15. 5. 1959.
- f) — *E. Wolff* u. *H. Fessmann*: Franz. Pat. 1266688; engl. Pat. 913735, Anm. 24. 6. 1959.
- g) — *H. P. Siebel*, *R. Schwen* u. *W. Stilz*: Franz. Pat. 1274446; belg. Pat. 593216, Anm. 21. 7. 1959.
- h) — *W. Stilz* u. *F. Stolp*: Pat. 1129947, Anm. 29. 7. 1959.
- i) — u. *K. H. König*: Pat. 1112072, Anm. 12. 8. 1959.

- j) — u. *F. Stolp*: Pat 1108220, Anm. 16. 9. 1959.
 k) — Pat. 1116652, Anm. 2. 3. 1960.
 l) — Pat. 1116653, Anm. 2. 3. 1960.
 m) — u. *W. Stilz*: Pat. 1117122, Anm. 3. 3. 1960.
 n) — Pat. 1124949, Anm. 4. 3. 1960.
 o) — Pat. 1122065, Anm. 15. 3. 1960.
 p) — Pat. 1117580, Anm. 18. 3. 1960.
 q) — *O. Hertel, W. Stilz, u. H. Erdmann*: Franz. Pat. 1288981, Anm. 17. 3. 1960.
 r) — u. *W. Stilz*: Pat. 1116634, Anm. 23. 3. 1960.
 s) — Pat. 1122524, Anm. 26. 3. 1960.
 t) — Pat. 1134064, Anm. 26. 3. 1960.
 u) — *A. Fischer, K. H. König u. H. Stümmeyer*: Pat. 1114058, Anm. 22. 4. 1960.
137. *Pommer, H.*: Angew. Chem. 72, 811 (1960).
 138. — u. *W. Sarnecki*: DAS 1068709 (1959); C.A. 55, 13472 (1961).
 139. *Pudovik, A. N.*, u. *G. P. Krupnov*: Zh. Obshch. Khim. 31, 4053 (1961); C.A. 57, 9878.
 140. *Ramirez, F.*, *S. B. Bhatia, R. B. Mitra, Z. Hamlet u. N. B. Desai*: J. Amer. chem. Soc. 86, 4394 (1964).
 141. — *N. Ramamathan u. N. B. Desai*: J. Amer. chem. Soc. 85, 3465 (1963).
 142. — *A. V. Patwardhan, N. B. Desai, N. Ramanathan u. C. V. Greco*: J. Amer. chem. Soc. 85, 3056 (1963).
 143. — *B. Desai u. N. Ramanathan*: J. Amer. chem. Soc. 85, 1874 (1963).
 144. — — Tetrahedron Letters 5, 323 (1963).
 145. — u. *N. Ramanathan*: J. org. Chem. 26, 3041 (1961).
 146. — — u. *N. B. Desai*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1317 (1962).
 147. — *H. Yamanaka u. O. H. Basedow*: J. Amer. chem. Soc. 83, 173 (1961).
 148. — — u. *O. H. Basedow*: J. org. Chem. 24, 1838 (1959).
 149. — u. *S. Dershowitz*: J. org. Chem. 22, 41 (1957).
 150. — *R. B. Mitra u. N. B. Desai*: J. Amer. chem. Soc. 82, 5763 (1960).
 151. — u. *St. Levy*: J. Amer. chem. Soc. 79, 6167 (1957).
 152. Einen Überblick über diesen Reaktionstyp vermittelt *Ramirez, F.* in: Symposium on Organo-phosphorus-Compounds held in Heidelberg, Germany, 20–22 May 1964, Pure and Applied Chemistry 9, 337 (1964).
 153. *Reppe, W.*, u. *Schweckendiek*: Vgl. auch Diplomarbeit *Mummenthey, G.*: Universität Mainz 1962.
 154. *Ried, W.*, u. *H. G. Appel*: Liebigs Ann. Chem. 646, 82 (1961); 678, 127 (1964).
 155. *Rüchard, Ch.*, *S. Eichler u. P. Panse*: Angew. Chem. 75, 858 (1963).
 156. *Rydon, H. N.*, u. *B. L. Tonge*: J. chem. Soc. [London] 1956, 3043.
 157. *Schlenk, W.*, u. *J. Holtz*: Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 603 (1916); 50, 274 (1917). Schon *Lachmann* hat 1896 versucht, Pentaäthylstickstoff durch Umsetzung von Tetraäthylammoniumjodid und Zinkdiäthyl zu erhalten. Am. Chem. J. 18, 372 (1896).
 158. *Schlosser, M.*, u. *K. F. Christmann*: Angew. Chem. 76, 683 (1964).
 159. *Schöllkopf, U.*: Angew. Chem. 71, 260 (1959).
 160. Zitiert von *Schöllkopf, U.* in: Angew. Chem. 71, 260 (1959).
 161. *Schönberg, A.*, u. *K. H. Brosowski*: Chem. Ber. 92, 2602 (1959).
 162. *Schlüter, D.*: Dissert. Univ. Mainz 1957.
 163. *Seyferth, D.*, *J. M. Heeren u. S. O. Grim*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1764 (1962).
 164. *Speziale, A. J.*, u. *D. E. Bissing*: J. Amer. chem. Soc. 85, 1888 (1963).

165. — J. Amer. chem. Soc. 85, 3878 (1963).
166. *Staab, H. A.*, u. *N. Sommer*: Angew. Chem. 74, 294 (1962).
167. *Staudinger, H.*, u. *J. Meyer*: Helv. chim. Acta 2, 635 (1919); 4, 861 (1921).
168. — u. *G. Lüscher*: Helv. chim. Acta 5, 75 (1922).
169. — u. *J. Mayer*: Helv. chim. Acta 2, 619 (1919).
170. — Helv. chim. Acta 2, 635 (1919).
171. — u. *E. Hauser*: Helv. chim. Acta 4, 861 (1921).
172. *Suckfüll, F.*, u. *H. Haubrich*: Angew. Chem. 70, 238 (1958).
173. *Tömösközi, J.*, u. *G. Janzso*: Chem. and Ind. 1962, 2085.
174. — Tetrahedron 19, 1969 (1963).
175. Vgl. auch *Toločko, A. F.*, u. *A. V. Dombrowskij*: Ukr. chim. Zh. 31, 220 (1965); C. A. 63, 1727c (1965).
176. *Trippett, S.*: Quart. Rev. 17, 406 (1963).
177. — in Symposium on Organo-phosphorus-Compounds, Butterworth, London, Pure and Applied Chemistry 9, 255 (1964).
178. — in „Advances in Organic Chemistry, Methods and Results Vol. I, Interscience Publishers, Inc., New York 1960, 83.
179. — u. *B. J. Walker*: Chem. Communications 1965, 106.
180. *Wadsworth, D. H.*, *O. E. Schupp III*, *E. J. Seus* u. *J. A. Ford jr.*: J. org. Chem. 30, 680 (1965).
181. *Wadsworth, W. S. jr.*, u. *W. D. Emmons*: J. Amer. chem. Soc. 84, 1316 (1962); J. org. Chem. 29, 2816 (1964).
182. — J. Amer. chem. Soc. 83, 1733 (1961).
183. *Wassermann, H. H.*, u. *R. C. Koch*: Chem. and Ind. 1956, 1014.
184. *Whitlock, H. W. jr.*: J. org. Chem. 29, 3129 (1964).
185. *Wittig, G.*, *H. Tenhaeff*, *W. Schoch* u. *G. Koenig*: Liebigs Ann. Chem. 572, 1 (1951).
186. — u. *G. Harborth*: Ber. dtsh. chem. Ges. 77, 306 (1944).
187. — *M. Heintzeler* u. *M. H. Wetterling*: Liebigs Ann. Chem. 557, 201 (1947).
188. — u. *M. H. Wetterling*: Liebigs Ann. Chem. 557, 193 (1947).
189. — u. *G. Felletschin*: Liebigs Ann. Chem. 555, 133 (1944).
190. — *R. Mangold* u. *G. Felletschin*: Liebigs Ann. Chem. 560, 116 (1948).
191. *Wittig, G.*, u. *U. Schöllkopf*: Chem. Ber. 87, 1318 (1954).
192. — Symposium on Organo-phosphorus-Compounds, Pure and Applied Chemistry 9, 245 (1964).
193. — u. *K. Clauß*: Liebigs Ann. Chem. 578, 136 (1952).
194. — u. *G. Geissler*: Liebigs Ann. Chem. 580, 44 (1953).
195. — u. *K. Clauß*: Liebigs Ann. Chem. 577, 26 (1952).
196. — u. *H. Fritz*: Liebigs Ann. Chem. 577, 39 (1952).
197. — u. *H. Steib*: Liebigs Ann. Chem. 584, 1 (1953).
198. — u. *E. Kochendörfer*: Chem. Ber. 97, 741 (1964).
199. — u. *A. Maerker*: Chem. Ber. 97, 747 (1964).
200. — u. *E. Kochendörfer*: Angew. Chem. 70, 506 (1958).
201. — *H. D. Weigmann* u. *M. Schlosser*: Chem. Ber. 94, 676 (1961).
202. — u. *M. Rieber*: Liebigs Ann. Chem. 562, 187 (1949).
203. — Liebigs Ann. Chem. 562, 177 (1949).
- 203a. — *W. Böll* u. *K. H. Krück*: Chem. Ber. 95, 2514 (1962).
204. *Zanger, M.*, *C. A. Vander Werf* u. *W. E. McEwen*: J. Amer. chem. Soc. 81, 3806 (1959).
205. *Zbiral, E.*: Monatshefte 94, 78 (1963).
206. *Zimmer, H.*, u. *J. P. Bercz*: Liebigs Ann. Chem. 686, 107 (1965).

(Eingegangen am 22. November 1965)

The Chemistry of Nitrile Oxides* **

Prof. Dr. Ch. Grundmann

Mellon Institute, Pittsburgh, Pa., USA

Table of Contents

1. Introduction	63
1.1. Nomenclature	63
1.2. History	64
1.3. Molecular Structure	64
1.4. General Properties	65
1.5. Scope of the Review	66
2. Synthesis of Nitrile Oxides	67
2.1. General	67
2.2. Synthesis of Nitrile Oxides from Aldoximes	68
2.2.1. Dehydrogenation of Aldoximes	68
2.2.2. Dehydrohalogenation of Hydroximic Acid Halides	68
2.3. Synthesis of Nitrile Oxides from Primary Nitro-Paraffins	72
2.3.1. Conversion to Hydroximic Acid Chlorides	72
2.3.2. Decomposition of Nitrolic Acids	72
2.3.3. Dehydration of Primary Nitroparaffins	74
2.4. Synthesis of Nitrile Oxides from Fulminates	75
2.5. Synthesis of Nitrile Oxides in situ	76
2.6. Nitrile Oxides with Functional Groups	78
2.7. List of Nitrile Oxides	83
3. Reactions of Nitrile Oxides	83
3.1. General; Stability of Nitrile Oxides	83
3.2. Rearrangement to Isocyanates	84
3.3. Dimerization to Furoxans (1,2,5-oxadiazole-2-oxides)	86
3.4. Polymerization	88
3.5. Reduction to Nitriles	90
3.6. Addition Reactions Leading to Open-Chain Structures	90
3.6.1. Reactions with Inorganic Compounds	90
3.6.1.1. Water (Hydrolysis)	90
3.6.1.2. Hydrogen Halides	91
3.6.1.3. Ammonia	92

* Nitrile Oxides. VII. Communication.

** The support of this work under Grant CA-07272 of the National Cancer Institute, U. S. Public Health Service, Bethesda, Md., is gratefully acknowledged. The author is greatly indebted to Profs. *R. Huisgen*, Munich, and *P. Grünanger*, Pavia, for helpful suggestions and disclosure of unpublished results.

3.6.1.4. Azide Ion	92
3.6.1.5. Sulfide Ion	92
3.6.1.6. Thiocyanate Ion	94
3.6.1.7. Cyanide Ion	95
3.6.2. Reactions with Organic Compounds	96
3.6.2.1. Alcohols	96
3.6.2.2. Mercaptans	97
3.6.2.3. Organic Acids	97
3.6.2.4. Amines or Hydrazines	98
3.6.2.5. Grignard Compounds	101
3.6.3. List of Addition Reactions Leading to Open-Chain Structures	102
3.7. Addition Reactions Leading to Cyclic Structures (1,3-Dipolar Cycloadditions)	101
3.7.1. Reactions with Olefins	105
3.7.2. Reactions with Acetylenes	109
3.7.3. Reactions with Carbonyl or Thiocarbonyl Compounds	111
3.7.4. Reactions with C=N Compounds	112
3.7.5. Reactions with Nitriles	114
3.7.6. Reactions with Systems Containing N—O, N—N or N—S Double Bonds	114
3.7.7. List of Addition Reactions of Nitrile Oxides Leading to Cyclic Structures	117
4. Physiological Properties of Nitrile Oxides	119
References	120

1. Introduction

1.1. Nomenclature

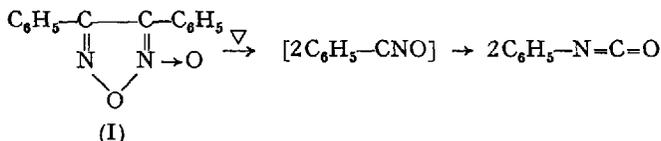
Nitrile oxides, RCNO, are organic compounds which contain the monovalent functional group -CNO bound directly to a carbon atom of the organic moiety of the molecule.

In their nomenclature, the rules established for nitriles are generally applicable. Like the nitriles whose functional group, -CN , is often referred to as *cyano-*, (as derived from the parent compound hydrocyanic acid), the term *fulmido-* is used for the functional group -CNO under the assumption that the parent compound, i.e., formonitrile oxide, is identical with fulminic acid.¹ Likewise, nitrile oxides are termed *fulmides* in cases where one would use the term cyanide in naming an organic nitrile (47).

¹ For further discussion of this subject see paragraph 1.3.

1.2. History

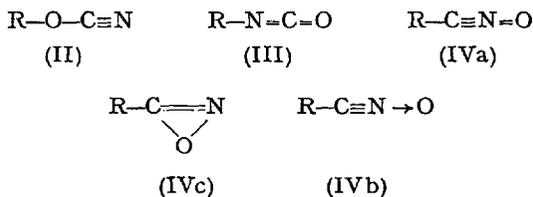
Before the first nitrile oxide was ever prepared, the thermal decomposition of diphenyl 1,2,5-oxadiazol-2-oxide (diphenylfuroxan, I)² into two molecules of phenylisocyanate had been postulated to occur via a hypothetical nitrile oxide intermediate (36):



Although the first nitrile oxide, benzonitrile oxide, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CNO}$, was prepared by *A. Werner* in 1894 (138), no detailed study of the chemistry of this new class of compounds was made until *H. Wieland's* classical work between 1907 and 1910. From 1946 on, *A. Quilico* and his associates have made especially important preparative contributions, mainly to cyclo-addition reactions of nitrile oxides. It is interesting to note that both the above-mentioned scientists became interested in this field through their previous occupation with fulminic acid, a compound which at the time of their studies was not generally recognized as closely related to nitrile oxides. Finally, since 1960 much light has been shed on the reaction mechanisms by *R. Huisgen's* work on 1,3-dipolar cycloadditions.

1.3. Molecular Structure

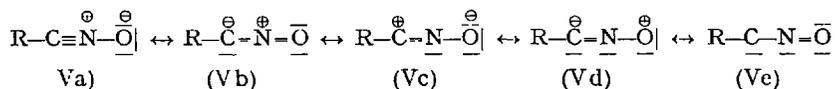
Nitrile oxides (IV) are isomeric with cyanates (II) and isocyanates (III). While in the former the organic group is connected to the oxygen (or the nitrogen atom, respectively), in the nitrile oxides it is the carbon atom which provides the link to the organic group R— of the molecule:



The older literature preferred formulas with open-chain structure like (IVa) (which is better represented in the light of our present knowledge of valence as (IVb)), or the cyclic structure (IVc) (36, 91a, 138, 141). How-

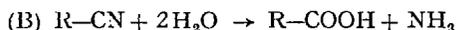
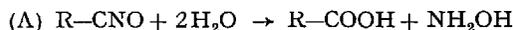
² For brevity, the term furoxan, coined by *Wieland*, will be used throughout this report.

ever, optical data ruled out (IVc) at a rather early stage (3) in preference of (IVb), which is the most generally accepted simplified expression of the structure of the nitrile oxides. Nevertheless, the structure formulation of a nitrile oxide as a resonance hybrid between the structures (Va–Ve) is a more accurate description (64, 65):

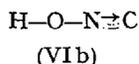
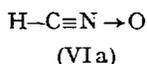


Among the above mesomeric structures, the all-octet-formula (Va) and (Vb) presumably represent the preferred electron distribution in the ground state, while the sextet-formula (Vc) and (Vd) express best most of the reactions of the nitrile oxides, especially the 1,3-dipolar additions.

As nitrogen-containing organic compounds, nitrile oxides are derivatives of hydroxylamine; the most important modes of preparation start with organic hydroxylamine derivatives. The complete hydrolysis of a nitrile oxide leads to hydroxylamine and the corresponding carboxylic acid (A), in complete analogy to the corresponding hydrolysis of nitriles to ammonia and carboxylic acids (B):



Otherwise, however, there are few analogies to the chemistry of nitriles. The direct oxidation of nitriles to nitrile oxides has not yet been achieved. There are, however, so many striking similarities in the addition and polymerization reactions of nitrile oxides and fulminic acid, that the latter has been postulated to have structure (VIa), i.e., formonitrile oxide (147, 91a, 108, 65), although most text books still prefer (VIb), a modernization of *Nef's* original formula (87):



Recent infrared studies of fulminic acid, however, have confirmed formula (VIa), at least for the free acid (77).

1.4. General Properties

The nitrile oxide group is very similar in its electronic structure to the aliphatic diazo and to the azido group. Consequently, there are striking analogies in the chemical behavior of these three classes of compounds

(108, 113, 65). On the other hand, there is a certain, although more superficial, resemblance between the cumulated systems of the nitrile oxides and those of the ketenes and isocyanates. But, in general, nitrile oxides are far more prone to autocondensation than the latter compounds. All simple aliphatic and most aromatic and heterocyclic nitrile oxides are definitely stable as monomers only at temperatures below -70°C (98, 154, 68, 47).

The most frequently observed mode of autocondensation of nitrile oxides is their *dimerization to furoxans* (1,2,5-oxadiazol-2-oxides).

Nitrile oxides are energy-rich compounds; as derivatives of fulminic acid all low-molecular nitrile oxides and, generally, poly-nitrile oxides are to be considered as potentially *explosive*. Oxalo-bis-nitrile oxide, $\text{O} \leftarrow \text{N} \equiv \text{C} - \text{C} \equiv \text{N} \rightarrow \text{O}$, explodes spontaneously above -45°C , and even the polymers detonate violently on heating (45, 56). Terephthalo-bis-nitrile oxide explodes at $\sim 160^{\circ}\text{C}$ (32a).

All nitrile oxides are characterized by two strong bands in the infrared at around $2,300\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C} \equiv \text{N}$ -stretching) and around $1,370\text{ cm}^{-1}$ ($-\text{N}=\text{O}$ -stretching). Particularly the former band is well suited for the identification of monomeric nitriles oxides. The corresponding nitriles absorb strongly in the same region, but generally $\sim 70\text{ cm}^{-1}$ lower (47, 153, 20, 21). Dipole moments of aromatic nitrile oxides are similar to those of the corresponding nitriles (~ 4 – 4.5 Debye) (125a, 26a).

1.5. Scope of the Review

This report deals with the chemistry of nitrile oxides, as defined in paragraph 1.1. Accordingly, the chemistry of fulminic acid and of fulminato complexes of transition metals as well as the consideration of compounds which may contain a covalent bond between the $-\text{CNO}$ group and an element other than carbon, e.g., $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{Si}-\text{CNO}$ or $\text{C}_6\text{H}_5-\text{Hg}-\text{CNO}$ is not included (10).

Nitrile oxides as transient intermediates have been postulated frequently in reaction mechanisms, especially in reactions leading to 1,2-oxazole (isoxazole) and 1,2,5-oxadiazole (furozan) derivatives (see also paragraphs 2.3.2, 2.5. and 3.2.). Such reactions will be discussed in this report only in cases where unambiguous evidence exists for the occurrence of nitrile oxides.

The various methods for the synthesis of nitrile oxides are discussed first, including also procedures whereby the nitrile oxide is generated *in situ* in the presence of a suitable acceptor. In view of the already mentioned instability of most nitrile oxides such techniques have become of increasing importance. There follows a discussion of the reactions of

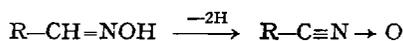
nitrile oxides, starting with reactions involving the nitrile oxide only, i.e., rearrangement, dimerization, polymerization, and reduction. The numerous addition reactions of nitrile oxides are then presented, beginning with reactions with inorganic compounds and ending with the consideration of the 1,3-dipolar cycloadditions to unsaturated systems leading to a wide variety of five-membered heterocyclic compounds, which are often difficultly accessible by other routes.

2. Synthesis of Nitrile Oxides

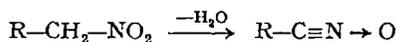
2.1. General

All known methods for the synthesis of nitrile oxides start with organic systems already containing the C–N–O sequence of the nitrile oxide structure. There is no indication that any possible organic compound containing a C–N single, double or triple bond has ever been converted into a nitrile oxide. The fulminato radical, $\bullet\text{CNO}$, has been observed spectroscopically in mixtures of cyanogen and ozone subjected to flash photolysis (83*a*, 83*b*), but it is not likely that such methods will ever be of practical value. Likewise, no example is known where an –N–O–compound has been introduced into an organic residue to generate directly a nitrile oxide.

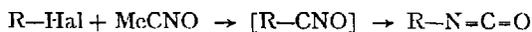
The most important methods for the preparation of nitrile oxides start with aldoximes, from which by various techniques two hydrogen atoms are abstracted to form the nitrile oxide:



Less widely applied methods consist in the dehydration of primary nitroparaffins by various procedures:



Contrary to the chemistry of nitriles, where introduction of a cyano-group by reaction of a metal cyanide with an organic halogen compound is a very important synthetic route, the analogous reaction, i.e., the reaction of a metal fulminate with an organic halide, has been realized only in one special case. Most attempts in this direction have usually resulted in a spontaneous rearrangement leading to the isomeric isocyanate:



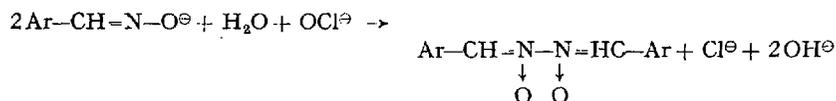
2.2. Synthesis of Nitrile Oxides from Aldoximes

2.2.1. *Dehydrogenation of Aldoximes*

Aromatic and heterocyclic aldoximes have been dehydrogenated to nitrile oxides in alkaline solution (in the form of their oximate anions) by potassium ferric cyanide (52) or, preferably, hypohalites (49, 50):



The most preferable reagent is an alkaline solution of sodium hypobromite. Alkali hypiodite offers no preparative advantage since the reaction is slower and the yields are much inferior. The reaction of sodium hypochlorite with aldoximes, which has been studied much earlier, yields a mixture of a minor amount of the desired nitrile oxide together with a dimeric compound resulting from the abstraction of only one hydrogen atom from each molecule of aldoxime. These compounds have been reported in the earlier literature as „aldoxime peroxides“, (96, 24, 12) but recently their structure has been proved unambiguously as aldazine bis-N-oxides (60):



The different route taken by the oxidation in the case of hypochlorite can be attributed to the higher oxidation potential of this reagent.

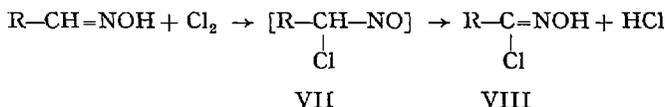
The hypobromite dehydrogenation is a very fast reaction occurring at temperatures around 0°C, with good to excellent yields. Although applied so far only to the preparation of aromatic and heterocyclic nitrile oxides, the procedure is undoubtedly also suitable for the generation of aliphatic nitrile oxides in situ (compare paragraph 2.5). The method has been especially useful in cases where the nitrile oxides could not be prepared by the older route via the hydroximic acid chlorides because of side reactions during the chlorination step (47, 50). (See also next paragraph.)

However, the synthesis fails in cases where the aldoxime contains other functional groups which are alkali-labile or unstable toward the oxidizing agent, for instance, in the case of 2,4,6-trinitrobenzaloxime (50), 4-hydroxy-2,6-dimethyl-benzaloxime, and 2,3-dimethyl-1-phenyl-4-formoximinopyrazolone-5 (Antipyrinaldoxime) (42).

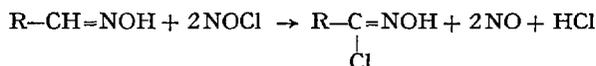
2.2.2. *Dehydrohalogenation of Hydroximic Acid Halides*

Although this route does not start directly from the aldoximes, the necessary precursors to the nitrile oxide, the hydroximic acid halides, are

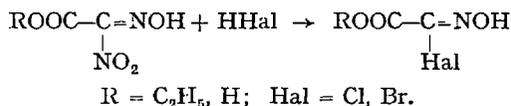
generally prepared from the corresponding aldoximes. Thus, it must be considered also as a synthesis starting with the aldoximes. For all practical purposes, only hydroximic acid chlorides (VIII) are used (57):



The halogenation of the aromatic aldoximes, which is generally carried out either in an inert solvent, such as chloroform and carbon tetrachloride, or in acetic acid, water or hydrochloric acid, seems – at least in some cases – to proceed via the intermediate of a geminal chloro-nitroso-compound (VII), as indicated by the transient blue-green color of the reaction mixture. Aliphatic hydroximic acid chlorides are conveniently prepared in ether at -60°C , via (VII) (or its dimer) which rearranges to (VIII) within one hour (22a). Another route to hydroximic acid chlorides employs nitrosyl chloride as chlorinating agent (116):

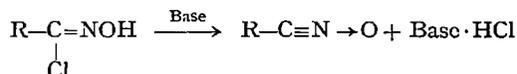


Finally, hydroximic acid halides have been obtained by reaction of concentrated hydrochloric or hydrobromic acid on certain nitrolic acids (75, 76, 124, 62, 63, 74), e.g.:



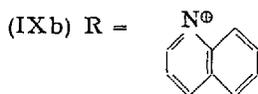
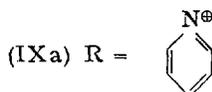
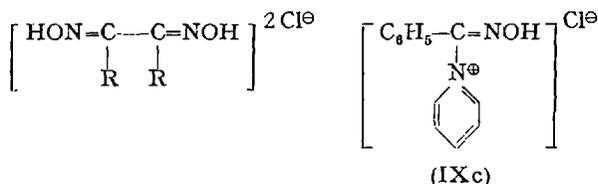
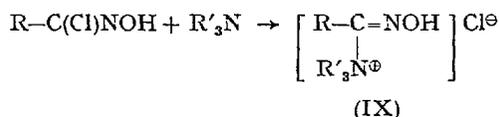
Nitrolic acids, however, can be converted, in some cases, directly into nitrile oxides (see paragraph 2.3.2.), so this method offers little advantage except under special circumstances.

Hydroximic acid chlorides are stable indefinitely at room temperature (47) and are therefore conveniently storable precursors of the generally unstable nitrile oxides, which can be generated from them when needed almost instantaneously by action of base, the reaction being a neat dehydrochlorination:



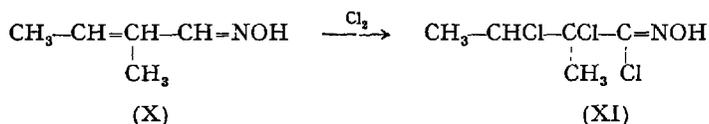
Any base, inorganic or organic, in either an aqueous or anhydrous medium may be used. Earlier investigators preferred aqueous sodium carbonate and by this method, the first nitrile oxide, benzonitrile oxide, was pre-

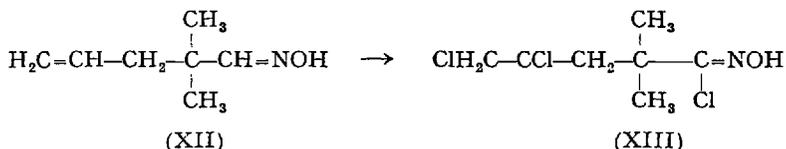
pared (138). More recently, the reaction of the hydroxamic chloride, dissolved or suspended in an inert organic solvent, e.g., anhydrous ether, with one equivalent of a tertiary organic base, preferably triethylamine, has been recommended (68). Using this technique at temperatures as low as -40°C , even the most unstable aliphatic nitrile oxides (e.g., acetonitrile oxide, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{N} \rightarrow \text{O}$) have been successfully prepared (154, 47). Tertiary amines as dehydrohalogenating agents may, however, not be applicable in all cases, since they form with some hydroxamic acid chlorides rather stable addition compounds, which are apparently quaternary amidoximinidinium salts (IX):



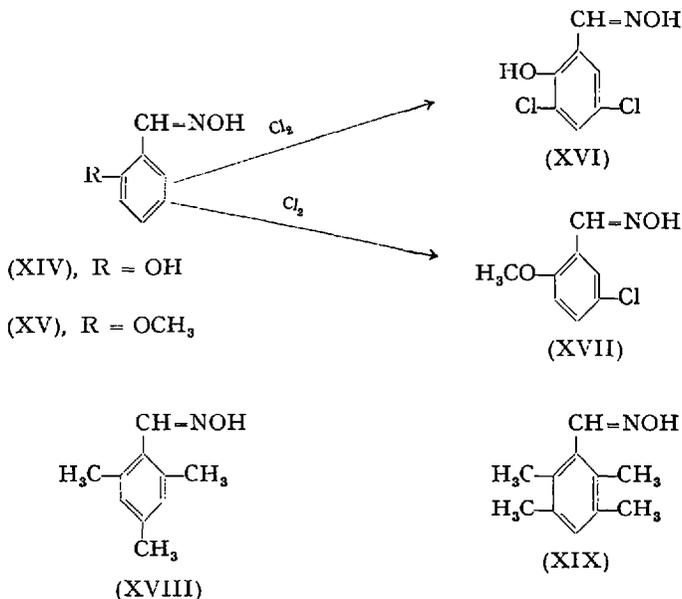
As examples, compounds (IXa) (101), (IXb) (56), and (IXc) (148) have been described.

But the main limitations of this synthesis lie in the first step of the process, i.e., the chlorination of the aldoximes. Unsaturated aldoximes add chlorine to the double bond, e.g., from 1-oximino-2-methyl-butene-2 (X), 2,3-dichloro-2-methyl-butane-hydroxamic acid chloride (XI) and from 1-oximino-2,2-dimethyl-pentene-4 (XII) 4,5-dichloro-2,2-dimethyl-pentanehydroxamic acid chloride (XIII) are obtained (153):





Salicylaldoxime (XIV) and 2-methoxy-benzaloxime (XV) cannot be transformed into the corresponding hydroximic acid chlorides, but products of additional chlorination in the benzene ring are obtained, i.e., 3,5-dichloro-2-hydroxy-benzhydroximic acid chloride (XVI) and 5-chloro-2-methoxy-benzhydroximic acid chloride (XVII) (153). Likewise, the chlorination of the oximes of mesitylaldehyde (XVIII) or 2,3,5,6-tetramethyl-benzaldehyde (XIX) leads to inseparable mixtures of the desired hydroximic acid chlorides and products of further chlorination of the aromatic ring and of the methyl groups (50):



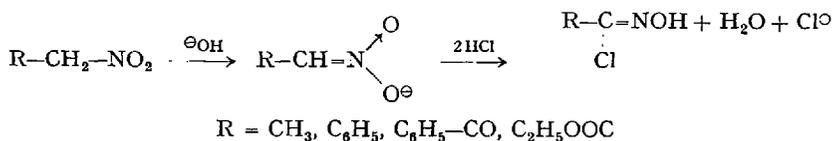
Nonetheless, the route via the hydroximic acid chlorides is the one most widely used in the preparation of nitrile oxides and it has been successfully applied to the preparation of aliphatic, aromatic, and heterocyclic nitrile oxides. In Table 1 (p. 28) only those compounds are listed which have been isolated as individual compounds, but many have been prepared by this method in situ and reacted immediately thereafter with a suitable partner (see also paragraph 2.5.). Such nitrile oxides are

mentioned in the parts of this review dealing with corresponding reactions, but there exists little doubt that with the proper precautions to avoid autocondensation (low temperature work-up) these nitrile oxides could have been isolated as well.

2.3. Synthesis of Nitrile Oxides from Primary Nitroparaffins

2.3.1. Conversion to Hydroxamic Acid Chlorides

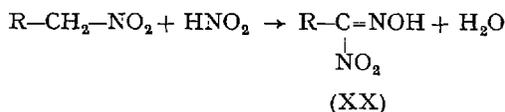
Primary nitroparaffins, in the form of their aci-salts, react with hydrogen chloride under anhydrous conditions to form hydroxamic acid chlorides, the conversion of which into nitrile oxides has been discussed in the preceding paragraph (131):



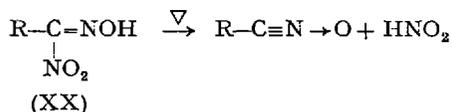
Hydroxamic acid chlorides are generally more easily accessible by the routes discussed above, and there are now better methods to convert primary nitroparaffins into nitrile oxides. These are discussed below.

2.3.2. Decomposition of Nitrolic Acids

Nitrolic acids (XX) are obtained by reaction of primary nitro paraffins with nitrous acid:

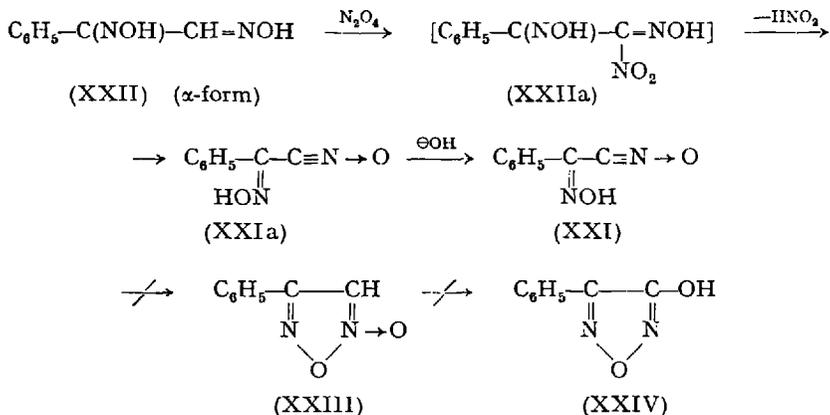


All nitrolic acids easily lose the elements of nitrous acid with the formation of nitrile oxides. Sometimes this decomposition occurs spontaneously at room temperature; generally, it is induced by gentle heating:



The applicability of this reaction has been only slightly investigated, but benzonitrile oxide ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) was obtained in this manner (150, 47), as well as oximino-phenylacetonitrile oxide (XXI).

This compound, which is obtained by reaction of dioximino-phenyl-ethane(phenyl-glyoxime) (XXII) with dinitrogen tetroxide, presumably via the intermediate nitrolic acid (XXIIa), was first considered to be phenyl-furoxan (XXIII) (120). A mild treatment with alkali isomerizes the original product to a material with identical melting point but different properties to which *H. Wieland* assigned the structure of a 4-hydroxy-3-phenyl furazan (XXIV) (151, 146), while *Ponizio* and his associates maintained that it was the nitrile oxide (XXI) (93, 6, 97, 94, 95). Finally, the long controversy has been settled in favor of structure (XXI), since the infrared spectrum of the compound displays the characteristic frequencies of the $C\equiv N \rightarrow O$ group (17). In view of the properties of the primary product of the reaction, viz. the alleged phenyl-furoxan (XXIII), it seems likely that this compound is simply a stereoisomer (XXIa) (syn-antiisomerism of the oxime group) of (XXI)³:

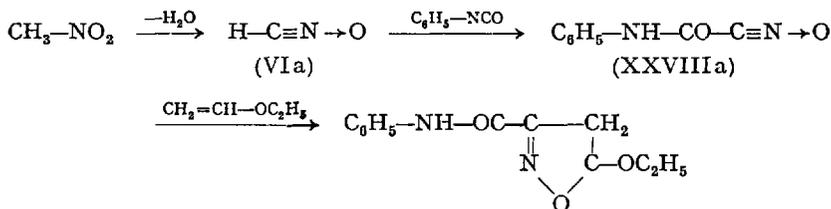


Homologs and their corresponding *o*-benzoyl derivatives have been obtained analogously (93a, 95a).

From the reaction of ethyl bromoacetate and silver nitrite, a compound (m.p. 111–111.5°C) has been obtained in minute amounts to which the structure (XXVII), carbethoxy-fulmide, has been assigned. Although the molecular weight determination seems to exclude a dimeric formula, and its reduction to glycine adds further support, the conditions under which this compound was formed (prolonged heating in ethanol, followed by fractionated vacuum distillation whereby the product is found in the fraction boiling at 125–175°C/14 mm!) make the structural assignment somewhat unlikely. Its dimerization product,

³ The assignment of structures (XXIa) and (XXI) for the compounds in question is arbitrary and based on the most probable configuration of α -phenylglyoxime. No evidence as to their configuration exists so far.

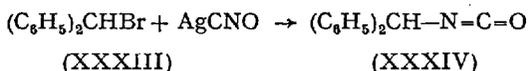
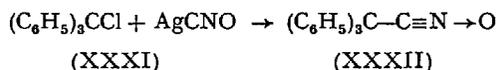
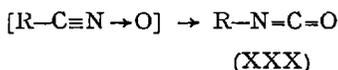
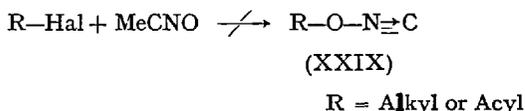
acid (VIa) initially generated reacts immediately with additional phenyl-isocyanate to give the N-phenyl-carbamoyl-fulmide (XXVIIIa) which can be trapped by 1,3-dipolar cycloaddition to a suitable olefin present in the reaction mixture (91).



It is likely, however, that this method could also be used to prepare the individual nitrile oxides. Since, especially in the lower aliphatic series, the primary nitro-compounds are more easily accessible today than the corresponding hydroximic acid chlorides, there is no doubt about the usefulness of this method.

2.4. Synthesis of Nitrile Oxides from Fulminates

Early attempts to react metal salts of fulminic acid with alkyl or acyl halides were aimed at preparing esters of fulminic acid of structure (XXIX), a still unknown class of compounds. The only identifiable products obtained were the isomeric isocyanates (XXX) or products derived from these (22, 87, 58, 59, 121, 148):



The reaction of triphenylmethyl chloride (XXXI) with silver fulminate leading in good yield to triphenylacetone nitrile oxide (XXXII) (149), is the only case in which a nitrile oxide has ever been isolated in this type of

reaction. If (XXXI) is replaced by diphenylmethyl bromide (XXXIII), the only product which can be isolated is diphenylmethyl isocyanate (XXXIV) (748), and 2,4,6-trinitro-chlorobenzene (picryl chloride) – which has a chlorine atom at least as reactive as that in (XXXI) – fails to react at all (52).

Steric hindrance, which is undoubtedly present to a large degree in (XXXII), stabilizes nitrile oxides toward dimerization, but does not prevent rearrangement to isocyanates (see also paragraph 3.2.) (49, 50). Thus there is at present no explanation for the apparent stability of (XXXII) under the reaction conditions, but the fact that (XXXII) is formed may be considered as an indication that nitrile oxides are also the primary reaction products in those reactions where earlier investigators isolated only isocyanates. It may be possible that the metal halide formed catalyzes the rearrangements of the nitrile oxide into the isocyanate, and it would be interesting to reinvestigate such reactions in the presence of a typical dipolarophile in order to trap the nitrile oxide in situ.

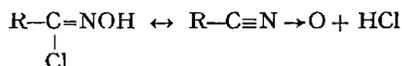
2.5. Synthesis of Nitrile Oxides in situ

Since most nitrile oxides undergo irreversible changes very quickly at room temperature and above (see also paragraph 3.1), most of the chemical reactions of these compounds have been investigated in systems where the nitrile oxide was generated from a stable precursor in the presence of a partner with whom it would react appreciably faster than with itself. In order to minimize the tendency toward autocondensation – in most cases dimerization to the furoxan (see paragraph 3.3.) – it is advisable to generate the nitrile oxide very slowly, so that the stationary concentration is rather low; this serves to impede polymerization. At the same time, the reaction partner (dipolarophile) should be present in as high a concentration as possible. This technique was first successfully applied by *Huisgen* (65, 68, 71).

Hydroxamic acid chlorides are most frequently used as precursors of nitrile oxides to be generated in situ. The acid chloride is dissolved or suspended in ether together with the dipolarophile and one mole of triethylamine, or another suitable tertiary amine is added gradually at 0 to 20°C. In cases where the dipolarophile itself might react with the base, ethereal solutions of the acid chloride and of triethylamine are added simultaneously in equivalent amounts to the solution of the dipolarophile, or the nitrile oxide is first generated at –20°C and then the reaction partner is added while the reaction mixture warms slowly to room temperature.

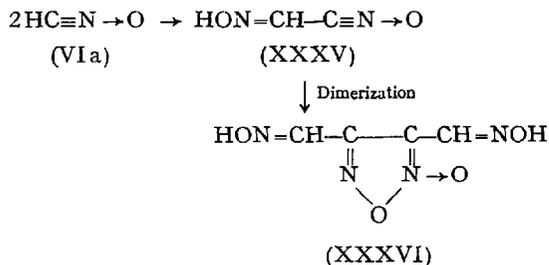
The same technique has been applied to in situ reactions of nitrile oxides generated from primary nitroparaffins by dehydrogenation with phenylisocyanate in the presence of catalytic amounts of triethylamine (86, 136, 30). Here, a solution of the nitro-compound and triethylamine in a suitable inert solvent, e.g., benzene, is added slowly to the solution of the dipolarophile and two moles of phenylisocyanate.

At higher temperatures, hydroxamic acid chlorides seem to be in equilibrium with the corresponding nitrile oxides (13, 124a).



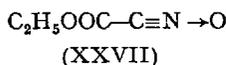
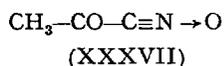
If this dissociation is carried out in boiling toluene in the presence of a suitable scavenger for the nitrile oxide, the method provides a very elegant way of generating a nitrile oxide in situ, especially since its stationary concentration is presumably very low, the above equilibrium being far on the left side of the equation at the temperature employed (80, 33, 2).

When fulminic acid (VIa) is generated from its alkali salts at low temperature in the presence of an olefin or an acetylene as a dipolarophile acceptor, the resulting reaction products indicate that a considerable part of (VIa) has reacted after dimerization to oximino-acetonitrile oxide (147, 105, 109, 110) (XXXV):

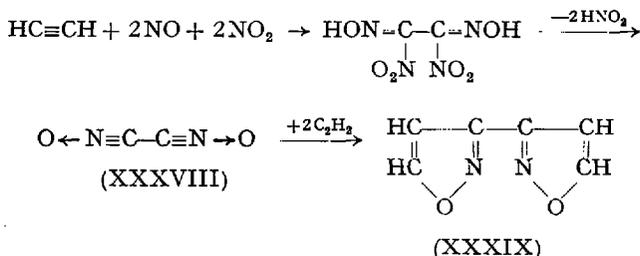


Although (XXXV) has never been isolated, its stable dimer (XXXVI), furoxandialdoxime (isocyanilic acid), has been known for a long time as one of the polymerization products of fulminic acid (147).

Thermal decomposition of nitrolic acids has also occasionally been used for the generation of unstable nitrile oxides in situ, for example pyruvic acid nitrile oxide (XXXVII) or carbethoxy-fulmide (XXVII) (106, 107, 74)



The formation of nitrile oxides by thermal degradation of nitrolic acids is most probably responsible for the production of a variety of heterocyclic compounds, mostly isoxazoles and furoxans which have been observed as the final products resulting from the action of concentrated nitric acid or higher oxides of nitrogen on unsaturated compounds. It is likely that nitrolic acids will form under such conditions and that the nitrile oxides resulting from them can either add to the unsaturated compound still present, or dimerize to the furoxans. A remarkable example of how uniformly such reactions may proceed is the formation of bis-[1,2-oxazolyl-(3,3')], (3,3'-bis-isoxazolyl) (XXXIX), from acetylene and a mixture of nitrogen monoxide and nitrogen dioxide in ethyl acetate at 60°C under 10–15 atm pressure (25):



Although the proposed reaction scheme involves the highly unstable cyanogen-bis-N-oxide (oxalo-bis-nitrile oxide) (XXXVIII) (56) as an intermediate, yields of 60–70% of (XXXIX) can be obtained.

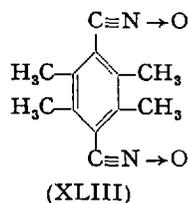
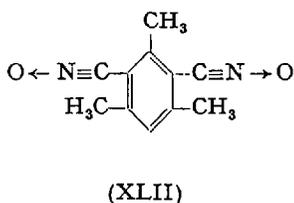
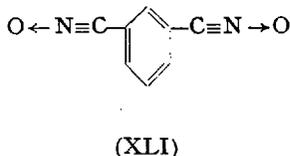
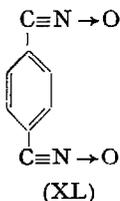
In general, however, reactions of this type are outside the scope of this review; moreover, they are amply covered in several recent summaries (99, 13, 9, 19, 78).

2.6. Nitrile Oxides with Functional Groups

The wide variety of functional groups which react spontaneously with nitrile oxides (as discussed in paragraph 3 of this review) considerably restricts the chances of obtaining nitrile oxides with functional groups. It has, however, been possible to prepare some difunctional nitrile oxides, such as (XL), (XLI), (XLII), and (XLIII).

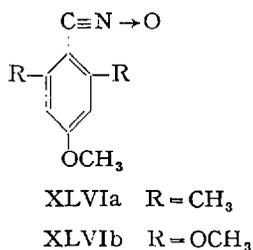
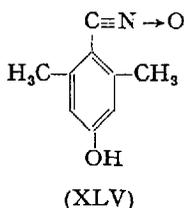
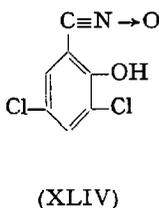
Terephthalo-bis-nitrile oxide (XL) was synthesized via the corresponding hydroximic acid chloride; although earlier workers have claimed to have obtained polymers only (153), recent investigations have demonstrated that with proper precautions a product can be isolated that consists largely of the monomer (29, 72, 88, 89, 26). The wide differences in melting points reported for (XL) (see Table 1) are attributed partly to

the various states of crystallinity of the different preparations and partly to polymerization during slow heating. Since the molecular weight determinations of the purest samples are still unsatisfactory, these differences may also be caused by a varying amount of oligomers already present in freshly prepared (XL). No such difficulties seem to have been encountered in the preparation of (XLI) (73).



The sterically hindered bifunctional aromatic nitrile oxides (XLII) (48) and (XLIII) (49, 50) are well-characterized compounds, stable indefinitely at room temperature.

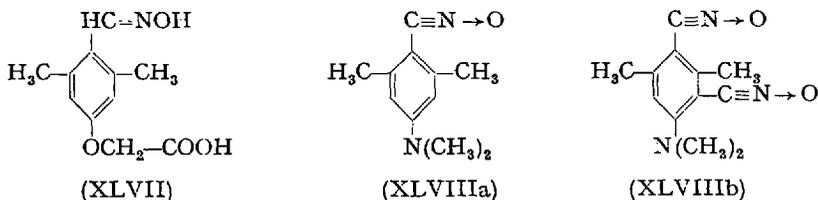
Since aromatic nitrile oxides do not react readily with alcoholic or phenolic groups unless catalyzed by strong bases or acids, (see paragraph 3.6.2.1.), it should be possible to synthesize nitrile oxides containing these functional groups. The nitrile oxide (XLIV) was obtained from the corresponding hydroximic acid chloride (XVI) (see paragraph 2.1.2.) but was



isolated only as a dilute solution in CCl₄ and identified by its infrared spectrum and by subsequent dimerization to the furoxan (153). An attempt to generate (XLV) from the corresponding aldoxime by dehydrogenation with hypobromite failed because of the preferred attack of the

oxidant on the ring (42). Once the phenolic group is alkylated it is entirely compatible with the nitrile oxide function as demonstrated by the preparation of the stable 2,6-dimethyl-4-methoxy-benzonitrile oxide (XLVIa) and 2,4,6-trimethoxy-benzonitrile oxide (XLVIb) (49, 50, 51a). Other methoxylated aromatic nitrile oxides have been characterized only in solution by IR spectroscopy (153).

The stability of nitrile oxides with free carboxylic groups depends largely on the inherent acidity of the carboxyl function, since the attack of the latter on the $C\equiv N \rightarrow O$ function starts with protonation to the conjugate acid. Thus, sterically hindered aromatic nitrile oxides can be recrystallized unchanged from hot acetic acid (54), but formic acid causes hydrolysis to the corresponding hydroxamic acid (89) (see also paragraphs 3.6.1.1. and 3.6.2.3.). This explains the failure to convert 4-formoximido-3,5-dimethylphenoxyacetic acid (XLVII) into the corresponding oxide by hypobromite; only polymeric products were obtained since the phenoxyacetic acids are generally strong organic acids (42). An esterified carboxy group, however, should be compatible with the nitrile oxide function. The synthesis of oximino-phenylacetone nitrile oxide (XXI) has already been discussed in paragraph 2.3.2.



The ease with which nitrile oxides react with primary and secondary amines makes it unlikely that these functional groups will ever be found capable of existing together with a nitrile oxide group in a monomeric molecule, but tertiary amines seem to form stable adducts only in certain cases (56, 101, 148) (see also paragraph 3.6.2.4.). Thus, the 4-dimethyl-amino-2,6-dimethyl-benzonitrile oxide (XLVIIIa) and the 4-dimethyl-amino-2,6-dimethyl-isophthalo-bis-nitrile oxide (XLVIIIb) could be prepared by hypobromite oxidation of the corresponding aldoximes (42, 51).

Attempts to prepare pyrrolo- or pyridino-nitrile oxides have so far failed (153, 23, 48, 55), but in the pyrimidine series the nitrile oxides (XLVIIIc and XLVIId) were obtained by hypobromite dehydrogenation of the corresponding aldoximes (55). The isoxazolo-nitrile oxide (XLVIIIe) was prepared by dehydrohalogenation of the hydroximic acid chloride (125, 108).

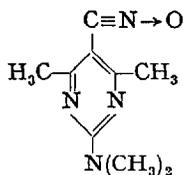
Table 1. List of Nitrile Oxides

No.	Compound	Method of Preparation	M.P. [°C]	M.P. of the Furoxan [°C]	Stability	References
1	Acetonitrile oxide	B, D	-5	106.5-107.5 ¹	< 1 min	(154, 86, 61, 136)
2	2,2-Dimethyl-propionitrile oxide	B	18 ²	67	2-3 days	(154, 125, 47)
3	2-Ethyl-butyro-nitrile oxide	B	-33	-2	< 1 min	(154)
4	Oxalo-bis-nitrile oxide	B	explodes at -45	-	5-6 hours ^a	(45, 56, 47)
5	Benzonitrile oxide	B, C, D	14-15	114-115	30-60 min	(86, 141, 150, 108, 47, 71)
6	2-Chloro-benzonitrile oxide	B	27-28	130-131	3-6 days	(125)
7	3-Chloro-benzonitrile oxide	B	42-43	96-97	50-60 min	(125)
8	4-Chloro-benzonitrile oxide	B	82-83	144-145	10 days	(125, 68)
9	2,6-Dichloro-benzonitrile oxide	A, B	86-87	199-200	30-35 days	(125, 50)
10	4-Bromo-benzonitrile oxide	B	83-84	164-165	not determined	(125, 37)
11	2-Nitro-benzonitrile oxide	B	76-77 (dec.)	199-200	1-2 days	(125)
12	3-Nitro-benzonitrile oxide	B	82-83	183-186	20-25 days	(125, 68, 71)
13	4-Nitro-benzonitrile oxide	B	95	205-206	> 30 days	(125, 34)
14	4-Methyl-benzonitrile oxide	B	55-56	143-144	5-7 days	(125)
15	2,4,6-Trimethyl-benzonitrile oxide	A, B	114	-	unlimited	(47, 49, 50, 20)
16	2,3,5,6-Tetramethyl-benzonitrile oxide	A, B	120	-	unlimited	(49, 50, 20)
17	4-Methoxy-2,6-dimethyl-benzonitrile oxide	A	66-68	-	unlimited	(51 a)
18	2,4,6-Trimethoxy-benzonitrile oxide	A	160-170 (dec.)	-	unlimited	(49, 50)
19	4-Dimethylamino-2,6-dimethylbenzonitrile oxide	A	130-132 (dec.)	-	unlimited	(42, 51)

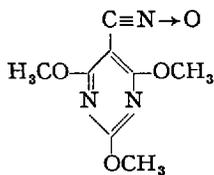
Continued from table 1

No.	Compound	Method of Preparation	M. P. [$^{\circ}$ C]	M. P. of the Furoxan [$^{\circ}$ C]	Stability	References
20	Triphenyl-acetonitrile oxide	E	153–154	—	unlimited	(149)
21	Oximino-phenyl-acetonitrile oxide	C	112–113 (dec.)	156	not determined	(94, 95)
22	Oximino-p-tolyl-acetonitrile oxide	C	112 (dec.)	—	not determined	(95a)
23	Anthracene-9-nitrile oxide	A	127–128 (dec.)	—	unlimited ⁴	(50)
24	Isophthalo-bis-nitrile oxide	B	92–94 (dec.)	—	not determined	(73)
25	Terephthalo-bis-nitrile oxide	B	241–242 (dec.)	—	not determined	(72)
26	2,4,6-Trimethyl-isophthalo-bis-nitrile oxide	A	124–157 (dec.)	—	not determined	(88, 89)
27	4-Dimethylamino-2,6-dimethyl-isophthalo-bis-nitrile oxide	A	~160 (dec.)	—	not determined	(29)
28	2,3,5,6-Tetramethyl-terephthalo-bis-nitrile oxide	A	138–139 (dec.)	—	unlimited	(48)
29	5-Methyl-3-phenyl-1,2-oxazole-4-nitrile oxide	A	123–125 (dec.)	—	unlimited	(42)
30	2,4,6-Trimethoxy-pyrimidine-5-nitrile oxide	B	169–170 (dec.)	—	unlimited	(49, 50)
31	2-Dimethylamino-4,6-dimethyl-pyrimidine-5-nitrile oxide	A	83	230	>30 days	(125, 108)
		A	134–136 (dec.)	—	unlimited	(55)
		A	178–180 (dec.)	—	unlimited	(55)

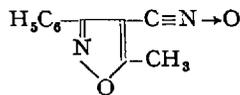
³ In approximately 5% solution in methylene chloride.⁴ The compound is slowly decomposed by light and air.



XLVIIIc



XLVIIIId



XLVIIIe

2.7. List of Nitrile Oxides

The following Table 1 includes only those compounds which have been isolated as individuals in pure or approximately pure form.

Mode of preparation refers to:

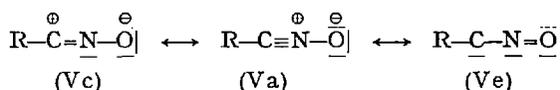
- A. Dehydrogenation of the aldoxime with hypobromite.
- B. Dehydrohalogenation of the hydroxamic acid chloride.
- C. Thermal decomposition of the nitrolic acid.
- D. Dehydration of the primary nitroparaffin with phenylisocyanate.
- E. Reaction of the organic halide with silver fulminate.

Stability refers to the time at which the dimerization to the furoxan was found to be complete at 18°C (98).

3. Reactions of Nitrile Oxides

3.1. General; Stability of Nitrile Oxides

Among the multitude of chemical reactions of nitrile oxides discussed in this paragraph the overwhelming majority consists of addition reactions to the 1,3-dipolar mesomeric structure (Vc), either of an inorganic or organic nucleophile or of an unsaturated system.



The most notable exceptions to this rule are the dimerization reaction to furoxans, which may involve the carbene-structure (Ve), and the addition of strong inorganic acids in an aqueous medium, which proceeds through the protonation of (Va).

As demonstrated by the rather qualitative data of Table 1, all aliphatic nitrile oxides are extremely instable, with the exception of tert-butyl-fulmide, whose relative stability is presumably due to some steric

hindrance. An electronic influence of substituents on the stability of aromatic nitrile oxides undoubtedly exists, but it is not very pronounced and is apparently superimposed by other effects. For instance, both electron donor (halogen) and acceptor (nitro-) substituents in the para-position seem to stabilize, whereas the nitro group in ortho position makes the nitrile oxide particularly unstable. Among the monochlorobenzonitrile oxides, however the order of stability is para > ortho > meta.

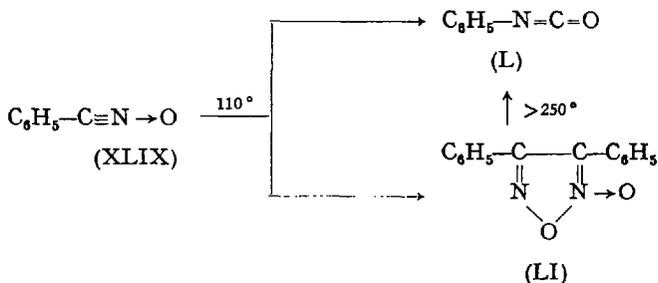
The relative stability of oxalo-nitrile-di-N-oxide ($O \leftarrow N \equiv C - C \equiv N \rightarrow O$) in dilute solution may be attributed to the effect of the conjugation of the CNO-groups, resulting in the possibility of a higher number of mesomeric structures, while the oxalo-nitrile-N-oxide ($N \equiv C - C \equiv N \rightarrow O$) is as unstable as any of the other lower aliphatic nitrile oxides (52). The same effect will account for the unusual stability of terephthalonitrile-di-N-oxide (XL), while the stability of phenyl-oximino-acetonitrile oxide (XXI) may be caused by the neighboring oximino-group, either by steric hindrance or by hydrogen bonding.

A very pronounced effect on stabilization can be achieved by substituting aromatic or heterocyclic nitrile oxides in o,o'-positions with substituents of critical spatial requirements which will block sterically the dimerization to furoxans without impairing the ability to react with other unhindered systems. Studies of Stuart-Briegleb models indicate that suitable groups are CH_3 , C_2H_5 , CH_3-O or CH_3-S , whereas Br, I, NO_2 or SO_2-R are probably too large and F, Cl or OH too small for this purpose (49, 50). This approach has led to the preparation of a number of aromatic and heterocyclic nitrile oxides which are stable indefinitely as monomers at room temperature and which have been found very useful in the study of reactions of nitrile oxides, especially of those which occur at a slower rate than the dimerization (48-50, 54).

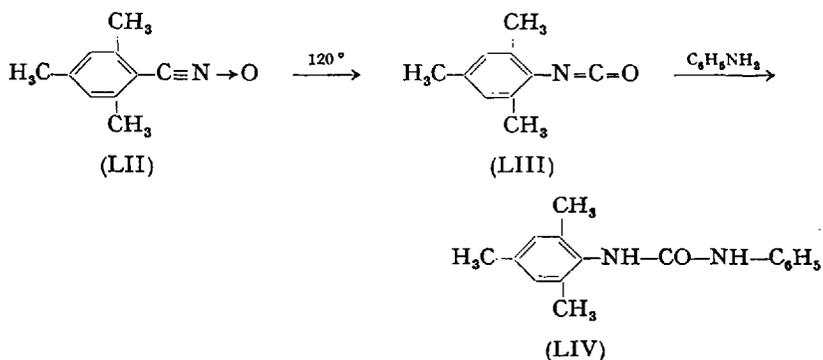
3.2. Rearrangement to Isocyanates

On being heated in xylene solution to $110^\circ C$, benzonitrile oxide (XLIX) rearranges partly to phenylisocyanate (L), while most of the material dimerizes to diphenyl-furoxan (LI) (142, 145). When distilled under atmospheric pressure, the latter is also converted smoothly into L, presumably after initial depolymerization to the nitrile oxide (36, 4, 5).

Aromatic and heterocyclic nitrile oxides which are sterically prevented from dimerization to furoxans by proper substitution in o,o'-position, rearrange almost quantitatively to isocyanates. At temperatures between $110-140^\circ C$, this reaction is complete in less than one hour. The isocyanates

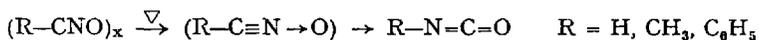


formed have mostly been identified as substituted diaryl ureas (LIV) following reaction with aniline, for example:



Even refluxing a benzene solution of (LII) for 48 hours leads to partial conversion into (LIII) (52). Other nitrile oxides which undergo this rearrangement are compounds Nos. 16, 18, 25, 26 of Table 1 (49, 50, 55). The mechanism of this reaction is unknown.

The polymeric nitrile oxides which are obtained from nitrolic acids by reaction with weak aqueous alkali (see paragraph 3.4.) undergo the same thermolysis as the dimers, the furoxans. Presumably after initial depolymerization to the monomeric nitrile oxides, isocyanates are obtained in good yields (142, 143):

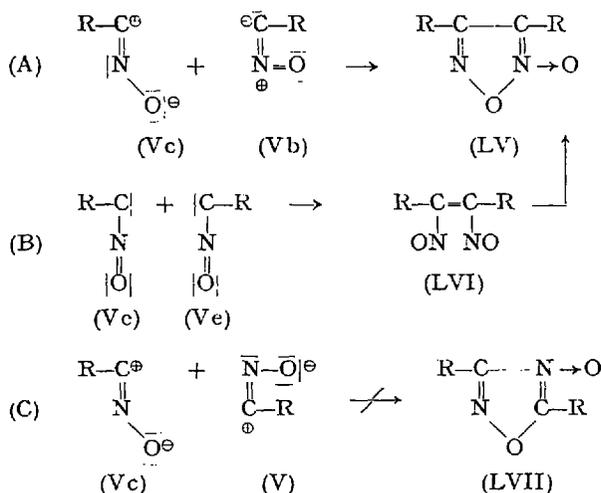


For the formation of isocyanates from the reaction of alkyl and acyl halides with metal fulminates (which presumably occurs through a spontaneous rearrangement of the initially formed nitrile oxides), see paragraph 2.4.

3.3. Dimerization to Furoxans (1,2,5-oxadiazole-2-oxides)

This is the most frequently observed reaction of nitrile oxides. It occurs during the formation of nitrile oxides both in an acidic (thermal decomposition of nitrolic acids) and in an alkaline environment (dehydrohalogenation of hydroxamic acid chlorides) and it is the normal reaction of nitrile oxides during storage under neutral conditions at room temperature. The rate of this dimerization is unmeasurably fast (already at 0°C) for the lower aliphatic nitrile oxides, the half life of most aromatic nitrile oxides at room temperature being of the order of minutes to days. Bulky neighboring substituents seem to enhance the stability, and even the 2,2-dimethyl-propionitrile oxide (tert-butylfulmide) has a half life of at least two orders of magnitude higher than the few other known, not sterically hindered aliphatic nitrile oxides. For qualitative observations of the rate of this reaction, see Table 1. Some aromatic and heterocyclic nitrile oxides which contain substituents of sufficient spatial requirements in the *o,o'*-positions do not form furoxans at all; if the attempt is made to force dimerization by heating, rearrangement to isocyanates takes place (see paragraph 3.2.).

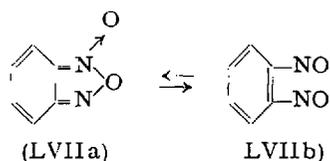
It would seem obvious to write the mechanism of this dimerization as a 1,3-dipolar cycloaddition (A), one molecule of the nitrile oxide reacting in the mesomeric form (Vc) and the other as the dipolarophile (Vb) to give the furoxan (LV):



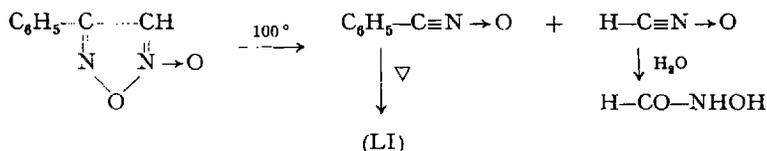
As pointed out first by *Huisgen* (65), however, this mechanism violates the principle of maximum gain in σ -bonding, invariably found valid in all of the many other types of 1,3-dipolar cycloadditions. To

satisfy this principle, the dimerization would have to take the course of scheme C leading to isomeric 1,2,4-oxadiazole-4-oxides (LVII). These are well known compounds (32), which have never been observed, even in traces, as products of the spontaneous dimerization of nitrile oxides. (For an apparent exception, see the formation of 3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole-4-oxide (LVII, R = C₆H₅) from benzonitrile oxide [paragraph 3.6.3.4.])

It has, therefore, been suggested (66) that the formation of the furoxan might occur in a two-step reaction (B) via the dimerization of the nitrile oxide to a 1,2-dinitroso-ethylene (LVI) involving the mesomeric structure (Ve) of the nitrile oxide with carbene character. (LVI) will then immediately stabilize itself by a simple regrouping of electrons as the furoxan (LV). Such a mechanism would naturally not interfere with the rule of maximal σ -bonding. This explanation is supported by recent NMR studies of benzofuroxane which indicate that a mobile equilibrium exists between (LVIIa) and a modest amount of 1,2-dinitrosobenzene(LVIIb) (77, 27, 83):



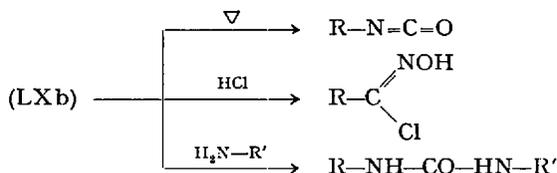
A regeneration of nitrile oxides from 3,4-disubstituted furoxans seems only possible at temperatures where the former rearrange immediately to isocyanates (see paragraph 3.2.). Monosubstituted furoxans, however, seem to depolymerize more easily. Phenyl-furoxan (XXI) (for the controversy about its real structure see paragraph 2.3.2.) is cleaved by boiling water into fulminic acid (isolated as formhydroxamic acid) and benzonitrile oxide (isolated as diphenylfuroxan (LI)) (78):



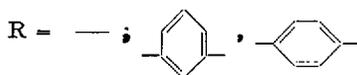
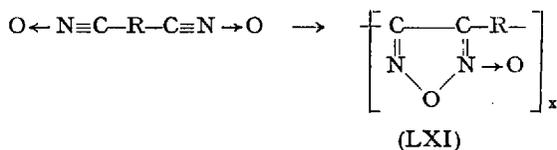
An attempt to distill under vacuum 3-carbethoxy-furoxan-4-carboxylic acid resulted – apart from the formation of gaseous decomposition products – in an approximately 50% yield of 3,4-dicarbethoxy-furoxan (LIX), a reaction which can only be understood by assuming that initial decarboxylation to 3-carbethoxy-furoxan is followed by depolymerization to ful-

It is unlikely that the formation of these polymers occurs via the monomeric nitrile oxides, since at least benzonitrile oxide is sufficiently stable to be detected in substance under the conditions employed. The polymers are obtained as solids, some amorphous, some definitely crystalline and are characterized, contrary to the furoxans, by their high reactivity. The first member of this series (LX, R = H, designated by *H. Wieland* as "trifulmin") is highly explosive. The high sensitivity and the poor solubility of these products make a determination of their molecular weight impossible. The originally proposed structure of s-triazine-tris-N-oxides (LXa) had to be abandoned in view of our recent knowledge of the chemistry of s-triazines and the failure to obtain s-triazines from them by chemical reduction. In fact, the latter reaction yields the corresponding nitriles exclusively. This and all other properties favor a dipolar chain structure (LXb) (126).

These polymers behave in their reactions in many instances like the parent monomeric nitrile oxides. Controlled thermal decomposition by heating in an inert solvent leads to the isomeric isocyanates (see also paragraph 3.2.), conc. hydrochloric acid causes conversion to hydroximic acid chlorides (see paragraph 3.6.1.2.), and amines form (via the isocyanates) the corresponding ureas:



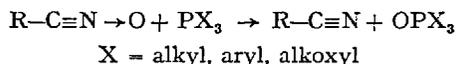
A different type of polymeric nitrile oxides is obtained by the spontaneous or thermally induced polymerization of bifunctional nitrile oxides, e.g., oxalo-bis-nitrile oxide (45, 56), isophthalo-nitrile-bis-N-oxide (73) or terephthalonitrile-bis-N-oxide (153, 29, 72, 88, 89, 26):



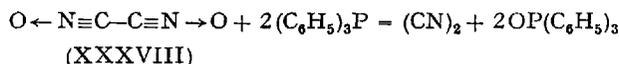
These polymers are undoubtedly poly-furoxans (LXI).

3.5. Reduction to Nitriles

Benzonitrile oxide has been reduced to benzonitrile with acetic acid and zinc dust (141), or isocyanides (87a, 135), while triphenyl-acetonitrile oxide was converted to triphenylacetonitrile by means of tin and hydrochloric acid (149). A more specific and generally applicable method uses a trivalent phosphorus compound (41, 53):



From the compounds Nos. 5, 6, 7, 15, 16, 23, and 28 of Table 1, the corresponding nitriles have been obtained in yields of 80–98%. The method is so specific that it reduces the very sensitive cyanogen-bis-N-oxide (XXXVIII) quantitatively to cyanogen and can thus be employed for the determination of (XXXVIII) (46):

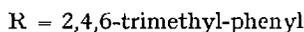
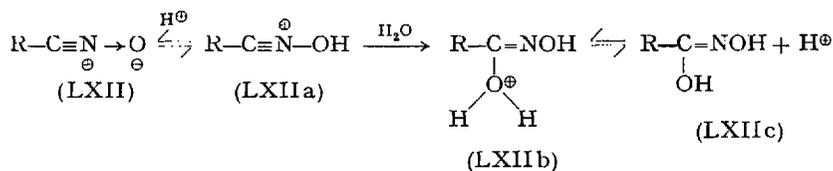


3.6. Addition Reactions Leading to Open-Chain Structures

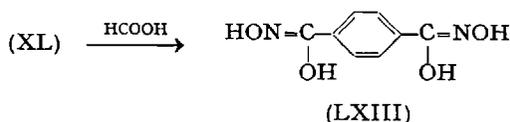
3.6.1. Reactions with Inorganic Compounds

Inorganic substances of high reactivity toward which nitrile oxides are inert are the halogens, chlorine, bromine, and iodine (141, 56, 54). The reaction of elementary fluorine with the CNO-group has not yet been investigated.

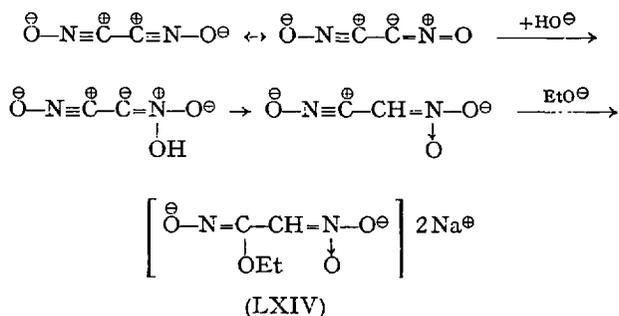
3.6.1.1. *Water (Hydrolysis)*. The complete hydrolysis of nitrile oxides to hydroxylamine and the underlying carboxylic acid which is brought about by strong mineral acids or alkali has already been mentioned in paragraph 1.4. 2,4,6-Trimethylbenzonitrile oxide (LII) is hydrolyzed to the corresponding hydroxamic acid (LXIIc) by treatment with dilute sulfuric acid at 35°C (54). The reaction mechanism probably involves the protonation of (LII) to the conjugate acid (LXIIa), followed by addition of water to (LXIIb), which then deprotonates to (LXIIc):



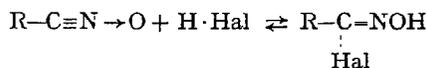
Terephthalonitrile-bis-N-oxide (XL) is hydrolyzed to the corresponding bis-hydroxamic acid (LXIII) by anhydrous formic acid (89). The formation of hydroxamic acids by the addition of hydroxide ion could not be achieved; the action of alkali on aromatic nitrile oxides under moderate conditions seems complicated and is not yet fully understood.



Cyanogen-bis-N-oxide (XXXVIII) reacts with NaOH to furnish yellow, very sensitive, water-soluble compounds; in absolute ethanolic solution an adduct with one mole each of NaOH and NaOC₂H₅ is obtained, to which the structure (LXIV), corresponding to a sodium salt of aci-nitro-ethyl-acethydroxamic acid, has been tentatively ascribed (56):

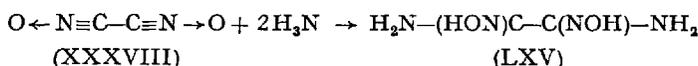
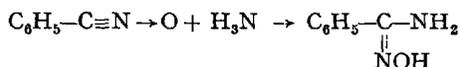


3.6.1.2. *Hydrogen Halides.* Contrary to earlier statements (141), nitrile oxides easily add on hydrogen chloride, bromide or iodide to give hydroxamic acid halides (149, 93a, 95a, 95, 49, 154, 50, 45, 56). Hydrogen fluoride, however, does not react because of the less nucleophilic nature of the fluoride ion.



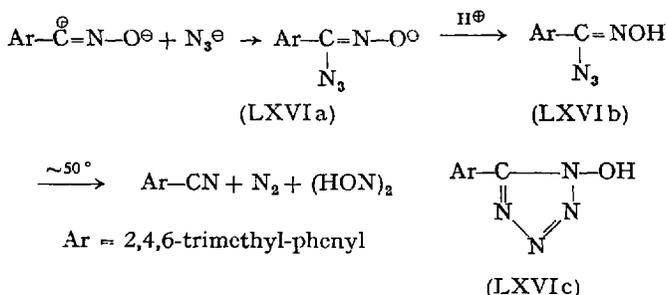
At higher temperatures the reaction may be reversed, but the generated nitrile oxide will dimerize to the furoxan unless trapped by a suitable dipolarophile (see also paragraphs 2.5 and 3.7.). The nitrile oxides Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 15, 16, 18, 20, 21, 22, 28 of Table 1 have been converted with nearly quantitative yield into the corresponding hydroxamic acid chlorides.

3.6.1.3. *Ammonia*. In spite of the claim to the contrary by the original investigator (141), benzonitrile oxide reacts as easily as other aromatic nitrile oxides with ammonia to yield the corresponding amidoximes (95, 54):



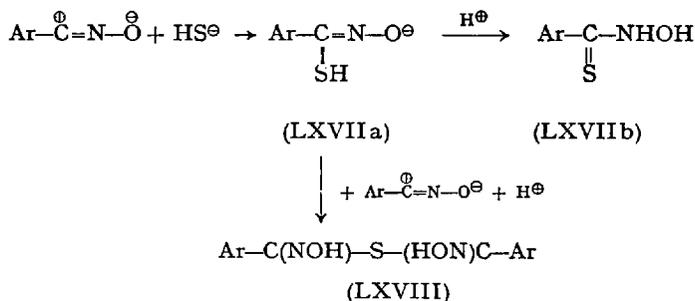
Oxalonnitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) yields, besides polymeric products, an oxalo-bis-amidoxime (LXV) which is not identical with the compound described in the literature (35); it is apparently a new stereoisomer (56).

3.6.1.4. *Azide Ion*. Aromatic nitrile oxides do not react easily with hydrazoic acid, but 2,4,6-trimethyl-benzonitrile adds azide ion to produce the azido-oximate ion (LXVIa), from which the free azido-oxime (LXVIb) can be isolated as a very unstable compound decomposing above room temperature into the nitrile, nitrogen, and hyponitrous acid (54):

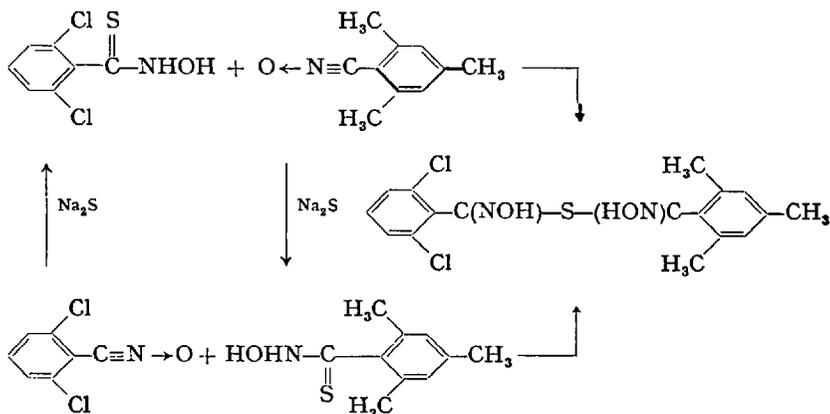


An analogous decomposition has been observed earlier with benzoximino-azide (LXVIb, Ar = C₆H₅) prepared by a different route (144). For a long time compounds of this type were considered to possess the isomeric cyclic structure of 1-hydroxy-tetrazoles (LXVIc), but recently the open-chain structure has been proven unequivocally (28). The claim, however, that structures of type (LXVIb) are unusually stable azide derivatives cannot be generalized.

3.6.1.5. *Sulfide Ion*. The reaction of nitrile oxides with sulfide ion is dependent on the pH. At pH < 8, where the sulfhydryl ion SH⁻ is the predominant species, the thiohydroximate ions (LXVIIa) (from which the free acids (LXVIIb) can be isolated) are formed in excellent yields. At pH > 8, (LXVIIa) adds a second mole of nitrile oxide to form the di-aroyle-oximino-sulfides (LXVII) (54):

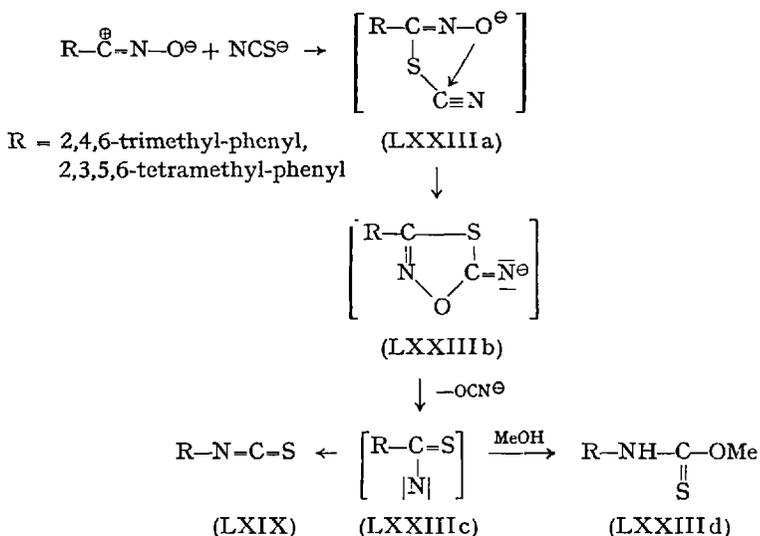


The reaction has been carried out with the nitrile oxides Nos. 9, 15, 16 of Table 1. The symmetrical structure of the diadduct is supported by the NMR-spectrum of the compound (LXVIII) (Ar = 2,4,6-trimethylphenyl) and its diacetyl derivative, and, indirectly, by the synthesis of a thioanhydride in which the two Ar-groups are different via two synthetic routes leading to the same product. The course of reaction is outlined in the following scheme:

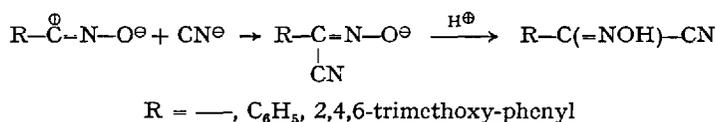


The thermal decomposition of (LXVIII) (Ar = 2,4,6-trimethylphenyl) at 200°C gives an almost quantitative yield of 2,4,6-trimethylphenyl isothiocyanate (LXIX) and 42% of 1,3-di-(2',4',6-trimethylphenyl)-urea (LXX). Since (LXVIII) is a kind of acylated hydroxamic acid the mechanism of this transformation may involve first an acyl migration analogous to those observed in similar cases (138), followed by an α -elimination of the acyl group, leaving a nitrene intermediate which stabilizes as the isocyanate. The eliminated thiohydroxamic acid can simultaneously undergo an analogous Lossen rearrangement to the isothiocyanate (LXIX), while the water lost in this step converts the isocyanate in the known manner into the urea (LXX):

cyanate ion and the nitrene intermediate (LXXIIIc) which stabilizes by rearrangement to the isothiocyanate (LXIX). Once formed, the isothiocyanates do not react with methanol under the prevailing conditions, and it must be assumed that the addition of the solvent which finally leads to (LXXIII d) must occur during the decomposition or rearrangement of the intermediates (LXXIII b) or (LXXIII c). At 25°C, the life of these intermediates is presumably long enough to allow this reaction to proceed to a major extent, while at 64°C the decomposition is so fast that the isothiocyanate (LXIX) is the main product. The proposed mechanism is consistent with the known reaction of aromatic nitrile oxides with thiocarbonyl compounds (71) (see also paragraph 3.7.3.):

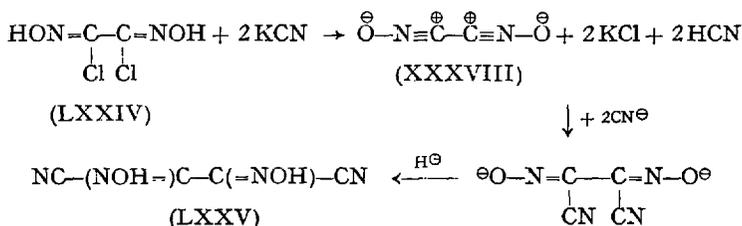


3.6.1.7. *Cyanide Ion.* Whereas hydrocyanic acid itself does not react with nitrile oxides (70, 65, 56), cyanide ion adds quickly to form the cyano-oximate ion, from which the free α -oximino-nitriles can be liberated (56, 54):



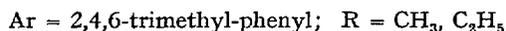
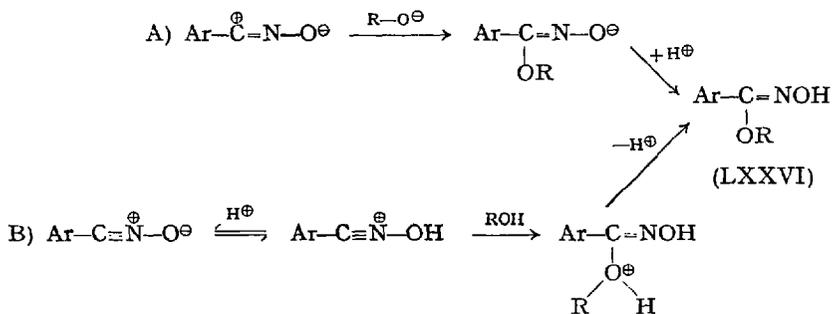
The striking difference in reactivity between the free acid and the ion readily explains earlier contradictory statements about the preparation of bis-oximino-succinonitrile (dicyano-glyoxime, LXXV) from the reaction of oxalo-bis-hydroxamic acid chloride (LXXIV) with potassium

cyanide. If two moles of KCN are added to one mole of (LXXIV), the cyanide acts only as a base to liberate oxalonitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) and since the free HCN does not react with (XXXVIII) no (LXXV) is formed (732). Addition of the chloride (LXXIV), however, to a solution of two moles of KCN gives – as expected – an approximately 50% yield of (LXXV), since, while half of the cyanide is used to liberate the nitrile oxide, the excess still present as ion can add to (XXXVIII) (87). The use of four moles of KCN per mole of (LXXIV) results in a yield of over 90% of (LXXV) (56):



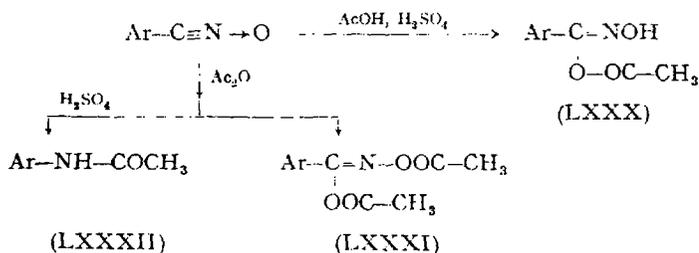
3.6.2. Reactions with Organic Compounds

3.6.2.1. *Alcohols.* Aromatic nitrile oxides are inert to aliphatic alcohols unless the addition reaction is promoted by the presence of a strong base generating the alkoxide ion (Reaction A). The same reaction can be induced with dilute sulfuric acid as a catalyst (Reaction B). The addition of alcohols thus leads to the alkyhydroximic acids (LXXVI), a class of compounds hitherto difficultly accessible (54):



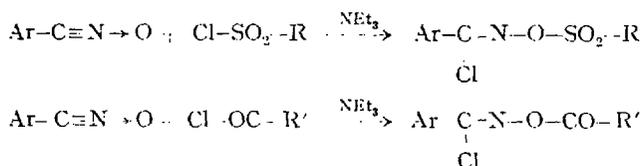
The structure of (LXXVI) (R = CH₃) was established by the synthesis of the isomeric methyl-mesitohydroxamate (LXXVII) from methoxyamine and mesitoylchloride (which was different from LXXVI). Both

presumably by a mechanism analogous to that discussed in paragraph 3.6.2.1. for the acid-catalyzed addition of alcohols. The structure (LXXX) is supported by the intensely red ferric chloride reaction indicative of an acyl-hydroxamic acid with a free $>\text{NOH}$ group (139). With acetic anhydride, diacylation takes place already at room temperature to form the diacetyl-mesitohydroxamic acid (LXXXI); in the presence of conc. sulfuric acid, however, Lossen rearrangement occurred and the only identifiable product was N-acetyl-mesidine (LXXXII) (54):

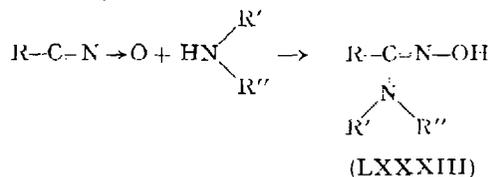


Ar = 2,4,6-trimethyl-phenyl

Aromatic nitrile oxides react with aliphatic or aromatic sulfonic and carboxylic acid chlorides in presence of triethylamine as a catalyst to aryl-hydroxamoyl chloride esters (115a):

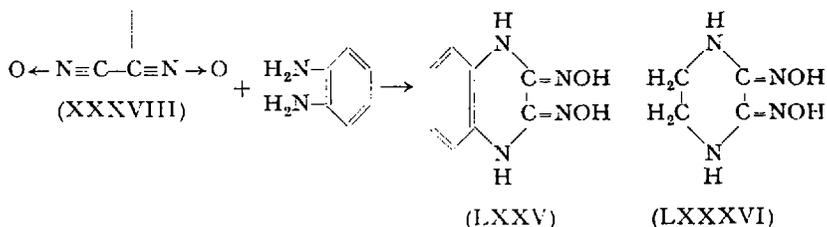
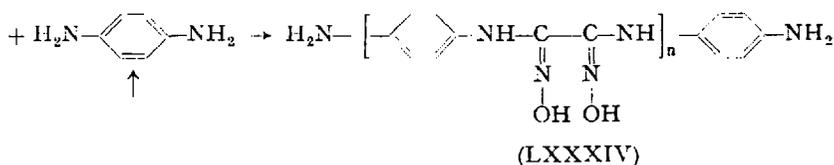


3.6.2.4. *Amines and Hydrazines.* Benzonitrile oxide had been claimed not to react with aniline or phenyl hydrazine (111); this statement, however, has been corrected recently (54). The reaction of nitrile oxides with amines, according to



and leading to substituted amidoximes (LXXXIII) was first discovered by *Ponzo* with phenyl-oximinoacetonitrile oxide ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{NOH})$) (95), but because of the controversial structure of his starting material

(see paragraph 2.3.2.) and the earlier authoritative statement to the contrary by *Wieland*, his report remained almost unnoticed. More recently, however, various investigators have confirmed that aliphatic and aromatic nitrile oxides react readily with primary or secondary aliphatic or aromatic amines such as dimethylamine, diethylamine, cyclohexylamine, aniline, N-methylaniline, benzylamine, or piperidine (45, 154, 56, 49, 50, 54, 1). The nitrile oxides Nos. 1, 2, 3, 4, 5, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 26, and 28 of Table 1 have thus been converted to substituted amidoximes. Bifunctional nitrile oxides react with bifunctional amines to yield polyamidoximes of varying degrees of polymerization; these possess an interesting chelating affinity for various transition metals (42), e.g., the polymer (LXXXIV) from cyanogen-bis-N-oxide (XXXVIII) and p-phenylene diamine:



Oxalonitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) undergoes ring closure with 1,2-diamines to yield 1,4-diazines; with *o*-phenylene diamine, 2,3-dioximino-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline (LXXXV) and with ethylenediamine, 2,3-dioximino-piperazine (LXXXVI) are obtained (56).

Tertiary amines add to nitrile oxides to furnish usually very labile compounds which are presumably inner salts of trisubstituted amidoximes (LXXXVIIa); these can be stabilized in some cases by addition of hydrogen chloride as halogenides of quaternary amidinium oximes (LXXXVIIb) (56, 48). The same compounds are occasionally obtained by the addition of a tertiary amine to a hydroximic acid chloride (see also paragraph 2.2.2.). The data presently available are insufficient to allow conclusions to be drawn regarding the structural requirements of either the nitrile oxide or the tertiary base in the formation of stable adducts of type (LXXXVIIb):

3.6.3. List of α -Addition Reactions of Nitrile Oxides Leading to Open-Chain Structures

Table 2

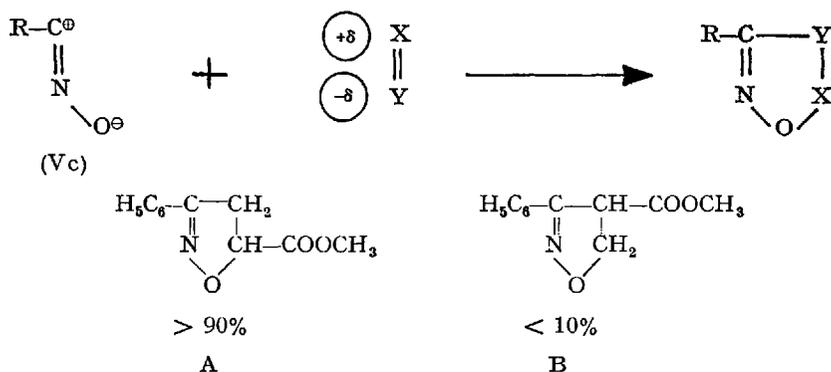
Addend	Initial Reaction Product	Final Reaction Product
water (+ acids)	hydroxamic acids $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHOH}$	carboxylic acids, hydroxylamine $\text{R}-\text{COOH} + \text{H}_2\text{NOH}$
water (+ alkali)	unknown	
hydrogen halides	hydroxamic acid halides $\text{R}-\text{C}(=\text{NOH})-\text{Hal}$	same
ammonia	amidoximes $\text{R}-\text{C}(=\text{NOH})-\text{NH}_2$	same
azide ion	azidoximes $\text{R}-\text{C}(=\text{NOH})-\text{N}_3$	nitriles $\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$
sulfide ion	thiohydroxamic acids $\text{R}-\overset{\text{S}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NHOH}$	bis- α -hydroximyl-sulfides $\text{R}-\text{C}(\cdot\text{NOH})-\text{S}-(\text{HON}\cdot)-\text{C}-\text{R}$
thiocyanate ion	unknown	isothiocyanates $\text{R}-\text{N}=\text{C}\cdot\text{S}$
cyanate ion	α -hydroximyl-cyanides $\text{R}-\text{C}(=\text{NOH})-\text{CN}$	same

alcohols	alkylhydroxamic acids $R-C(-NOH)-OR'$	same
mercaptans	thioalkylhydroxamic acids $R-C(=NOH)-S-R'$	same
organic acids	acyl hydroximates $R-C(OH)=N-O-OC-R'$	same
acid chlorides	acyl hydroxamoyl chlorides $R-C(Cl)=N-O-OC-R'$	same
sulfonyl chlorides	alkyl- or aryl-sulfonyl-hydroxamoyl chlorides $R-C(Cl)=N-O-SO_2-R'$	same
primary or secondary amines	substituted amidoximes $R-C(=NOH)-N \begin{matrix} R' \\ R'' \end{matrix}$	same
tertiary amines	inner salts of amidinium oximes $R-C(=N-O^{\oplus})-NR_3^{\oplus}$	redissociation into starting materials
phenyl hydrazine	phenyl hydrazide oximes $R-C(-NOH)-NH-NH-C_6H_5$ nitriles	hydroximoyl-phenyldiimides $R-C(=NOH)-N=N-C_6H_5$ imido-phenylhydrazides $R-C(=NH)-NH-NH-C_6H_5$
alkyl or aryl-magnesium halides	halo-magnesium salts of ketoximes $R-C(R')=N-OMg-Hal$	ketoximes $R-C(=NOH)-R'$

Quilico, who investigated analogous condensations with sodium salts of β -diketones, proposed first and proved later a reaction mechanism involving the nitrile oxide (100, 108). The addition reaction of benzonitrile oxide with benzonitrile was first postulated as a 1,3-dipolar cycloaddition by *Leandri* (79), but not before *Huisgen's* extensive studies was the reaction mechanism fully understood and its wide applicability realized (64, 65, 66).

With the sole exception of the furoxan formation discussed in paragraph 3.3., the reaction between a nitrile oxide and an unsaturated compound largely follows the scheme shown below, where by the unsaturated dipolarophil always attacks with the more negatively charged end at the carbon atom of the nitrile oxide (the latter reacting in the 1,3 dipolar mesomeric structure Vc).

Recently, a careful investigation of some 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides has demonstrated that the above scheme does not represent the reaction completely; to a minor extent (generally < 1 to 10 %), the inverse addition is also observed (66a):



For example, in the addition of benzonitrile oxide and methyl acrylate, besides the "normal" product (A) a minor amount of the "wrong" adduct (B) is also obtained. This serves to emphasize that no single charge distribution formula (Va to Vc) should be considered to be solely responsible for the 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

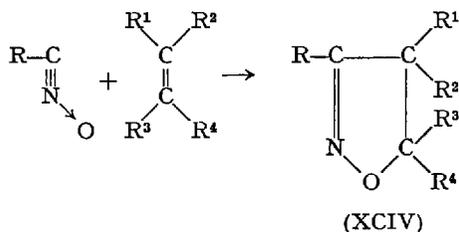
In cases where X and Y are elements other than carbon, the principle of maximum gain of σ -bond energy is also observed. Since the reaction is strictly stereospecific with stereoisomeric unsaturated compounds, e.g., maleic and fumaric or mesaconic and citraconic ester (112, 102), it is assumed to occur as a true cis-addition via a four-centre intermediate, where at no time the double bond character of the dipolarophile is lost. Conjugation of the dipolarophilic multiple bond with another unsaturated group

enhances the reactivity to a marked degree. Steric factors play an important role, for example the more an ethylene is substituted, the less its reactivity. It has also been claimed that a C—C double bond with a length of more than 1.35 Å, corresponding to less than 80% double bond character, will not undergo 1,3-dipolar cycloadditions with nitrile oxides (87a, 82, 82a). Acetylenes react slower than the corresponding ethylenes which is to be expected in a four-centre mechanism where a high degree of orientation has to be achieved in the transition stage prior to the actual addition reaction. These general conclusions have been supported by kinetic measurements (66).

The amount of experimental material produced, mainly by the Italian school, is too large to be dealt with here in detail, therefore, in the following paragraphs 3.7.1. and 3.7.2. only a selected number of representative examples will be discussed, for a more complete coverage see Ref. (9, 13, 78, 99).

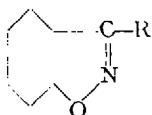
3.7.1. Reactions with Olefins

Olefins of all types react with nitrile oxides to furnish 4,5-dihydro-1,2-oxazoles (Δ^2 -isoxazolines, XCIV):

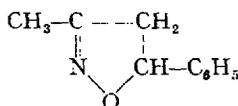


Mono-substituted ethylenes react faster than disubstituted ones, tri- and tetrasubstituted ethylenes react so sluggishly that even the technique of generating the nitrile oxide in situ does not lead to the formation of appreciable amounts of the isoxazoline (65). With the stable 2,4,6-trimethyl-benzonitrile oxide, however, the addition of tetramethylethylene can be enforced; after refluxing for several days an 18% yield of 4,4,5,5-tetramethyl-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)- Δ^2 -isoxazoline (XCIV, R = 2,4,6-trimethyl-phenyl, R₁–R₄=CH₃) has been obtained (47, 52). Cyclohexene is an example of an especially unreactive olefin, while cyclopentene and even the unconjugated cyclohexa-diene-1,4 react much faster under comparable conditions (56). Using the in situ-technique, however, the isoxazolines (XCV a) and (XCV b) can be prepared from cyclohexene and

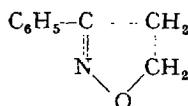
the corresponding nitrile oxide (67). Semicyclic double bonds and double bonds in quinones add easily (111, 8), while those forming part of a true aromatic system in benzenoid or heterocyclic rings do not react with nitrile oxides under standard conditions (39), but also here the reaction can be enforced with furanes, pyrrole, indole and thiophene by generating the nitrile oxide in situ (24a, 36a).



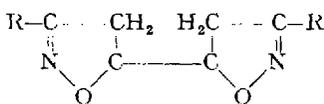
(XCVa) R = C₆H₅
(XCVb) R = C(CH₃)₃



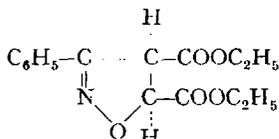
(XCVI)



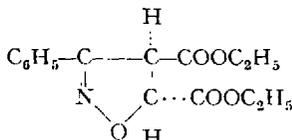
(XCVIII)



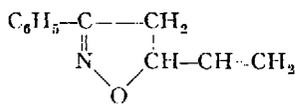
(XCVIIa), R = CH₃
(XCVIIb), R = C₆H₅



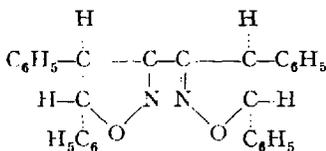
(XCIXa)



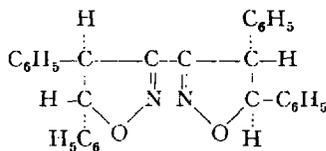
(XCIXb)



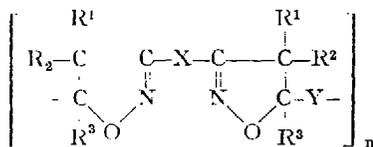
(C)



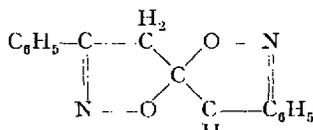
(CIa) (meso-trans)



(CIb) (d, l-trans)



(CI11)

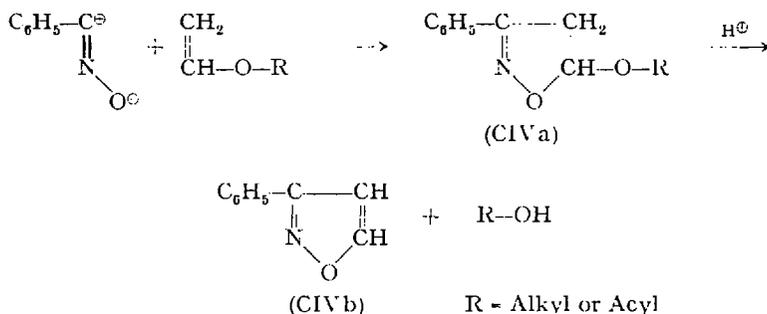


(CII)

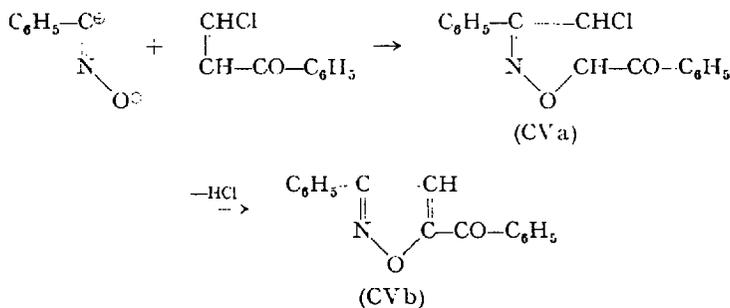
Acetonitrile oxide reacts with styrene to produce 3-methyl-5-phenyl- Δ 2-isoxazoline (XCVI) (86) and with butadiene yield to 3,3'-di-methyl-bis- Δ -2-isoxazolynyl-5,5' (XCVIIa) (154); benzonitrile oxide and ethyl-

ene give 3-phenyl- Δ -2-isoxazoline (XCVIII) (127), and with diethyl maleate or diethylfumarate the cis-trans isomers of 3-phenyl-4,5-dicarbethoxy- Δ -2-isoxazoline (XCIVa and XCIXb) are formed (79, 112). Depending on the conditions, butadiene and benzonitrile oxide yield either 3-phenyl-5-vinyl- Δ -2-isoxazoline (C) or 3,3'-diphenyl-bis- Δ -2-isoxazoliny-5,5' (XCVIIb) (104). Oxalonitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) and trans-stilbene form two isomeric (meso- and racemic-trans-) 4,4',5,5'-tetraphenyl-bis- Δ -2-isoxazoliny-5,5' (CIa) and (CIb) (56). The spirane (CII) is obtained from benzonitrile oxide and allene (129, 82). Other spiro-systems have been prepared from alkylidene- and arylidene-cycloalkanones (8a). Difunctional nitrile oxides, like oxalonitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) or terephthalonitrile-bis-N-oxide (XI) yield with difunctional olefins 1 : 1 alternating copolymers containing Δ -2-isoxazoline rings (13, 88, 89) (CIII).

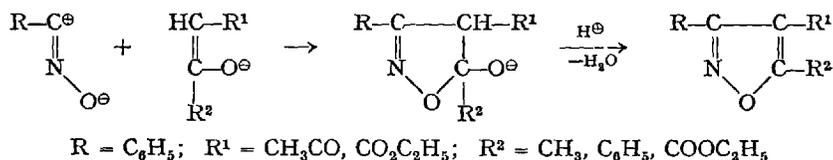
Vinyl ethers and esters react normally, the initially formed 5-alkoxy or -acyl- Δ -2-isoxazolines, e. g. (CIVa), being easily aromatized to isoxazoles (CIVb) either thermally or by acids with the loss of alcohol or acid (128, 86, 90, 91), e.g.:



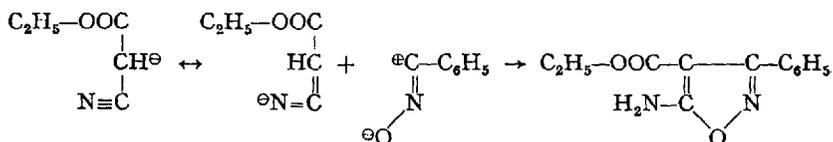
β -Chlorovinyl-aryl-ketones form 4,5-dihydro-4-chloro-5-aryl-1,2-oxazoles (CVa), which are easily dehydrohalogenated by alkali to 5-aryl-isoxazoles (CVb) (11a, 134), e.g.:



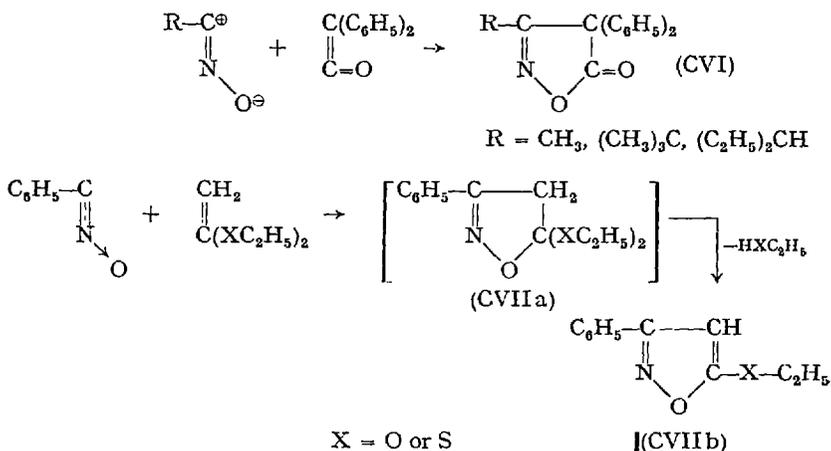
Even free enols, if stabilized by the presence of a strong base, react in the same manner; however, dehydration occurs here spontaneously and the corresponding isoxazoles are the only products which can be isolated (108):



An analogous reaction has been observed with nitriles which can form a mesomeric carbanion by proton abstraction from a vicinal methylene group. In this instance, the nitrile oxide adds at the C=C double bond, giving rise to 5-amino-isoxazoles (108), e.g.:



Diphenylketene adds to aliphatic nitrile oxides with the formation of 4,4-diphenyl-3-alkyl-isoxazolinones-5 (CVI) (118a, 154), whereas keteneacetals and -dithioacetals yield via the intermediate (CVIIa) 5-alkoxy or -alkylmercapto-isoxazoles (CVIIb) (118b, 118)

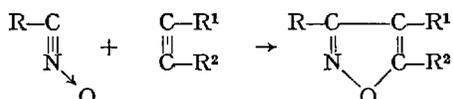


Apart from the exceptions mentioned above, the reaction of olefins with nitrile oxides is of such universal nature that benzonitrile oxide has been suggested as a suitable reagent for the identification of olefins (113).

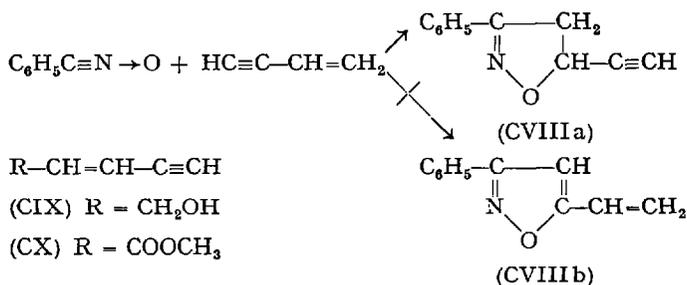
Moreover, the products usually crystallize well. Since the reagent is not stable and always has to be freshly prepared, the use of one of the recently described stable nitrile oxides would make the method more attractive.

3.7.2. Reactions with Acetylenes

The addition of acetylenic compounds to nitrile oxides leads directly to isoxazoles and is one of the more important synthetic routes to this heterocycle (9, 99, 78):

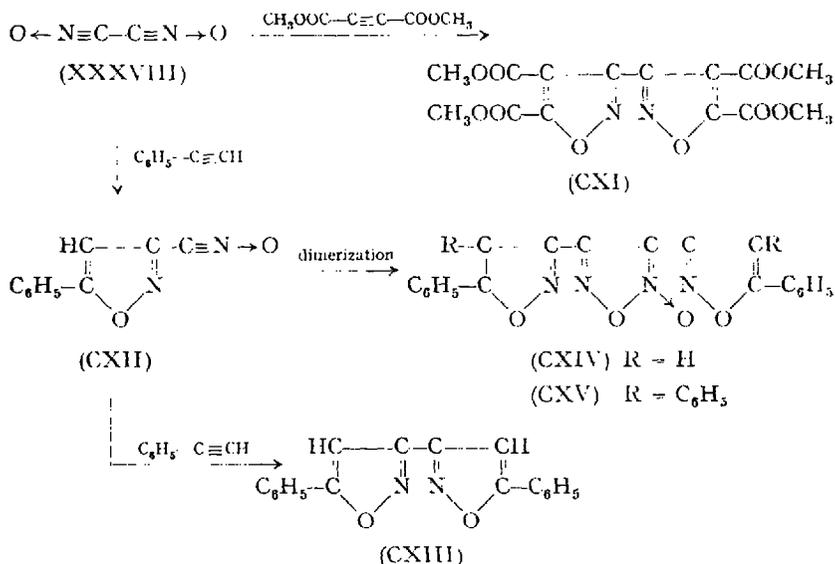


Acetylenes generally add more slowly than the corresponding olefins. Using the system benzonitrile oxide-ethyl acrylate-ethyl propiolate or benzonitrile oxide-styrene-phenylacetylene it was demonstrated that the nitrile oxide reacted 5.7, and 9.2 times faster respectively with the ethylene-compound (66). In the reaction of benzonitrile oxide with vinylacetylene, the addition to the double bond is preferred; with one mole of nitrile oxide only (CVIIa), but not (CVIIIb) is formed. But the enines (CIX) and (CX) are reported to add preferably at the triple bond (103):

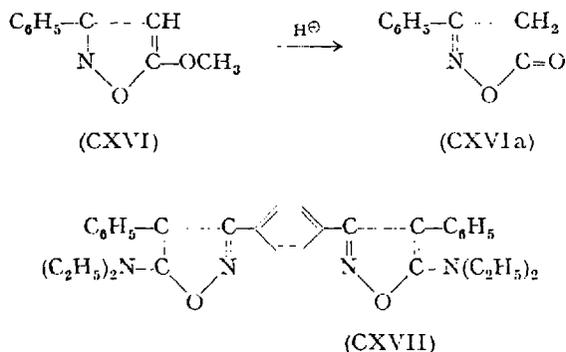


This seems to indicate that steric effects play a larger role, an opinion further supported by the low reactivity of butynediol and acetylene-dicarboxylic acid toward benzonitrile oxide (85, 108). However, oxalonitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) easily added dimethyl acetylene-dicarboxylate to give (CXI) whereas it failed to react with diphenyl-butadiene. The relative inactivity of acetylenes is further demonstrated by the reaction of (XXXVIII) with phenylacetylene, where in addition to the expected di-adduct (CXIII), 25% of (CXIV) was isolated. After addition of one mole of the acetylene to (XXXVIII), the reactivity of the intermediate (CXII) has decreased to the extent that the dimerization of (CXII) to

the furoxan (CXIV) competes successfully with the addition of a second mole of phenylacetylene. In the reaction of (XXXVIII) with diphenylacetylene the corresponding furoxan (CXV) is the only product which can be isolated (56):

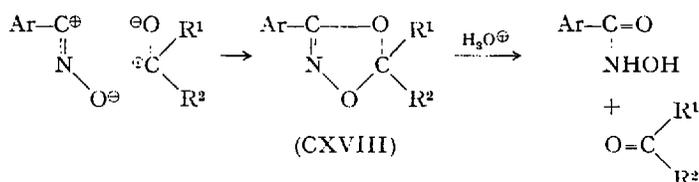


Alkoxyacetylenes or dialkylaminoacetylenes react normally to produce the 5-alkoxy and 5-dialkylamino acetylenes, respectively. For example, (CXVI) and (CXVII) have been obtained from methoxyacetylene and benzonitrile oxide, and from phenyldiethylaminoacetylene and terephthalonitrile-bis-N-oxide (40, 38, 133). Mineral acids hydrolyze (CXVI) to the corresponding 5-isoxazolinone (CXVIa):



3.7.3. Reactions with Carbonyl- or Thiocarbonyl Compounds

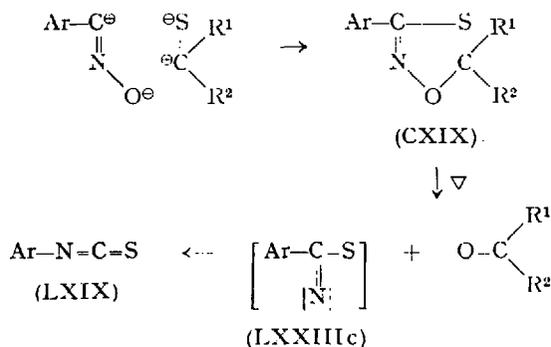
Aromatic nitrile oxides add to the C=O double bond of aldehydes and ketones (but not of carboxylic acids, esters, or amides), provided it is activated by an adjacent aromatic ring or a keto- or a carboxy-group, to form 1,4,2-dioxazoles (CXVIII), a class of heterocycles otherwise almost unaccessible. As a cyclic acetal, (CXVIII) is readily hydrolyzed by mineral acids to the original carbonyl compound and the corresponding hydroxamic acid (68, 65):



Suitable addends are, for example, chloral, ethyl pyruvate, butanedione-2,3, diethyl mesoxalate, benzaldehyde, furfural, and pyridine-2-aldehyde. The reaction fails with acetophenone, however.

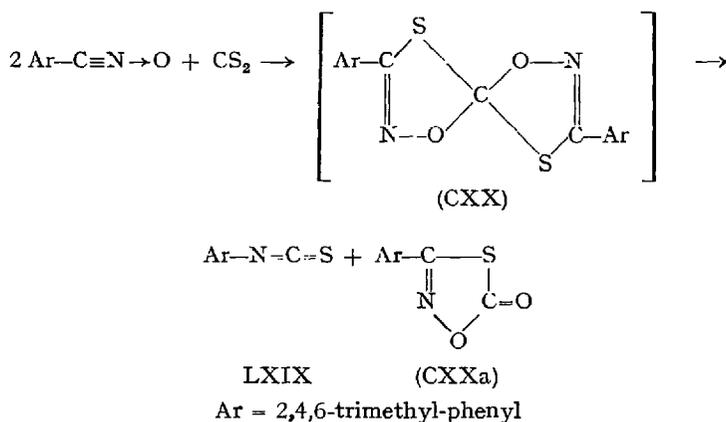
Enolizable 1,3-dicarbonyl compounds and quinones add to the ethylenic bond and not to C=O (see paragraph 3.7.1). *o*-Quinones, however, which do not contain ethylenic bonds, like phenanthrene-9,10-quinone or chrysene-5,6-quinone, react normally, but only at one of the C=O bonds (6a).

The C-S double bond reacts with aromatic nitrile oxides not only in thioketones, but also if it is part of a thionocarboxylic acid ester or amide, with the formation of 1,4,2-oxathiazoles (CXIX). In this case, too, a similar activation of the thiocarbonyl group is necessary. The 1,4,2-oxathiazoles are characterized by their facile thermal cleavage into the isothiocyanate (LXIX) and the oxygen analogue of the thiono-compound employed (71):



In analogy with the reaction of nitrile oxides with thiocyanate ion already discussed (see paragraph 3.5.1.6.), this decomposition also possibly proceeds via the nitrene (LXXIIIc), although attempts to trap this intermediate have failed. Thiocarbonyl compounds which undergo this reaction, are, for example: thiobenzophenone, O,O-diphenyl-thiocarbonate, methyl-dithio- α -naphthoate, diphenyl-trithiocarbonate, or thio-benzoic acid dimethylamide.

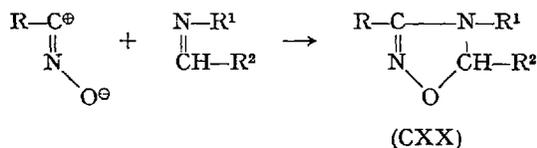
Carbon disulfide reacts with mesitonitrile oxide at both C-S bonds; the presumably formed intermediate (CXX) decomposes spontaneously into mesityl-isothiocyanate (LXIX) and 3-mesityl-1,4,2-oxa-thiazoline-5-one (CXXa) (35a):



Dimethyloxosulfonium methylide reacts with benzonitrile oxide in a complex manner, the expected products of 1,3-dipolar cycloaddition could not be isolated, major products were, f. i., 3-phenyl- Δ^2 -isoxazoline and phenyl-vinyl-ketoxime (131a).

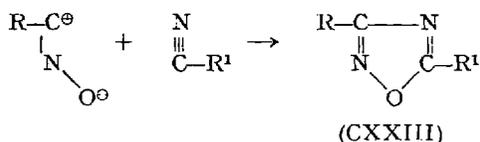
3.7.4. Reactions with C=N Compounds

The carbon-nitrogen double bond of aldimines (Schiff bases) adds easily to aliphatic or aromatic nitrile oxides, apparently with much less structural prerequisites than the C=O double bond. In this reaction, 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles (CXX) are formed (86, 69, 78 b):

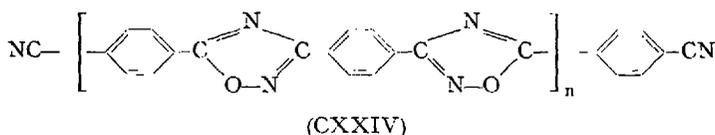


3.7.5. *Reactions with Nitriles*

In order to act as a dipolarophile, a nitrile must be activated by an electron-withdrawing substituent. Such nitriles add to nitrile oxides with the formation of 1,2,4-oxadiazoles (CXXIII), although the reaction is generally more sluggish than that of olefins and acetylenes (79, 65):



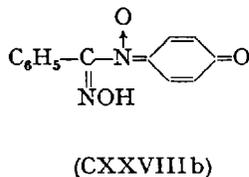
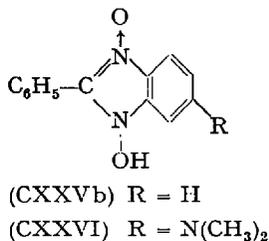
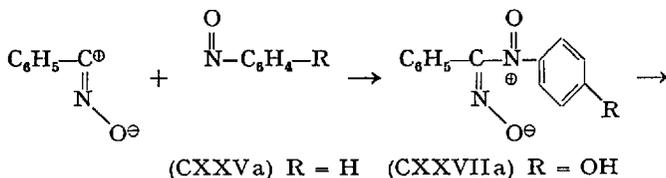
The reaction has been carried out mostly by generating the nitrile oxide in situ by one of the several techniques discussed in paragraph 2.5. (70, 80, 30, 33), which are especially advantageous in this case in view of the slow rate of the 1,3-dipolar cycloaddition (47). Nitriles suitable for this reaction are acetylcyanide, chloroacetonitrile, cyanogen, carbethoxycyanide, and all aromatic nitriles. Difunctional nitriles and difunctional nitrile oxides yield 1,2,4-poly-oxadiazoles (89, 89). From terephthalonitrile and terephthalonitrile-bis-N-oxide, for example, a polymer of structure (CXXIV) is obtained:



The synthesis of various 1,2,4-oxadiazoles by this or other routes together with a description of their chemistry has been the subject of a recent exhaustive review (32).

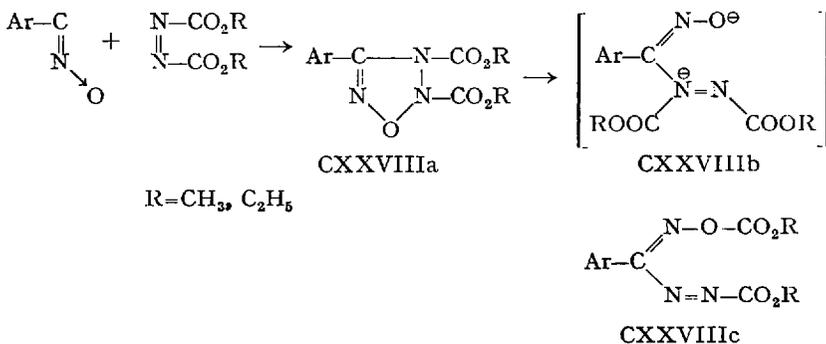
3.7.6. *Reactions with Systems Containing N-O, N-N or N-S Double Bonds*

Neither the aliphatic nor the aromatic nitro group acts as a 1,3-dipolarophile with aromatic nitrile oxides (42), but nitrosobenzene reacts already at -20°C with benzonitrile. The reaction is not a 1,3-dipolar cycloaddition, but proceeds initially by a nucleophilic attack on the nitrile oxide; this stage is followed by a cyclization of the insoluble intermediate (CXXVa) through abstraction of a proton from the o-position of the nitrosobenzene to give 1-hydroxy-2-benzimidazole-3-oxide (CXXVb) (84):



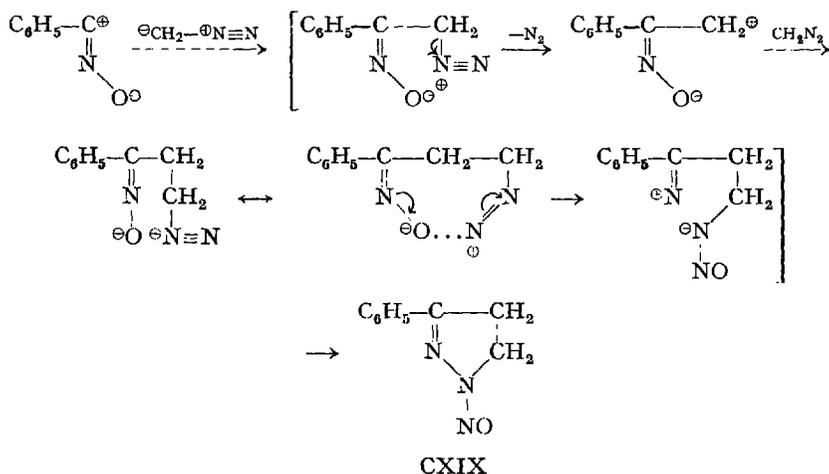
p-Nitroso-N-dimethylaniline gives rise to the benzimidazole derivative (CXXVI) directly, without permitting the isolation of any intermediate of type (CXXVa). With p-nitrosophenol on the other hand, the intermediate (CXXVIIa) stabilizes to the quinone imide derivative (CXXVIIb).

Azobenzene does not react with the stable 2,4,6-trimethyl-benzonitrile oxide, even on prolonged refluxing in ethanol (55), but methyl or diethyl azodicarboxylate react with aromatic nitrile oxides in a 1,3-dipolar cycloaddition at -15°C to form initially 4-aryl-2,3-dicarboxy-2,3-dihydro-1,2,3,5-oxatriazoles (CXXVIII), e.g.:

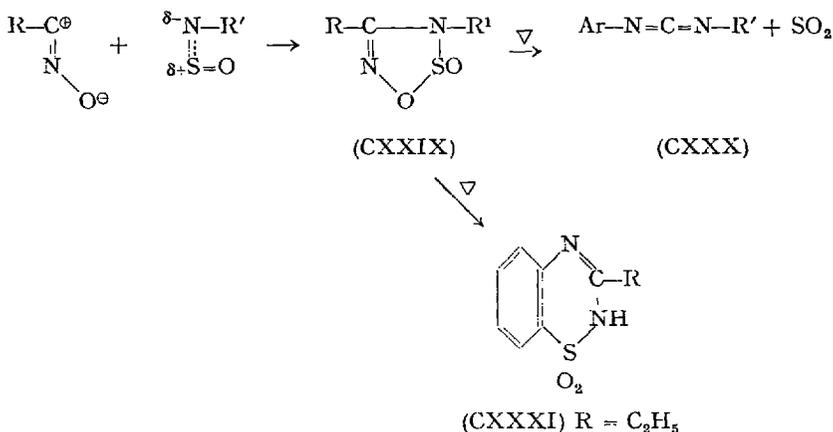


These primary adducts (CXXVIIa) are, however, very unstable, and rearrange at room temperature very fast – probably via the intermediate (CXXVIIIb) to the aroyl-oxamidrazone derivative (CXXVIIIc). In some cases CXXVIIIa is not isolable at all, but even at -20°C the rearranged product (CXXVIIIc) is immediately formed (66b, 114).

While ethyl-diazo acetate and diazo-acetophenone are inert towards benzonitrile oxide, two moles of diazomethane react with one mole of the nitrile oxide with the loss of nitrogen to 1-nitroso-3-phenyl-2-pyrazoline (CXIX). The following mechanism is offered (87b):



The N-S double bond in aliphatic or aromatic N-sulfinyl-amines is a good dipolarophile for aliphatic and aromatic nitrile oxides, forming 1,2,3,5-oxa-thiodiazole-2-oxides (CXXIX) (115, 34),



On heating, those compounds of type (CXXIX) which are derived from aromatic nitrile oxides decompose almost quantitatively to SO₂ and the carbodiimide (CXXX), whereas when R is an aliphatic group, benzo-

3.7.7. List of Addition Reactions of Nitrile Oxides Leading to Cyclic Structures

Table 3

Addend	Reaction Product	Formula
Olefins $\begin{array}{c} R^1 \quad R^3 \\ \diagdown \quad / \\ C=C \\ / \quad \diagdown \\ R^2 \quad R^4 \end{array}$	4,5-dihydro-1,2-oxazoles (Δ 2-isoxazolines)	
Vinyl ethers $R^1-O-CH=CH_2$ Vinyl esters $R^1-COOCH-CH_2$	5-Alkoxy or Acyloxy-4,5-dihydro-1,2-oxazoles	<p>$R^1 = \text{alkyl or acyl}$</p>
Enols $\begin{array}{c} R^1-CH=C-R^2 \\ \\ OH \end{array}$	1,2-oxazoles	
Ketenes $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ C=C=O \\ / \\ R^2 \end{array}$	4,5-dihydro-1,2-oxazolones-5 (isoxazolinones-5)	
Ketene-diacetals $H_2C=C(OR')_2$	5-alkoxy-1,2-oxazoles	
Ketene-dimercaptals $H_2C=C(S-R')_2$	5-thioalkyl-1,2-oxazoles	
Acetylenes $R^1-C\equiv C-R^2$	1,2-oxazoles	
Acetylene-ethers $R^1-O-C\equiv CH$	5-alkoxy-1,2-oxazoles	
Dialkyl-amino-acetylenes $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ N-C\equiv C-R^2 \\ / \\ R^1 \end{array}$	5-dialkylamino-1,2-oxazoles	

Table 3 (continued)

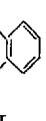
Addend	Reaction Product	Formula
Carbonyl compounds (Aldehydes and ketones) $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ C=O \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$	1,4,2-dioxazoles	$\begin{array}{c} R-C-O \\ \parallel \quad \\ N \quad O-C \\ \quad \quad \\ \quad \quad R^2 \end{array}$
Thiocarbonyl compounds $\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ C-S \\ \diagup \\ R^2 \end{array}$	1,4,2-oxathiazoles	$\begin{array}{c} R-C-S \\ \parallel \quad \\ N \quad O-C \\ \quad \quad \\ \quad \quad R^2 \end{array}$
Aldimines $R^1-CH=N-R^2$	4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles	$\begin{array}{c} R-C-N-R^2 \\ \parallel \quad \\ N \quad O-CH-R^1 \end{array}$
Alkylimidates $\begin{array}{c} R^1-C=NH \\ \\ OR^2 \end{array}$	1,2,4-oxadiazoles	$\begin{array}{c} R-C-N \\ \parallel \quad \parallel \\ N \quad O-C-R^1 \end{array}$
Hydroxamic acid chlorides $R^1-C(=NOH)Cl$	1,2,4-oxadiazole-4-oxides	$\begin{array}{c} R-C-N \rightarrow O \\ \parallel \quad \parallel \\ N \quad O-C-R^1 \end{array}$
Nitriles $R^1-C \equiv N$	1,2,4-oxadiazoles	$\begin{array}{c} R-C-N \\ \parallel \quad \vdots \\ N \quad O-C-R^1 \end{array}$
β -Carbonyl-nitriles $R^1-CO-CH_2-C \equiv N$	5-amino-1,2-oxazoles	$\begin{array}{c} R-C-C-CO-R^1 \\ \parallel \quad \parallel \\ N \quad O-C-NH_2 \end{array}$
Nitrile oxides $R^1-C \equiv N \rightarrow O$	1,2,5-oxadiazole-5-oxides (furoxans)	$\begin{array}{c} R-C-C-R^1 \\ \parallel \quad \parallel \\ N \quad O-N \rightarrow O \end{array}$
Aromatic Nitroso Compounds $Ar-NO$	1-hydroxy-benzimidazole-3-oxides	$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ R-C-N \\ \parallel \quad \\ N \quad OH \end{array}$ 

Table 3 (continued)

Addend	Reaction Product	Formula
Aliphatic Azo Compounds $R^1-N=N-R^2$	2,3-dihydro-1,2,3,5-oxatriazoles	$ \begin{array}{c} R-C \text{ --- } N-R^1 \\ \parallel \quad \quad \\ N \quad \quad \quad O \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array} $
Diazomethane CH_2N_2	3-Phenyl-1-nitroso-4,5-dihydro-pyrazole	$ \begin{array}{c} C_6H_5-C \text{ --- } CH_2 \\ \parallel \quad \quad \\ N \quad \quad \quad CH_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad N \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad NO \end{array} $
Sulfinyl-amines $R^1-N=S=O$	1,2,3,5-oxathiadiazoles-2-oxides	$ \begin{array}{c} R-C \text{ --- } N-R^1 \\ \parallel \quad \quad \\ N \quad \quad \quad S=O \\ \quad \quad \quad \backslash \quad / \\ \quad \quad \quad O \end{array} $

1,2,4-thiadiazine-1,1-dioxides are formed by rearrangement in yields up to 40 %, e.g., (CXXXI) together with (CXXX) (34). This is a new interesting route to a class of compounds of considerable pharmaceutical interest.

4. Physiological Properties of Nitrile Oxides

Since the parent compound, fulminic acid, is comparable in toxicity to hydrocyanic acid (179), one would expect the lower aliphatic nitrile oxides to have similarly powerful physiological effects, but their instability makes it unlikely that they would ever reach the site of biological action before being completely dimerized to furoxans. Some furoxans, like the dichloro-, dibromo and dicyano-furoxan are powerful lachrymators, 3,4-dicarbethoxy-furoxan (XXVIII) being a viscous skin irritant and allergenic (16, 146, 152). Inhalation of minute quantities of the vapors of the relatively stable oxalonitrile-bis-N-oxide (XXXVIII) results in long-lasting and painful irritations of the upper respiratory tracts (45, 56). Stable aromatic nitrile oxides, like compounds Nos. 15, 16, 26, 28 of Table 1, have shown cytostatic activity in cell culture tests (human epidermoid carcinoma of the naso-pharynx) (44). The nitrile oxides No. 15 and 18 have low toxicity (LD_{50} 300 mg/Kg and 100–300 mg/Kg resp., intraperitoneally in mice) and a moderate, but interesting anthelmintic activity (92). The labile addition products of tertiary amines and nitrile oxides (see paragraphs 2.2.2 and 3.6.2.4) are powerful catalysts for the deactivation of toxic fluoro-phosphorus compounds (nerve gases),

like isopropyl methylphosphonofluoridate (GB, Sarin) (48). Especially active, even at a physiological pH, are the known compounds (IXa) and (IXc).

References

1. *Alexandrou, N. E., and D. N. Nicolaidis*: 1,3-Addition Reactions of Benzonitrile Oxide. *Chimika Chronika* 30 A, 49 (1965).
2. *Arbasino, M., e P. Grünanger*: Sulla reazione tra clorossime e composti insaturati. *Ric. sci.* 34 (II-A) 561 (1964).
3. *Auwers, K. v.*: Valenz und Refraktions-Äquivalente. *Ber.* 61, 1041 (1928).
4. — u. *V. Meyer*: Untersuchungen über die zweite Van t'Hoff'sche Hypothese. *Ber.* 21, 784 (1888), p. 804.
5. — — Über das dritte Benzildioxim. *Ber.* 22, 705 (1890), 716.
6. *Avogadro, L.*: Ricerche sulle diossime (Nota XVIII). *Gazz. chim. ital.* 53, 824 (1923).
- 6a. *Awad, W. L., S. M. Abdel Rahman Omran, and M. Sobhy*: Studies of Quinoid Structures. VII. Reaction of Benzonitrile Oxide with o-Quinones. *J. Org. Chem.* 31, 331 (1966).
7. *Barbulescu, N., e P. Grünanger*: Addizione del benzonitrilossido sui doppi legami di sistemi ciclici. *Gazz. chim. ital.* 92, 138 (1962).
8. — — *M. R. Langella, and A. Quilico*: Addition reaction of nitrile oxides on cycloolefins. *Tetrahedron Letters* 1967, 89.
- 8a. — e *A. Quilico*: Sintesi di spiroisossazoline. *Gazz. chim. ital.* 91, 326 (1966).
9. *Barnes, R. A.*: Heterocyclic Compounds edited by *R. C. Elderfield*. Vol. 5. Chapter: Isoxazoles, p. 452—483. *J. Wiley & Sons, New York* 1957.
10. *Beck, W.*: Das komplexchemische Verhalten von Salzen der Knallsäure. *Angew. Chem.* 75, 872 (1963).
11. — u. *K. Feldt*: Die Struktur der Knallsäure. *Angew. Chem.* 78, 746 (1966).
12. *Beckmann, E.*: Zur Isomerie der Benzaldoxime. IV. *Ber.* 22, 1588 (1889).
13. *Behr, L. C.*: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, edited by *A. Weissberger*. Vol. XVII. Chapter: Furazans, p. 283—320. *Interscience, New York* 1962.
14. *Benn, M. H.*: Synthesis of thiohydroximates. The addition of thiols to nitrile oxides. *Canad. J. Chem.* 42, 2393 (1964).
15. — The synthesis of glucosinalbin and glucoaubrietin. *Canad. J. Chem.* 43, 1 (1965).
- 15a. *Bianchetti, G., D. Pocar e P. Dalla Croce*: Ricerchi sulle enammine. Nota IX. Reazioni di alogenuri di acidi idrossaminici con enammine di composti carbonilici aliciclici. *Gazz. chim. ital.* 93, 1714 (1963).
- 15b. — — — Ricerchi sulle enammine. Nota X. Reazioni di alogenuri di acidi idrossaminici con enammine di chetoni aliciclici. *Gazz. chim. ital.* 93, 1726 (1963).
- 15c. *Bianchi, G., e E. Frati*: Una sintesi conveniente degli indossazene. *Gazz. chim. ital.* 96, 559 (1966).

16. *Birckenbach, L.*, u. *K. Sennewald*: Über Pseudo-halogenide. XV. Zur Reaktion der Knallsäure und ihrer Salze mit Halogenen. *Ann.* **489**, 7 (1931).
17. *Borello, E.*, and *M. Columbo*: The structure of the glyoxime peroxides. I. α -oximino-aryl-acetic acid nitriles and their oxides. *Ann. chimica* **46**, 1158 (1956); *Chem. Abstr.* **51**, 8027e (1957).
18. *Bouveault, L.*, et *A. Bongert*: Action de l'acide nitrique fumant sur les acylacétylacétates et les acétylacétates de méthyle et d'éthyle. *Bull. Soc. Chim. France* [3] **27**, 1164 (1902).
19. *Boyer, J. II.*: Heterocyclic Compounds edited by *R. C. Elderfield*. Vol. 7. Chapter: Oxadiazoles, p. 462–507. *J. Wiley & Sons*, New York 1961.
20. *Califano, S.*, *R. Moccia*, *R. Scarpati*, and *G. Speroni*: Infrared Spectra of Some Nitrile Oxides. *J. chem. Physics* **26**, 1777 (1957).
21. — *R. Scarpati* u. *G. Speroni*: Spektroskopische Untersuchungen über Nitriloxycyde. 2. Mitteilung. Infrarotspektren von Trimethylacetonitriloxycyde und tert.-Butylisocyanat. *Atti Accad. naz. Lincei, Rend. Cl. Sci. fisiche, mat. natur.* [8] **23**, 263 (1957); *Chem. Zentralbl.* **1960**, 1113.
22. *Calmels, G.*: Sur la réaction des iodures primaires des alcools avec la fulminate d'argent. *Compt. rend.* **99**, 794 (1884).
- 22a. *Casnati, G.*, and *A. Ricca*: *Tetrahedron Letters*, in press.
23. *Chang, M. S.*, and *A. J. Matuszko*: Pyridine-azidoximes and Furoxans. *J. Org. Chem.* **28**, 2260 (1963).
24. *Ciusa, R.*, e *E. Parisi*: Sui perossidi delle monossime. *Gazz. chim. ital.* **53**, 143 (1923).
- 24a. *Corsico-Coda, A.*, *P. Grünanger*, and *G. Ueronesi*: Condensation of furan with nitrile oxides. *Tetrahedron Letters* **1966**, 2911.
25. *Cramer, R.*, and *W. R. McClellan*: Isoxazole Derivatives from Acetylene and Nitric Oxides. *J. Org. Chem.* **26**, 2976 (1961).
26. *Craven, J. M.*, and *R. Wehr*: Unpublished results (E. I. du Pont de Nemours & Co.), cited in ref. (88).
- 26a. *Del Re, G.*: The electronic structure of benzonitrile oxide. *Atti Accad. naz. Lincei. Rend. Cl. sci. fis., mat e nat.* [8] **22**, 491 (1957); *Chem Abstr.* **51**, 17398i (1957).
27. *Diehl, P.*, II. *A. Christ* u. *F. B. Mallory*: O¹⁷-Kernresonanz-Untersuchungen an Benzofurazanoxid. *Helv. chim. Acta* **45**, 504 (1962).
28. *Floy, F.*: Evidence for the Existence of Azidoximes. *J. Org. Chem.* **26**, 952 (1961).
29. — Préparation et propriétés du téréphthalo-nitrile-di-N-oxycyde. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **73**, 639 (1964).
30. — Préparation d'oxadiazoles-1,2,4 par addition dipolaire sur les oxycydes de nitriles aliphatiques. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **73**, 793 (1964).
31. — Réarrangement thermique des oxo-2-thia-thiadiazoles-1,2,3,5 en dioxo-1,1-benzothiadiazines-1,2,4. *Helv. chim. Acta* **48**, 380 (1965).
32. — A review of the chemistry of 1,2,4-oxadiazoles. *Fortschr. chem. Forschg.* **4**, 807 (1965).
- 32a. — Private communication.
33. — et *R. Lenaers*: Sur une nouvelle méthode de synthèse des oxadiazoles-1,2,4 disubstitués. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **72**, 719 (1963).
34. — — Synthèse des Oxo-2-oxathiadiazoles-1,2,3,5. *Bull. Soc. chim. Belg.* **74**, 129 (1965).
35. *Fischer, E.*: Über einige Reaktionen des Phenylhydrazins und Hydroxylamins. *Ber.* **22**, 1930 (1889).

- 35a. *Foye, W. O., and J. M. Kauffman*: 1,3-Dipolar Cycloaddition of Carbon Disulfide to a Nitrile Oxide. *J. Org. Chem.* **31**, 2417 (1966).
36. *Gabriel, S., u. M. Koppe*: Zur Kenntnis des Phenylnitromethans. *Ber.* **19**, 1145 (1886).
- 36a. *Grünanger, P.*: Private communication.
37. — — Structure of some 3,5-disubstituted isoxazolines. *Atti acad. nazl. Lincei. Rend. Cl. sci. fis. mat. e nat.* **16**, 726 (1954); *Chem. Abstr.* **50**, 305h (1956).
38. — Über eine neue Methode zur Darstellung von Isoxazolonen-5 und ihren O-Alkyläthern. *Atti Accad. naz. Lincei, Rend. Cl. Sci. fisiche, mat. natur.* [8] **24**, 163 (1958) (*Chem. Zentrbl.* **1959**, 8137).
39. — e *L. Grasso*: Sopra gli ossidi di nitrili. *Nota XII. Benzolnitrilossido e composti vinileterociclici.* *Gazz. chim. ital.* **85**, 1271 (1955).
40. — e *M. R. Langella*: Nitrilossidi ed eteri acetilenici. *Nota XV. Sopra gli ossidi di nitrili.* *Gazz. chim. ital.* **89**, 1784 (1959).
41. — — Riduzione degli ossidi di nitrili con trifenil fosfina e trifenilfosfito. *Atti. Accad. naz. Lincei, Rend. Cl. fisiche, mat. natur.* [8] **36**, 387 (1964); *Chem. Abstr.* **62**, 3973f (1965).
- 41a. — e *S. Mangiapan*: Nitrilossidi e β -clorovinilchetonici. *Nota XIV. Sugli ossidi di nitrili.* *Gazz. chim. ital.* **88**, 149 (1958).
42. *Grundmann, C.*: Unpublished results.
43. — Unpublished results, cited in Ref. (56).
44. — (in collaboration with the National Cancer Institute, U. S. Public Health Service, Bethesda, Maryland). Unpublished results.
45. — Dicyandi-N-oxyd (Nitril-oxyde. 1. Mitteilung). *Angew. Chem.* **75**, 450 (1963).
46. — Über die spezifische Reduktion von Furoxanen zu Furazanen. *Chem. Ber.* **97**, 575 (1964).
47. — Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Nitriloxiden. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, 4. Auflage, herausgegeben v. *Eugen Müller*, Bd. X/3, S. 841–870. Georg Thieme. Stuttgart 1965.
48. — and *J. M. Dean*: Unpublished results.
49. — — Stabile Aromatische Nitriloxyde (Nitriloxyde. 2. Mitteilung). *Angew. Chem.* **76**, 682 (1964).
50. — — Nitrile Oxides. V. Stable Aromatic Nitrile Oxides. *J. Org. Chem.* **30**, 2809 (1965).
51. — — Disubstitution bei der Vilsmeier-Haack'schen Aldehyd Synthese. *Angew. Chem.* **77**, 966 (1965).
- 51a. — and *K. E. Flory*: Unpublished Results.
52. — and *H. D. Frommelt*: Nitrile Oxides. VIII. Cyanogen-N-oxide. *J. Org. Chem.*, in press.
53. — — Nitrile oxides. III. Reduction of Nitrile Oxides to Nitriles. *J. Org. Chem.* **30**, 2077 (1965).
54. — — Nitrile oxides. VI. Some novel addition reactions of aromatic nitrile oxides. *J. Org. Chem.* **31**, 157 (1966).
55. — and *R. H. Richter*: Unpublished results.
56. — *V. Mint, J. M. Dean u. H. D. Frommelt*: Nitriloxyde. IV. Dicyan-di-N-oxyd. *Ann.* **687**, 191 (1965).
57. *Henecka, H., u. P. Kurtz*: Methoden zur Herstellung und Umwandlung von funktionellen N-Derivaten der Carboxylgruppe. *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*. 4. Auflage, herausgegeben v. *Eugen Müller*. Bd. VIII, S. 690–691. Georg Thieme. Stuttgart 1952.

58. *Holleman, A. F.*: Beitrag zur Kenntnis der Verbindungen mit der Gruppe $C_2N_2O_2$. *Ber.* 23, 2998 (1890).
59. — Sur la fulminate de mercure. *Rec. trav. chim.* 10, 65 (1891).
60. *Horner, L., L. Hockenberger* u. *W. Kirmse*: Azin-bis-oxyde und Nitrimine aus Diazoalkan-Derivaten. *Chem. Ber.* 94, 260 (1961).
61. *Hoshino, T.*, and *M. Mukaiyama*: Organic Nitrogen Compounds. *Japan. Pat.* 9855 (1959); *Chem. Abstr.* 54, 7738h (1960).
62. *Houben, J.*, u. *H. Kauffmann*: Über Chlorglyoxime, Oxim-Derivate des Oxalylchlorides und Oxalsäure-halbchlorides und über Cyanformylchloridoxim. *Ber.* 46, 2821 (1913).
63. — Über Chlor- und Brom-oximido-essigsäure. *Ber.* 46, 4001 (1913).
64. *Huisgen, R.*: 1,3-Dipolar cycloadditions. *Proceedings of the Chemical Society [London] 1961*, 577.
65. — 1,3-Dipolare Cycloadditionen. *Angew. Chem.* 75, 604 (1963).
66. — Kinetik und Mechanismus 1,3-Dipolarer Cycloadditionen. *Angew. Chem.* 75, 742 (1963).
- 66a. — Private communication.
- 66b. — *H. Blaschke* u. *E. Bruhn*: Zur 1,3-dipolaren Cycloaddition aromatischer Nitriloxide an Azodicarbonsäureester. *Tetrahedron Letters* 1966, 405.
67. — and *K. Bast*: Unpublished results cited in Ref. (47), p. 864.
68. — u. *W. Mack*: 1,3-Dipolare Additionen der Nitriloxycyde an Carbonylverbindungen. *Tetrahedron Letters* 1961, 583.
69. — Unpublished results, cited in Ref. (71).
70. — u. *E. Anneser*: Synthese von 1,2,4-Ox Diazolen aus Nitriloxycyden und Nitrilen. *Tetrahedron Letters* 1961, 587.
71. — — — 1,3-Dipolare Additionen der Nitriloxycyde an C—S-Doppelbindungen. *Angew. Chem.* 73, 656 (1961).
72. *Iwakura, Y.*, *M. Akiyama*, and *K. Nagabuko*: The Isolation of Terephthaldinitrile-N-oxide. *Bull. Chem. Soc. Japan* 37, 767 (1964).
73. — and *S. Shiraishi*: A polymerisation of isophthalonitrile di-N-oxide by 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Bull. Chem. Soc. Japan* 38, 335 (1965).
74. *Jovitschitsch, M.*: Über die Oxydation des Isonitrosoacetessigesters durch Salpetersäure. *Ber.* 28, 1213 (1895).
75. — Zu den Synthesen der Acetessigesters-Derivate. *Ber.* 35, 151 (1902).
76. — Zu den Synthesen der Acetessigesters-Derivate (2. Mitteilung). *Ber.* 39, 784 (1906).
77. *Katritzky, A. R.*, *S. Øksne*, and *R. K. Harris*: The structure of benzo-furoxan. *Chem. and Ind.* 1961, 990.
78. *Kochetkov, N. K.*, and *S. D. Sokolov*: Advances in Heterocyclic Chemistry edited by *A. R. Katritzky*. Vol. 2. Chapter: Recent Developments in Isoxazole Chemistry, p. 365–422. Academic Press. New York 1963.
- 78a. *Kuehne, M. E.*, *S. J. Weaver*, and *P. Franz*: Enamines as 1,3-Dipolarophiles. *J. Org. Chem.* 29, 1582 (1964).
- 78b. *Lauria, F.*, *V. Vecchiotti* e *G. Tosolino*: Sintesi di derivati della 1,2,4-ossadiazola. *Gazz. chim. ital.* 94, 478 (1964).
79. *Leandri, G.*, e *M. Pallotti*: Ricerche sui diazo-furani. *Ann. chimica* 47, 376 (1957); *Chem. Abstr.* 51, 15502c (1957).
80. *Lenaers, R.*, et *F. Eloy*: Étude de quelques réactions des chlorures d'acides hydroxamiques. Préparation d'oxadiazoles-1,2,4-disubstitués. *Helv. chim. Acta* 46, 1067 (1963).

81. *Longo, G.*: Ricerche sulle diossime. LXXVIII. Gazz. chim. ital. 61, 575 (1931).
- 81a. *Lo Vecchio, G.*: Relazione fra distanza di legame e reattività con ossido di benzonitrile nei composti a legame etilenico. Gazz. chim. ital. 87, 1413 (1957).
- 81 b. — *M. Crisafulli* and *M. Aversa*: Reaction of Diazomethane with Benzonitrile Oxide. Tetrahedron Letters 1966, 1909.
82. — *G. Cum*, and *G. Stagno d'Alcontres*: Synthesis of Bisoxazolinic Spirocompounds. Tetrahedron Letters 1964, 3495.
- 82a. — and *P. Monforte*: Relations between the distribution of charges in styrenes and their reactivity towards benzonitrile oxide. Ann. chimica [Rome] 46, 76 (1956); Chem. Abstr. 50, 13874d (1956).
83. *Mallory, F. B.*, and *A. Cammarata*: Kinetic evidence for the transient existence of 1,2-dinitrosoalkenes. Abstr. 150. Meeting Am. Chem. Soc., Sept. 1965, No. 134, p. 65S.
- 83a. *McGrath, W. D.*, and *T. Morrow*: Ultraviolet absorption spectrum of the free fulminate (C—N—O) radical. Nature 203, 619 (1964).
- 83b. — Identification of Free Radicals in Flash Photolysis. Nature 204, 988 (1964).
84. *Minisci, F.*, *R. Galli*, and *A. Quilico*: Addition reaction of nitrile oxides on aromatic nitroso derivatives. A novel synthesis of the benzimidazole ring. Tetrahedron Letters 1963, 785.
85. *Mugnaini, E.*, and *P. Grünanger*: Heterocyclic syntheses with propargyl alcohol and butynediol. Atti. Accad. naz. Lincei, Rend. Cl. Sci. fisiche, mat. natur. [8] 14, 95 (1953); Chem. Abstr. 48, 2684i (1954).
86. *Mukaiyama, T.*, and *T. Hoshino*: The reactions of primary nitroparaffins with isocyanates. J. Amer. chem. Soc. 82, 5339 (1960).
87. *Neß, J. U.*: Über das zweiwertige Kohlenstoffatom (2. Abhandlung). Ann. 280, 291 (1893).
- 87a. *Olofson, R. A.*, and *J. S. Michelman*: Furazans and Furazanum Salts. J. Amer. chem. Soc. 86, 1863 (1964).
88. *Overberger, C. G.*, and *S. Fujimoto*: Polycycloaddition of Terephthalonitrile oxide. Polymer Letters 3, 735 (1965).
89. — Polycycloaddition of Terephthalonitrile oxide. Unpublished results.
90. *Paul, R.*, et *S. Tchelitcheff*: Oxydes de nitriles I. Synthèse de quelques nouvelles isoxazolines mono et bicycliques à partir de l'acétate de vinyle et de divers éthers vinylique. Bull. Soc. Chim. France 1962, 2215.
91. — — Oxides de nitriles II. Synthèses d'isoxazolines à partir du nitrométhane. Bull. Soc. Chim. France 1963, 140.
- 91a. *Pauling, L.*, and *S. B. Hendricks*: The Prediction of the Relative Stability of Isosteric Isomeric Ions and Molecules. J. Amer. chem. Soc. 48, 641 (1926).
92. *Pfizer, Chas. & Co.*, Medical Research Laboratories, Groton, Conn. U.S.A.: Private communication.
93. *Ponzio, G.*: Ricerche sulle diossime. XI. Gazz. chim. ital. 53, 379 (1923).
- 93a. — Ricerche sulle diossime. LXXVII. Gazz. chim. ital. 61, 561 (1931).
94. — Ricerche sulle diossime. CX. Gazz. chim. ital. 66, 119 (1936).
95. — Ricerche sulle diossime. CXI. Gazz. chim. ital. 66, 127 (1936).
- 95a. — Ricerche sulle diossime. CXXV. Gazz. chim. ital. 71, 693 (1941).
96. — e *G. Busti*: Azione dell'ipochlorito sodico sulle aldossime. Gazz. chim. ital. 36 II, 338 (1906).

97. — e *G. Ruggiero*: Ricerche sulle diossime. XXXVIII. Gazz. chim. ital. 56, 733 (1926).
98. *Quilico, A.*: The Chemistry of Heterocyclic Compounds, edited by *A. Weissberger*. Vol. XVII. Chapter: Isoxazoles and related compounds, p. 21, Table II. Interscience. New York 1962.
99. — The Chemistry of Heterocyclic Compounds, edited by *A. Weissberger*. Vo. XVII. Chapter: Isoxazoles and related compounds, p. 1–176. Interscience. New York 1962.
100. — e *R. Fusco*: Nuove ricerche nel gruppo dell'isossazolo. Nota IV. Azione dei cloruri benzoidrossamici sugli eteri β -chetonici. Gazz. chim. ital. 67, 589 (1937).
101. — *G. Gaudiani* e *A. Ricca*: Sintesi del γ, γ' -diisossazolo e di alcuni suoi derivati α, α' -disostituito. Gazz. chim. ital. 87, 638 (1957).
102. — e *P. Grünanger*: Sopra gli ossidi di nitrili. Nota V. Sull'isomeria degli esteri fenilisossazolindicarbonici. Gazz. chim. ital. 82, 140 (1952).
103. — — Nitriloxylde und Eninverbindungen. Rend. Ist. lomb. Sci. Lettere, Cl. Sci. mat. natur. 88 ([3], 19) 990 (1955); cited after Chem. Zentrbl. 1959, 8138.
104. — — e *R. Mazzini*: Sopra gli ossidi di nitrili. Nota VI. Ossido di benzonitrile e dieni. Gazz. chim. ital. 82, 349 (1952).
105. — e *L. Panizzi*: Sintesi fulminica dei derivati dell'isossazolo. Nota III. Gazz. chim. ital. 72, 155 (1942).
106. — e *M. Simonetta*: Sulle reazioni tra acidi nitrolici e composti a triplo legame. Nota VI. Sulla sintesi fulminica degli isossazoli. Gazz. chim. ital. 76, 200 (1946).
107. — — Acidi nitrolici e composti acetilenici. Nota VII. Sulla sintesi fulminica degli isossazoli. Gazz. chim. ital. 77, 586 (1947).
108. — e *G. Speroni*: Sulle nitrilossidi. Nota V. Sulla sintesi fulminica degli isossazoli. Gazz. chim. ital. 76, 146 (1946).
109. — e *G. Stagno d'Alcontres*: Acido fulminico e composti acetilenici. Nota VIII. Sulla sintesi fulminica degli isossazoli. Gazz. chim. ital. 79, 654 (1949).
110. — — Sulle reazioni tra acido fulminico e composti a triplo legame. Nota IX. Sulla sintesi fulminica degli isossazoli. Gazz. chim. ital. 79, 703 (1949).
111. — — Ricerche sugli ossidi di nitrili. Nota I. Nitrilossidi e chinoni. Gazz. chim. ital. 80, 140 (1950).
112. — — e *P. Grünanger*: Sopra gli ossidi di nitrili. Nota II. Nitrilossidi e composti a doppio legame. Gazz. chim. ital. 80, 479 (1950).
113. — — — A new reaction of ethylenic bonds. Nature 166, 226 (1950).
114. *Rajagopalan, P.*: The dipolar cycloaddition of 3-nitrobenzoxynitrile oxide to diethyl azodicarboxylate. Tetrahedron Letters 1964, 887.
- 114a. — and *B. Advani*: Dipolar Addition Reactions of Nitrile Oxides. II. A New Synthesis of Carbodiimides. J. Org. Chem. 30, 3369 (1965).
115. — u. *H. U. Daeniker*: Über das 4,5-Diphenyl-1,2,3,5-thiaoxadiazol-1-oxyl. Angew. Chem. 75, 91 (1963).
- 115a. — and *C. N. Talaty*: Dipolar Addition Reactions of Nitrile Oxides. III. The Reaction of Benzoxynitrile Oxides with Sulphonic and Carboxylic Acid Chlorides. Tetrahedron Letters 1966, 2101.
116. *Rheinboldt, H.* et al.: Über die Reaktionsweisen des Nitrosylchlorids. II. Einwirkung von Nitrosylchlorid auf aromatische Aldoxime.
117. *Rinman, E. L.*: Über Ditriazolverbindungen aus dem Cyanphenylhydrazin und aus dem Cyanhydrazin. Ber. 30, 1193 (1897).

118. *Scarpati, R., C. Santacroce e D. Sica*: Sui cheteni mercaptali. Nota I. Reazione del chetene dietilmercaptale con i nitrilossidi: sintesi dei 5-(etiltio)-isossazoli. *Gazz. chim. ital.* **93**, 1706 (1963).
- 118a. — e *P. Sorrentino*: Reazioni dei cheteni. Nota II. Reazioni fra nitrilossidi e difenilchetene. *Gazz. chim. ital.* **89**, 1525 (1959).
- 118b. — e *G. Speroni*: Reazioni dei cheteni. Nota I. Reazione tra nitrilossidi e cheten acetali: sintesi degli acetali degli isossazoloni-5. *Gazz. chim. ital.* **89**, 1511 (1959).
119. *Schischkoff, L.*: Über die rationelle Formel der Knallsäure. *Ann. Suppl.* **1**, 109 (1861).
120. *Scholl, R.*: Einwirkung von Stickstofftetroxyd auf aromatische Ketoxime und auf Glyoxime. *Ber.* **23**, 3490 (1890).
121. — Zur Konstitution der Knallsäure. *Ber.* **23**, 3505 (1890).
122. — Über einige Condensationsprodukte aliphatischer Nitroverbindungen. *Ber.* **34**, 862 (1901).
123. — u. *A. Schöfer*: Über die Einwirkung von Bromessigester auf Silbernitrit. *Ber.* **34**, 870 (1901).
124. *Semper, L.*, u. *L. Lichtenstadt*: Über die Einwirkung der salpetrigen Säure auf den Anilino-isonitroso-essigester. *Ann.* **400**, 302 (1913).
- 124a. *Souchay, P.*, et *J. Armand*: Étude des chlorures d'acide hydroxamique et des oxydes de nitrile correspondants. *Compt. rend.* **256**, 4907 (1963).
125. *Speroni, G.*: Unpublished results, cited in reference (98).
- 125a. — The electrical moments of organic molecules. *Ricerca scic.* **27**, 1195 (1957); *Chem. Abstr.* **51**, 17298i (1957).
126. — Polymere Nitriloxyc. Sitzungsberichte des 14. Internationalen Kongresses f. reine u. angew. Chemie, Zürich 1955, Ref. Nr. 52, S. 30.
127. *Stagno d'Alcontres, G.*: Sopra gli ossidi di nitrili, Nota VII. Benzonitrilossido e olefine. *Gazz. chim. ital.* **82**, 627 (1952).
128. — *P. Grünanger*: Sopra gli ossidi di nitrili. Nota III. Ossido di benzonitrile e derivati allilici e vinilici. *Gazz. chim. ital.* **80**, 741 (1950).
129. — e *G. Lo Vecchio*: Sintesi di 5,5'-spirodiisossazoline. *Gazz. chim. ital.* **90**, 1239 (1960).
130. *Steinkopf, W.*, u. *B. Jürgens*: Zur Kenntnis aliphatischer Nitrokörper. X. Mitteilung. Über Hydroxamsäurechloride. *J. prakt. Chem.* [2] **83**, 453 (1911). On p. 460, the thermal decomposition of Oxalo-bis-hydroxamic acid chloride (dichloroglyoxime) is mentioned. See also reference (56).
131. — Zur Kenntnis aliphatischer Nitrokörper. XII. Mitteilung. Über die Konstitution der aci-Nitro-Körper. *J. prakt. Chem.* [2] **84**, 686 (1911).
- 131a. *Umani-Ronchi, A.*, *P. Bravo*, and *G. Gaudiano*: The Reaction between Dimethylxosulfonium Methylide and Benzonitrile Oxide. *Tetrahedron Letters* **1966**, 3477.
132. *Ungnade, H. E.*, *G. Fritz*, and *L. W. Kissinger*: Structure and physical properties of glyoximes. *Tetrahedron* **19**, Suppl. I, 235 (1963).
133. *Viehe, H. G.*, *R. Fuks* u. *M. Reinstein*: Additionsreaktionen von Imminen. *Angew. Chem.* **76**, 571 (1964).
134. *Vita-Finzi, P.*, e *M. Arbasino*: Reazioni dei benzonitrilossidi con i β -clorovinilchetoni arilici. *Ann. Chimica* **54**, 1165 (1964).
135. — Reduction of nitrile oxides with isocyanides. *Tetrahedron Letters* **1965**, 4645
136. — e *P. Grünanger*: Sintesi di 3-alciliossazoli. *La Chimica e L'Industria* **46**, 516 (1965).

137. *Waser, J., and W. H. Watson*: Crystal Structure of Sinigrin. *Nature* 198, 1297 (1963)
138. *Werner, A., u. H. Buss*: Über Benzhydroximsäurechloride. *Ber.* 27, 2193 (1894).
139. — Ref. (738), p. 2198: Benzoyl-benzohydroximic Acid, $C_6H_5-COO(HON)C-C_6H_5$, rearranges easily to the benzoylbenzohydroxamate $C_6H_5-COO-NH-CO-C_6H_5$. The former gives a red $FeCl_3$ reaction, the latter does not.
140. *Weygand, C., u. E. Bauer*: Über die Reaktion des Hydroxylamins mit Enoläthern und Acetylenketonen und über eine neue konstitutiv eindeutige Isoxazolsynthese. *Ann.* 459, 123 (1927).
141. *Wieland, H.*: Zur Kenntnis der Nitriloxyde. *Ber.* 40, 1667 (1907).
142. — Zur Kenntnis der Nitriloxyde. II. *Ber.* 42, 803 (1909).
143. — Die leukonitrolsauren Salze von *Graul* und *Hantzsch*. III. Mitteilung über Nitriloxyde. *B.* 42, 816 (1909).
144. — Zur Kenntnis der Hydrazid-oxime. *Ber.* 42, 4199 (1909).
145. — Die Beziehungen der Nitriloxyde zur Hofmann-Curtiuschen Reaktion. IV. Abhandlung über Nitriloxyde. *B.* 42, 4207 (1909).
146. — Zur Konstitution der Furoxane (Glyoximperoxyde). *Ann.* 424, 107 (1921).
147. — et al.: Die Polymerisation der Knallsäure. Isocyanilsäure und Erythro-cyanilsäure. (VII. Mitteilung über Knallsäure.) *Ann.* 444, 7 (1925).
148. — u. *A. Höchtl*: Über einige Umsetzungen von aci-Nitrosalzen und von Knallsilber. *Ann.* 505, 237 (1933).
149. — u. *B. Rosenfeld*: Triphenylchlormethan und Knallsilber. *Ann.* 484, 236 (1930).
150. — u. *L. Semper*: Zur Kenntnis der Benznitrolsäure. *Ber.* 39, 2522 (1906).
151. — Die Konstitution der Glyoximperoxyde. *Ann.* 358, 36 (1907).
152. — u. *E. Gmelin*: Der Abbau des Furoxandicarbonesters (Glyoximperoxyddicarbonesters); 2. Abhandlung über Furoxane. *Ann.* 367, 52 (1909).
153. *Wiley, R. H., and B. J. Wakefield*: Infrared Spectra of the Nitrile N-Oxides: Some New Furoxans. *J. Org. Chem.* 25, 546 (1960).
154. *Zinner, G., u. H. Günther*: Aliphatische Nitriloxyde. *Angew. Chem.* 76, 440 (1964).
155. — Hydroxylamin-Derivate. XVIII. Notiz über Cyclohexen als Dipolarophil: Synthese von 4,5-Tetramethylen- Δ^2 -isoxazolinen. *Chem. Ber.* 98, 1353 (1965).

(Abgeschlossen im August 1966)

Katalysierte Diazoalkan-Reaktionen

Prof. Dr. E. Müller, Dr. H. Kessler und Dr. B. Zeeh

Chemisches Institut der Universität Tübingen

Inhaltsverzeichnis

I. Umsetzungen von Diazoalkanen mit katalytisch aktivierten Reaktionspartnern	129
A. Katalysierte Alkylierungen	129
1. Katalysierte Alkylierungen von Alkoholen	130
2. Katalysierte Methylierungen von Aminen	134
a) mit Bortrifluorid	134
b) Methylierung von Ammoniumsalzen mit Diazomethan	135
B. Umsetzungen von Diazoalkanen mit katalytisch aktivierten Carbonyl-Verbindungen	137
1. Diazomethan	137
a) Umsetzung mit cyclischen Ketonen.	137
b) Umsetzung mit acyclischen Ketonen	141
c) Umsetzung mit α,β -ungesättigten Ketonen	143
d) Umsetzung mit α -Halogenketonen	145
e) Umsetzung mit Aldehyden	146
2. Höhere Diazoalkane.	146
a) Umsetzung mit cyclischen Ketonen.	146
b) Umsetzung mit Aldehyden	147
3. Reaktionsmechanismus	148
C. Zusammenfassung	149
II. Umsetzungen von Olefinen und Aromaten mit katalytisch aktivierten Diazoalkanen	150
A. Katalytische Diazomethan-Reaktionen mit Olefinen	151
1. Allgemeines	151
2. Die Stereospezifität der Kupfersalz-katalysierten Cyclopropanisierung von Olefinen.	155
3. Arbeitsvorschrift	156
B. Katalytische Umsetzung des Diazomethans mit Aromaten	156
1. Umsetzung mit monocyclischen Aromaten	156
a) Benzol und substituierte Benzole	156
α) Allgemeines.	156
β) Anwendung der katalytischen Homologisierung substituierter Benzole	158
γ) Arbeitsvorschrift	159
b) monocyclische Heterocyclen	160

2. Kondensierte carbocyclische Aromaten	160
a) Naphthalin	161
b) Anthracen	162
c) Phenanthren	162
d) Pyren	163
e) Arbeitsvorschrift	163
3. Kondensierte Heterocyclen.	163
4. Pseudoaromaten	164
C. Katalytische Umsetzung höherer Diazoalkane mit π -Bindungen	164
D. Mechanismus der Kupfer(I)-salz-katalysierten Diazomethan-Reaktionen.	164
E. Zusammenfassung	167
III. Literatur	167

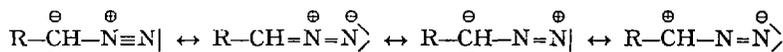
I. Umsetzung von Diazoalkanen mit katalytisch aktivierten Reaktionspartnern

Es wird eine Übersicht gegeben über die in neuerer Zeit gefundenen katalysierten Diazoalkan-Reaktionen, insbesondere solche, die durch Lewis-säuren oder Kupfersalze katalysiert werden. Unter Diazoalkanen werden in diesem Zusammenhang Diazomethan und seine Alkyl- bzw. Monoaryl-Substitutionsprodukte verstanden, nicht dagegen Diazo-ketone, -ester usw.¹⁾

Umsetzungen von Diazoalkanen, die eines Katalysators bedürfen, besitzen nicht nur theoretisches Interesse, sondern z.T. auch beträchtliche *präparative Bedeutung*. Im Teil A werden solche Umsetzungen beschrieben, bei denen der Katalysator am Reaktionspartner angreift, im Teil B solche, bei denen der Katalysator das Diazoalkan selbst aktiviert. Als treibende Kraft all dieser Umsetzungen kann die Eliminierung von Stickstoff betrachtet werden.

A. Katalysierte Alkylierungen

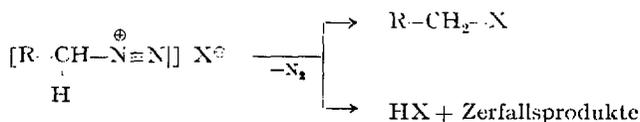
Diazoalkane sind mesomerie-stabilisierte Verbindungen:



Durch Säuren HX wird diese Mesomerie unter Anlagerung eines Protons aufgehoben. Das entstehende, instabile Diazonium-Kation zerfällt so-

¹⁾ Vgl. dazu *Ried* u. *Mengler*: Fortschr. chem. Forsch. 5, 1 (1965).

fort, wobei zwei Reaktionswege möglich sind, die von der Nucleophilie des Anions X^\ominus bestimmt werden:



Bei schwachen Säuren mit genügend nucleophilem Anion X^\ominus wird dieses Anion alkyliert. So geben Carbonsäuren, Phenole und auch Enole glatt und mit guten Ausbeuten die entsprechenden Ester bzw. Äther.

Sehr starke Säuren wie Tetrafluoroborsäure oder Perchlorsäure dagegen, deren Anionen eine sehr geringe oder gar keine Nucleophilie besitzen, bewirken lediglich eine durch Protonen katalysierte Zersetzung des Diazoalkans unter Bildung sekundärer Zerfallsprodukte. Im Falle des Diazomethans sind dies im wesentlichen Polymethylen, bei höheren Diazoalkanen auch ungesättigte Kohlenwasserstoffe.

Alkohole weisen im allgemeinen eine zu geringe Acidität auf, um mit Diazoalkanen zu reagieren (1). Die O-Alkylierung ist nur dann möglich, wenn die Acidität der aliphatischen Hydroxyl-Gruppe ausreichend vergrößert wird, mit anderen Worten, deren Polarisierung verstärkt wird. Dies läßt sich nach *Meerwein* und *Hinz* (2) beispielsweise durch Einführung aktivierender Gruppen in Nachbarschaft zum alkoholischen Hydroxyl erreichen (3, 4).

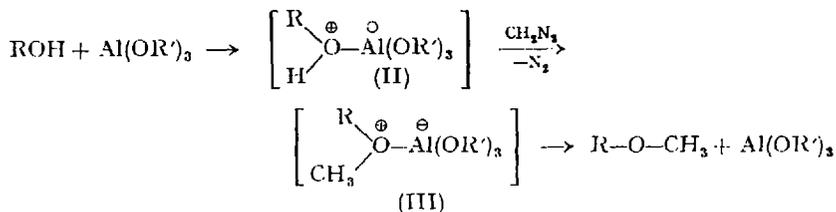
Als Grenzfälle dieser polarisierten Hydroxyl-Gruppen kann man Carbonsäuren und Phenole betrachten, wobei hier Phenyl- und Acyl-Gruppe aktivierend wirken.

1. Katalysierte Alkylierungen von Alkoholen

Meerwein (2) führte schon sehr früh katalytisch wirksame Verbindungen bei der Umsetzung von Alkoholen mit Diazomethan ein. Die Metallhalogenide des Zinks, Magnesiums und Eisens ermöglichen Methylierungen, wenn auch die Ausbeuten gering sind. Butanol wird z.B. nur mit 25-proz. Ausbeute veräthert.

Als wesentlich wirksamer erwiesen sich Aluminiumalkoholate, Antimonigsäure- und Borsäureester (2, 5).

Die Wirksamkeit dieser Verbindungen beruht auf Komplexbildung mit Alkoholen zu sogenannten Alkoxosäuren (II), deren Acidität relativ zum Alkohol stark vergrößert ist, so daß mit Diazomethan Ätherbildung eintritt:



Nach erfolgter Methylierung spaltet sich der Komplex III, und der regenerierte Katalysator vermag ein neues Alkohol-Molekül zu aktivieren, womit das Bild einer übersichtlichen Zwischenstoffkatalyse vorliegt. Es genügen Katalysatormengen von 1 bis 5 Mol-%.

Butanol und Isopropanol werden in Gegenwart von Aluminiumalkoholat mit ca. 80-proz. Ausbeute in ihre Methyläther übergeführt. Bei höheren Alkoholen nimmt die Wirksamkeit jedoch stark ab. Borsäureester versagen schon am Butanol, so daß bei dieser Methode nicht von einer allgemeinen präparativen Anwendbarkeit gesprochen werden kann.

Eine Methylierung fast sämtlicher Typen von Alkoholen gelingt nach Müller und Rundel (6) in hohen Ausbeuten und unter milden Bedingungen mit Bortrifluorid (als Bortrifluorid-ätherat).

Zu den Vorteilen dieser Methode gehört weiterhin, daß auch Methylenchlorid und Äther als Lösungsmittel verwendet werden können. Die Meerweinschen Katalysatoren werden bei Anwendung von Äther als Lösungsmittel durch Verdrängung aus dem Alkohol-Komplex weitgehend unwirksam.

Die katalysierende Eigenschaft des Bortrifluorid-ätherats ist insofern bemerkenswert, als diese Verbindung allein Diazomethan *explosionsartig* zu Polymethylen und Stickstoff zersetzt (7). In Gegenwart von Alkoholen überwiegt jedoch weitaus der katalysierende Effekt; Polymethylenbildung wird erst dann beobachtet, wenn der Diazomethan-Gehalt im Reaktionsgemisch stöchiometrisch überwiegt. Die Ausbeuten liegen bei einwertigen, sterisch nicht gehinderten Alkoholen zwischen 70 und 80%, bei Alkandiolen zwischen 60 und 70% (8, 9).

Von amerikanischen Autoren (10, 11) wurde, unabhängig von uns, die katalytische Wirksamkeit der Tetrafluorborsäure bei der Methylierung von Alkoholen beschrieben. Sichtbare Vorteile bietet dieser Katalysator nicht, die Ausbeuten entsprechen etwa den mit Bortrifluoridätherat erreichten.

Eine Verbesserung der Methode bedeutet die Verwendung von Aluminiumchlorid als Katalysator (12). Die Polymethylen-Bildung unterbleibt hier völlig und auch höhere Diazoalkane können mit Erfolg verwendet werden (s. Tab. 2). Wegen seiner leichten Handhabung kann man AlCl_3 als den Katalysator der Wahl bezeichnen.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung des betreffenden Alkohols in Äther gibt man eine Spatelspitze wasserfreies AlCl_3 und läßt unter Rühren und Eiskühlung die ätherische Diazoalkan-Lösung zutropfen. Sobald die Umsetzung nachläßt, was man an der Stickstoff-Entwicklung oder Farbe der Reaktionslösung erkennt, gibt man weiteres AlCl_3 zu. Um hohe Ausbeuten zu erzielen, empfiehlt es sich, das Diazoalkan im Überschuß (ca. 150–200 mMol CH_2N_2 pro 100 mMol Alkohol) zu verwenden. Zur Aufarbeitung wird mit verd. HCl zersetzt, die ätherische Phase mit verd. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Aus dem nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltenen Reaktionsprodukt läßt sich der gesuchte Äther durch fraktionierte Destillation oder Säulenchromatographie rein isolieren.

Die Tab. 1 bis 3 geben eine Übersicht über die mit verschiedenen Katalysatoren und Diazoalkanen gefundenen Ergebnisse:

Tabelle 1. *Katalytische Verätherung von Alkoholen mit Diazomethan*

Alkohol	Katalysator	Ausb. [%] an Methyläther bez. auf Alkohol	Literatur
primäre Alkohole			
n-Octanol	BF_3	83	(12)
n-Octanol	AlCl_3	72	(12)
n-Octanol	HBF_4	84–87	(11)
L-Ascorbinsäure	HBF_4	45 ¹⁾	(11)
sekundäre Alkohole			
Cyclohexanol	BF_3	80	(12)
Cyclohexanol	AlCl_3	84	(12)
Cyclohexanol	HBF_4	92	(11)
L-Menthol	BF_3	78	(8, 13)
tertiäre Alkohole			
tert.-Butanol	HBF_4	45 ²⁾	(11)
2-Methyl-butanol-(2)	HBF_4	66 ²⁾	(11)
2-Methyl-butanol-(2)	BF_3	45	(12)
2-Methyl-butanol-(2)	AlCl_3	49	(12)
Polyalkohole			
Propandiol-(1,3)	BF_3	61	(8, 13)
Butandiol-(1,4)	BF_3	66	(8, 13)
Pentandiol-(1,5)	BF_3	67	(8, 13)
Hexandiol-(1,6)	BF_3	68	(8, 13)
Glycerin	BF_3	73 ³⁾	(8, 13)
Butindiol-(1,4)	BF_3	60	(8, 13)

¹⁾ 2,3,6-Trimethyl-ascorbinsäure.

²⁾ Gas-chromatographisch bestimmt.

³⁾ Glycerin-trimethyläther.

Katalysierte Diazoalkan-Reaktionen

 Tabelle 2. *Katalytische Verätherung von Alkoholen mit höheren Diazoalkanen (12)*

Diazoalkan	Alkohol	Katalysator	Ausb. [%] an Äther bez. auf Alkohol
Diazoäthan	n-Octanol	BF ₃	45
Diazoäthan	n-Octanol	AlCl ₃	58
Diazoäthan	Cyclohexanol	BF ₃	40
Diazoäthan	Cyclohexanol	AlCl ₃	46
Diazoäthan	2-Methyl-butanol-(2)	BF ₃	22
Diazoäthan	2-Methyl-butanol-(2)	AlCl ₃	36
1-Diazo-propan	Benzylalkohol	AlCl ₃	43 ¹⁾
1-Diazo-2-methyl- propan	Benzylalkohol	BF ₃	49
1-Diazo-2-methyl- propan	Benzylalkohol	AlCl ₃	50
1-Diazo-n-pentan	Benzylalkohol	AlCl ₃	32 ¹⁾
Phenyldiazomethan	Methanol	AlCl ₃	47 ^{1,2)}
Phenyldiazomethan	Äthanol	AlCl ₃	44 ^{1,2)}
Phenyldiazomethan	Propanol-(2)	AlCl ₃	19 ^{1,2)}
Phenyldiazomethan	Isobutanol	BF ₃	40 ^{1,2)}
Phenyldiazomethan	Isobutanol	AlCl ₃	41 ^{1,2)}

¹⁾ bez. auf Diazoalkan; Alkohol im Überschuß eingesetzt.

²⁾ in Petroläther.

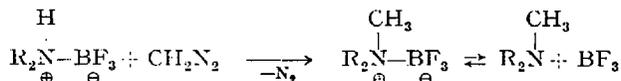
 Tabelle 3. *Katalytische Verätherungen von Steroidalkoholen mit Diazomethan*

Alkohol	Katalysator	Ausb. [%] an Äther bez. auf Alkohol	Literatur
mit Diazomethan			
3 α -Cholestanol	HBF ₄	98	(11)
3 β -Cholestanol	HBF ₄	98	(11)
Cholesterin	BF ₃	73	(12)
Cholesterin	AlCl ₃	73	(12)
Cholesterin	HBF ₄	95	(11)
Ergosterin	BF ₃	61	(8, 13)
Desoxycorticosteron	HBF ₄	19 ¹⁾	(11)
Testosteron	HBF ₄	22 ¹⁾	(11)
17 β -Östradiol	HBF ₄	81 ²⁾	(11)
17 β -Östradiol	AlCl ₃	87 ²⁾	(14)
mit Diazoäthan			
Cholesterin	BF ₃	14	(12)
Cholesterin	AlCl ₃	34	(12)

¹⁾ Bei diesen Keto-alkoholen tritt Ringerweiterung als Konkurrenzreaktion ein.

²⁾ 17 β -Östradiol-dimethyläther.

In Übereinstimmung mit Beobachtungen über die Einwirkung von Diazomethan auf Aminosäuren (20) und wäßriges Ammoniak (21) kann man annehmen, daß die Methylierung an einem Ammoniumstickstoff erfolgt, z. B.



Die Inanspruchnahme des freien Elektronenpaares am N-Atom durch Bortrifluorid aktiviert die N–H-Bindung ganz analog zur O–H-Bindung bei den Alkoholen; das Amin wird acidifiziert. Je schwächer basisch das Amin, um so „saurer“ ist sein BF_3 -Komplex. Dies erklärt die hohen Ausbeuten bei der Methylierung von Anilin und seinen Derivaten (s. Tab. 4), wenn nicht die in diesem Zusammenhang abnehmende Komplexstabilität dem eine natürliche Grenze setzt. Diphenylamin kann z. B. nicht mehr methyliert werden, weil es keinen BF_3 -Komplex bildet.

Tabelle 4. *Methylierung von Amin- BF_3 -Komplexen (19)*

Amin	Lösungs- mittel	BF_3/Amin	Reaktionsprodukt in Mol-%		Poly- methylen- Bildung
			sek.	tert.	
Methylamin ³⁾	Äther	1 : 8	29	26	stark
Methylamin ²⁾	Chloroform	1 : 8	45	20	keine
Dimethylamin ²⁾	Äther	1 : 8	—	50	mäßig
Cyclohexylamin ³⁾	Äther	1 : 5	50	25	Spuren
Piperidin ¹⁾	Äther	1 : 5	—	30	60 %
Piperidin ²⁾	Piperidin	1 : 23	—	39	keine
Anilin ¹⁾	Äther	1 : 1	49	22	ca. 50 %
Anilin ²⁾	Äther	1 : 5	34	38	Spuren
N-Methyl-anilin ¹⁾	Äther	1 : 3	—	20	ca. 75 %

¹⁾ Ätherische Diazomethanlösung eingetroppt.

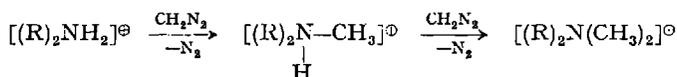
²⁾ Diazomethan gasförmig eingeleitet.

³⁾ Die absol. ätherische Lösung von Diazomethan und Amin wurde bei ca. -80°C mit BF_3 -Ätherat gemischt und langsam aufgetaut.

b) *Methylierung von Ammoniumsalzen mit Diazomethan*

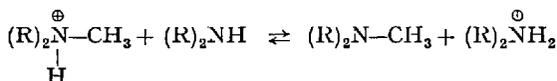
Die Aktivierung der N–H-Bindung in Aminen kann ebenfalls durch Anlagerung eines Protons an Stelle von Bortrifluorid an das freie Elektronenpaar des Stickstoffs geschehen. Auf diese Weise reagieren z. B. Diazocetophenon mit Pyridiniumsalzen (22) und Diazomethan mit Aminosäuren in der Zwitterionenform (20).

Ammoniumsalze lassen sich mit Diazomethan bis zur quartären Stufe methylieren, wenn man die unerwünschte Methylierung des Anions solcher Salze unterbindet. Verwendet man Anionen mit verschwindender Nucleophilie, wie z. B. BF_4^\ominus oder $\text{C}_7\text{H}_7\text{-SO}_3^\ominus$, so verläuft beispielsweise die Reaktion eines sekundärenamins (als Ammoniumsalz!) mit Diazomethan nach folgendem Schema:



wobei tertiäre Amine und quartäre Ammoniumsalze entstehen (19).

Auch hier kann das schon methylierte Ammonium-Ion sein Proton auf das Ausgangsamin übertragen (Säure-Basen-Gleichgewicht), so daß



die Ausbeute an Methylierungsprodukt ein Vielfaches der eingesetzten Säuremenge ausmacht. Als Katalysator wirkt in diesem Falle das „wandernde Proton“.

Pyridin wird als Fluorborat (23) oder Perchlorat (24) ebenfalls mit Diazomethan zum quartären Pyridiniumsalz methyliert. Hierbei kann jedoch nicht von einer Katalyse gesprochen werden.

Tabelle 5. *Methylierung von Ammoniumsalzen (19)*

Ammoniumsalze	Lösungs- mittel	Methylierungsprodukte (Mol-%)	
		tertiär	quartär
Piperidinium-fluorborat	Piperidin	54	6
Piperidinium-fluorborat	Essigester	Spuren	36
Morpholinium-fluorborat	Morpholin	34	Spuren
Triäthylammonium-fluorborat	Chloroform	—	25
Diphenylammonium-fluorborat	Dioxan	—	84
Piperidinium-p-toluolsulfonat	Chloroform	—	69
Morpholinium-p-toluolsulfonat	Chloroform	36	31
N-Methyl-anilinium-p-toluol- sulfonat	Benzol	27	36

Die Alkylierung von Aminen und Ammoniumsalzen mit höheren Diazoalkanen ist unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden, dürfte jedoch prinzipiell gleichartig verlaufen.

B. Umsetzungen von Diazoalkanen mit katalytisch aktivierten Carbonyl-Verbindungen

Die Umsetzung von Diazomethan mit Carbonyl-Verbindungen nach dem sogenannten „in situ“-Verfahren ist seit langem bekannt und bereits Gegenstand ausgedehnter Untersuchungen gewesen (25). Sie führt bei acyclischen Ketonen zur Bildung von Epoxiden und teilweise zur Kettenverlängerung bzw. bei cyclischen Ketonen zur Ringerweiterung und ebenfalls zur Epoxidbildung.

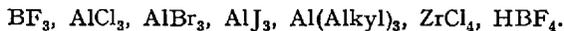
Durch Verwendung geeigneter Katalysatoren wird jedoch die Epoxidbildung unterdrückt und die Homologisierung der Carbonyl-Verbindung außerordentlich begünstigt. Es werden dabei nicht nur die Ausbeuten erhöht, sondern auch Umsetzungen ermöglicht, die ohne Katalysator äußerst langsam verlaufen oder ganz ausbleiben.

1. Diazomethan

a) Umsetzung mit cyclischen Ketonen

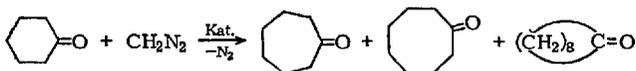
Wie schon *Meerwein* (26) und später *Mosettig* (27) beobachteten, verlaufen Reaktionen zwischen Ketonen und Diazomethan nur in Gegenwart von Katalysatoren genügend schnell. Als Katalysatoren kommen polare Stoffe wie Wasser und Alkohole oder Metallsalze wie Lithiumchlorid in Frage. *Meerwein* nimmt an, daß durch Anlagerung dieser Stoffe an die Carbonyl-Gruppe deren Dipolmoment vergrößert und somit ihre Additionsfähigkeit für das Diazomethan gesteigert wird.

Eine weit wirkungsvollere Katalyse dieser Reaktion wird durch Verwendung bestimmter Lewissäuren erreicht (28–31). Als geeignet erwiesen sich (29, 30):



Wegen seiner leichten Handhabung und dem völligen Ausbleiben der Polymethylenbildung ist auch hier AlCl_3 der günstigste Katalysator.

Cyclische Ketone kann man auf diese Weise in homologe, ringerweiterte Ketone überführen, z.B. ausgehend vom 6-Ringketon:



Da die ringerweiterten Ketone selbst wieder homologisierbar sind, erhält man ein Gemisch, das durch Feindestillation an geeigneten Trennsäulen

leicht in die einzelnen Fraktionen getrennt werden kann. Durch Anwendung eines Diazomethan-Überschusses kann die Ringgliederzahl in einem Schritt um mehrere Einheiten erhöht werden.

Ausgehend von den technisch zugänglichen Ringketonen wie Cyclohexanon, Cyclooctanon und Cyclododecanon wurde die homologe Reihe bis zum C₁₅-Ringketon (Cyclopentadecanon) dargestellt. Dabei liegen die Ausbeuten im Gebiet der mittleren Ringe (C₉- und C₁₀-Ringketon) höher als bei den herkömmlichen Ringschlußverfahren (30) (Abb. 1).

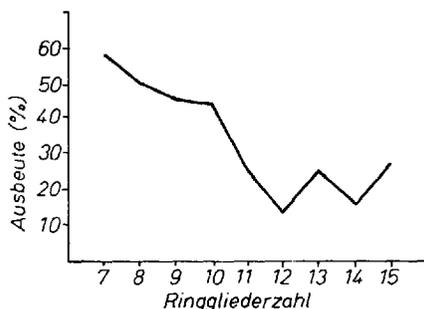


Abb. 1. Ausbeute bei der Bortrifluorid-katalysierten Homologisierung cycloaliphatischer Ketone mit Diazomethan in Abhängigkeit von der Ringgliederzahl

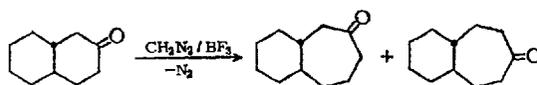
Die Notwendigkeit des Katalysators zeigt sich darin, daß z. B. Cyclooctanon mit Diazomethan selbst nach siebentägigem Stehen keine Spur 9-Ringketon lieferte.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung des Ketons in Äther wird eine Spatelspitze Katalysator gegeben und unter Rühren und Eiskühlung die ätherische Diazomethanlösung langsam zugetropft. Von Zeit zu Zeit wird noch etwas Katalysator zugegeben bis die gelbe Farbe des Diazomethans verschwunden ist. Durch Ausschütteln mit verdünnter Sodalösung oder Salzsäure läßt sich der Katalysator leicht entfernen. Nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein Keton-Gemisch, das chromatographisch oder durch fraktionierte Destillation getrennt wird.

Bei empfindlichen Ketonen setzt man das Aluminiumchlorid nicht in fester Form zu, sondern tropft während der Zugabe von Diazomethan eine ätherische Lösung von Aluminiumchlorid in jeweils geringer Menge so zu, daß die Entwicklung von Stickstoff in Gang bleibt.

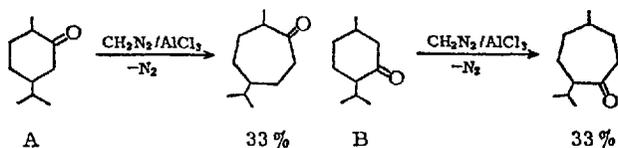
Die katalytische Ringerweiterungsreaktion läßt sich auch auf substituierte cycloaliphatische Ketone ausdehnen, wobei theoretisch stets zwei



Isomere entstehen können, im Falle des β -Decalons (30) entstehen z. B. Bicyclo-[0,4,5]-undecanon-(3) bzw. -(4).

Außerdem treten stets höhere Homologe auf.

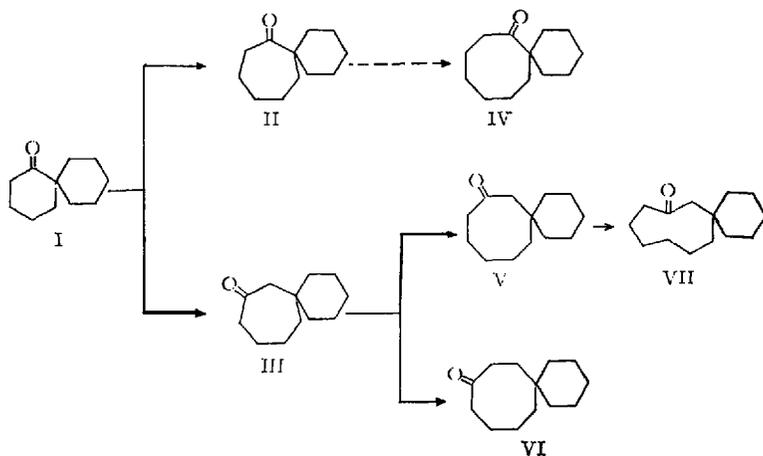
In vielen Fällen bildet sich jedoch bei der Homologisierung substituierter Cyclanone bevorzugt *ein* Isomeres, so daß die Trennung des Reaktionsgemisches relativ leicht ist wie im Falle von Carvomenthon (A) oder Menthon (B) (32):



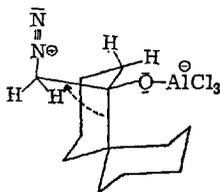
Die Methylen-Gruppe tritt also vorwiegend an der nichtsubstituierten Seite der Carbonyl-Gruppe ein, während es beim „in situ“-Verfahren im allgemeinen umgekehrt zu sein scheint (33).

Bei Spiroketonen sind die Verhältnisse der Isomerenbildung komplizierter (34).

Spiro(5,5)undecanon-(1) (I) bildet bei der $AlCl_3$ -katalysierten Diazomethan-Homologisierung etwa gleiche Mengen Spiro(5,6)dodecanon-(6) und -(7) (II und III). Zugleich entstehen erhebliche Mengen höhere Homologe, da III als β -Keton eine verhältnismäßig hohe Carbonyl-Reaktivität aufweist (gute Zugänglichkeit der Carbonyl-Gruppe). So findet man V, VI und VII als Folgeprodukte von III. Das α -Homologe II dagegen wird praktisch nicht weiterhomologisiert (sterisch gehinderte Carbonyl-Gruppe):



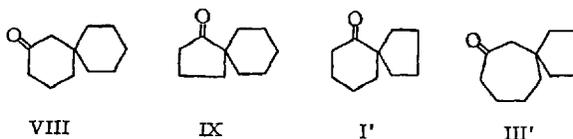
Ein α -Spiroketon reagiert also überwiegend unter Bildung des β -Homoketons und dessen Folgeprodukten, d. h. es erfolgt die Einschlebung von CH_2 bevorzugt zwischen Carbonyl-Kohlenstoff und Spiro-C-Atom, wie an Hand einer Modellbetrachtung am Übergangszustand von I verständlich wird (sterische Hinderung der N_2^+ -Gruppe durch den Pentamethylensubstituenten für den Fall einer Einschlebung von CH_2 an der nicht substituierten Seite der Carbonyl-Gruppe):



Umgekehrt tritt bei der Weiterhomologisierung des β -Ketons III zu V und VI die Ringerweiterung bevorzugt auf der Seite der längeren Methylenkette ein (Bildung von V), wie sich auch bei der Umsetzung von III „für sich allein“ ergibt.

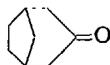
Ähnliches gilt auch für die Homologisierung von Spiro(5,5)undecanon-(2) (VIII). Ein β -Spiroketon liefert also bevorzugt das β -Homoketon. Zugleich tritt bei der Reaktion der β -Spiroketone die Bildung höherer Homologe erwartungsgemäß in den Hintergrund.

Im Gegensatz zu den β -Spiroketonen wird bei der katalysierten Diazomethanreaktion der α -Spiroketone ein starker Einfluß durch die Ringgröße beobachtet, wie sie auch bei Cyclanonen gegenüber Carbonylagentien bekannt ist. So wird beim Übergang von Spiro(5,5)undecanon-(1) (I) zu Spiro(4,5)decanon-(1) (IX) bzw. Spiro(5,6)dodecanon-(6) (II) und Spiro(5,7)tridecanon-(6) (IV) (reagiert mit Diazomethan unter AlCl_3 -Katalyse praktisch nicht mehr) ein starker Reaktivitätsabfall gefunden.



Ähnlich wie I verhält sich Spiro(4,5)decanon-(5) (I') (35). Jedoch ist hier die Bildung des β -Homoketons III' noch stärker begünstigt als dort. Entsprechend obiger Modellbetrachtung muß dies auf den veränderten sterischen Einfluß des Tetramethylen-Substituenten zurückgeführt werden.

Bei der AlCl_3 -katalysierten Umsetzung von Norcampher mit Diazomethan tritt eine starke Weiterreaktion des 1. Homologisierungsproduktes ein, so daß man (bei Anwendung der dreifachen molaren Menge Diazomethan) aus dem Reaktionsgemisch durch präparative gaschromatographische Trennung neben unverändertem Norcampher und höheren



Produkten kaum mehr als 10 % der Theorie an Bicyclo[0,2,3]-octanon-(3) isolieren kann; das 2-Oxo-isomere tritt allenfalls in sehr geringer Menge auf (35a).

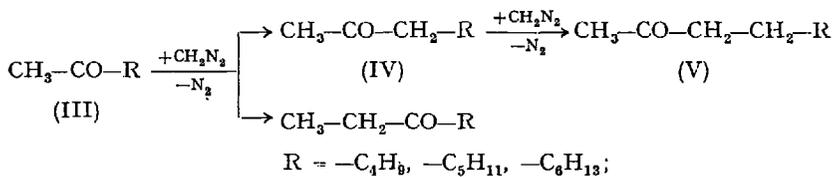
Am Rande sei erwähnt, daß cyclische und acyclische Ketone auch durch Diazocsigester unter BF_3 -Katalyse homologisiert werden können, wobei β -Oxo-carbonsäureester gebildet werden (30, 37).

Die katalysierte Homologisierungsreaktion läßt sich auch für Oxoderivate cyclischer Äther wie Tetrahydropyranon-(4) oder 2,6-Dimethyltetrahydropyranon-(4) anwenden. Die hierbei entstehenden Siebenringketone Oxepanon-(4) und 2,7-Dimethyl-oxepanon-(4) lassen sich aus den Reaktionsgemischen durch präparative Gaschromatographie in mäßigen Ausbeuten isolieren (35a).

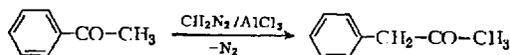
b) Umsetzung mit acyclischen Ketonen

Aceton reagiert praktisch nicht mit Diazomethan. Erst durch Zugabe polarer Stoffe wie Methanol und Wasser (26) läßt sich die Reaktion beschleunigen, wobei als Hauptprodukte das Epoxid (ca. 40 %) und etwas Methyl-äthyl-keton entstehen. Mit zunehmender Kettenlänge des Ausgangsketons entsteht jedoch immer weniger Homoketon, so daß die Methode z. B. beim Methyl-nonyl-keton völlig versagt (38).

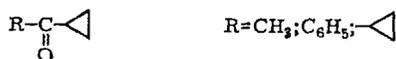
Demgegenüber entfalten auch hier Bortrifluorid-ätherat und Aluminiumchlorid eine hohe katalytische Aktivität (30, 31). Bei methylsubstituierten Ketonen (III) verläuft die Homologisierung vorwiegend unter Bildung der Ketone IV und V:



Bemerkenswert ist der günstige Einfluß einer Phenyl-Gruppe, die beim Acetophenon in 50-proz. Ausbeute zum Methyl-benzyl-keton führt (30):



Die Homologisierung von Cyclopropylketonen



mit Diazomethan unter Bortrifluorid-Katalyse untersuchten *Hanack* und *Ensslin* (39). Es entstehen dabei (Anwendung von 1,5 Äquivalenten Diazomethan) in jedem Fall Mischungen der verschiedenen möglichen Einfach- und Mehrfachhomologen. Die Tab. 6 enthält die zusammengefaßten Ergebnisse.

Beim Cyclopropyl-methyl-ke-ton ($\text{R} = \text{CH}_3$) erfolgt die erste CH_2 -Einschiebung bevorzugt zwischen Carbonyl- und Cyclopropyl-Gruppe zum Cyclopropylaceton 3 (Tab. 6) ($\text{R} = \text{CH}_3$), also ebenfalls bevorzugt unter Erhalt der Gruppierung $-\text{CO}-\text{CH}_3$. Die Weiterhomologisierung

Tabelle 6. Gas-chromatographisch bestimmte Ausbeuten bei der Homologisierung von Cyclopropylketonen

Nr.	Produkt	Ausbeute in %		
		$\text{R} = \text{CH}_3$	$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$	$\text{R} = \triangle$
1	$\triangle\text{-CO-R}$ (Ausgangs-Produkt)	16	65,8	61,5
2	$\triangle\text{-CO-CH}_2\text{R}$	4,8	11,6	
3	$\triangle\text{-CH}_2\text{-CO-R}$	10,5	9,2	10,0
4	$\triangle\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-R}$	20,6	—	11,5
5	$\triangle\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}$	2,5	—	
6	$\triangle\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{R}$	38	13,4	3,5
7	$\triangle\text{-CO-(CH}_2)_3\text{-R}$	4,8	—	—
8	$\triangle\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}$	1,3	—	8,5
9	$\triangle\text{-CH}_2\text{-CO-(CH}_2)_3\text{-R}$	—	—	5

erfolgt dann beidseitig. Mit $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$ erfolgt der erste Homologisierungsschritt zu 2 und 3 ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) wenig selektiv; das in relativ hoher Ausbeute gefundene Bis-homoprodukt 6 ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) dürfte aus beiden einfach homologisierten Ketonen (2, 3/ $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) entstehen. Beim Dicyclopropylketon kann eine Differenzierung natürlich erst in der zweiten Stufe beobachtet werden.

Aus der Produktverteilung läßt sich in Übereinstimmung mit *House* (31) für die Wanderungsfähigkeit der hier verwendeten Reste die Reihenfolge



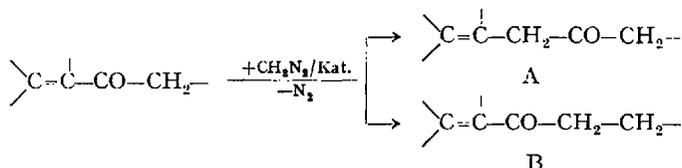
ableiten.

Bei α -Diketonen dagegen gelingt es auch durch Anwendung der Katalyse nicht, zu Homoketonen zu gelangen. Man erhält nach wie vor als einzige Reaktionsprodukte Epoxide (30, 31).

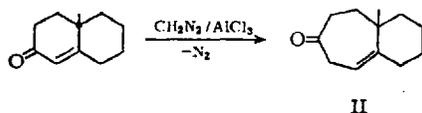
c) *Umsetzung mit α,β -ungesättigten Ketonen*

Diazomethan reagiert mit α,β -ungesättigten Ketonen unter 1,3-dipolarer Addition an die Doppelbindung, wobei sich Pyrazoline bilden (25). Die Verwendung von Katalysatoren wie $AlCl_3$, BF_3 und HBf_4 führt hier zu einem neuen Reaktionsverlauf.

Offenkettige, α,β -ungesättigte Ketone wie Mesityloxid (30, 31) oder Benzalacetone (40) werden dabei unter Kettenverlängerung homologisiert. Da es sich um unsymmetrische Ketone handelt, sind zwei Homologe möglich, von denen jedoch das β,γ -ungesättigte Homoketon (A) stets überwiegt:

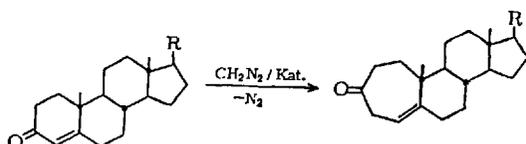


α,β -ungesättigte, cyclische Ketone reagieren auf die gleiche Weise. Aus 9-Methyl- Δ^4 -octalon-(3) erhält man in 33-proz. Ausbeute das entsprechende Homoketon II (41):



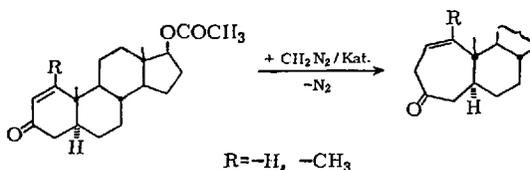
Diese Reaktion wurde z.B. bei der Synthese von (\pm)-Widdrol angewandt (42).

Da das System des Δ^4 -Octalon-(3) in allen Δ^4 -3-Oxo-Steroiden enthalten ist, kann die Ringerweiterungsreaktion zur Darstellung von A-homo-Steroiden benutzt werden (40, 43):



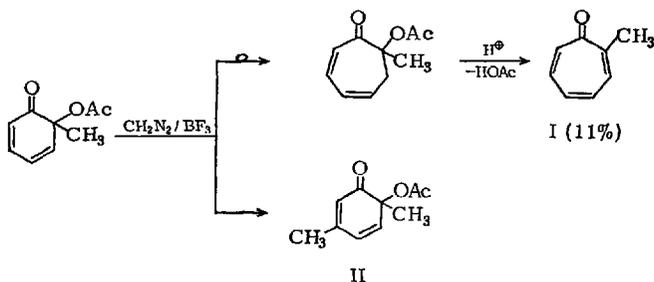
Dabei schiebt sich die Methylene-Gruppe des Diazomethans in allen untersuchten Fällen ausschließlich zwischen Carbonylgruppe und Doppelbindung. Es ist bemerkenswert, daß eine zusätzliche Carbonyl-Funktion an C-20 die Ringerweiterung praktisch nicht stört.

Δ^1 -3-Oxo-Steroide reagieren prinzipiell gleichartig unter Trennung der Konjugation (44):



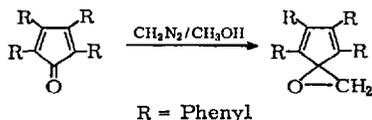
Als Nebenprodukte der Homologisierung von α,β -ungesättigten 3-Oxo-Steroiden findet man in untergeordnetem Maße Epoxide (45) und auch Bis-homo-Steroide mit einem A-Achtring (43, 45).

Als Variante der Homologisierung ungesättigter Ketone kann die Überführung von o-Benzochinolin-acetaten (2-Acetoxy-cyclohexadienonen) in Verbindungen mit Tropon-Struktur mittels Diazomethan/Bor-trifluorid bezeichnet werden, z. B.:

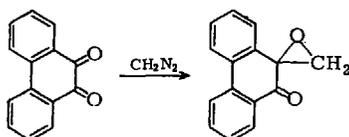


In einer Nebenreaktion tritt hier β -Alkylierung des Dienons-Systems in 5-Stellung durch Diazomethan auf. Aus diesem Grunde findet man in 5-Stellung methylierte Chinolacetate (II) und Tropone als Nebenpro-

dukte. Der Reaktionsverlauf wird dabei stark von Substituenten beeinflusst (46). Tetraphenyl-cyclopentadienon bildet in Gegenwart von Methanol mit Diazomethan lediglich ein Epoxid (47):



Auf die Umsetzungen von Chinonen und α -Diketonen mit Diazoalkanen, über die in den letzten Jahren insbesondere von *B. Eistert* et al. in zahlreichen Untersuchungen berichtet wurde, kann hier nicht näher eingegangen werden. Diese Reaktionen werden häufig mit Methanol katalysiert und führen meist zu Epoxiden (48, 49) oder Dioxol-Derivaten (48), in einigen Fällen auch zu Ringerweiterungsprodukten (49–51). Lewisäuren scheinen bei diesen Umsetzungen als Katalysatoren unbrauchbar zu sein. Phenanthrenchinon und Diazomethan bilden z. B. das Epoxid I, ganz gleich, ob man ohne (52) oder mit Aluminiumchlorid (53) arbeitet:

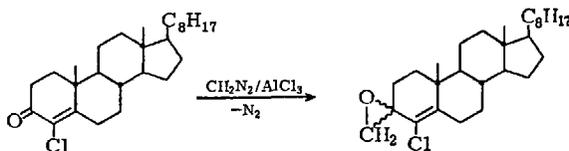


Am Rande sei noch erwähnt, daß Umsetzungen von Diazocarbonyl-Verbindungen mit einigen α -Diketonen durch Zinkchlorid (49, 51, 54) katalysiert werden.

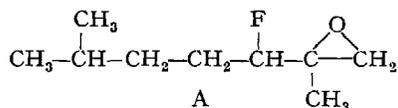
d) Umsetzung mit α -Halogenketonen

2-Chlor-cyclohexanon reagiert in Gegenwart von Methanol mit Diazomethan unter Bildung von Siebenringen (2- und 3-Chlor-cycloheptanon) sowie des entsprechenden Epoxides (55). Die Verwendung von Lewisäuren beeinflusst den Reaktionsverlauf hier praktisch nicht (45).

Bei α,β -ungesättigten cyclischen Halogenketonen wird selbst unter AlCl_3 -Katalyse vorwiegend ein Epoxid gebildet; im Falle des 4-Chlor- Δ^4 -cholesten-3-on z. B. (44, 45):



Auch α -Fluor-ketone reagieren unter AlCl_3 -Katalyse mit Diazomethan lediglich zum entsprechenden Epoxid. 3-Fluor-2-oxo-6-methyl-heptan bildet z. B. unter diesen Bedingungen in 54-proz. Ausbeute das Epoxid A (Kp.₉: 60–62°C), während ohne Katalysator die Ausbeute auf den zehnten Teil absinkt.

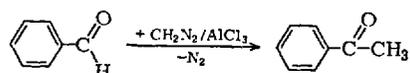


Bei der analogen Reaktion von cyclischen α -Fluor-ketonen wie 2-Fluor-cyclooctanon und 2-Fluor-cyclododecanon erhält man jedoch neben den Epoxiden die homologen Fluorketone (36).

Durch α -ständige, stark elektronensaugende Substituenten tritt also die Bildung von Epoxiden mehr und mehr in den Vordergrund. Offenbar sind damit auch die Grenzen der Katalyse mit Lewissäuren erreicht.

e) Umsetzung mit Aldehyden

Aliphatische und aromatische Aldehyde werden durch eine ätherische Diazomethanlösung in Abwesenheit von Katalysatoren vorwiegend in entsprechende Methylketone umgewandelt (25, 56). Die Anwendung eines Katalysators wie Aluminiumchlorid führt hier zur Verkürzung der Reaktionsdauer von mehreren Tagen auf einige Minuten, wobei jedoch die Ausbeuten abzusinken scheinen. Benzaldehyd bildet in Gegenwart von AlCl_3 in 45-proz. Ausbeute Acetophenon (57).

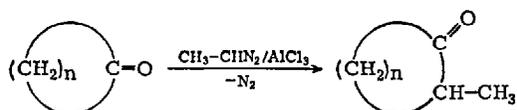


Sind negativierende Substituenten ($-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_2\text{R}$) im Benzolkern insbesondere in o- und p-Stellung vorhanden, so überwiegt die Bildung von Epoxiden (58, 59). Gleiches gilt für aliphatische Aldehyde mit elektronensaugenden Substituenten in Nachbarschaft zur Carbonylfunktion (25, 60). Der Einfluß von Lewissäuren auf diese Reaktionen ist unseres Wissens noch nicht näher untersucht worden.

2. Höhere Diazoalkane

a) Umsetzung mit cyclischen Ketonen

Die katalytische Ringerweiterung cyclischer Ketone kann ohne Schwierigkeiten auch auf höhere Diazoalkane wie z. B. Diazoäthan (30, 32, 61), 1-Diazopropan (30), 1-Diazo-2-methyl-propan (32) und Phenyldiazomethan (62) ausgedehnt werden.



Im Falle des Diazoäthans entstehen cyclische α -Methylketone, wobei die Ausbeuten deutlich höher liegen als bei der analogen Reaktion mit Diazomethan (30), da die im ersten Homologisierungsschritt eingeführte α -Methyl-Gruppe die Weiterhomologisierung erschwert. Als Katalysator hat sich hier nur AlCl_3 bewährt, während BF_3 oder GaCl_3 unwirksam sind.

Das relativ stabile Phenyl-diazomethan reagiert zwar noch mit Cyclohexanon ohne Katalyse zu 2-Phenyl-cycloheptanon (63), versagt jedoch beim Übergang zu mittleren Ringketonen. Dagegen lassen sich mit AlCl_3 bei allen Ringketonen gute Ausbeuten erzielen (62), wenn als Lösungsmittel Petroläther verwendet wird. Man erhält als Hauptprodukte α -Phenyl-cycloalkanone in Ausbeuten von 35–60% (vgl. Tab. 7) und in untergeordnetem Maße α,α' -Di-phenyl-cycloalkanone (5–10%):

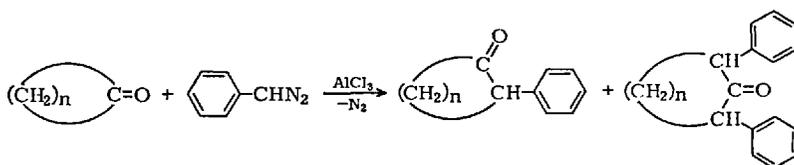


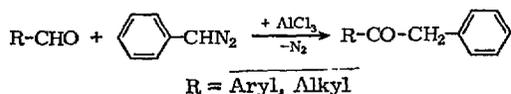
Tabelle 7. α -Phenyl-cycloalkanone aus Cycloalkanonen mit Phenyl-diazomethan unter AlCl_3 -Katalyse (62)

Ringgröße	Kp. _{0,01} [°C]	Schmp. [°C]	Ausbeute [%]
n = 5	95	—	60
6	115	—	41
7	106	—	40
8	125	30	35
9	120	—	34
10	132	67	46
11	145	73	50

b) Umsetzung mit Aldehyden

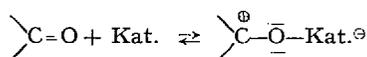
Diazoäthan und 1-Diazopropan reagieren schon ohne Katalysatoren mit aliphatischen (64) und aromatischen (59, 65) Aldehyden fast ausschließlich zu Ketonen. Einige substituierte aromatische Aldehyde lassen sich unter Methanol-Katalyse in Alkyl-aryl-ketone überführen (66).

Die Verwendung eines starken Lewissäure-Katalysators wie AlCl_3 scheint hier nur bei reaktionsträgen Diazoalkanen wie Phenyl diazomethan notwendig zu sein, wobei Benzylketone gebildet werden (57):

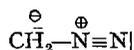


3. Reaktionsmechanismus

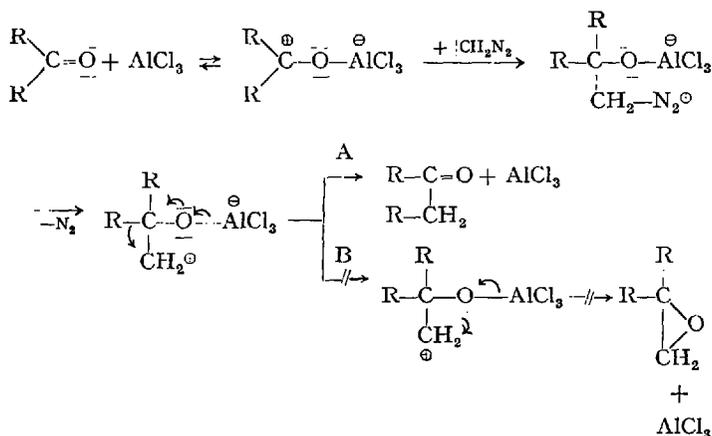
Nach *Meerwein* und *Burnleit* (26) beruht die katalytische Wirksamkeit polarer Stoffe wie HOH , LiCl etc. bei der Ketonhomologisierung auf deren Anlagerung an den Carbonylsauerstoff:



Das nucleophile Diazomethan



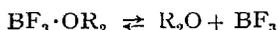
addiert sich dadurch leichter an den positivierten Kohlenstoff der Carbonyl-Gruppe. Dieser Effekt ist bei Lewissäuren infolge ihrer größeren Elektronenaffinität wesentlich höher, woraus ihre stärkere katalytische Wirksamkeit resultiert (30):



Durch die Besetzung des Carbonylsauerstoffes mit der Lewissäure wird dessen Nucleophilie so weit erniedrigt, daß im allgemeinen keine Bindung zum positiven Zentrum (Weg B, Epoxid-Bildung) zustande

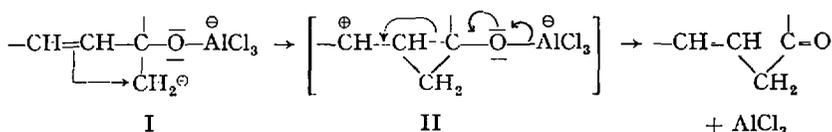
kommt, sondern Anionotropie eines Restes R (Weg A) eintritt. Enthält der Rest R jedoch stark elektronegative Substituenten (F, Cl) in Nachbarschaft zur Carbonyl-Gruppe, so kann seine Nucleophilie geringer werden als die des Carbonyl-sauerstoffes. Als Folge kommt es wieder zur Epoxid-Bildung (Weg B).

Falls Äther als Lösungsmittel benutzt wird, bilden sich Ätherat-Gleichgewichte mit der Lewissäure aus (67), die deren katalytische Wirksamkeit herabsetzen, was sich aber erst bei Umsetzungen mit reaktions-



trägen Diazoalkanen bemerkbar macht. Für Phenyldiazomethan wird deshalb Petroläther als Lösungsmittel empfohlen (62). Die relativ schwachen Meerweinschen Katalysatoren werden durch Äther unwirksam gemacht.

Es ist bemerkenswert, daß bei α, β -ungesättigten Ketonen vorwiegend (bei Ringketonen ausschließlich) die Konjugation zwischen C=O und C=C durch die neucintretende CH_2 -Gruppe getrennt wird. Im Unterschied zu gesättigten Ketonen entsteht hierbei als Zwischenprodukt (nach Eliminierung des Stickstoffes) ein sogenanntes Homoallyl-Kation (I), in dem die Wechselwirkung zwischen π -Elektronen und positiver Ladung (eventuell über die intermediäre Bildung eines Cyclopropyl-Kations [II]) zum β, γ -ungesättigten Homoketon (III) führen kann (30).



Höhere Diazoalkane, insbesondere Phenyldiazomethan (44), reagieren nicht einheitlich mit ungesättigten Ketonen. Als Ursache hierfür könnten sterische Gründe oder auch Mesomerie (im Falle von Phenyldiazomethan) eine Rolle spielen.

C. Zusammenfassung

Starke Lewissäuren wie Bortrifluorid und am zweckmäßigsten Aluminiumchlorid ermöglichen die Umsetzung von Diazoalkanen mit Alkoholen und Aminen, wobei entsprechende Äther bzw. Alkylamine gebildet werden. Der Katalysator bewirkt in diesen Fällen eine Acidifizierung der zu alkylierenden Verbindung durch Anlagerung an freie Elektronenpaare des Sauerstoffs oder Stickstoffs.

Die Methode eignet sich besonders zur schonenden Verätherung empfindlicher Alkohole mit Diazomethan. Falls die zu methylierende Hydroxygruppe sterisch nicht gehindert ist, liegen die Ausbeuten an Methyläther sehr hoch (70–90 % d. Th.).

Bei der Umsetzung von Diazoalkanen mit Carbonyl-Verbindungen finden die gleichen Katalysatoren Verwendung. Die Carbonyl-Verbindung wird dabei unter Kettenverlängerung oder Ringerweiterung homologisiert. Die Anwendung des Katalysators hat gegenüber der nicht katalysierten Reaktion oder der „in situ“-Methode folgende Vorteile:

1. Die Bildung von Epoxiden wird in den meisten Fällen stark zurückgedrängt oder unterbleibt ganz.
2. Es können auch relativ stabile und reaktionsträge Diazoalkane wie Phenyldiazomethan eingesetzt werden, die ohne Katalysator nicht reagieren.
3. Im Gebiet der mittleren Ringketone werden die Ausbeuten an Homoketon stark erhöht.
4. Es können Carbonyl-Verbindungen homologisiert werden die ohne Katalysator nicht oder andersartig reagieren wie z. B. α,β -ungesättigte Ketone (Pyrazolin-Bildung).
5. Die Reaktionsdauer wird durch den Katalysator in allen Fällen wesentlich herabgesetzt.

II. Umsetzungen von Olefinen und Aromaten mit katalytisch aktivierten Diazoalkanen

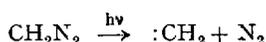
Kupfersalze sind ausgezeichnete Katalysatoren für Diazoreaktionen. Während der katalytische Einfluß von Kupferpulver oder Kupfer(II)-sulfat auf Diazoessigester und Diazoketone schon lange bekannt ist (68), sind katalytische Diazomethan-Reaktionen²⁾ mit Kupfersalzen erst in den letzten Jahren untersucht worden. *Dull* und *Abend* (69) fanden, daß Kupfer(I)-chlorid die Cyclopropanisierung von Ketendiacetal mittels Diazomethan katalysiert. *Eu. Müller* und Mitarbb. (70) erkannten bereits 1960, daß Kupfer(I)-salze sich allgemein vorzüglich zur Homologisierung von Aromaten und zur Cyclopropanisierung von Olefinen eignen. In der Folge wurde diese Reaktion von mehreren Arbeitskreisen gleichzeitig bearbeitet, die Literatur aber nicht immer sorgfältig zitiert.

²⁾ Über die Verwendung höherer Diazoalkane s. S. 164.

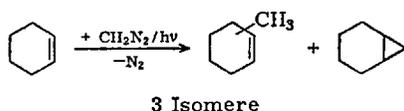
A. Katalytische Diazomethan-Reaktionen mit Olefinen

1. Allgemeines

Die Reaktionen des Diazomethans, bei denen der Stickstoff nicht mit in das Endprodukt der Reaktion eintritt, erhielten in der letzten Zeit durch die Entwicklung der Carbenchemie (71) einen neuen Antrieb. Zersetzt man Diazomethan in Gegenwart eines Olefins durch Licht, so entsteht intermediär ein äußerst reaktionsfähiges Teilchen, das freie Methylen oder Carben (72):

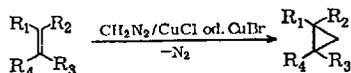


Dieses ist so reaktionsfähig, daß es sowohl eine C–H– σ -Bindung (unter Einschubung bildet sich die Methyl-Verbindung) als auch die C–C– π -Bindung (Addition zur Cyclopropan-Verbindung) anzugreifen vermag. Es homologisiert beispielsweise Cyclohexen zu einem Gemisch von Methylcyclohexenen (Einschiebung) und Norcaran (Addition):



Damit hätte man eine geeignete Methode zur Cyclopropanisierung einer olefinischen Doppelbindung³⁾. Jedoch ist die gewünschte Cyclopropan-Verbindung durch eine mehr oder minder große Anzahl isomerer Methylverbindungen, die durch die Einschubungs-Nebenreaktionen des Carbens gebildet werden, verunreinigt. Die Trennung des anfallenden Isomergemisches ist, wenn überhaupt möglich, meist schwierig.

Zersetzt man das Diazomethan nicht durch Licht, sondern mit Kupfer(I)-salzen als Katalysator, so bilden sich bei Anwesenheit von Olefinen ebenfalls Cyclopropan-Verbindungen (70, 75):



Bei dieser katalytischen Reaktion entstehen keine Nebenprodukte durch Einschubung. Außerdem hat die Anwendung des Katalysators den Vorteil der präparativ einfachen Durchführung und der guten Ausbeuten. In Tab. 8 sind die bisher nach diesem Verfahren umgesetzten Olefine zusammengestellt.

³⁾ Über andere Verfahren für diese Reaktion s. (73, 74).

Tabelle 8. Cyclopropan-Verbindungen aus Olefinen mittels Diazomethan und Kupfer(I)-salz

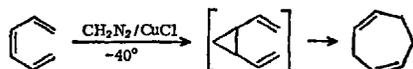
Nr.	Ausgangsmaterial	Endprodukt	Isomeren (Mono- homologe)	Lit.
1		cis-Dimethyl-cyclopropan	1	(76)
2		trans-Dimethyl-cyclopropan	1	(76)
3	$C_2H_5O-C(=CH_2)-OC_2H_5$	Cyclopropanonketal	1	(69)
4	$ClCH_2-CH=CH-Cl$	cis-Bis-chlormethyl-cyclopropan	1	(77)
5	$ClCH_2-CH=CH-CH_2Cl$	trans-Bis-chlormethyl-cyclopropan	1	(77)
6	$X-CH_2-CH=CH_2$	Cyclopropyl-methylhalogenide + 4 Halogenbutene	2	(78)
7		Hauptprodukt: cis-1-Methyl-2-vinyl-cyclopropan	3	(79)
8		Hauptprodukt: trans-1-Methyl-2-vinyl-cyclopropan	6	(79)

9		cis-Hexatrien	Cycloheptadien-(1,4) u. a.	4	(80)
10		3-Methylcyclobuten	2-Methylbicyclo-[2,1,0]-pentan cis u. trans	2	(81)
11		Cyclobutenon-dimethylketal	Bicyclo-[2,1,0]-pentanon-2-dimethylketal	1	(82)
12		Cyclopentadien	Bicyclo-[3,1,0]-hexen-2	1	(83)
13		Cyclohexen	Norcaran	1	(70, 75)
14		Cyclohexadien-(1,3)	Bicyclo-[4,1,0]-hepten-(2)	1	(83)
15		Cycloheptadien-(1,3)	Bicyclo-[5,1,0]-octen-(2)	1	(80)
16		Cycloheptadien-(1,4)	Bicyclo-[5,1,0]-octen-(3)	1	(80)
17		Cycloheptatrien	Bicyclo-[5,1,0]-octadien-(2,4) und Bicyclo-[5,1,0]-octadien-(2,5)	2	(80, 84)
18		Cycloocten	Bicyclo-[6,1,0]-nonan	1	(83)

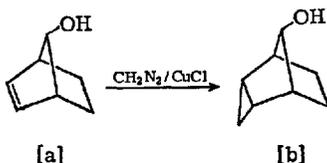
Tabelle 8. Fortsetzung

Nr.	Ausgangsmaterial	Endprodukt	Isomeren (Mono- homologe)	Lit.
19		Bicyclo-[6,1,0]-nonadien-(2,4) und Bicyclo-[5,2,0]-nonadien-(2,5)	2	(83)
20		Bicyclo-[6,1,0]-nonadien-(2,5) und Bicyclo-[6,1,0]-nonadien-(3,5)	2	(83)
21		Bicyclo-[6,1,0]-nonatrien	1	(85)
22		Bicyclo-[7,1,0]-decadien-(3,6)	1	(83)
23		anti-Tricyclo-[3,2,1,0 ^{2,4}]-octanol	1	(86)
24		syn- u. anti-Verbindung	2	(86)
25		3-Oxa-bicyclo-[3,1,0]-hexan	1	(87)
26		3-Oxo-2,4-dioxa-bicyclo-[3,1,0]-hexan	1	(88)

Die Kupfersalz-katalysierte Homologisierung ist bei tiefen Temperaturen möglich. Das ist besonders für thermisch instabile Verbindungen wichtig. So konnten *Doering et al.* (80) zeigen, daß sich das cis-Divinylcyclopropan, dargestellt aus cis-Hexatrien, Diazomethan und Kupfer(I)-chlorid, schon unter -40°C in das valenzisomere Cycloheptadien umlagert:



Gegenüber der Simmons-Smith-Reaktion (73) zeichnet sich diese Methode durch eine erhöhte Reaktivität aus (vgl. auch die Umsetzung mit Aromaten). Auf diese Weise konnten *Pincock* und *Wells* (86) anti-7-Norborneol [a] in 40-proz. Ausbeute zu anti-8-Tricyclo-[3,2,1,0^{2,4}]-octanol [b] homologisieren, dessen Bildung bei der Simmons-Smith-Reaktion nur in geringen Ausbeuten verläuft (89):

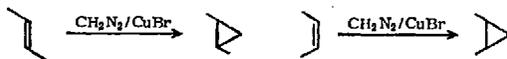


Auch die Cyclopropanisierung des Cyclobutenonacetals wurde nur durch Kupfer(I)-salz-katalysierte Diazomethan-Reaktion in guten Ausbeuten erreicht (82).

2. Stereospezifität der Kupfersalz-katalysierten Cyclopropanisierung von Olefinen

Die Kupfer(I)-salz-katalysierte Homologisierung von Olefinen verläuft ebenso wie die photolytische Diazomethanzersetzung (90) und die katalytische Diazoessigesterreaktion (91) stereospezifisch. *W. Kirmse et al.* (77) erhielten bei der Reaktion von cis- bzw. trans-1,4-Dichlorbuten-(2) jeweils das entsprechende cis- bzw. trans-Cyclopropan (vgl. S. 166).

Eigene, unabhängig davon durchgeführte Versuche an cis- bzw. trans-Buten-(2) bestätigen diesen Befund und verlaufen unter 100-proz. Konfigurationserhalt (76).



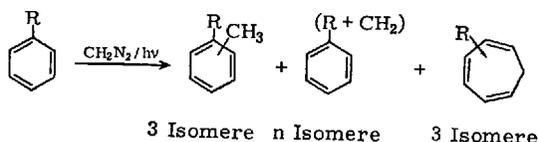
3. Arbeitsvorschrift

Das Diazomethan wird in einem getrennten Generator erzeugt und durch einen Stickstoff-Strom in das Reaktionsgefäß geleitet. Die Diazomethan-Entwicklung erfolgt in einem 500-ml-Dreihalskolben, der ca. 250 ml Natriumglykolat-Lösung (hergestellt durch Auflösen von 15 g Natrium in 250 ml Äthylenglykol unter Kühlung) enthält. Unter Köhlen mit einem Eis-Wasser-Bad und unter Röhren wird durch langsames Tropfen (maximal 6 Tropfen/min!) Nitrosomethylurethan zugegeben. Ein Stickstoff-Strom (2 Basen/sec) treibt das Diazomethan in das Reaktionsgefäß. Dieses enthält neben der umzusetzenden Substanz ca. 0,5 g Kupfer(I)-chlorid oder -bromid. Als Lösungsmittel eignen sich Äther oder Methylenchlorid. Der Katalysator wird durch Röhren mit einem Magnetröhler in der Lösung suspendiert.

Nach beendigter Umsetzung wird entweder durch Gas-chromatographic, Kristallisation oder Destillation aufgearbeitet.

B. Katalytische Umsetzung des Diazomethans mit Aromaten

Die photolytische Diazomethan-Zersetzung in einem Aromaten (92) nimmt ebenfalls wie bei den Olefinen einen komplexen Verlauf, jedoch ist die Zahl der entstehenden Isomeren im allgemeinen noch größer. Beispielsweise reagiert ein Alkylbenzol mit dem Carben unter Bildung mindestens 7 isomerer Verbindungen:



Wendet man jedoch Kupfer(I)-salz als Katalysator der Diazomethan-Zersetzung (70) an, so vermindert sich die Isomerenzahl beträchtlich, da Einschiebungsprodukte (Methyl-Verbindungen) nicht mehr entstehen. Die Ausbeuten sind bei der Katalyse höher als bei der Photolyse (vgl. Tab. 10) und die Reaktion ist präparativ sehr einfach durchzuführen.

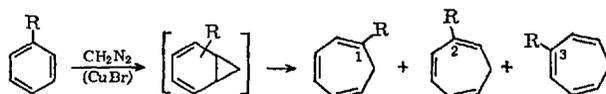
1. Umsetzung mit monocyclischen Aromaten

a) Benzol und substituierte Benzole

α) Allgemeines

Vergleicht man die Reaktion des Diazomethans mit substituierten Benzolen mit der Umsetzung mit Olefinen, so sollte man substituierte Norcaradiene als Endprodukte der Reaktion erwarten. Diese sind jedoch nicht das stabile Endprodukt der Reaktion, sondern unter Dreiringöffnung entstehen valenzisomere Cycloheptatriene. Bei der Verwendung

eines Katalysators für die Zersetzung des Diazomethans in Benzol kann die Cycloheptatrien-Ausbeute gegenüber der Lichtzerersetzung gesteigert werden. Toluol als Nebenprodukt tritt dabei nicht auf (93, 94):



Die Ausbeuten bei Anwendung verschiedener Katalysatoren liegen bei Kupfer(I)-chlorid und -bromid am höchsten (93) (vgl. Tab. 9). Im folgenden wurde daher Kupfer(I)-bromid verwandt.

Tabelle 9. Cycloheptatrien-Ausbeuten bei Verwendung verschiedener Katalysatoren

Kupferbronze	15	Silbernitrat	20
Silberpulver	20	Zinkjodid	Spur
Kupfer(I)-chlorid	85	Quecksilber(II)-chlorid	—
-bromid	85	Aluminiumchlorid	—
-jodid	10	Diäthyl-aluminiumchlorid	15
-cyanid	Spur	Zinn(IV)-chlorid	—
(II)-chlorid	80	Kobalt(II)-chlorid	Spur
-sulfat	20	Platin(IV)-chlorid	15
-stearat	Spur		

Monosubstituierte Benzole liefern stets drei Isomere, das 1-, 2- und 3-substituierte Cycloheptatrien, die durch Gas-chromatographic getrennt werden können (vgl. Tab. 10) (95):

Tabelle 10. Ausbeuten und Isomerenverhältnis substituierter Cycloheptatriene bei der katalytischen Homologisierung monosubstituierter Benzole

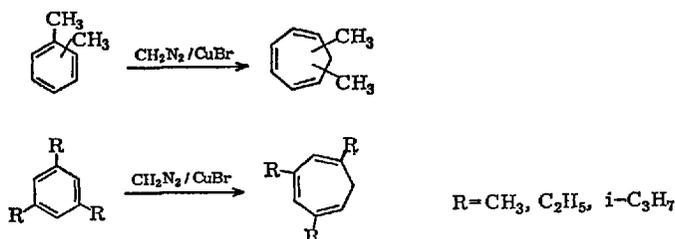
R	Ausbeute (%, bez. auf CH ₂ N ₂)	relat. Isomerenverhältnis ¹⁾			Literatur ²⁾
		1-R	2-R	3-R	
H	85 (75) ³⁾	—	—	—	(92)
CH ₃	75 (50)	21	43	36	(96)
C ₂ H ₅	68	20	38	42	
i-C ₃ H ₇	64 (22)	17	37	46	(92)
t-C ₄ H ₉	50	13	35	52	
F	41	23	25	52	
Cl	50 (36)	15	43	42	(92)
Br	25 (30)	8	54	38	(97)
CH ₃ O	75 (32)	30	25	45	(92)

¹⁾ Gas-chromatographisch bestimmt.

²⁾ Literaturangaben für die photolytische Diazomethan-Zersetzung.

³⁾ In Klammern: Cycloheptatrien-Ausbeute bei der photolytischen Diazomethan-Zersetzung.

Von den mehrfach substituierten Benzolen ist die Umsetzung mit *o*-, *m*- und *p*-Xylol und diejenige mit 1,3,5-trisubstituierten Benzolen bekannt (95).



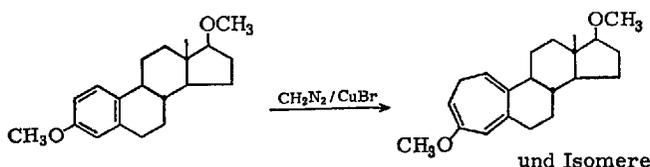
Letztere ergeben in guten Ausbeuten ausschließlich ein Isomeres, das 1,3,5-trisubstituierte Cycloheptatrien.

Die Homologisierung von Hydrinden und Hydrindan führt zu Hydroazulenen (70, 84), durch deren Dehydrierung das Azulen (84) gewonnen werden kann.

β) Anwendung der katalytischen Homologisierung substituierter Benzole

Ringerweiterung des A-Ringes in Steroiden

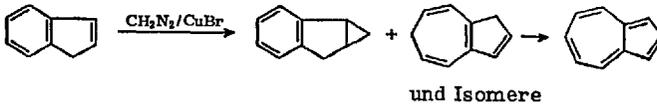
Durch Anwendung der Kupfer(I)-salz-katalysierten Homologisierung gelingt es in einem Schritt, den aromatischen Ring des Östradioldimethyläthers mit Diazomethan zu erweitern (43):



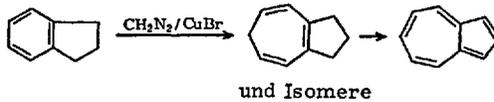
Es zeigte sich, daß die physiologische Aktivität der ringerweiterten Verbindung geringer als diejenige der Ausgangsverbindung ist.

Azulensynthese in zwei Stufen (84)

Erweitert man den aromatischen Ring des Indens oder Hydrindens, so erhält man in einem Schritt hydrierte Azulene, deren Dehydrierung das Azulen liefert. Die Ausbeuten sind bei der katalytischen Homologisierung des Indens höher als beim Hydrinden, jedoch ist das Hauptprodukt der Reaktion des Benzo-bicyclo-[3,1,0]-hexen, das durch Reaktion im Fünfring entstanden ist:



Die Azulen-Ausbeuten sind daher bei diesem Ausgangsprodukt niedrig. Geht man von Hydrinden aus, so erhält man direkt Tetrahydroazulene. Die Ausbeuten sind bei der katalysierten Reaktion (87) jedoch nicht höher als bei der photolytischen Diazomethan-Zersetzung (98):



Da man die Umsetzung in bezug auf das Hydrinden durch Einleiten gasförmigen Diazomethans jedoch beliebig weit führen kann (87), könnte diese Methode bei der Synthese bestimmter substituierter Azulene gegebenenfalls von Vorteil sein, wenn das substituierte Hydrinden nicht schwer zugänglich ist.

γ) Arbeitsvorschrift

1. Darstellung der Diazomethanlösung

Unter Kühlen mit einem Eis-Wasser-Bad werden 10 g Nitrosomethylharnstoff (99) in die gerührte Mischung von 50 ml 40-proz. Kalilauge und 100 ml des umzusetzenden Aromaten in kleinen Portionen eingetragen. Anschließend wird noch 15 Min. gerührt, die Diazomethan-Lösung in dem Aromaten von der wäbr. Phase getrennt und durch zweistündiges Stehen über KOH im Eisschrank getrocknet. Man erhält eine ca. 0,5 normale Diazomethan-Lösung [Gehaltsbestimmung durch Titration mit überschüssiger Benzoesäure (100)].

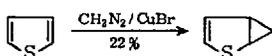
Die Lauge soll stets die untere Phase sein, damit eine direkte Berührung des Nitrosomethylharnstoffes mit der Lauge vermieden wird. Sonst treten momentan sehr große Diazomethan-Konzentrationen auf, die zu Explosionen führen. Bei Aromaten größerer Dichte (Brombenzol) erhöht man die KOH-Konzentration der wäbr. Schicht, bis sie die untere Phase bildet.

2. Umsetzung

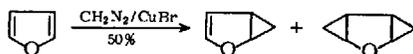
Zu 25 ml des umzusetzenden Aromaten und ca. 0,5 g Kupfer(I)-bromid wird unter Rühren mit einem Magnetrührer bei 80–100°C die Diazomethanlösung möglichst langsam zugetropft. Anschließend wird noch weitere 10 Min. gerührt und vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat stellt eine ca. 2–5-proz. Lösung des Homologen(-gemisches) in der Ausgangsverbindung dar. Die Aufarbeitung kann durch Destillation, Gas-chromatographie, Hydrierung oder Oxydation zum Tropyliumsalz (95) erfolgen.

b) *monocyclische Heterocyclen*

Heterocyclen sind zur katalytischen Homologisierung nur beschränkt geeignet. Wie es sich zeigte, reagieren nur Verbindungen, die einen elektrophilen Angriff erleichtern (95). Pyridin, Chinolin, Picolin beispielsweise lassen sich nicht homologisieren. Dagegen verspricht die Reaktion an 5-Ringheterocyclen wie Furan und Thiophen, die einem elektrophilen Angriff gut zugänglich sind, Erfolg. In den zu erwartenden Homologen sollte der Cyclopropan-Ring stabil sein, da eine valenztautomere Ringöffnung (ohne H-Verschiebung) nicht möglich ist. Das dritte Elektronenpaar, das an der aromatischen Mesomerie beteiligt ist, wird am Heteroatom „fixiert“. In der Tat werden bei der Homologisierung von Furan und Thiophen in 50 bzw. 22% Ausbeute (bez. auf CH_2N_2) bicyclische Produkte erhalten (101):

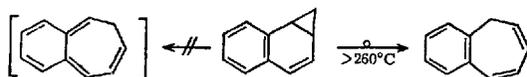


Die Einwirkung von mehr Diazomethan führt auch zur zweifachen Homologisierung des Furans:



2. Kondensierte carbocyclische Aromaten

Die Stabilisierung der bicyclischen Cyclopropan-Verbindung kann auch durch die Ankondensation eines oder mehrerer Benzolringe an eine Doppelbindung des Norcaradiens erfolgen. Die Valenzisomerisierung des 2,3-Benzonorcaradiens führt zum 2,3-Benzocycloheptatrien, in dem der ankondensierte Benzolring in der o-quinoiden Form vorliegt. Der Energiegewinn bei der Dreiringöffnung wird also durch den Verlust an Aromatisierungsenergie wieder verbraucht. Benzonorcaradien ist daher thermisch beträchtlich stabil und lagert sich erst oberhalb 260°C, aber nun unter Wasserstoff-Verschiebung in das 1,2-Benzocycloheptatrien um (102).



Bei der katalytischen Homologisierung kondensierter Aromaten entstehen daher solche benzologen Norcaradiene. Man hat damit ein geeignetes Verfahren zur Darstellung dieser bisher unzugänglichen Stoffklasse in der Hand.

Allgemeines

Damit eine mehrfache Homologisierung vermieden wird, die zu einer starken Vermehrung der Isomerenzahl führt, wird die Reaktion nur bis zu einem 30-proz. Umsatz des Aromaten geführt. Die Umsetzung wird vorgenommen, indem man das Diazomethan gasförmig mit einem Stickstoff-Strom in die Schmelze oder die Lösung des Aromaten leitet. Dabei ist das Verfahren in Lösung günstiger, da die Reaktion schonender (z. B. bei Zimmertemperatur) durchgeführt werden kann. Bei zu hohen Schmelztemperaturen ($>150^{\circ}\text{C}$) besteht außerdem die Gefahr der Explosion durch thermische Zersetzung des Diazomethans.

Trennung

Die Abtrennung der Homologen vom Ausgangsprodukt ist beim Naphthalin noch durch Gas-chromatographie möglich (102); bei höher kondensierten Aromaten jedoch nicht mehr, da durch die erforderlichen höheren Temperaturen im Gas-chromatographen thermische Umlagerungen erfolgen können (103) und da die Selektivität der Trennsäulen bei $>200^{\circ}\text{C}$ relativ gering ist. Das Gemisch der Kohlenwasserstoffe ist auch durch Dünnschicht- oder Säulenchromatographie untrennbar. Jedoch können die Trenneffekte durch Belegung des Adsorbens mit einem Komplexbildner (Pikrinsäure) beträchtlich gesteigert werden (103, 104), so daß die Isolierung der Homologisierungsprodukte auf diese Art und Weise durch „selektive“ Dünnschicht- bzw. Säulenchromatographie möglich wird.

Strukturaufklärung

Das sicherste Mittel zur Konstitutionsaufklärung der Homologisierungsprodukte ist die Kernresonanzspektroskopie. Mit ihrer Hilfe läßt sich leicht entscheiden, ob das Homologe einen Cyclopropan-Ring oder einen durch Ringerweiterung entstandenen Cycloheptatrienring enthält.

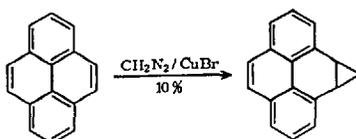
Auch die UV-Spektren geben sehr gute Strukturhinweise, während die IR-Spektren weniger charakteristisch sind. Im übrigen sei an dieser Stelle auf die Literatur hingewiesen (103, 105, 106, 94).

a) *Naphthalin*

Die photolytische Umsetzung des Naphthalins mit Diazomethan liefert in geringer Ausbeute das Benzonorcaradien (107). Die Anwendung der Kupfersalz-Katalyse verbessert die Ausbeuten beträchtlich und ist präparativ einfacher (102). Die ersten Versuche wurden in der Schmelze durchgeführt, doch zeigte sich, daß die Umsetzung in einer gesättigten Methylenchlorid-Lösung bei guten Ausbeuten (35% bei molarem Um-

d) *Pyren*

Analog zur Homologisierung des Phenanthrens entsteht bei der Umsetzung des Pyrens das 1,2-Dihydro-1,2-methanopyren (105):

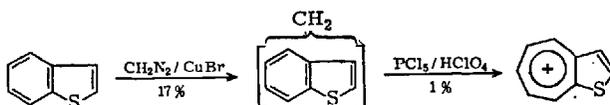
e) *Arbeitsvorschrift*

Als Beispiel für die Homologisierung kondensierter Aromaten sei hier die Umsetzung des Phenanthrens beschrieben. Analog können auch die anderen Aromaten umgesetzt werden.

Homologisierung des Phenanthrens zum Dibenzonorcaradien: 10 g Phenanthren werden in ca. 50 ml Methylenchlorid gelöst und eine Spatelspitze Kupfer(I)-bromid zugesetzt. Unter kräftigem Rühren werden insgesamt 4,5 g Diazomethan im Stickstoff-Strom bei Zimmertemperatur eingeleitet. Das Diazomethan wird in einem getrennten Generator (vgl. S. 156) dargestellt. Nach beendeter Umsetzung wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Um die Hauptmenge des nicht umgesetzten Phenanthrens zu entfernen, wird mit wenig Äthanol aufgeköcht und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Das abfiltrierte Phenanthren kann erneut für die Homologisierung eingesetzt werden. Nach Abziehen des Alkohols erhält man aus dem Filtrat ein stark angereichertes Homologenmisch. Dieses wird durch Chromatographie über eine 1 m lange, 3 cm dicke präparierte Säule getrennt. Die Säule ist mit ca. 200 g basischem Aluminiumoxid und der Rest mit basischem Aluminiumoxid, das mit Pikrinsäure in Benzol gesättigt wurde, gefüllt. Vor dem Aufbringen der Substanz wird das Benzol mit Petroläther ausgespült. Die Pikrinsäure haftet nun fest auf der Säule. Das Auftragen der Substanz erfolgt aus Löslichkeitsgründen mit möglichst wenig Benzol, die Elution mit Petroläther. Die Fraktionen können gas-chromatographisch oder durch selektive Dünnschichtchromatographie (104) analysiert werden. Das Dibenzonorcaradien wird zuerst eluiert.

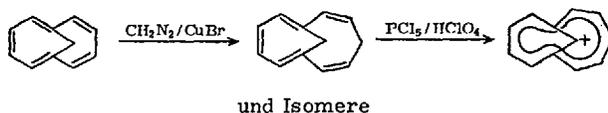
3. kondensierte Heterocyklen

Als einzige heterocyclische kondensierte Verbindung ist bisher Thionaphthen mit Diazomethan unter Kupfer(I)-salz-Katalyse zur Reaktion gebracht worden. Das entstehende Isomerengemisch (gas-chromatographisch bestimmte Gesamtausbeute 17%) läßt sich ohne vorherige Abtrennung in geringen Ausbeuten (1%) zum Thieno-tropyliumsalz oxydieren (87):



4. Pseudoaromaten

Eine interessante Anwendung der katalytischen Homologisierung benutzte *E. Vogel* zur Darstellung des 10π -Aromatensystems (108). Ausgehend von 1,6-Methano-cyclodecapentaen wurde die ringerweiterte Verbindung dargestellt, deren Oxydation das dem Cyclopropenium- (2π) und dem Tropyliumsalz- (6π) entsprechende 10π -Analoge liefert.



C. Katalytische Umsetzung höherer Diazoalkane mit π -Bindungen

Versucht man, die katalytische Homologisierung auch auf höhere Diazoalkane auszudehnen, so erhält man im allgemeinen geringe Ausbeuten, da sich die Zwischenverbindung („stabilisiertes Carben“) zum Olefin umlagert, bevor eine Reaktion mit einem anderen Reaktionspartner erfolgt. Eine Ausnahme bildet die Reaktion des Furans mit Diazoalkanen unter Katalysebedingungen. Zum Beispiel bilden Diazoäthan und Diazoisobutan mit dem Furan (CuBr als Katalysator) in ca. 50-proz. Ausbeute Homologe, die jedoch noch nicht getrennt und identifiziert wurden (87).

D. Mechanismus der Kupfer(I)-salz-katalysierten Diazomethan-Reaktionen

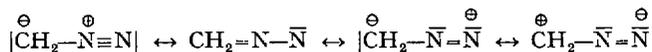
Die Kupfersalz-katalysierte Diazomethan-Reaktion zählt zu den sogenannten „carbenoiden Reaktionen“ (109). Dieser Name sagt dabei nichts über den wahren Reaktionsverlauf aus, sondern soll nur andeuten, daß sich Ausgangsprodukt und Endprodukt durch den Mehrgehalt einer CH_2 -Gruppe unterscheiden.

Prinzipiell kann man für die katalysierte Reaktion zwei Möglichkeiten in Betracht ziehen:

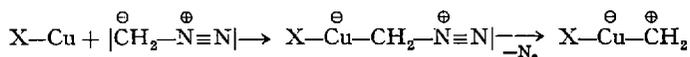
1. Der Katalysator aktiviert das zu homologisierende Molekül.
2. Der Katalysator reagiert primär mit der Diazo-Verbindung.

Der erste Fall kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die hier besprochene Reaktion unterscheidet sich damit prinzipiell von den Lewissäure-katalysierten Umsetzungen (s. Teil A).

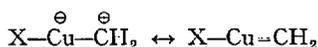
Kupfer(I)-salze zeigen eine große Tendenz zur Ausbildung von Komplexen mit polarisierbaren Liganden (110). Als solcher kann das Diazomethan dienen:



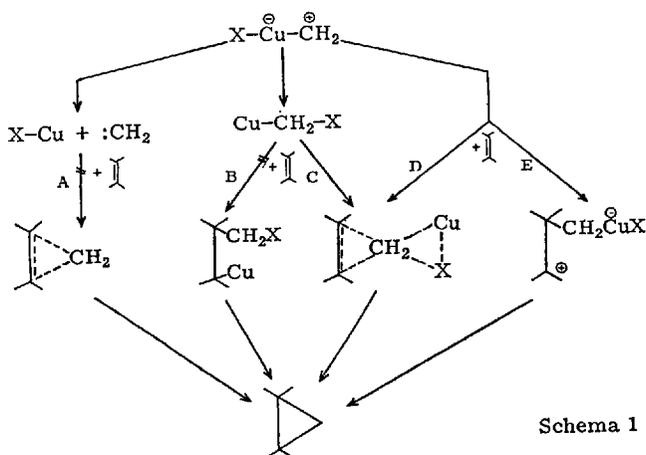
Durch die Komplexbildung wird die Mesomeriestabilisierung des Diazomethans aufgehoben und dessen Zersetzung unter Stickstoffentwicklung eingeleitet:



Das entstehende Zwitterion, ein „inverses“ Kupferylid, kann als Komplex des freien Carbens mit dem Kupfersalz aufgefaßt werden, wobei die σ -Bindung Metall-Kohlenstoff durch eine π -Bindung von den besetzten d-Orbitalen des Metalls überlagert wird:



Diese Art der Formulierung als mesomerer Komplex entspricht den Erfahrungen, daß das Kupfer(I)-Ion als „class b“-Ion (111) zur Komplexbildung mit Kohlenstoff als Ligandatom unter Ausbildung einer vom Metall dativen π -Bindung besonders befähigt ist (111). Abgesehen von der Polymerisation und der Äthylen-Bildung (112), die hier nicht weiter diskutiert werden sollen, kann das Zwitterion nach Schema 1 mit einer olefinischen oder aromatischen Doppelbindung reagieren.

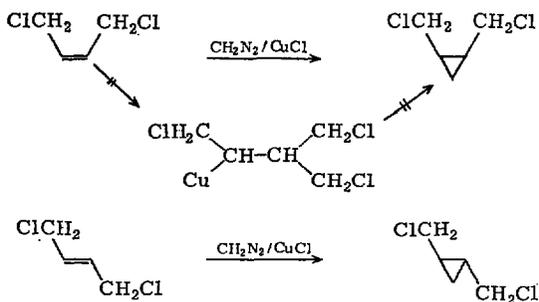


Weg A

Die Reaktion über ein freies Carben kann ausgeschlossen werden, da C–H-Einschiebungsprodukte nicht beobachtet werden. Eine Desaktivierung des aktiven Singulettcarbens (das für die Einschiebung verantwortlich ist) sollte aber ein Triplettcarben (geringeren Energieinhaltes ergeben (113), das eine Doppelbindung nicht stereospezifisch angreift. Die Stereospezifität der Reaktion bei gleichzeitiger Abwesenheit von Methylierungsprodukten sind nicht mit Weg A vereinbar.

Weg B

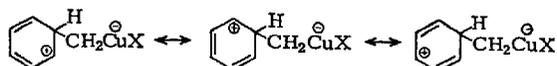
Der Weg B sollte nach vorheriger Umlagerung zum Halogenmethylkupfer [vgl. die Reaktion anderer Metallsalze mit Diazomethan (75)] unter Spaltung der Metall-Kohlenstoff-Bindung verlaufen. Der experimentell gefundene elektrophile Reaktionsmechanismus schließt dies jedoch aus. Der Beweis für die Abwesenheit einer metallorganischen Zwischenstufe konnte von *Kirmse* und *Hager* (77) durch die Reaktion mit 1,4-Dichlorbutenen geliefert werden. Dabei sollten aus dem cis- bzw. trans-1,4-Dichlorbuten-(2) bei der Reaktion über Weg B ein Gemisch von cis- und trans-1,2-Chlormethyl-cyclopropan entstehen: das Experiment zeigt jedoch, daß auch hier die Reaktion stereospezifisch verläuft:



Wege C und D sowie E

Es bleiben nur die Reaktionsmöglichkeiten über eine Mehrzentrenreaktion (C und D) oder einen direkten elektrophilen Angriff (E) auf die Doppelbindung. Während die Stereospezifität der Umsetzung mit Olefinen für den Weg C bzw. D spricht, kann die Reaktion mit Aromaten besser über E erklärt werden. Bei E tritt die Reaktion mit dem Carbenium-Kation des „inversen ylids“ ein. Der wesentliche Unterschied von D über einen „Carben-Komplex“ (73) und E über einen elektrophilen Angriff eines Carbenium-Ions liegt in der zeitlichen Aufeinanderfolge des Angriffs auf die beiden C-Atome der Doppelbindung. Es besteht die

Möglichkeit, daß die Stabilisierung des Carbenium-Kations durch die Konjugation *in einem Aromaten* zu einer Bevorzugung des Weges E führt:



Falls diese Stabilisierungsmöglichkeit nicht besteht (in Olefinen), folgt die Weiterreaktion so schnell, daß praktisch ein gleichzeitiger Angriff (Weg D) auf beide C-Atome der Doppelbindung stattfindet.

E. Zusammenfassung

Diazomethan kann mit Olefinen oder Aromaten unter Kupfer(I)-salz-Katalyse zur Reaktion gebracht werden. Es bilden sich dabei Cyclopropan-Verbindungen bzw. deren valenzisomere Ringerweiterungsprodukte (z.B. substituierte Cycloheptatriene aus Benzol-Derivaten). Die Anwendung des Katalysators hat gegenüber der Lichtzersetzung folgende Vorteile:

1. Es entstehen keine unerwünschten C-H-Einschiebungsprodukte (Methyl-Verbindungen).
2. Die Ausbeuten sind besser als bei der Photolyse.
3. Die Reaktion ist präparativ sehr einfach.

Gegenüber der Simmons-Smith-Reaktion zeichnet sich die katalytische Diazomethan-Reaktion durch eine erhöhte Reaktivität (bei gleichfalls sehr großer Selektivität) aus. Auf diese Weise gelingt es auch, die gegen Methylenejodid und Zink-Kupfer-Paar inaktiven aromatischen Verbindungen zur Reaktion zu bringen.

Die Cyclopropanisierungsreaktion von Olefinen verläuft stereospezifisch unter Konfigurationserhalt (cis-Olefin bildet cis-Cyclopropan-Verbindung und trans-Olefin bildet trans-Cyclopropan-Verbindung).

III. Literatur

1. *Pechmann, H. v.*: Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 857 (1895).
2. *Meerwein, H., u. G. Hinz*: Liebigs Ann. Chem. 484, 1 (1930).
3. *Nierenstein, M.*: Chem. Ber. 60, 1820 (1927).
4. *Schmidt, O. T., u. H. Zeiser*: Chem. Ber. 67, 2120 (1934).
5. *Meerwein, H.*: Liebigs Ann. Chem. 455, 234 (1927).

6. Müller, E., u. W. Rundel: *Angew. Chem.* 70, 105 (1958).
7. Meerwein, H.: *Angew. Chem.* 60, 78 (1948); Kantor, S. W., u. R. C. Osthoff: *J. Amer. chem. Soc.* 75, 931 (1953); Feltzin, J., A. J. Restaino u. R. B. Mesrobian: *J. Amer. chem. Soc.* 77, 206 (1955).
8. Müller, E., M. Bauer u. W. Rundel: *Z. Naturforsch.* 14b, 209 (1959).
9. ——— *Tetrahedron Letters* [London] 1961, 136.
10. Caserio, M. C., J. D. Roberts, M. Neeman u. W. S. Johnson: *J. Amer. chem. Soc.* 80, 2584 (1958).
11. Neeman, M. u. Mitarbb.: *Tetrahedron* 6, 36 (1959); vgl. auch *Organic Synth.* 41, 9 (1961).
12. Müller, E., R. Heischkeil u. M. Bauer: *Liebigs Ann. Chem.* 677, 55 (1964).
13. Bauer, M.: Diplomarbeit 1959, Universität Tübingen.
14. Müller, E., B. Zeeh, R. Heischkeil, H. Fricke u. H. Suhr: *Liebigs Ann. Chem.* 662, 38 (1963).
15. Bernstein, S., M. Heller u. S. M. Stolar: *Chem. and Ind.* 1961, 516.
16. Newman, M. S., u. P. F. Beal: *J. Amer. chem. Soc.* 72, 5161 (1950).
17. Bawn, C. E. H., u. A. Ledwith: *Chem. and Ind.* 1958, 1329.
18. Müller, E., W. Rundel u. H. Huber-Emden: *Angew. Chem.* 69, 614 (1957).
19. — II. Huber-Emden u. W. Rundel: *Liebigs Ann. Chem.* 623, 34 (1959).
20. Kuhn, R., u. W. Brydowna: *Ber. dtsh. chem. Ges.* 70, 1333 (1937); Kuhn, R., u. H. W. Ruelius: *Chem. Ber.* 83, 420 (1950); 85, 38 (1952).
21. Wieland, T., u. H. Peil: *Chem. Ber.* 89, 2408 (1956).
22. King, L. C., u. F. M. Miller: *J. Amer. chem. Soc.* 70, 4154 (1948).
23. Daniels, R., u. C. G. Kormendy: *J. org. Chem.* 27, 1860 (1962).
24. Wieland, T., u. H. Wiegandt: *Chem. Ber.* 93, 1167 (1960).
25. Vgl. z. B. Gutsche, C. D.: *Org. Reactions*, Bd. VIII, S. 364 ff.
26. Meerwein, H., u. W. Burneleit: *Ber. dtsh. chem. Ges.* 61, 1840 (1928).
27. Mosettig, E., u. A. Burger: *J. Amer. chem. Soc.* 52, 3456 (1930).
28. Müller, E., M. Bauer u. W. Rundel: *Z. Naturforsch.* 15b, 268 (1960).
29. ——— *Tetrahedron Letters* [London] 13, 30 (1960).
30. ——— *Liebigs Ann. Chem.* 654, 92 (1962).
31. House, H. O., E. J. Grubbs u. W. F. Gannon: *J. Amer. chem. Soc.* 82, 4099 (1960).
32. Müller, E., W. Lürken u. M. Bauer: *Tetrahedron Letters* [London] 17, 775 (1962).
33. Mousseron, M., u. G. Manon: *Bull. Soc. Chim.* 16, 392 (1949); Barnes, R. A., u. W. J. Houlihan: *J. org. Chem.* 26, 1609 (1961).
34. Müller, E., R. Bertele, M. Bauer u. W. Kiedaisch: *Liebigs Ann. Chem.* 689, 65 (1965).
35. ——— unveröffentlicht.
— u. W. Lürken: Universität Tübingen, unveröffentlicht.
36. Bauer, M.: Universität Tübingen, unveröffentlicht.
37. Tai, W. T., u. E. W. Warnhoff: *Canad. J. Chem.* 42, 1333 (1964).
38. Pöhls, P.: Dissertation 1934, Universität Marburg.

39. *Hanack, M.*, u. *M. Ensslin*: Liebigs Ann. Chem., im Druck.
40. *Johnson, W. S.*, *M. Neeman*, *S. P. Birkeland* u. *N. A. Fedoruk*: J. Amer. chem. Soc. 84, 989 (1962).
41. *Bertele, R.*: Diplomarbeit 1964, Universität Tübingen.
42. *Enzell, C.*: Tetrahedron Letters [London] 5, 185 (1962).
43. *Müller, E.*, *B. Zeeh*, *R. Heischkeil*, *H. Fricke* u. *II. Suhr*: Liebigs Ann. Chem. 662, 38 (1963).
44. ——— Liebigs Ann. Chem. 677, 47 (1964).
45. *Zeeh, B.*: Dissertation 1964, Universität Tübingen.
46. *Zbiral, E.*, *F. Takacs* u. *F. Wessely*: Monatsh. 95, 402 (1964); *Zbiral, E.*, *J. Jaz* u. *F. Wessely*: Monatsh. 92, 1155 (1962).
47. *Eistert, B.*, u. *A. Langbein*: Liebigs Ann. Chem. 678, 79 (1964).
48. — u. *G. Bock*: Chem. Ber. 92, 1247 (1959); *Eistert, B.*, u. *G. Fink*: Chem. Ber. 95, 2395 (1962); *Eistert, B.*, *G. Fink* u. *A. Müller*: Chem. Ber. 95, 2403 (1962); *Schönberg, A.*, u. *G. Schütz*: Chem. Ber. 95, 2386 (1962); *Eistert, B.*, *H. Fink* u. *H.-K. Werner*: Liebigs Ann. Chem. 657, 131 (1962).
49. — u. *H. Selzer*: Chem. Ber. 96, 1234 (1963).
50. — u. *R. Müller*: Chem. Ber. 92, 2071 (1959); *Eistert, B.*, u. *A. Schönberg*: Chem. Ber. 95, 2416 (1962); *Sammour, A. E. A.*: J. org. Chemistry 23, 1381 (1958); *Fieser, L. F.* u. *J. L. Hartwell*: J. Amer. chem. Soc. 57, 1479 (1935).
51. — u. *H. Selzer*: Chem. Ber. 96, 314 (1963).
52. — *G. Fink* u. *R. Wollheim*: Chem. Ber. 91, 2710 (1958).
53. *Zeeh, B.*: Universität Tübingen, unveröffentlicht.
54. *Eistert, B.*, u. *E.-A. Hackmann*: Liebigs Ann. Chem. 657, 120 (1962).
55. *Gutsche, C. D.*: J. Amer. chem. Soc. 71, 3513 (1949); *Steadman, T. R.*: J. Amer. chem. Soc. 62, 1606 (1940).
56. *Schlotterbeck, F.*: Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 479 (1907).
57. *Müller, E.*, u. *R. Heischkeil*: Tetrahedron Letters [London] 39, 2809 (1964).
58. *Arndt, F.*, *B. Eistert* u. *W. Partale*: Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 1107 (1928); vgl. auch *Capvano, L.*: Chem. Ber. 98, 3187 (1965) und die dort angegebene Literatur.
59. *Eistert, B.*, *W. Schade* u. *H. Selzer*: Chem. Ber. 97, 1470 (1964).
60. *Groth, R. H.*: J. org. Chem. 25, 102 (1960).
61. *Müller, E.*, *M. Bauer* u. *W. Rundel*: Tetrahedron Letters [London] 4, 136 (1961).
62. — u. *R. Heischkeil*: Tetrahedron Letters [London] 22, 1023 (1962).
63. *Gutsche, C. D.*: J. Amer. chem. Soc. 71, 3513 (1949).
64. *Smith, R. F.*: J. org. Chemistry 25, 453 (1960).
65. *Adams, D. W.*, u. *J. Kenner*: J. chem. Soc. [London] 1939, 181.
66. *Warner, C. R.*, *E. J. Walsh* u. *R. F. Smith*: J. chem. Soc. [London] 1962, 1232.
67. Vgl. z.B. *Topčiev, A. V.*, *S. V. Zavgorodnij* u. *J. M. Pauškin*: Borfluorid und seine Verbindungen als Katalysatoren in der organischen Chemie. Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1962.
68. *Loose, A.*: J. prakt. Chemie 79, 505 (1909); *Ebel, F.*, *R. Brunner* u. *P. Mangelli*: Helv. chim. Acta 12, 19 (1929); *Djakonow, I. A.* u. a., vgl. z.B. Schurn. obs. chim. (russ.) 19, 1734 (1949); 20, 2289 (1950); 21, 839, 1979, 1986 (1951); 34, 3844 (1964).
69. *Dull, M. F.*, u. *P. G. Abend*: J. Amer. chem. Soc. 81, 2588 (1959).
70. *Müller, E.*, *H. Fricke* u. *W. Rundel*: Z. Naturforsch. 15b, 753 (1960).

71. *Herold, B. J.*, u. *P. P. Gaspar*: Fortschr. chem. Forsch. 5, 89 (1965); *Kirmse, W.*: Angew. Chem. 71, 537 (1959); 73, 161 (1961).
72. *Rice, F. O.*, u. *A. L. Glasebrook*: J. Amer. chem. Soc. 56, 2381 (1934); *Pearson, T. G.*, *R. H. Purcell* u. *G. S. Saigh*: J. chem. Soc. [London] 1938, 409.
73. *Simmons, H. E.*, u. *R. D. Smith*: J. Amer. chem. Soc. 80, 5323 (1958); *Simmons, H. E.* u. *E. P. Blanchard*: J. Amer. chem. Soc. 86, 1337, 1347 (1964).
74. *Wittig, G.*, u. *F. Wingler*: Chem. Ber. 97, 2139, 2146 (1964); Liebigs Ann. Chem. 656, 18 (1962).
75. — u. *K. Schwarzenbach*: Liebigs Ann. Chem. 650, 1 (1961).
76. *Müller, E.*, u. *H. Kessler*: unveröffentlicht (vgl. auch 106).
77. *Kirmse, W.*: Angew. Chem. 77, 1 (1965).
78. — u. *M. Kapps*: Angew. Chem. 77, 679 (1965).
79. *Roth, W. R.*, u. *J. König*: Liebigs Ann. Chem. 688, 28 (1965).
80. *Doering, W. v. E.*, u. *W. Roth*: Tetrahedron 19, 715 (1963).
81. *Chesick, J. W.*: J. Amer. chem. Soc. 84, 3250 (1962).
82. *Hanack, M.*: Universität Tübingen, Privatmitteilung.
83. *Roth, W.*: Liebigs Ann. Chem. 671, 10 (1964).
84. *Fricke, H.*: Dissertation 1963, Universität Tübingen.
85. *Vogel, E.*, *W. Wiedemann, H. Kiefer* u. *W. F. Harrison*: Tetrahedron Letters 1963, 673.
86. *Pincock, R. E.*, u. *J. I. Wells*: J. org. Chemistry 29, 965 (1964).
87. *Müller, E.*, u. *H. Kessler*: unveröffentlicht.
88. *Breitbeil, F. W.*, *J. J. McDonnell, T. A. Marolewski* u. *D. T. Dennerlein*, Tetrahedron Letters 1965, 4627.
89. *Cope, A. C.*, *S. Moon, L. H. Park* u. *G. C. Woo*: J. Amer. chem. Soc. 84, 4865 (1962).
90. *Doering, W. v. E.*, u. *La Flamme*: J. Amer. chem. Soc. 78, 5447 (1956).
91. *Djakhonow, I. A.*, u. *R. R. Kostikow*: [J. allg. Chem.] (russ.) 34, 3843 (1964).
92. *Vloed, H. van de*: Dissertation 1946, Universität Marburg; *Meerwein, H.*, *H. Dissenkötter, F. Rappen, H. van Rintelen* u. *H. van de Vloed*: Liebigs Ann. Chem. 604, 151 (1957); vgl. auch *Houben-Weyl*: Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. IV/2, S. 800 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955; *Doering, W. v. E.*, u. *L. H. Knox*: J. Amer. chem. Soc. 72, 2305 (1950); 75, 297 (1953).
93. *Müller, E.*, u. *H. Fricke*: Liebigs Ann. Chem. 661, 38 (1963).
94. *Kessler, H.*: Diplomarbeit 1963, Universität Tübingen.
95. *Müller, E.*, *H. Fricke* u. *H. Kessler*: Tetrahedron Letters 1963, 1501; *Müller, E.*, *H. Kessler, H. Fricke* u. *W. Kiedaisch*: Liebigs Ann. Chem. 675, 63 (1964).
96. *Kursanow, D. N.*, u. *M. E. Volpin*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR (russ.) 113, 339 (1957); ref. C.A. 51, 14572 (1957).
97. *Volpin, M. E.*, *J. S. Achrem* u. *D. N. Kursanow*: Ber. Akad. Wiss. UdSSR 1957, 760, ref. C.A. 52, 4592 (1958).
98. *Doering, W. v. E.*, *J. R. Mayer* u. *C. H. De Puy*: J. Amer. chem. Soc. 75, 2386 (1953); *Alder, K.*, u. *P. Schmitz*: Chem. Ber. 86, 1539 (1953).
99. *Arndt, F.*, *L. Loewe* u. *S. Auren*: Chem. Ber. 73, 606 (1940).
100. *Marshall, E. K.*, u. *S. F. Acree*: Chem. Ber. 43, 2323 (1910).
101. *Müller, E.*, *H. Kessler, H. Fricke* u. *H. Suhr*: Tetrahedron Letters 1963, 1047.
102. — *H. Fricke* u. *H. Kessler*: Tetrahedron Letters 1964, 1525.

Katalysierte Diazoalkan-Reaktionen

103. — *H. Kessler* u. *H. Suhr*: *Tetrahedron Letters* 1965, 423.
104. *Kessler, H.*, u. *E. Müller*: *J. of Chromatogr.*, im Druck.
105. *Müller, E.*, u. *H. Kessler*: *Tetrahedron Letters* 1965, 2673.
106. — — *Liebigs Ann. Chem.* 692, 58 (1966).
107. *Doering, W. v. E.*, u. *M. J. Goldstein*: *Tetrahedron* 5, 53 (1959).
108. *Grimme, W.*, *H. Hoffmann* u. *E. Vogel*: *Angew. Chem.* 77, 348 (1965).
109. *Closs, G. L.*, u. *L. E. Closs*: *Angew. Chem.* 74, 431 (1962).
110. *Bacon, R. G. R.*, u. *H. A. O. Hill*: *Quart. Rev.* 19, 95 (1965).
111. *Ahrland, S.*, *J. Chatt* u. *N. R. Davis*: *Quart. Rev.* 12, 265 (1958).
112. *Feltzin, J.*, *A. J. Restaino* u. *R. B. Mesrobian*: *J. Amer. chem. Soc.* 77, 206 (1955); *Kantor, S. W.*, u. *R. C. Osthoff*: *J. Amer. chem. Soc.* 75, 931 (1953).
113. *Herzberg, G.*, u. *J. Shoosmith*: *Nature* 183, 1801 (1959); *Rabinowitch, B. S.*, u. *D. W. Setzer*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 750 (1961); *Kopecki, K. R.*, *G. S. Hammond* u. *P. A. Leermakers*: *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2397 (1961).

(Eingegangen am 6. April 1966).

Neue Verbindungen aus Steinkohlenteer

Dr. K. F. Lang

In Fa. Rütgerswerke und Teerverwertung AG, Frankfurt/Main – Duisburg-Meiderich

Inhaltsübersicht

Neue Kohlenwasserstoffe	174
Stickstoffhaltige Verbindungen	184
Sauerstoffhaltige Verbindungen.	189
Schwefelhaltige Verbindungen	192
Stickstoff- und sauerstoffhaltige Verbindungen	193
Literatur	194

Im Dezember 1819 entdeckte *A. Garden* in einem Destillat des Steinkohlenteeres eine „sonderbare Substanz, die in brillantweißen schuppigen Kristallen“ kristallisierte und die „eigentümlich stechend“ roch. Die erste Veröffentlichung darüber folgte im Jahre 1820. Ein Jahr später gab *I. Kidd* dieser Substanz den Namen Naphthalin. Damit war die erste organische Verbindung aus dem Steinkohlenteer isoliert und eine bedeutende Entwicklung eingeleitet worden. Zwölf Jahre später, im Jahre 1832, wurde das Anthracen gefunden, das von seinem Entdecker, *I. Dumas*, zunächst den Namen Paranaphthalin erhielt. *F. F. Runge*, der mit besonderem Interesse den Steinkohlenteer untersuchte, konnte im Jahre 1834 in mehreren Veröffentlichungen über die Entdeckung des Phenols, das er „Karbolsäure“ nannte, des Chinolins, zuerst als „Leukol“ bezeichnet, sowie des Anilins, dem er den Namen „Kyanol“ gab, berichten. Es folgten: 1837 die Entdeckung des Chrysens durch *Laurent*, 1845 des Benzols durch *A. W. Hofmann*, 1846 des α -Picolins durch *Anderson*, 1849 des Toluols durch *Mansfield* und schließlich 1855 des Pyridins durch *Williams*. Etwa 35 Jahre wurden benötigt, um die ersten zehn organischen Verbindungen im Steinkohlenteer zu finden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Stoffe größtenteils bis dahin noch unbekannt waren.

Etwa um die Mitte des vorigen Jahrhunderts wurde die technische Gewinnung der angeführten Stoffe aus dem Steinkohlenteer aufgenommen. Mit der Bereitstellung dieser Rohstoffe war eine der wesentlichen Voraussetzungen für die Entwicklung der aufblühenden chemischen Industrie gegeben. Obgleich in neuerer Zeit manche dieser Stoffe auch aus Erdöl hergestellt werden können, bleibt der Steinkohlenteer auch fernerhin eine wichtige Rohstoffquelle für die chemische Industrie. Bei Benzol stammen heute etwa 60 % der Erzeugung aus Erdöl. Bei Toluol und Xylol sind es bereits ca. 90 %. – Eine nennenswerte Erzeugung

aus Erdöl wäre dann nur noch bei Naphthalin zu erwähnen, von dem etwa 17 % der Erzeugung auf Erdöl basiert*. Darüber hinaus spielt die Erzeugung von Aromaten aus Erdöl keine Rolle. Dies trifft insbesondere auch für die sauerstoff- und stickstoffhaltigen Aromaten zu. In diesem Sektor ist nicht mit einer Gewinnung aus Erdöl zu rechnen. Wenn die Erzeugungsmöglichkeiten aus Steinkohlenteer mengenmäßig nicht mehr ausreichen, muß die Synthese einspringen. Solche Synthesen können aber nur wirtschaftlich produzieren, wenn jeweils der zusätzliche Bedarf der Industrie eine bestimmte Mindestgröße erreicht. Beispiele dafür sind das synthetische Phenol und die Pyridinbasen. – Es verbleiben also noch zahlreiche Stoffe, die in bestimmten Mengen benötigt werden und die auf lange Sicht wirtschaftlich nur aus dem Steinkohlenteer gewonnen werden können.

Um einen Einblick in die Zusammensetzung des Steinkohlenteeres zu geben, sind in der folgenden Liste einige Verbindungen aufgeführt, die mengenmäßig besonders hervortreten. (Es wurde eine Mischung von Teeren analysiert, die ungefähr dem Durchschnitt der Teere des Ruhrgebietes entspricht. Die Zusammensetzung eines Teeres schwankt immer entsprechend der Ausgangskohle und den verschiedenen Verkokungsbedingungen.)

Inden	1,2 %
Naphthalin	10,0 %
Methyl-Naphthaline	2,5 %
Dimethyl-Naphthaline	2,5 %
Diphenyl	0,4 %
Acenaphten	0,4 %
Acenaphtylen	2,0 %
Diphenylenoxid	1,0 %
Fluoren	1,5 %
Phenanthren	5,0 %
Anthracen	1,3 %
Carbazol	1,5 %
Fluoranthren	3,3 %
Pyren	1,3 %
Chrysen	1,5 %

Zuerst wurden verständlicherweise die Stoffe gefunden, die auf Grund ihrer Eigenschaften gute Voraussetzungen für ihre Isolierung bieten oder die in größerer Konzentration enthalten sind. Dagegen machte die Isolierung von Stoffen, die mit weniger als 0,01 oder gar 0,001 %

* Diese Prozentsätze beziehen sich auf die Erzeugung des Jahres 1964 in Westeuropa, Nord- und Südamerika, Japan und Indien.

vorkommen, in den meisten Fällen größere Schwierigkeiten, zumal im Steinkohlenteer mehrere tausend verschiedene Verbindungen vorhanden sind. Die Verwendung moderner Arbeitsmethoden, wie beispielsweise Chromatographie, Gaschromatographie, Zonenschmelzen usw. brachte zwar Erleichterungen, kann aber die klassischen, zum Teil inzwischen bedeutend verfeinerten Methoden, wie Extrahieren, Destillieren, Kristallisieren, Sulfonieren, Kalischmelzen usw., nicht ersetzen.

Ein Teil der Ziele, die zur Erforschung der Zusammensetzung des Steinkohlenteeres anregten, wurde inzwischen erreicht. Die für die Aufklärung des Verkokungsvorganges und den Zusammenhang mit der Konstitution der Kohle notwendigen Erkenntnisse werden, soweit Rückschlüsse aus der Zusammensetzung des Steinkohlenteeres gezogen werden, keine Überraschungen mehr bringen.

☞ Nachdem etwa 60% des Steinkohlenteeres in Form der verschiedenen Stoffe aufgeklärt sind, dürften der technischen Gewinnung zugängliche Verbindungen kaum noch in großer Zahl zu erwarten sein. Es ist erfreulich, daß trotzdem diese Untersuchungen fortgesetzt wurden. Zu den bis 1945, also in 125 Jahren, einwandfrei im Steinkohlenteer nachgewiesenen etwa 270 Verbindungen kamen in den letzten zwanzig Jahren weitere 200 hinzu, über die in der vorliegenden Arbeit berichtet wird. Darunter befindet sich wieder eine große Zahl von Stoffen, die damit erstmals bekannt wurden.

Zur besseren Übersicht sind die Stoffe in Kohlenwasserstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- und Schwefel-Verbindungen unterteilt worden. Es handelt sich um ca 90 Kohlenwasserstoff-Verbindungen, ca 45 Stickstoff-Verbindungen, ca 50 Sauerstoff-Verbindungen, 9 Schwefel-Verbindungen sowie 5 sauerstoff- und schwefelhaltige Verbindungen.

Neue Kohlenwasserstoffe

Schon seit dem Beginn der Aufarbeitung des Steinkohlenteeres wurden aliphatische Kohlenwasserstoffe festgestellt. Diese sind in allen Fraktionen vorhanden, doch wechselt ihre Menge mit der Art der Verkokung.

Aus einer Teerfraktion, die tiefer siedet als Benzol, konnten von E. Saito (65) isoliert werden: *Butan*, *2-Buten*, *2-Penten*, *Cyclopentan*, *Cyclopenten*, *Isohexan*, *Cyclohexan* und *Methyl-cyclopentan*.

J. R. Anderson und C. J. Engelder (2) konnten durch fraktionierte Kristallisation und Adsorption *3-Methyl-hexan* oder *3-Äthyl-pentan*, *Heptan* oder *2,2,4-Trimethyl-pentan*, *1,1-Dimethyl-cyclopentan*, *trans-1,2-Dimethyl-pentan* oder *trans-1,3-Dimethyl-cyclopentan* isolieren.

Von C. F. Glick, A. J. Miskalis und Th. Kessler (23) wurde aus der Benzin-Fraktion durch Gaschromatographie *1-trans-2-cis-4-Trimethyl-cyclopentan* erhalten.

H. Yasui (78) fand in der Toluolfraktion u.a. *2-Methyl-heptan*, *3-Methyl-heptan*, *1,3-Dimethyl-cyclohexan* und *1,4-Dimethyl-cyclohexan*. Im Solventnaphtha konnte der gleiche Autor noch *Nonan*, *3-Methyl-octan*, *4-Methyl-octan*, *3-Methyl-nonan*, *4-Methyl-nonan*, *1,2,3-Trimethyl-cyclohexan*, *1,3,5-Trimethyl-cyclohexan* und *1,2,3,5-Tetramethyl-cyclohexan* nachweisen.

Eicosan (C₂₀H₄₂; Sdp. 343,8°C, Schmp. 36,44°C) wurde von A. F. Boyer und P. Payen (9) in einer bei 298–340°C siedenden Fraktion chromatographisch erhalten.

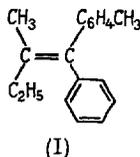
Ein Kohlenwasserstoff der Dodecanreihe, der auch möglicherweise aus einem Gemisch Isomerer besteht, wurde von O. Kruber und A. Raethel (42) aus dem Steinkohlenteer-Leichtöl, und zwar aus einer bei 200°C siedenden Fraktion, isoliert. Dabei wurden die aromatischen Begleitkohlenwasserstoffe durch erschöpfende Sulfonierung entfernt.

n-Heptadecan (C₁₇H₃₆, Sdp. 302,15°C, Schmp. 22,5°C) wurde bei der Sulfonierung einer zwischen 270–295°C siedenden Fraktion erhalten (62). Bemerkenswert ist, daß die reinen aliphatischen Kohlenwasserstoffe stets 10–15°C höher siedend als das Ausgangsmaterial. Die bei 201–208°C siedende Fraktion des Leichtöles, das mit verdünnter Lauge und Säure behandelt und dann neutralgewaschen wurde, liefert bei stufenweiser Sulfonierung eine kristallisierende Sulfonsäure, die bei 150°C gespalten wird und dabei reines *Prehnitol* (1,2,3,4-Tetramethyl-benzol) (42) liefert. *1,2-Diäthyl-benzol*, Sdp. 183,423°C, *sec.-Butyl-benzol*, Sdp. 173,305°C und *Isobutyl-benzol*, Sdp. 172,759°C, sind nach J. Butler (11) auch in einer zwischen 170–200°C siedenden Neutralölfraction enthalten. In der gleichen Fraktion konnten *1-Methyl-2-vinyl-benzol*, Sdp. 169,81°C, und *1-Methyl-2-isopropenyl-benzol*, Sdp. 172–173°C, chromatographisch bestimmt werden (11).

p-Methyl-styrol ließ sich aus dem Leichtöl abscheiden. Es siedet bei 172,8°C (30). Ein weiterer Bestandteil ist das *4-Methyl-inden*. Zum Unterschied von den Begleitkohlenwasserstoffen läßt es sich durch eine Schmelze mit Natrium als Natriumsalz isolieren, das mit Kohlensäure in die 4-Carbonsäure umgesetzt wird, deren Decarboxylierung mit Natronkalk *4-Methyl-inden* (42), Sdp.₇₄₉ 208,3°C, ergibt.

Aus dem Petrolätherextrakt des Abfallproduktes bei der Raffination von Roholuol wurde von J. Klouček und V. Ettl (33) ein Kohlenwasserstoff von der Summenformel C₁₈H₂₀ isoliert, dem die Strukturformel des *1-Methyl-1-äthyl-2-phenyl-2-tolyl-äthylens* (I) zuerteilt wird.

Auch aus der Naphthalin-Reihe wurden von *O. Kruber* und *R. Oberkbusch* neue Kohlenwasserstoffe isoliert. *1,3-Dimethyl-naphthalin* (37) ist in einer Neutralölfraction vom Sdp. 264–265,7°C enthalten und ist ein flüssiger Kohlenwasserstoff, der erst bei –10°C (neuester Wert –4,0°C) erstarrt. Die begleitenden isomeren Dimethyl-naphthaline werden stufenweise durch Sulfonierung zuerst entfernt, da 1,3-Dimethyl-naphthalin verhältnismäßig schwer sulfonierbar ist. Außerdem können durch diese

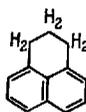


Behandlung auch feste Kohlenwasserstoffe abgeschieden werden. Das erst zuletzt sulfonierte 1,3-Dimethyl-naphthalin bildet isomere Sulfonsäuren, deren Spaltung mit überhitztem Wasserdampf reines 1,3-Dimethylnaphthalin liefert (37). Es hat einen Sdp.₇₆₀ 264,8°C und bildet ein gelbes Pikrat und ein gelbes Styphnat. Seine Konstitution wurde dadurch bewiesen, daß sein Sulfonat mit schmelzendem Kali behandelt wird und dann ein Naphthol, Schmp. 63–64°C, gibt. Dieses liefert nach dem Kuppeln mit Phenylidiazoniumchlorid, einen Azofarbstoff, der nach der Reduktion zum Amin zum *1,3-Dimethyl-7,8-naphthochinon* oxidiert wird. Dieses wird mit Kaliumpermanganat zum bekannten *3,5-Dimethyl-phthalsäureanhydrid* oxidiert.

1,4-Dimethyl-naphthalin (37) läßt sich aus einer Neutralölfraction vom Sdp. 264–267°C darstellen, indem, wie vorher, isomere Dimethyl-naphthaline abgeschieden werden, die schließlich verbleibende flüssige Fraction sulfoniert und die erhaltene Sulfonsäure bei 170–185°C gespalten wird. Der Kohlenwasserstoff ist flüssig und siedet bei 268,5°C. Er bildet ein bei 142°C schmelzendes Pikrat und ein Styphnat vom Schmp. 126°C.

2,3,6,7-Tetramethyl-naphthalin wurde von *Kruber* und *Raeithel* (43) aus einer flüssigen Anthracenölfraction vom Sdp. 313–321°C erhalten. Nach dem Waschen mit verd. Säure und Alkali ließ sich das neutrale Öl vom Sdp. 310–313°C zur Kristallisation bringen, wobei das Tetramethyl-naphthalin von 2-Methyl-fluoren begleitet wird. Dieses läßt sich durch eine Schmelze mit Natrium entfernen, und zweimaliges Umkristallisieren liefert den reinen Kohlenwasserstoff vom Schmp. 191°C. Er siedet bei 757 mm bei 311,5°C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 179–180°C. Bei der Oxidation mit Chromtrioxid in Eisessig gibt es sehr leicht das bekannte *2,3,6,7-Tetramethyl-1,4-naphthochinon* (19) vom Schmp. 170°C. Der weitere Abbau mit Permanganat gibt Pyromellithsäure.

2,3-Dihydro-1H-phenalen (peri-Trimethylen-naphthalin) (II) wurde von *G. Grigoleit* (24) isoliert. Das Ausgangsmaterial war eine bei 296–299 °C siedende Fraktion, die nochmals wiederholt destilliert wurde. Der bei 198–199 °C übergangende Anteil wurde nochmals sulfoniert, die Sulfonsäure mit überhitztem Dampf gespalten und ergab so einen bei 65,4 °C schmelzenden Kohlenwasserstoff, der mit dem bekannten peri-Trimethylen-naphthalin (54) identisch ist. Er gibt ein bei 138–139 °C schmelzendes Pikrat und ein Trinitrobenzoladdukt vom Schmp. 157 °C.



(II)

1-Phenyl-naphthalin isolierten *Kruber* und *Raeihel* (44) aus dem leichtlöslichen Teil des Phenanthrens, aus dem möglichst viel Festes durch Ausfrieren abgeschieden wurde. Die adiabatische Destillation bei 30 Torr lieferte 52 Fraktionen, aus denen wiederum feste Bestandteile wie Diphenylsulfid und Phenanthren abgeschieden wurden. Das verbleibende Öl wurde stufenweise sulfoniert, wobei die zuletzt erhaltene Sulfonsäure aus dem 1-Phenyl-naphthalin entstanden ist. Sie wurde in 50 %iger Schwefelsäure mit überhitztem Dampf gespalten und gibt dann das ölige 1-Phenyl-naphthalin, das mit dem in der Literatur beschriebenen Kohlenwasserstoff (73) identisch ist.

Neue Methyl-derivate des Diphenyls wurden von *Oberkobusch* (62) erhalten. Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des *3,3'-Dimethyl-diphenyls* diente eine Neutralölfraction vom Sdp. 270–295 °C. Aus diesem Ausgangsmaterial waren die festen Bestandteile Acenaphthen, Diphenylenoxid und Fluoren bereits abgetrennt worden. Stufenweise Sulfonierung und Spaltung ergab das reine *3,3'-Dimethyl-diphenyl* vom Sdp. 289,9 °C. Die Konstitution des Kohlenwasserstoffes wurde durch Synthese sichergestellt. In ähnlicher Weise wurde das bei 275 °C siedende *3,5-Dimethyl-diphenyl* von *Oberkobusch* (62) dargestellt.

Binaphthyl-(2,2') kann nach *K. F. Lang*, *H. Buffleb* und *J. Kalowy* (50) aus der Chrysen-Fraktion des Steinkohlenteeröles oder eines durch Pechverkokung gewonnenen Öles aus einer bei 218–237 °C/3 mm siedenden Fraktion gewonnen werden. Dabei werden zuerst Chrysen und Tetraphen abgeschieden und das ölige Produkt durch Einblasen mit Luft in Gegenwart von Kobaltoleat oxidiert. Nach nochmaliger Destillation werden durch Verrühren mit konz. Schwefelsäure sulfonierbare Bestandteile abgetrennt und nach der Abscheidung des Triphenylens die Mutterlauge

chromatographiert. Binaphthyl-(2,2') vom Schmp. 183–184°C ist identisch mit dem in der Literatur beschriebenen Kohlenwasserstoff. Es erscheint in der Mittelfraktion des Chromatogramms.

Acenaphthylen wurde von *M. Zander, H. D. Sauerland* und *Th. Preisig* (80) im Rohteer entdeckt, gaschromatographisch isoliert und durch die IR- und UV-Spektren charakterisiert. Auf ähnliche Weise wurden von *A. F. Boyer* und *P. Payen* (9) *4-Methyl-fluoren*, *9-Methyl-fluoren* und *Octahydro-anthracen* nachgewiesen.

1,2,3,4-Tetrahydro-anthracen erhielten *Kruber* und *Raeithel* (43) aus einem Vorlauf der Phenanthrenfraktion, nachdem ein Dimethyl-diphenyloxid vom Schmp. 98–99°C abgeschieden wurde, durch Abkühlen und Umkristallisieren. Der Kohlenwasserstoff schmilzt bei 104°C und wurde durch das Pikrat, durch Dehydrierung zum Anthracen und Oxidation zum Anthrachinon identifiziert.

Aus den leichtlöslichsten Teilen des technischen Phenanthrens können durch adiabatische Destillation Fraktionen erhalten werden, die das *9,10-Dihydro-anthracen* (44), welches bei 310,5°C/747 mm siedet, enthalten. Es kristallisiert direkt aus, läßt sich durch einfache Kristallisation aus Alkohol reinigen und zeigt dann den Schmp. 110–111°C.

Einige neue Methyl-Homologe des Phenanthrens wurden isoliert. *2-Methyl-phenanthren* (45) ist neben den anderen Methyl-phenanthrenen im Nachlauf des Anthracenöles enthalten. Das zur adiabatischen Destillation verwendete Öl vom Sdp. 350–370°C wird zuerst einer Kalischmelze unterzogen, mit verdünnten Säuren behandelt und schließlich mit Natrium verschmolzen, um Abkömmlinge des Fluorens zu entfernen. Eine entsprechend engsiedende Fraktion gibt nach der Umlösung aus Äthanol 2-Methyl-phenanthren, das sich noch über eine Sulfonsäure reinigen läßt. Es schmilzt bei 56°C und ist mit dem in der Literatur beschriebenen Kohlenwasserstoff identisch. Das orangefarbige Pikrat schmilzt bei 120–121°C.

3,6-Dimethyl-phenanthren konnten *Kruber* und *Raeithel* (45) ebenfalls aus einer Anthracennachlauf fraktion der Siedegrenzen 355–365°C gewinnen. Durch Feindestillation wurde eine Fraktion gewonnen, aus der der Kohlenwasserstoff kristallisiert und aus Äthanol umkristallisiert wird. Das 3,6-Dimethyl-phenanthren schmilzt bei 143–144°C und bildet ein bei 172–173°C schmelzendes Pikrat.

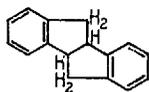
1,2,8-Trimethyl-phenanthren (26) hat sich aus Vertikal-Retortenteeer darstellen lassen. *2-Phenyl-phenanthren* hat sich nach *Lang, Buffleb* und *Kalowy* (50) aus dem bei der Pechverkokung gewonnenen Öl durch Vakuumdestillation gewinnen lassen. Eine bei 218–237°C /3 Torr siedende Fraktion wird mit Xylol behandelt, um schwerlösliche Produkte abzuschneiden. Tetraphen wird durch eine Schmelze mit Maleinsäureanhydrid

entfernt und das unangegriffene Öl unter Zusatz von Kobaltoleat mit Luft geblasen. Nach der Destillation wird die benzolische Lösung mit Schwefelsäure behandelt. Nach der Abscheidung des Triphenylens wird an Aluminiumoxid chromatographiert, wobei zunächst Binaphthyl-(2,2') (50) erhalten wird. Die späteren Eluate enthalten das 2-Phenylphenanthren. Es schmilzt bei 192–193°C und ist mit einem durch Pyrolyse erhaltenen Produkt (49) identisch.

Obwohl 2-Methyl-anthracen schon vor langer Zeit im Steinkohlenteer festgestellt wurde, konnte das 1-Methyl-anthracen erst sehr viel später von H. G. Franck (21) durch Tiefkühlung erhalten werden. Der schon bei 86°C schmelzende Kohlenwasserstoff siedet bei 363°C.

2,3-Dimethyl-anthracen, Schmp. 252°C, wurde von A. S. Harris, E. N. White und D. McNeil (27) aus einer Fluoranthren-Fraktion durch Chromatographie erhalten.

Ein interessanter Inhaltsstoff des Steinkohlenteeres ist das von Kruber und Raethel (45) isolierte Diphensuccindan (III). Eine Anthracenöl-Fraktion vom Sdp. 133–135°C wird nach und nach mit kleinen Mengen konz. Schwefelsäure behandelt. Dabei wird eine Anzahl Begleitstoffe sulfoniert, während das Diphensuccindan unverändert bleibt. Aus Äthanol kristallisiert, schmilzt es bei 104–104,5°C und siedet bei ca. 335°C.



(III)

5,12-Dihydro-naphthacen wurde von Harris, White und McNeil (26) erstmals isoliert und befindet sich in der Pyren-Nachlauffraktion. Diese wird nach Kruber und Grigoleil (35) feindestilliert. Die bei 410–413°C siedenden Fraktionen lassen den Kohlenwasserstoff direkt ausfallen. Durch Umkristallisieren aus Toluol erhält man ihn rein vom Schmp. 209–210°C. Tetracen kann daraus leicht durch Dehydrierung gewonnen werden.

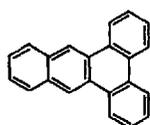
Harris, White und McNeil (27) stellten 1-Methyl-chrysen, Schmp. 249,5–250°C, aus einer bei 250–262°C/5 mm siedenden Fraktion durch Chromatographie dar. Der Kohlenwasserstoff bildet mit Trinitrobenzol ein gelbes Addukt vom Schmp. 173–174°C und ist identisch mit dem in der Literatur beschriebenen 1-Methyl-chrysen.

Dibenzanthracene befinden sich ebenfalls im Steinkohlenteer. Zu ihrer Isolierung benutzt man mit Vorteil nach K. F. Lang, H. Buffleb und E. Schweym (53) ein Pechkoksölredestillat, das nochmals im Vakuum destilliert wird. Durch Behandlung mit Maleinsäureanhydrid geben die

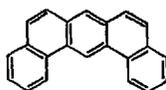
Kohlenwasserstoffe, die mindestens drei linear anellierte Ringe enthalten, Produkte, die sich mit verdünntem Alkali ausziehen lassen, und die durch Destillation wieder gespalten werden können. Die weitere Trennung geschieht durch Chromatographie an Aluminiumoxid. Das erste Eluat enthält das *Dibenz[a,c]anthracen* (1,2;3,4-Dibenzo-anthracen) (IV). Es kristallisiert in Nadeln und schmilzt bei 205°C. Ihm folgt das ebenfalls in Nadeln kristallisierende *Dibenz[a,j]anthracen* (1,2;7,8-Dibenzo-anthracen) (V) vom Schmp. 196°C, das durch Synthese nur mühsam zu erhalten ist.

Als nächsthöher schmelzender Kohlenwasserstoff folgt das *Dibenz[a,h]anthracen* (1,2;5,6-Dibenzo-anthracen) (VI), das bei 267,5°C schmilzt und in Plättchen kristallisiert. Etwas schwieriger läßt sich das nur in geringerer Menge vorhandene *Pentaphen* (VII) abtrennen. Verhältnismäßig leicht ist das *Benzo[b]chrysen* (3,4-Benzotetraphen) (VIII) (76) erhältlich. Es ist nicht nur aus den schwerlöslichsten Anteilen des Chromatogramms darstellbar, sondern kann noch leichter aus den zerlegten Maleinsäureanhydridaddukten durch direkte Kristallisation gewonnen werden und schmilzt bei 292–294°C.

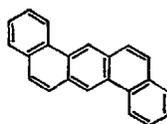
Das schwerlöslichste Anthracenbenzologe, das ein Addukt gibt, ist das *Naphtho[1,2-b]chrysen* (3,4; 8,9-Dibenzotetraphen) (IX) (48). Es schmilzt bei 385°C und siedet ungefähr bei 550°C. Etwas schwieriger läßt sich aus dem Addukt mit Maleinsäureanhydrid das *Benzo[a]naphthacen* (1,2-Benzo-naphthacen) (X) (13) gewinnen.



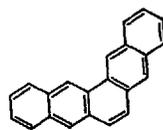
(IV)



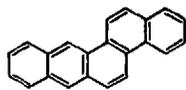
(V)



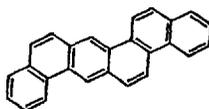
(VI)



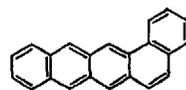
(VII)



(VIII)



(IX)



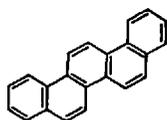
(X)

Zu den Bestandteilen des Pechkoksölredestillates, die nicht mit Maleinsäureanhydrid reagieren, gehört das sehr schwerlösliche *Picen* (XI), das bei 364°C schmilzt und schon länger bekannt ist (20).

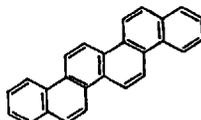
Ein *Dimethyl-picen*, vermutlich das 4,11-Derivat, wurde von T. Sakabe und R. Sassa (66) beschrieben. Es wurde aus einem öligen Rückstand, der durch Extraktion mit Benzol erhalten wurde, dargestellt und schmilzt bei 304,5–305,5°C.

Das nächsthöhere Benzologe des Picens ist das *Benzo[c]picen* (XII) (48). Es ist nach *Lang, Buffleb* und *Kalowy* (51) durch Sublimation von Hartpech darstellbar. Picen und *Benzo[b]chrysen* lassen sich auch nach *Franck* durch auswählende Sulfonierung gewinnen (21). Das schon bekannte *Benzo[ghi]perylen* (1,12-Benzperylen) (XIII) (14) befindet sich reichlich in den höchst siedenden Anteilen des Steinkohlenteeres. Am besten läßt es sich durch Destillation des Pechkoksöles gewinnen (52). *Coronen* ist bisher nur durch Chromatographie aus Hartpech gewonnen worden (76).

Methyl-pyrene sind aus dem Nachlauf der Pyren-Fraktion vom Sdp. 400–423°C gewinnbar. Adiabatische Feindestillation ist auch hier die gegebene Methode. *4-Methyl-pyren* wurde von *Kruber* und *Grigoleit* (35) aus einer bei 404–408°C siedenden Fraktion gewonnen. Aus dieser wur-



(XI)



(XII)



(XIII)

den zunächst die Benzofluorene durch Kalischmelze ausgeschieden. Weiterhin wurde noch 4,5-Imino-phenanthren abgetrennt, das verbleibende Öl nochmals fraktioniert und die bei 408–412°C siedenden Fraktionen der Kristallisation überlassen. Die festen Bestandteile bildeten mit Pikrinsäure in Eisessig das bei 226°C schmelzende Pikrat des 4-Methyl-pyrens. Der daraus gewonnene Kohlenwasserstoff schmilzt bei 147–148°C. Aus den Mutterlaugen läßt sich nach nochmaliger Destillation und wiederholter Reinigung über die Pikrate das *1-Methyl-pyren* vom Schmp. 70–71°C darstellen. Aus dem gleichen Ausgangsmaterial ist das *2-Methyl-pyren* von *Harris, White* und *McNeil* (26) sowie von *Kruber* und *Grigoleit* (35) gewonnen worden. Auch hier ist eine längere Reinigung über das Pikrat nötig. *2-Methyl-pyren* schmilzt bei 144–145°C. Sein Pikrat schmilzt bei 192°C.

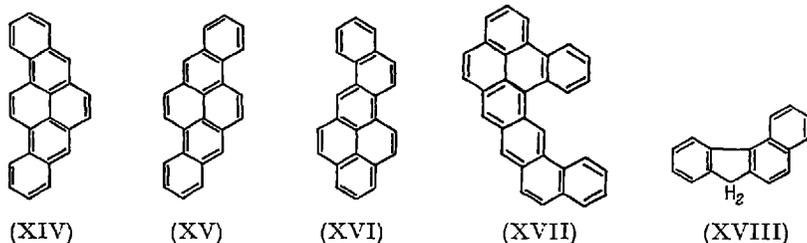
Harris, White und *McNeil* (27) isolierten *2,7-Dimethyl-pyren* aus einer bei 228–231°C/5 mm siedenden Fraktion durch Chromatographie und Reinigung über das Pikrat. Der Kohlenwasserstoff bildet weiße Nadeln vom Schmp. 229–231°C. Das Trinitrobenzol-Addukt bildet orangefarbige Nadeln vom Schmp. 227°C.

Neben den schon lange bekannten Monobenzopyrenen konnte neuerdings auch das *Benzo[rs]pentaphen* (3,4;9,10-Dibenzo-pyren) (XIV) aus Steinkohlenteer von *R. Schoental* gewonnen werden (67).

Dibenzo[*b,def*]chrysen (3,4; 8,9-Dibenzopyren) (XV) wurde von *N. P. Bui-Hoi* (12) aus einem über 500°C siedenden Pechdestillat durch Chromatographie gewonnen. Der Kohlenwasserstoff ist durch den Mischschmp., das Ultraviolet- und Fluoreszenzspektrum mit dem in der Literatur beschriebenen Kohlenwasserstoff identifiziert worden.

Ein anderer interessanter Bestandteil des Steinkohlenteeres ist das von *J. W. Westrop* (75) isolierte *Naphtho*[1,2-*a*]pyren (Naphtho-(2',1':3,4)-pyren) (XVI). Es schmilzt bei 279–280°C.

H. Wieland und *W. Müller* (76) isolierten aus Teerpech einen orangefarbenen Kohlenwasserstoff (C₃₂H₁₈, Schmp. 351–353°C), für den an die Konstitution eines *Phenanthro-benzpyrens* (XVII) zu denken wäre.

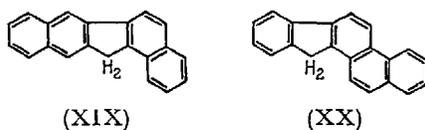


Eine Reihe von Fluoren-Derivaten ist ebenfalls isoliert worden. *1-Methyl-fluoren* wurde aus einer flüssigen Anthracenölfraction der Siedegrenzen 316,5–318°C hergestellt. Diese wurde zunächst mit Natrium behandelt und durch stufenweise Sulfonierung aufgespalten. Die Sulfonsäure des 1-Methyl-fluorens ist mit Wasserdampf leichter spaltbar als die seiner Isomeren. Aus Methanol umkristallisiert, schmilzt es bei 86–87°C (45) entsprechend den Angaben der Literatur (55). Es läßt sich weiterhin zu einem 1-Methyl-fluorenon und zur Fluorenon-carbonsäure oxydieren.

7-H-Benzo[*c*]fluoren (3,4-Benzofluoren) (XVIII) befindet sich in einer Pyren-Nachlaufraction vom Sdp. 404–408°C. Nach *Kruber* und *Grigoleit* (35) wurden die Isomeren 11 H-Benzo[*a*]fluoren und 11 H-Benzo[*b*]fluoren durch Kühlung abgeschieden und das Verbleibende einer Kalischmelze unterworfen. Die Kalium-Verbindung wird mit Wasser zersetzt, das abgeschiedene Produkt destilliert und aus Alkohol umkristallisiert. Die weitere Reinigung gelingt über das relativ beständige, bei 130–131°C schmelzende Pikrat. 7 H-Benzo[*c*]fluoren schmilzt ebenso wie ein synthetisch gewonnenes Produkt bei 126–127°C (35).

13 H-Dibenzo[*a,h*]fluoren (1,2; 6,7-Dibenzofluoren) (XIX) und *11 H-Indeno*[2,1-*a*]phenanthren (Naphtho-2',1':1,2-fluoren) (XX) wurden von *M. Zander* und *W. H. Franke* (79) als Begleitstoffe des Benzo[*c*]pyrens (1,2-Benzpyrens) gewonnen. Nachdem das rohe Benzo[*e*]-

pyren (1,2-Benzpyren) aus Pechkoksöl-Redestillat durch Schwefelsäure vom Benzo[a]pyren (3,4-Benzpyren) und Perylen befreit wurde, ließ sich neben reinem Benzo[e]pyren auch ein Gemisch der beiden Kohlenwasserstoffe (XIX) und (XX) durch Chromatographie gewinnen. Sie können nur durch Behandlung mit Pikrinsäure getrennt werden, wobei nur das 13 H-Dibenzo[a,h]fluoren (XIX) ein Pikrat bildet, welches bei 202,5–203,5°C schmilzt. Der Kohlenwasserstoff hat den Schmp. 307–308,5°C. 11 H-Indeno[2,1-a]phenanthren (XX) hat den Schmp. 332–333,5°C. Beide Kohlenwasserstoffe stimmen mit synthetischen Präparaten überein.



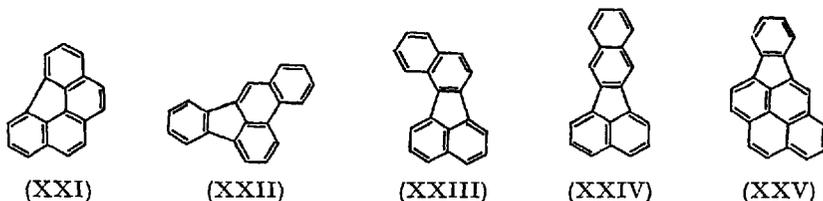
Das interessante *Benzo[ghi]fluoranthen* (XXI) konnte von *Kruber* und *Grigoleit* (35) aus einer bei 425–428°C siedenden Fraktion isoliert werden. Zunächst wird das feste Phenanthridon abgeschieden. Eine Feindestillation lieferte eine bei 426–428°C siedende Fraktion, aus welcher durch Kristallisation mit Alkohol das Benzo[ghi]fluoranthen vom Schmp. 149°C erhalten wurde. Es lieferte ein goldgelbes Pikrat (Schmp. 228–229°C). Der Kohlenwasserstoff ist mit einem synthetisch hergestellten identisch.

Benz[e]acephenanthrylen (3,4-Benzfluoranthen) (XXII) findet sich nach *Kruber* und *Oberkobusch* (39) in einer aus Pechdestillat gewonnenen Fraktion vom Sdp. 463–470°C. Wiederholte Rektifikation mit adiabatischen Kolonnen, gefolgt von einer Schmelze mit Kaliumhydroxid, lieferte ein nicht in Reaktion getretenes Produkt. Aus diesem kann XXII als bei 155–156°C schmelzendes Pikrat gewonnen werden. Der daraus gewonnene Kohlenwasserstoff hat den Schmp. 168°C und kristallisiert in farblosen Nadeln.

Benzo[j]fluoranthen (XXIII) und *Benzo[h]fluoranthen* (XXIV) sind in einer Pechfraktion vom Sdp. 470–480°C enthalten. Diese wird nach *Kruber*, *Oberkobusch* und *Rappen* (41) mit Kaliumhydroxid geschmolzen und das nicht angegriffene Produkt zur Kristallisation gebracht. Dabei scheidet sich zuerst das Benzo[k]fluoranthen aus, welches nach dem Umkristallisieren bei 216°C schmilzt. Es ist auch unabhängig von A. S. *Harris* (25) erhalten worden. Aus der Mutterlauge kann das Benzo[j]-fluoranthen gewonnen werden. Es bildet nach der chromatographischen Reinigung gelbe Blättchen vom Schmp. 164–165°C. Das Pikrat schmilzt bei 194–195°C.

Indeno-(1,2,3-cd)-pyren (2,3-o-Phenylenpyren) (XXV) befindet sich in beträchtlichen Mengen in Pechdestillaten. Es läßt sich nach *Lang, Buffleb* und *Schweym* (53) aus einer Fraktion, die bei 262–289°C/1 mm siedet, nach einer Alkalischmelze, die von einer Extraktion mit einer Schmelze von Maleinsäureanhydrid gefolgt wird, isolieren. Das Maleinsäureanhydrid entfernt dabei die Kohlenwasserstoffe vom Anthracen-Typus (IV, V, VI, VII, VIII, IX). Das o-Phenylen-pyren kann vom bedeutend höherschmelzenden Picen durch Kristallisation abgetrennt werden. Es bildet intensiv gelbe Kristalle vom Schmp. 163–164°C.

In einem durch labormäßige Vakuumdestillation von Teer erhaltenen Pech konnten *M. Zander* und *K. Bullik* (81) durch Papierchromatographie, UV- und Fluoreszenzspektroskopie Anthanthren nachweisen.



Stickstoffhaltige Verbindungen

Eine Reihe von Homologen des Pyridins wurden isoliert. Das *2-Äthyl-pyridin* wurde von *A. B. Densham, D. J. Langston* und *A. J. Simpson* (18) aus technischem Picolin aus einer bei 147,6–149,3°C siedenden Fraktion gewonnen. Der Siedepunkt der reinen Verbindung liegt bei 148,7°C.

3-Äthyl-pyridin stellten *E. A. Coulson, J. L. Hales, E. C. Holt* und *J. B. Ditcham* (16) dar.

4-Äthyl-pyridin wurde von *P. Arnall* (5) aus einer 2,4,6-Collidin-Fraktion, die bei 169–173°C siedete, dadurch gewonnen, daß 2,4,6- und 2,3,6-Trimethyl-pyridin als Einschlußverbindung mit Harnstoff entfernt wurden. Der nicht in Reaktion gegangene Anteil wird nochmals fraktioniert und das 4-Äthyl-pyridin über das bei 168°C schmelzende Pikrat gereinigt. 4-Äthyl-pyridin siedet bei 168,4°C/766 mm.

J. I. Jones (29) gewann *2-Methyl-6-äthyl-pyridin* aus einer Lutidin-Fraktion vom Sdp. 123–124°C/212 mm. Es wurde azeotrop mit Propionsäure abgetrennt. Der Siedepunkt der reinen Verbindung liegt bei 161,5°C.

S. Jifuku, K. Shirai, H. Suzumura und *M. Uemura* (28) stellten *2,3-Dimethyl-6-äthyl-pyridin* aus einer bei 199,8–202,2°C siedenden Toluidin-

Fraktion her, indem sie die primären Amine entfernten und das 2,3-Dimethyl-6-äthyl-pyridin als Pikrat isolierten.

2,3,4,6-Tetramethyl-pyridin wurde aus Vertikalretortenteer von Nisbet und Pryde (59, 60) isoliert. Eine bei 135–135,2°C/100 mm siedende Fraktion lieferte das Ausgangsmaterial, aus dem die Base mit Schwefelsäure herausgezogen und über das bei 122,5–123°C schmelzende Pikrat gereinigt wurde. Die reine Base hat einen Siedepunkt von 203°C/750 mm.

H. B. Nisbet und A. M. Pryde (58, 60) stellten das *2,3,5,6-Tetramethyl-pyridin* in ähnlicher Weise dar. Aus Petroläther umkristallisiert, schmilzt es bei 81–82°C. Sein Pikrat hat einen Schmp. von 176°C.

Suzumura (70) beschreibt die chromatographische Abtrennung von *2,3,5-Trimethyl-pyridin*, Sdp. 185–185,8°C, aus einer bei 183–190°C siedenden Basen-Fraktion. Das Pikrat hat den Schmp. 184°C.

Arnall (4) isolierte *3,4,5-Trimethyl-pyridin* vom Sdp. 211,4°C/759 mm. *6,7-Dihydro-5H-2-pyridin* (3,4-Cyclopenteno-pyridin) vom Sdp. 211,8°C/759 mm, *2-Methyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridin* (6-Methyl-2,3-cyclopenteno-pyridin) vom Sdp. 211,9°C/761 mm und *6,7-Dihydro-5H-1-pyridin* (2,3-Cyclopenteno-pyridin) (54) vom Sdp. 199,4°C aus einer Basenfraktion vom Sdp. 209–213°C. Die ersten drei Basen wurden durch die Pikrate getrennt, nachdem die primären Amine durch die Acetyl-Derivate abgetrennt wurden. Das Pikrat von 3,4,5-Trimethyl-pyridin schmilzt bei 178°C, das Pikrat von 6,7-Dihydro-5H-2-pyridin bei 144°C und das Pikrat von 2-Methyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridin bei 155°C.

Suzumura (69) erhielt *3-Methyl-6,7-dihydro-5H-1-pyridin* (5-Methyl-2,3-cyclopenteno-pyridin) aus einer bei 220°C siedenden Basen-Fraktion, aus der die primären Amine als Acetate entfernt wurden. Eine Extraktion im Gegenstromprinzip und die Darstellung des Pikrates lieferten *5-Methyl-2,3-cyclopenteno-pyridin* vom Schmp. 38,7–41°C. Das Pikrat bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 205,2–206,2°C.

2-Phenyl-pyridin kann nach Kruber und Rappen (46) aus einem Basengemisch der Siedegrenzen 266–269°C als Doppelsalz mit Zinkchlorid abgeschieden werden. Die reine Doppelverbindung schmilzt bei 195°C. Die reine Base hat den Sdp.⁷⁶⁰ 269–270°C und stellt ein helles Öl dar. Das Pikrat schmilzt bei 277°C.

4-Phenyl-pyridin konnte P. Beckmann (7) aus einem Basengemisch vom Sdp. 277,6–281,6°C gewinnen, indem zuerst das 4,6-Dimethylchinolin abgeschieden wurde. 4-Phenyl-pyridin schmilzt bei 74–75°C und hat einen Sdp.⁷⁵⁷ 277°C.

o-Toluylsäure-nitril (*o*-Tolunitril) wurde von *Kruber* und *Raeithel* (42) in einer Leichtölfraction von den Siedegrenzen 186–213 °C nachgewiesen. *Franck* (21) konnte *m*-Toluylsäure-nitril (*m*-Tolunitril) und *p*-Toluylsäure-nitril (*p*-Tolunitril) aus einer Naphthalin-Fraction isolieren.

Nitrile des *11-H-Benzo*[*b*]fluorens (2,3-Benzofluorens) wurden von *Franck* (21) in der Chrysen-Fraction des Steinkohlenteeres durch Kalischmelze und Decarboxylierung der Carbonsäuren nachgewiesen.

Eine größere Anzahl von Derivaten des Chinolins wurden dargestellt. *Franck* (21) stellte *1,2,3,4-Tetrahydro-chinolin* aus einer bei 225 °C siedenden Chinolin-Vorlauftfraction dar.

Kruber und *Rappen* (46) gewannen *2,3-Dimethyl-chinolin* aus einer bei 264–266 °C siedenden Basenfraction über eine Zinkchlorid-Doppelverbindung. Es siedet bei 266 °C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 232 °C. *2,4-Dimethyl-chinolin* gewannen sie aus einer bei 266–269 °C siedenden Basenfraction durch Kristallisation des Sulfats. Es siedet bei 265 °C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 194 °C. *6,8-Dimethyl-chinolin* gewannen dieselben Autoren aus einer bei 268–272 °C übergehenden Basenfraction über die Zinkchlorid-Doppelverbindung und durch Kristallisation des Sulfats. Die Base siedet bei 270,5 °C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 231 °C. *2,4,8-Trimethyl-chinolin* gewannen sie aus einer Basenfraction vom Sdp. 271–275 °C. Zur Reinigung wurde das Hydrochlorid und das Zinkchlorid-Doppelsalz verwendet. Die Base siedet bei 272 °C. *2,6,8-Trimethyl-chinolin* ließ sich aus der Mutterlauge des Vorangehenden über das Hydrochlorid und das Pikrat isolieren. Es siedet bei 273 °C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 189 °C.

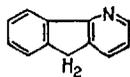
4,6-Dimethyl-chinolin hat *Beekmann* (7) aus einem Basengemisch von den Siedegrenzen 279,7–312,2 °C über das Sulfat dargestellt. Die Base siedet bei 283,1 °C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 245 °C. *4,7-Dimethyl-chinolin* erhielten *Beekmann* und *Oberkobusch* (8) aus einem Basengemisch des Sdp. 283,3–286,2 °C, nachdem das *4,6-Dimethyl-chinolin* als Sulfat abgeschieden worden war, durch die Darstellung des Oxalates des *4,7-Dimethyl-chinolins*. Das letzte schmilzt bei 276 °C und liefert eine Base vom Sdp. 283,9 °C. *2,6-Dimethyl-chinolin*, Sdp. 266 bis 267 °C, und *2,7-Dimethyl-chinolin*, Sdp. 264–265 °C, stellten *Nisbet* und *Pryde* (60) aus Waschöl vom Siedebereich 230–304 °C dar.

G. Buchmann (10) fand bei der Feindestillation einer Teerbasenfraction, Sdp. 240–280 °C, in der Fraction vom Sdp. 142,8 °C/16 mm *8-Methyl-isochinolin*, Sdp. 258 °C, Schmp. 204–205 °C, und eine bisher unbekannte Base vom Schmp. 124 °C, für welche die Struktur eines *x-Methylcyclopenteno*[*de*]cinnolins zutreffen kann. *8-Methyl-isochinolin* wurde über das Pikrat vom Schmp. 197–198 °C identifiziert.

Auch in der Acridin-Reihe wurden Fortschritte gemacht. *1,2,3,4-Tetrahydro-acridin* stellten *Kruber* und *Oberkobusch* (40) aus einer Basenfraktion der Siedegrenzen 325–335°C durch adiabatische Destillation her. Nach Diazotieren der Chlorhydrate werden die nicht angegriffenen Basen redestilliert. Das 1,2,3,4-Tetrahydro-acridin hat den Schmp. 56°C und siedet bei 328,3°C. *2-Methyl-acridin* gewannen *Kruber* und *Oberkobusch* (40) aus einer Basenfraktion der Siedegrenzen 358–365°C, woraus es mit Natriumhydrogensulfit-Lösung entzogen wurde. Es schmilzt bei 135°C und siedet bei 365,1°C.

Benzo[f]chinolin (5,6-Benzo-chinolin) gewannen *Kruber* und *Oberkobusch* (40) aus den Mutterlaugen von der Kristallisation von Phenanthridin durch Ausziehen mit Natriumhydrogensulfit-Lösung, welche das Acridin entfernt. Das verbleibende Öl wird destilliert und liefert das bei 91°C schmelzende 5,6-Benzo-chinolin. Das Pikrat hat den Schmp. 255°C. *3-Methylbenzo[f]chinolin* (2-Methyl-5,6-benzo-chinolin) gewannen dieselben Autoren in ähnlicher Weise aus einer 5°C höher siedenden Fraktion. Es schmilzt bei 81°C, siedet bei 355°C und bildet ein Pikrat vom Schmp. 228°C. *Benzo[h]chinolin* (7,8-Benzo-chinolin) läßt sich nach *Kruber* und *Raeithel* (43) aus einer Rohbasenfraktion der Siedegrenzen 232–235°C über das Hydrochlorid gewinnen. Die freie Base schmilzt bei 52°C und siedet bei 340,2°C.

5H-Indeno[1,2-b]pyridin (4-Azafluoren) (XXVI) wurde von *Kruber* und *Rappen* (46) aus einer bei 300–310°C siedenden Basenfraktion gewonnen, in der die Amine durch Diazotieren zerstört und der unangegriffene Teil redestilliert wurde. 4-Azafluoren bildet farblose Prismen aus Benzin und Benzol, die bei 93°C schmelzen und bei 306°C sieden (Pikrat Schmp. 215°C).



(XXVI)

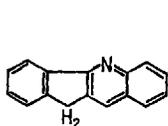
Oberkobusch (61) stellte *11H-Indeno[1,2-b] chinolin* (2,3-Benzo-4-azafluoren) (XXVII) aus einem bei 212°C siedenden Destillat dar. Es kristallisiert aus Toluol und Benzin in farblosen Nadeln vom Schmp. 169–170°C.

Indeno[1,2,3-ij]isochinolin (1-Aza-fluoranthen) (XXVIII) läßt sich nach *Kruber* (34) aus einer bei 380–390°C siedenden Fluoranthenfraktion gewinnen. Die Basen werden mit Schwefelsäure extrahiert und nach dem Fällen mit Ammoniak im Vakuum destilliert. Durch wiederholtes Fraktionieren läßt sich das 1-Aza-fluoranthen aus einer zwischen 280 bis

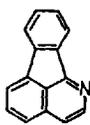
290°C siedenden Fraktion durch Kristallisation aus Benzol und Benzin gewinnen. Es bildet hellgelbe, derbe Kristalle vom Schmp. 83°C und vom Sdp. 388°C. Das Pikrat bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 222°C.

Acenaphtho[1,2-b]pyridin (7-Aza-fluoranthen) (XXIX) ist nach *Oberkobusch* (61) aus den Basen eines Pyren-Nachlaufs darstellbar. Es wird ein Destillat von 293–298°C verwendet. Aus den ersten Anteilen kristallisiert 1-Aza-fluoranthen, während sich in den letzten Anteilen das 7-Aza-fluoranthen befindet. Es kristallisiert aus Benzol und Benzin in farblosen Nadeln vom Schmp. 96–97°C und siedet bei 397°C. Das Pikrat bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 272°C.

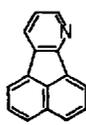
4H-Benzo[def]carbazol (4,5-Imino-phenanthren) (XXX) stellen *Kruber* und *Grigoleit* (35) aus einer bei 404–408°C siedenden Fraktion dar, aus der zuerst 11H-Benzo[a]fluoren, 11H-Benzo[b]fluoren und 7H-Benzo[c]fluoren abgeschieden wurden. Die alkoholische Mutterlauge von der Gewinnung des letzteren lieferte 4,5-Imino-phenanthren. Es schmilzt bei 173–174°C und siedet bei 408,2°C. Das Pikrat bildet rostrote Nadeln vom Schmp. 225°C.



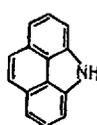
(XXVII)



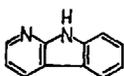
(XXVIII)



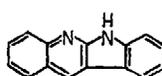
(XXIX)



(XXX)



(XXXI)



(XXXII)

Auch einige polycyclische Verbindungen mit zwei Stickstoff-Atomen wurden dargestellt. Nach *Kruber* und *Oberkobusch* (40) kann *9H-Pyridino[2,3-b]indol* (1-Aza-carbazol) (XXXI) aus einem Basengemisch der Siedegrenzen 360–365°C gewonnen werden. Es bildet aus Toluol lange Nadeln vom Schmp. 212–213°C und vom Sdp. 363,6°C. Das in gelben Nadeln kristallisierende Pikrat schmilzt bei 274–275°C.

6H-Indolo[2,3-b]chinolin (2,3-Benzo-1-aza-carbazol) (XXXII) ist von *Oberkobusch* (61) aus einer bei 440–454°C siedenden Basenfraktion gewonnen worden. Es bildet aus Pyridin Nadeln vom Schmp. 337°C und siedet bei ~450°C.

In der Xylidin-Fraktion fanden *S. Tanaka*, *H. Arakawa* und *K. Yoshimura* (71) nach der Entfernung der Teersäuren und tertiären Basen

alle 6 Xylidin-Isomere, darunter die bisher im Steinkohlenteer noch unbekanntenen Xylidine, das *2,6-Dimethyl-anilin*, Sdp. 217,9°C, Schmp. 11,2°C, und das *3,4-Dimethyl-anilin*, Sdp. 226°C, Schmp. 48,5–49°C.

Sauerstoffhaltige Verbindungen

In einer tiefer als Benzol siedenden Teerfraktion hat *E. Saito* (65) u. a. auch *Acetaldehyd*, Sdp. 20,2°C, Schmp. –123,5°C, nachgewiesen.

Buttersäure und *Pentansäure* (Valeriansäure) wurden von *B. Westbunk* (74) aus dem alkalischen Bodensatz, der bei der Destillation alkalihaltiger, entphenolter Naphthalinfraktion als Rückstand verbleibt, erstmalig dargestellt.

Es wurde nur ein neues Keton im Steinkohlenteer entdeckt, das *Phenyläthylketon*. Dieses konnte *Franck* (21) als Naphthalin-Begleiter über das Oxim nachweisen.

Zahlreiche neue Phenole wurden aus Steinkohlenteer gewonnen. *o*-Äthylphenol gewannen *E. Moehrle* und *H. G. Franck* (57) aus einem *p*-Kresol-Nachlauf durch Acetylieren und partielle hydrolytische Spaltung. Aus der bei 220°C siedenden Xylenolfraktion gewannen *O. Krüber* und *H. Lauenstein* (36) durch Sulfonieren, Auskühlen, Fraktionieren und auswählende Sulfonierung die folgenden Phenole: *2,4,5-Trimethyl-phenol* vom Sdp. 232°C, *3,5-Diäthyl-phenol* vom Sdp. 248°C und *2-Hydroxydiphenyl*. Das letztere wurde aus einer Acenaphthen-Diphenylenoxid-Fraktion dargestellt.

2-Hydroxy-1-isopropyl-benzol (2-Isopropyl-phenol) wurde durch Feindestillation und chromatographische Analyse von *E. Terres* und Mitarbeiter (72) gewonnen.

Eine sehr große Anzahl neuer Phenole gewannen *Dean, White* und *McNeil* (17). Sie bedienten sich zur Trennung der Butylierung der Phenole, die nach der Feindestillation wieder entbutyliert wurden. Es wurden dargestellt:

<i>3-Isopropyl-phenol</i>	Sdp. 228°C
<i>4-Isopropyl-phenol</i>	Sdp. 229°C
<i>2-Methyl-3-äthyl-phenol</i>	Sdp. 227°C
<i>3-Propyl-phenol</i>	Sdp. 230–232°C
<i>4-Propyl-phenol</i>	Sdp. 232–233°C
<i>2-Methyl-4-propyl-phenol</i>	Sdp. ~240°C
<i>2,3,4-Trimethyl-phenol</i>	Sdp. 237°C
<i>3-Methyl-4-äthyl-phenol</i>	Sdp. ~240°C
<i>4-Methyl-3-äthyl-phenol</i>	Sdp. ~240°C

<i>3-Methyl-5-isopropyl-phenol</i>	Sdp. 241°C
<i>4-sek.-Butyl-phenol</i>	Sdp. ~242–244°C
<i>3-Butyl-phenol</i>	Sdp. ~248–250°C
<i>4-Butyl-phenol</i>	Sdp. 248°C
<i>3-Methylindanol-(4)</i>	Sdp. ~250°C
<i>5-Methylindanol-(4)</i>	Sdp. ~250°C
<i>6-Methylindanol-(4)</i>	Sdp. 257°C
<i>7-Methylindanol-(4)</i>	Sdp. 262°C
<i>1-Methylindanol-(5)</i>	Sdp. 258°C
<i>3-Methylindanol-(5)</i>	Sdp. 257°C
<i>4-Methylindanol-(5)</i>	Sdp. 257–258°C
<i>6-Methylindanol-(5)</i>	Sdp. 257°C
<i>7-Methylindanol-(5)</i>	Sdp. 268–270°C
<i>5,7-Dimethylindanol-(4)</i> oder <i>4,6-Dimethylindanol-(5)</i>	Sdp. 154°C/20 mm
<i>4-Methyl-resorcin</i>	Sdp. 267–270°C

Ferner werden in dieser Arbeit noch ein *x,6-Dimethylindanol-(4)*, Sdp. ~163°C/20 mm, und ein *x-Äthylindanol-(x')* oder *x,x-Dimethylindanol-(x'')* vom Sdp. ~160–164°C/20 mm beschrieben.

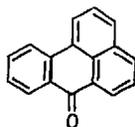
D. J. Atfield und *H. G. Willcook* (6) haben aus dem wäßrigen Extrakt eines Teeröles vom Sdp. 238–287°C folgende Dihydroxy-benzole abgetrennt:

<i>1,2-Dihydroxy-benzol</i> (Brenzcatechin)	Sdp. 245,5°C Schmp. 105°C
<i>1,3-Dihydroxy-benzol</i> (Resorcin)	Sdp. 276,5°C Schmp. 110,7°C
<i>2,3-Dihydroxy-toluol</i> (3-Methyl-brenzcatechin)	Sdp. 241°C Schmp. 68°C
<i>3,4-Dihydroxy-toluol</i> (4-Methyl-brenzcatechin)	Sdp. 251°C Schmp. 65°C
<i>2,6-Dihydroxy-toluol</i> (2-Methyl-resorcin)	Sdp. 264°C Schmp. 120–122°C

S. Friedman, *M. L. Kaufman*, *B. D. Blaustein*, *I. Wender* und *R. E. Dean* (22) haben gezeigt, daß Indenole (XXXIII) im Steinkohlenteer vorhanden sind.



(XXXIII)



(XXXIV)

Anthrachinon wurde erstmals von *A. Ya. Aarna, E. T. Lippmaa* und *V. T. Paluoya* (1) aus Steinkohlenteer isoliert.

Bei der Analyse einer Steinkohlenteerpechfraktion fanden *A. Kautona, T. Edstrom* und *T. J. Walsh* (31) 7H-Benz[de]anthracenon-(7) (Benzanthron) (XXXIV) vom Schmp. 170°C.

m-Oxybenzoesäure hat sich durch fraktionierte Extraktion, Chromatographie und Elektrophorese aus Steinkohlenteerpech darstellen lassen (68).

2,2'-Dihydroxy-diphenyl läßt sich nach *Kruber* und *Rappen* (46) aus einer um 300°C siedenden Fraktion mit Kaliumhydroxid herausziehen. Das durch Säuren abgeschiedene Produkt wurde redestilliert. Die ersten Fraktionen ergeben Benzoesäure, während die mittlere Fraktion das *2,2'-Dihydroxy-diphenyl* enthält, das nach dem Umlösen aus Toluol bei 109°C schmilzt und einen Sdp.₇₇₀ 322°C zeigt.

Einige neue Derivate des schon lange bekannten Diphenylenoxids wurden isoliert. Nach *Raeithel* (64) läßt sich *Dibenzo[b,d]furanol-(2)* (3-Hydroxy-diphenylenoxid) aus einer um 333°C siedenden Fraktion gewinnen. Es wurde über den Methyläther gereinigt und kristallisiert aus Toluol in farblosen Nadeln vom Schmp. 134–135°C. Der Siedepunkt liegt bei 355°C.

4,6-Dimethyldibenzo[b,d]furan (1,8-Dimethyl-diphenylenoxid) gewannen *Kruber* und *Raeithel* (43) aus Anthracenöl durch adiabatische Destillation. Die zwischen 311–314°C siedenden Fraktionen enthielten Methylfluorenc, welche durch eine Schmelze mit Natrium entfernt wurden. Aus dem Unangegriffenen läßt sich das 1,8-Dimethyl-diphenylenoxid durch Ausfrieren und Kristallisation aus Alkohol vom Schmp. 87°C und vom Sdp.₇₅₇ 313°C rein gewinnen.

Dieselben Autoren beschrieben auch ein *Dimethyl-diphenylenoxid* vom Schmp. 45–46°C und ein Dimethyl-diphenylenoxid vom Schmp. 58 bis 59°C, beide von unbekannter Konstitution.

Benzo[b]naphtho[2,1-d]furan (1,2-Benzo-diphenylenoxid) gewannen *Kruber* und *Oberkobusch* (38) aus neutralen Pyren-Mutterlaugen der Siedegrenzen 382–400°C. Diese Fraktion wird mit Kaliumhydroxid verschmolzen, wobei 11 H-Benzo[a]fluoren und 11 H-Benzo[b]fluoren entfernt werden. Der unangegriffene Teil wird nochmals im Vakuum adiabatisch destilliert. Aus dem Destillat kristallisiert das 1,2-Benzo-diphenylenoxid, das nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 103 bis 104°C schmilzt und bei 387,7°C siedet.

o-(2-Naphthyl)-phenol (*o*-(β-Naphthyl)-phenol) wurde von *Oberkobusch* (62) aus einer Pyren-Fraktion durch Kalischmelze gewonnen. Da diese Fraktion Benzo-diphenylenoxid enthält, müssen aus dem durch Säure gefällten Produkt der Kalischmelze die Diphenylenoxide wieder

hergestellt werden, damit sich das Phenol abtrennen läßt. Es schmilzt bei 97°C und siedet bei 383,7°C. Auf die gleiche Weise läßt sich das höherschmelzende *Phenanthrol-(4)* gewinnen. Es kristallisiert aus Benzin-Toluol in farblosen Blättchen vom Schmp. 115–116°C und siedet bei 384°C.

Ein *x-Methylbenzo[b]naphtho[2,3-d]furan* unbestimmter Konstitution, Schmp. 160–162°C, wurde aus einer bei 229–245°C/10 mm siedenden Fraktion durch chromatographische Reinigung von *Harris*, *White* und *McNeil* (26) dargestellt.

Schwefelhaltige Verbindungen

Tetrahydro-thiophen ist ein Begleitstoff des technischen Pyridins und erschwert dessen katalytische Hydrierung. Es kann nach *Coulson* und *Ditcham* (15) aus dem wäßrigen Pyridinsulfat durch längere Dampfdestillation entfernt werden. Es wurde als Quecksilberchlorid-Doppelsalz isoliert.

2-Methyl-tetrahydro-thiophen, Sdp. 134°C, wurde bei der Midland Tar Distillers Ltd. (56) aufgefunden.

Zwei Derivate des Thionaphthens wurden isoliert. Es sind dies das *Benzo[b]thiophenol-(4)* (4-Hydroxy-thionaphthen) und das *Benzo[b]thiophenol-(6)* (6-Hydroxy-thionaphthen). Nach *G. W. Perold* und *P. F. A. van Lingen* (63) läßt sich aus Waschöl durch Alkali ein saurer Anteil gewinnen, der im Vakuum bei 90–130°C/0,1 mm destilliert und dann der Trennung mittels Verteilungschromatographie unterworfen wird. Die beiden Hydroxy-thionaphthene ließen sich über die Lithium-Verbindung, Überführung in Carbonsäuren und Decarboxylierung rein gewinnen. *Benzo[b]thiophenol-(4)* schmilzt bei 79,5–80°C und *Benzo[b]thiophenol-(6)* bei 102,5°C.

Kruber und *Raeihel* (44) stellten *Naphtho[2,1-b]thiophen* (4,5-Benzo-thionaphthen) aus technischem Phenanthren dar. Technisches Phenanthren wird durch Toluol ausgezogen und das daraus erhaltene Kristallisat in Gegenwart von Essigsäureanhydrid mit Schwefelsäure sulfoniert. Aus den Sulfonsäuren wird das 4,5-Benzo-thionaphthen durch Spaltung bei 100–115°C erhalten. Es kristallisiert aus Äthanol in farblosen Blättchen vom Schmp. 116°C. Der Siedepunkt liegt bei ungefähr 330°C. Es bildet ein rotes bei 148°C schmelzendes Pikrat. In ähnlicher Weise konnte das *Naphtho[1,2-b]thiophen* (6,7-Benzo-thionaphthen) von denselben Autoren (44) aus dem leichter löslichen Teil des technischen Phenanthrens hergestellt werden. Es schmilzt bei 27–28°C und siedet bei ungefähr 330°C.

Aus einer bei 335°C siedenden Fraktion kann nach *Kruber* und *Rappen* (47) das *Naphtho*[2,3-*b*]thiophen (5,6-Benzo-thionaphthen) gewonnen werden.

4,6-Dimethyldibenzo[*b,d*]thiophen (1,8-Dimethyl-diphenylsulfid) stellten *Kruber* und *Raeithel* (45) aus einem Anthracen-Nachlauf der Siedegrenzen 356–363°C dar. Nach Abtrennung der festen Bestandteile wurden durch Sulfonierung in Gegenwart von Essigsäureanhydrid zuerst die Begleitstoffe entzogen und dann das unangegriffene Öl chromatographiert. Das 1,8-Dimethyl-diphenylsulfid bildet aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 154–155°C. Es bildet ein in goldgelben Blättchen kristallisierendes Pikrat vom Schmp. 130–131°C.

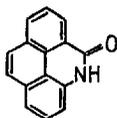
Aus einer bei 425°C siedenden Fraktion des Steinkohlenteeres konnten *Kruber* und *Grigoleit* (35) *Benzo*[*b*]naphtho[2,1-*d*]thiophen (1,2-Benzodiphenylsulfid) erhalten. Es kristallisiert aus Eisessig in stumpfen arbloßen Nadeln vom Schmp. 185°C.

Stickstoff- und sauerstoffhaltige Verbindungen

Nach *Harris*, *White* und *McNeil* (27) läßt sich aus einer Fraktion, die das 2,3-Dimethyl-anthracen enthält, durch Chromatographie *Propionamid* vom Schmp. 81,3°C darstellen.

Benzoessäure-anilid (Benzanilid) wurden von *S. Kikkawa* (32) neben Carbazol, Anthracen und Acridin im Pech gefunden. Es siedet bei 117 bis 119°C/10 mm.

Aus Pech läßt sich durch fraktionierte Extraktion, Chromatographie und Elektrophorese *Pyridincarbonsäure*-(2) (Picolinsäure) gewinnen (68).



(XXXV)

Aus einem Gemisch hochschmelzender und hochsiedender Basen konnten *Kruber* und *Rappen* (46) das sowohl in Basen als auch in Säuren lösliche 2-Hydroxy-7-methyl-chinolin (7-Methyl-carbostyryl) darstellen. Es schmilzt bei 193°C und siedet bei 380°C/755 mm. Das 4*H*-Thebenidinon-(5) (5-Oxy-4,5-dihydro-4-aza-pyren) (XXXV) kann nach *Kruber* und *Oberkobusch* (39) aus einer bei 374–480°C übergelenden Pechfraktion durch Kalischmelze erhalten werden. Die Kalium-Verbindun-

gen wurden zersetzt, in Xylol aufgenommen und der Rückstand destilliert. Durch Kristallisation aus hochsiedenden Pyridin-Basen erhält man die Verbindung (XXXV) in farblosen Nadeln vom Schmp. 342°C. Sie tritt also einsonst vom Picen nürschwer zu entfernende Begleitsubstanz auf.

Literatur

1. *Aarna, A. Ya., E. T. Lippmaa u. V. T. Paluoya*: Trudy Tallin. Politekh. Inst. Ser. A No. 165, 148 (1959); C.A. 55, 26411h (1961).
2. *Anderson, J. R., u. C. J. Engelder*: Ind. Engng. Chem. 37, 541 (1945).
3. *Arnall, P.*: J. chem. Soc. [London] 1954, 4040.
4. — J. chem. Soc. [London] 1958, 1702.
5. — Chem. and Ind. 78, 1145 (1959).
6. *Attfield, D. J., u. H. G. Willcook*: Privatmitteilung der Midland Tar Distillers Ltd. (1959); vgl. 17.
7. *Beekmann, P.*: unveröffentlicht, 1954.
8. — u. *R. Oberkobusch*: unveröffentlicht, 1954.
9. *Boyer, A. F., u. P. Payen*, Chim. analytique 44, 107 (1962).
10. *Buchmann, G.*: Chem. Techn. 14, 741 (1962).
11. *Butler, J.*: Chem. and Ind. [London] 1956, 241.
12. *Buu-Hoi, N. P.*: Nature [London] 182, 1158 (1958).
13. *Clar, E.*: Chem. Ber. 62, 1574 (1929).
14. *Cook, J. W., u. N. Percy*: J. Soc. chem. Ind. 64, 27 (1945).
15. *Coulson, E. A., u. J. B. Ditcham*: J. appl. Chem. [London] 2, 236 (1952).
16. — *J. L. Hales, E. C. Holt u. J. B. Ditcham*: J. appl. Chem. 2, 71 (1952).
17. *Dean, R. E., E. N. White u. D. McNeil*: J. appl. Chem. 9, 629 (1959).
18. *Densham, A. B., D. J. Langston u. A. J. Simpson*: J. chem. Soc. [London] 1952, 5044.
19. *Fieser, L. F., u. F. C. Chang*: J. Amer. chem. Soc. 64, 2048 (1942).
20. *Flight, W., A. Mayer, Michaelis für P. Rasenack*: Chem. Ber. 6, 1401 (1873); *Weiss, J. M., u. C. R. Downs*: Ind. Engng. Chem. 15, 1022 (1923).
21. *Franck, H. G.*: Angew. Chem. 63, 260 (1951).
22. *Friedman, S., M. L. Kaufman, B. D. Blaustein, I. Wender u. R. E. Dean*: ACS 143rd Meeting, Jan. 1963, Div. Fuel chem. Preprints 7 (1), 198.
23. *Glick, C. F., A. J. Miskalis u. Th. Kessler*: Analytic. Chem. 32, 1692 (1960).
24. *G. Grigoleit*: unveröffentlicht, 1954.
25. *Harris, A. S.*: Nature [London] 170, 461 (1952).
26. — *E. N. White u. D. McNeil*: J. appl. Chem. 3, 443 (1953).
27. — — — J. appl. Chem. 6, 293 (1956).
28. *Jifuku, S., K. Shirai, H. Suzumura u. M. Uemura*: Coal Tar [Japan] 8, 214 (1956).
29. *Jones, J. I.*: J. Soc. chem. Ind. 69, 99 (1950).
30. *Jorden, T. J. W., u. G. W. Perold*: Chem. Ber. 86, 991 (1953).
31. *Katona, A., T. Edstrom u. T. J. Walsh*: ACS 126th Meeting, Abstracts of Papers 1954, 4 K.
32. *Kikkawa, S.*: Technol. Repts. Osaka Univ. 2, 267 (1952).
33. *Kloubeck, J., u. V. Ettel*: Collect. czechoslov. chem. Commun. 58, 397 (1963).
34. *Kruber, O.*: Chem. Ber. 82, 199 (1949).
35. — u. *G. Grigoleit*: Chem. Ber. 87, 1895 (1954).

36. — u. *H. Lauenstein*: Chem. Ber. *81*, 221 (1948).
37. — u. *R. Oberkobusch*: Chem. Ber. *84*, 826 (1951).
38. — — Chem. Ber. *84*, 831 (1951).
39. — — Chem. Ber. *85*, 433 (1952).
40. — — Chem. Ber. *86*, 309 (1953).
41. — — u. *L. Rappen*: Chem. Ber. *86*, 534 (1953).
42. — u. *A. Raethel*: Brennstoff-Chem. *32*, 243 (1951).
43. — — Chem. Ber. *85*, 327 (1952).
44. — — Chem. Ber. *86*, 366 (1953).
45. — — Chem. Ber. *87*, 1469 (1954).
46. — u. *L. Rappen*: Chem. Ber. *81*, 483 (1948).
47. — — FIAT Rcvuc of German Science (1939—1946) Band 36, Präparative organische Chemie, Teil I, S. 291.
48. *Lang, K. F.*: Angew. Chem. *63*, 345 (1951).
49. — u. *H. Buffleb*: Chem. Ber. *95*, 1049 (1962).
50. — — u. *J. Kalow*: Chem. Ber. *95*, 1052 (1962).
51. — — — Chem. Ber. *97*, 494 (1964).
52. — — u. *E. Schweym*: unveröffentlicht, 1958.
53. — — — Brennstoff-Chem. *40*, 369 (1959).
54. *Langstein, E.*: Monatsh. f. Chem. *31*, 867 (1910).
55. *Iothrop, W. C.*, u. *P. A. Goodwin*: J. Amer. chem. Soc. *65*, 363 (1943).
56. Midland Tar Distillers Ltd., Privatmitteilung.
57. *Moehyle, E.*, u. *H. G. Franck*: Brennstoff-Chem. *30*, 392 (1949).
58. *Nisbet, H. B.*, u. *A. M. Pryde*: Nature [London] *167*, 862 (1951).
59. — — Nature [London] *168*, 832 (1951).
60. — — J. Inst. Fuel *27*, 58 (1954).
61. *Oberkobusch, R.*: Chem. Ber. *86*, 975 (1953).
62. — unveröffentlicht, 1954.
63. *Perold, G. W.*, u. *P. F. A. van Lingem*: Chem. Ber. *92*, 293 (1959).
64. *Raethel, A.*: unveröffentlicht, 1954.
65. *Saito, E.*: Rev. Inst. franç. Pétrole *2*, 227 (1947).
66. *Sakape, T.*, u. *R. Sassa*: Bull. chem. Soc. Japan *25*, 353 (1952).
67. *Schoental, R.*: Nature [London] *180*, 606 (1957).
68. Société d'Électro-Chimie, d'Électro-Métallurgie et des Aciéries Électriques d'Ugine, Brit. P. 803 366 (1955).
69. *Suzumura, H.*: Bull. chem. Soc. Japan *34*, 1097 (1961).
70. — Bull. chem. Soc. Japan *34*, 1846 (1961).
71. *Tanaka, S.*, *II. Arakawa* u. *K. Yoshimura*: Bunseki Kagaku *5*, 145 (1956); C. A. *51*, 10031 c (1957).
72. *Terres, E.*, *F. Gebert, H. Hülsemann, H. Petereit, H. Toepsch* u. *W. Ruppert*: Brennstoff-Chemie *36*, 275 (1955).
73. *Vesely V.*, u. *F. Štursa*: Coll. Trav. chim. Tchécoslovaquie *5*, 343 (1933) (C. 1933, II. 3849).
74. *Westbunk, B.*: Brennstoff-Chem. *38*, 215 (1957).
75. *Westrop, J. W.*: Naturwissenschaften *49*, 280 (1962).
76. *Wieland, II.*, u. *W. Müller*: Liebigs Ann. *564*, 199 (1949).
77. *Winterstein, A.*, *K. Schön* u. *H. Vetter*: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. *230*, 158 (1934); *H. Berthold*: Chemiker-Zeitung *75*, 646 (1951).
78. *Yasui, II.*: Bull. chem. Soc. Japan *33*, 1493 (1960).
79. *Zander, M.*, u. *W. H. Franke*: Chem. Ber. *98*, 4033 (1965).
80. — *H. D. Sauerland* u. *Th. Preisung*: Erdöl u. Kohle *19*, 502 (1966).
81. — u. *K. Bullik*: unveröffentlicht, 1966.

(Eingegangen am 2. März 1966)

Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten

Prof. Dr. H. Arnold

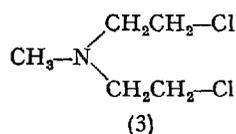
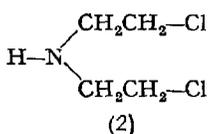
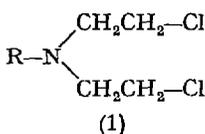
Asta-Werke AG., Chemische Fabrik, Brackwede

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	196
2. Die Reaktivität von 2-chloräthyl-substituierten Aminen	197
3. Synthesen von basischen N-Substitutionsprodukten des N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amins	204
a) N-Lost-Derivate von Aminosäuren und Peptiden	204
b) N-Lost-Derivate von Heterocyclen	214
c) N-Lost-Derivate von Kohlenhydraten	216
4. N-Lost-Derivate mit latenter biologischer Wirkung	218
a) N-Lost-amide	218
b) N-Phosphorylierungsprodukte des Bis-(2-chloräthyl)-amins und anderer sekundärer Chloralkylamine	223
5. Isotopenmarkierte N-Lost-Derivate	227
Literatur	229

1. Einleitung

Die zweifache N-Chloräthylierung von primären Aminen führt besonders in der niederen aliphatischen Reihe zu außerordentlich reaktionsfähigen Verbindungen. Sie besitzen alkylierende Eigenschaften und haben daher als bifunktionelle Komponenten für Cyclisierungsreaktionen präparative Anwendung gefunden (22).



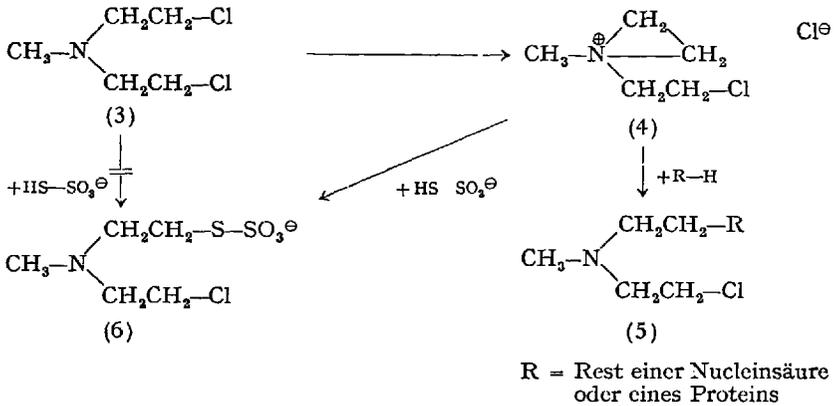
Infolge ihrer Giftigkeit sind diese als N-Substitutionsprodukte von N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amin (2) aufzufassenden Verbindungen (Allgemeinformel 1) unter dem Sammelbegriff „Stickstoff-Lost“ zeitweise als chemische Kampfstoffe in Betracht gezogen und dementsprechend bearbeitet worden. Bei Untersuchungen ihrer biologischen Effekte wurde festgestellt, daß sie u. a. auf Lymphgewebe und Knochenmark eine spezifische Wirkung im Sinne einer *Zellwachstumshemmung* ausüben. Es war

daher naheliegend, diese Verbindungen bei bestimmten menschlichen Tumoren, z. B. bei Lymphomen therapeutisch anzuwenden (28). Als eines der wirksamsten Mittel erwies sich das Hydrochlorid der N-Methyl-Verbindung (3), das in der Literatur häufig unter den Kurzbezeichnungen „N-Lost“, „N-Methyl-Lost“ oder „NH2“ aufgeführt wird. Diese Substanz ist jedoch für eine allgemeinere Anwendung in der Chemotherapie maligner Tumoren nicht geeignet, weil sie im Bereiche curativ wirkender Dosierungen unerwünschte toxische Nebenwirkungen verursacht. Man hat daher versucht, durch sehr verschiedenartige Variationen des Restes R (Formel 1) zu N-Lost-Derivaten mit größerer therapeutischer Breite zu gelangen. Diese Bemühungen haben bisher nur zu Teilerfolgen geführt, während das eigentliche Ziel, nämlich die Verifizierung von selektiv cancerotoxisch wirksamen N-Lost-Präparaten, noch nicht erreicht werden konnte. Die besondere Schwierigkeit besteht darin, daß die Krebszelle infolge ihrer weitgehenden biochemischen Übereinstimmung mit der normalen Zelle keine besonderen, ihre selektive Schädigung ermöglichende Angriffspunkte bietet. Dieser Sachverhalt erklärt nicht nur die relativ große Zahl der bisher beschriebenen N-Lost-Derivate, sondern auch die Tatsache, daß sich die Entwicklungen auf diesem Sektor der Arzneimittelforschung noch in vollem Fluß befinden.

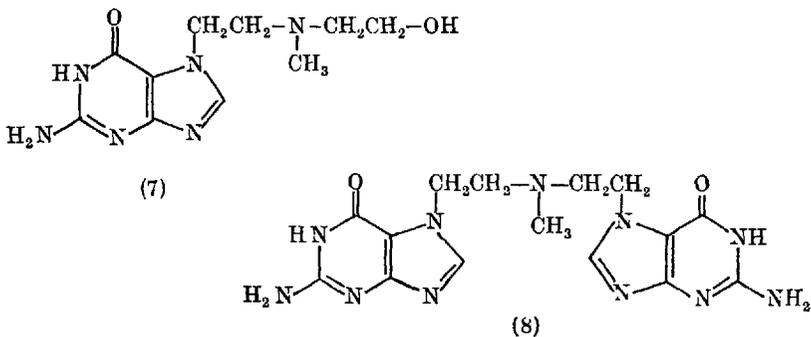
Da eine vollständige Zusammenstellung von etwa 2500 Verbindungen aus dem Jahre 1963 existiert (13), ist es möglich, sich bei einer Übersicht über die Chemie der N-Lost-Verbindungen auf eine Wiedergabe der wesentlichen Entwicklungslinien dieses Gebietes zu beschränken. Es sollen hierbei vor allem die synthetischen Arbeiten und die ihnen zugrunde liegenden Konzeptionen über chemische Struktur und Reaktivität eine besondere Berücksichtigung finden.

2. Die Reaktivität von 2-chloräthyl-substituierten Aminen

Eine charakteristische Eigenschaft der Lostamine ist die große Reaktivität der in β -Stellung zum Stickstoff stehenden Chloratome. Sie ist unmittelbar bedingt durch die Basizität der zentralen Aminogruppe und kann daher durch Änderung der hier bestehenden Ladungs- und Bindungsverhältnisse verstärkt oder abgeschwächt werden. Ein besonders ausgeprägtes Reaktionsvermögen liegt bei den tertiären Lostaminen entsprechend Formel (3) vor. Dies hängt mit ihrer erhöhten Protonenaffinität zusammen, die eine intramolekulare Cyclisierung zum Äthylenimmoniumsalz (4) begünstigt. Diese cyclische Form reagiert sehr rasch mit Nucleinsäuren, Proteinen und anderen, aktive Wasserstoffatome enthaltende Zellsubstanzen im Sinne der Formel (5):



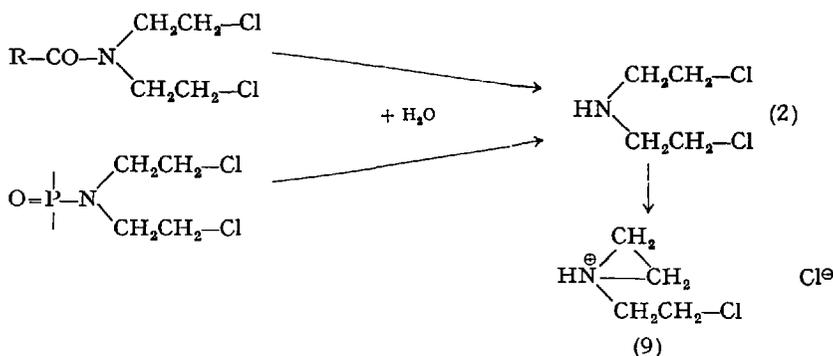
Auch die S-Alkylierung von Thiosulfat gemäß Formel (6) erfolgt nach Untersuchungen von *Golumbic* et al. (29) nur aus der Äthylen-immonium-Form (4) heraus. Es besteht somit die Möglichkeit, das Vorliegen der cyclischen Form (4) in Lösung von Salzen von N-Methyl-Lost (3) quantitativ zu erfassen. Als Angriffspunkt für die N-Lost-Alkylierung von Nucleinsäuren kommt u. a. die 7-Stellung der Guaninkomponente in Frage. *Brookes* und *Lawley* (17) erhielten bei in vitro-Umsetzungen von Guanin und N-Methyl-Lost die Mono- und Diguanyl-Verbindungen (7) und (8):



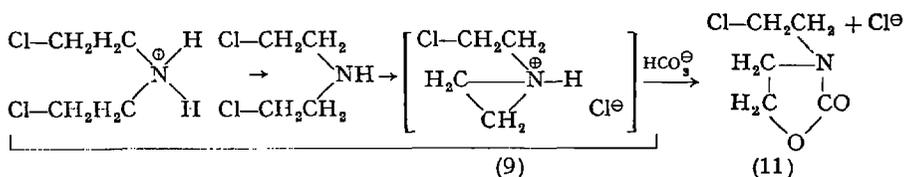
Das Produkt (8), das durch zweiseitige Reaktion aus der Verbindung (3) gebildet worden ist, demonstriert den sog. „cross-linking-effect“. Man versteht hierunter ganz allgemein die Quervernetzung von Nucleinsäuresträngen als Folge einer bifunktionellen in vivo-Alkylierung durch die Lostgruppe.

Bei den N-Acyl-Derivaten des Bis-(2-chloräthyl)-amins bestehen infolge fehlender Basizität am Loststickstoff keine Möglichkeiten zur Ausbildung der reaktiven Aziridinform. In den Fällen, wo solche N-Lost-

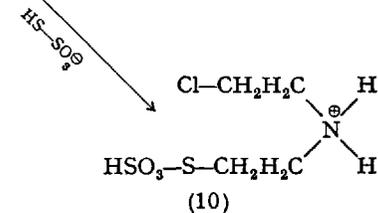
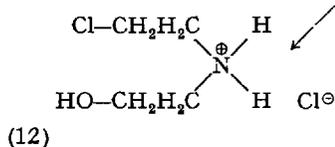
Abkömmlinge trotzdem zytostatische Effekte zeigen, muß es vor dem Wirkungseintritt zu einer Freisetzung von NH-Lost kommen, so daß eine Cyclisierung zum reaktionsfähigeren N-(2-Chloräthyl)-aziridin (9) eintreten kann:



Diesen auf eine Freisetzung des basischen Grundmoleküls (2) hinauslaufenden Spaltvorgängen kommt eine zentrale Bedeutung zu, wie es im Abschn. 4 bei den N-Lost-Derivaten mit latenter biologischer Wirkung näher ausgeführt wird. In diesem Zusammenhang wurden eingehende Untersuchungen über die Reaktivität von Bis-(2-chloräthyl)-amin in gepufferten und nicht gepufferten wäßrigen Lösungen angestellt (15, 2). Als Kriterien für die im wäßrigen Milieu sich vollziehenden Veränderungen wurden Geschwindigkeit und Ausmaß der Ionisation von Chlor aus kovalenter Bindung in Abhängigkeit vom angewandten Puffer bzw. in Gegenwart nucleophiler Reagentien, wie z. B. Thiosulfat oder Bicarbonat herangezogen. Es bieten sich im Sinne des folgenden Schemas für die Reaktionen von NH-Lost in vivo zwei Möglichkeiten an:

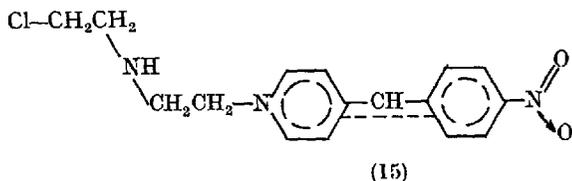
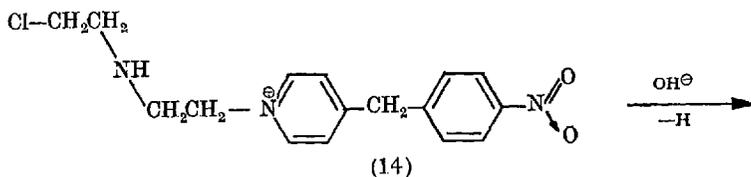
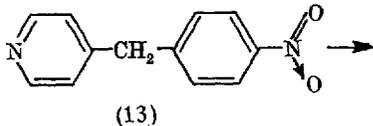
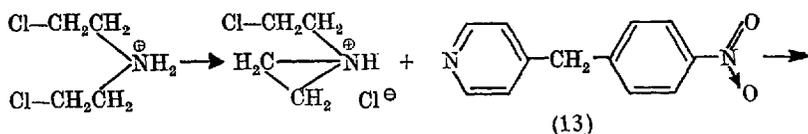


bei pH = 7,2–7,5 (Phosphat-Puffer oder NaOH)



Bei Einstellung einer wäßrigen Lösung von NH-Lost-Hydrochlorid mit Phosphat oder mit NaOH auf pH 7,2–7,5 bildet sich das N-(2-Chloräthyl)-aziridin [N-(2-Chloräthyl)-äthylenimin] (9). Dieser Vorgang ist erkennbar an der Freisetzung von Chlorionen und der zunehmenden Toxizität der Lösung beim Stehen. Enthält dieser Ansatz zusätzlich Thiosulfat, so reagiert dieses nucleophil mit dem Aziridin (9) zum Produkt (10), wobei es zum Abfall der Toxizität kommt. Wird dem Ansatz Bicarbonat zugesetzt, so bleibt die Chlorionenfreisetzung bei Erreichung von 1 Moläquivalent Cl^\ominus stehen und die Toxizität fällt steil ab. Dieses extreme Verhalten beruht auf der Umsetzung des Aziridins (9) mit Bicarbonat zum 3-(2'-Chloräthyl)-oxazolidon-(2) (2) (Formel 11). Bei längerem Stehen der ungepufferten Lösung geht die Toxizität langsam zurück, und zwar in dem Maße wie das Aziridin (9) hydrolytisch zum N,N-(2-Chloräthyl)-(2-hydroxyäthyl)-amin (12) aufgespalten wird.

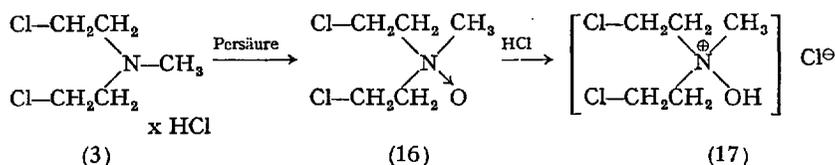
NH-Lost (2) reagiert weiterhin über die Aziridinform (9) mit γ -(p-Nitrobenzyl)-pyridin (13) (NBP) unter Bildung der quartären Pyridiniumverbindung (14), die bei der Alkalisierung durch Protonenverlust in die stark blauviolett gefärbte Hybridform (15) übergeht, die sich zur colorimetrischen Bestimmung des Alkylans benutzen läßt (25).



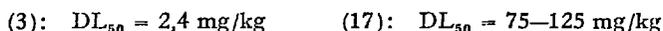
Unter Einbeziehung der NBP-Reaktion und der Oxazolidon-Reaktion (2) hat *H. M. Rauen* (48) die Bildungsgeschwindigkeiten von N-(2-Chloräthyl)-aziridin aus NH-Lost und seinem Dibrom-Analogen unter physiologischen Bedingungen untersucht.

Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten

Das bei der Umsetzung von N-Methyl-Lost (3) mit Persäuren resultierende N-Oxyd-Derivat (16) bildet mit HCl das Salz (17):

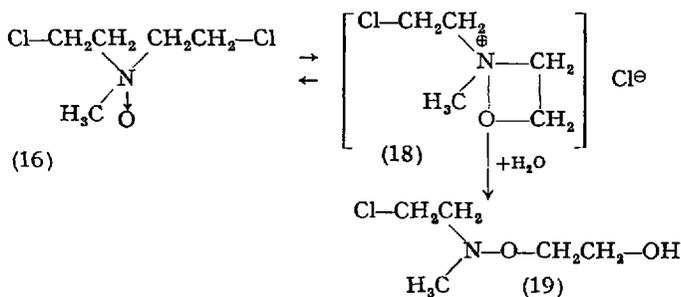


Die hydrolytische Abspaltung der kovalent gebundenen Chloratome verläuft aus dem N-Oxyd wesentlich langsamer als bei dem tertiären Ausgangsamin (3). In Übereinstimmung hiermit ist das N-Oxyd weniger toxisch, wie aus der Gegenüberstellung beider Präparate hervorgeht:



Weiterhin konnte gezeigt werden (32), daß in (17) bei herabgesetzter Toxizität die zytostatische Wirkung des tertiären Lostamins (3) erhalten geblieben ist.

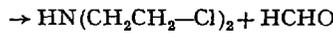
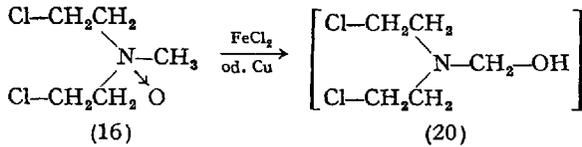
Dieses interessante Ergebnis hat zu Untersuchungen des Verhaltens von N-Oxyd-Lost-Hydrochlorid in wäßriger Lösung geführt (55). Nach den Untersuchungen von japanischen Autoren (7) soll das N-Oxyd zur Ausbildung eines cyclischen Oxazoniumsalzes der Struktur (18) befähigt sein, das als das eigentliche alkylierende Agens anzusehen ist:



Seine hydrolytische Umwandlung zum Hydroxyl-amin-Derivat (19) scheint für diesen Aktivierungsmechanismus zu sprechen. Für die Bildung des Hydroxyl-Derivates ist auch ein anderer, ohne Zwischenschaltung des Oxazoniumsalzes (18) möglicher Weg experimentell nachgewiesen worden (7a).

Das N-Methyl-Lost-oxyd (16) zerfällt in wäßriger Lösung bei Zugabe von Spuren eines Schwermetalls oder eines Salzes, z.B. von FeCl_2 unter Bildung von Formaldehyd und NH-Lost (7):

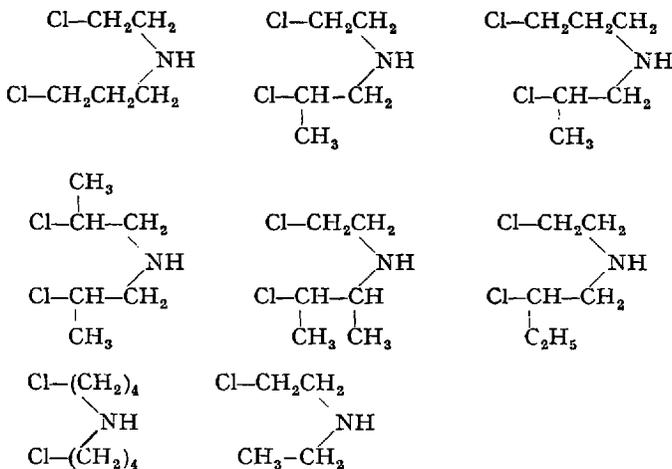
H. Arnold



Sehr wahrscheinlich bildet sich hierbei das N-Hydroxymethyl-N,N-bis-(2-chloräthyl)-amin (20) als instabile Zwischenstufe.

Variationen in der Lostgruppe

Die Frage, ob die Bis-(2-chloräthyl)-amingruppe die Struktur mit der optimalen biologischen Wirkung darstellt, ist durch die Synthese und Prüfung von verschiedenen Molekülvarianten eingehend untersucht worden. Neben komplizierter aufgebauten Chloralkylaminen (27) sind einige einfachere Abwandlungen dargestellt worden (5), in denen die Abstände zwischen den Chloratomen und dem zentralen Stickstoffatom verändert sind oder Verzweigungen an der Äthylenkette vorliegen, wie aus den folgenden Formeln zu ersehen ist:

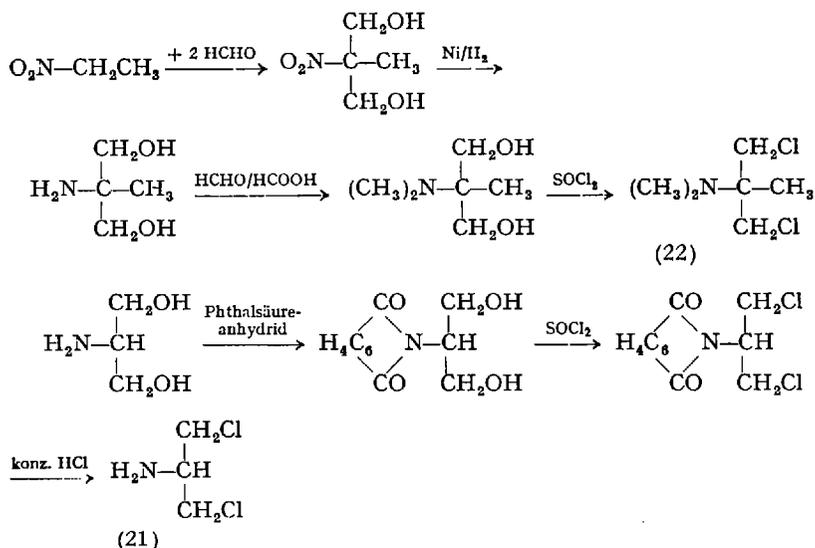


Es wurden die Geschwindigkeiten der Chlorionisation und die chemotherapeutische Aktivität dieser sekundären Lostamine miteinander und mit NH-Lost verglichen. Dabei ergab sich, daß in dieser Reihe Toxizität und Chlorionisationsgeschwindigkeit eng zusammenhängen. In Übereinstimmung mit NH-Lost besitzen auch diese abgewandelten sekundären Amine durchweg eine geringe therapeutische Breite. In dieser Hinsicht stimmen sie mit der Grundverbindung, dem N-Methyl-Lost (3), überein,

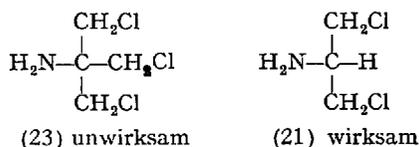
das zwar 10- bis 100fach zytostatisch wirksamer ist als die sekundären Lostamine, aber andererseits eine im gleichen Maße erhöhte Toxizität besitzt.

Ersatz des Chlors in der Lostgruppierung durch andere Halogene wie Brom oder Jod bedeutet in chemotherapeutischer Hinsicht keine Verbesserung, da der aus den Zahlen für die curative und die toxische Wirkung sich ergebende Index stets kleiner ist als bei den entsprechenden Chlor-Derivaten.

Mit ähnlichen Fragestellungen bezüglich chemischer Struktur von N-Lostaminen und pharmakologischer Wirkung hat sich auch *R. Preussmann* (45, 46) beschäftigt. Er synthetisierte das 2-Amino-1,3-dichlorpropan (21) und sein N-Dimethyl-Derivat (22) auf den folgenden Wegen:

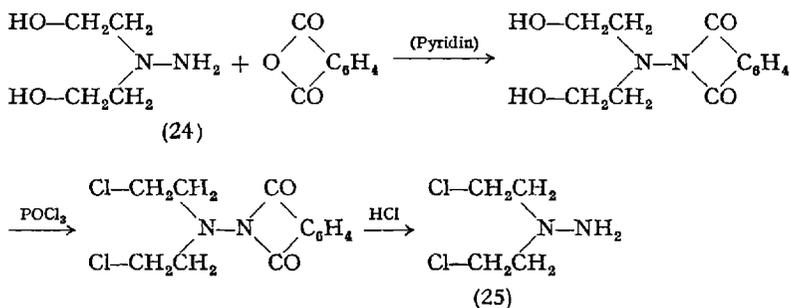


Verbindung (21) bietet als Lostbase mit primärer Aminogruppe mehrere Substitutionsmöglichkeiten am Stickstoffatom. Es konnte daher an diesem Modell noch weitgehender als beim sekundären NH-Analogon (2) der Einfluß der N-Substitution auf die Reaktivität der Chloratome und die biologische Aktivität untersucht werden. Ein besonders interessantes Ergebnis resultierte aus Vergleichen der Trichlor- und der Dichlor-Verbindungen (23) und (21):



Auch bei diesen Verbindungen ließ sich in wäßriger Lösung die für N-Lostamine charakteristische Chlorionenhydrolyse in Abhängigkeit von der Basizität der Aminogruppe nachweisen. Am Yoshida-Sarkom der Ratte zeigten einige dieser Verbindungen deutliche Wachstumshemmungen.

Die Darstellung eines weiteren Abkömmlings der Lostamine, in denen R in Formel (1) eine Aminogruppe darstellt, wie z.B. die Verbindung (25), ist unabhängig voneinander von R. *Preussmann* (47) und von *Ishidate* (33) beschrieben worden:



Diese Forscher stellten aus dem N,N-Bis(2-hydroxy)-hydrazin (24) unter Schutz der zweiten Aminogruppe das N,N-Bis-(2-chloräthyl)-hydrazin (25) dar. Dieses N-Amino-Derivat wurde sowohl durch Kondensation mit Carbonylverbindungen als auch durch N-Acylierung in eine Reihe neuer N-Lost-Derivate übergeführt, die in tierexperimentellen Untersuchungen jedoch keine verbesserten zytostatischen Effekte zeigten.

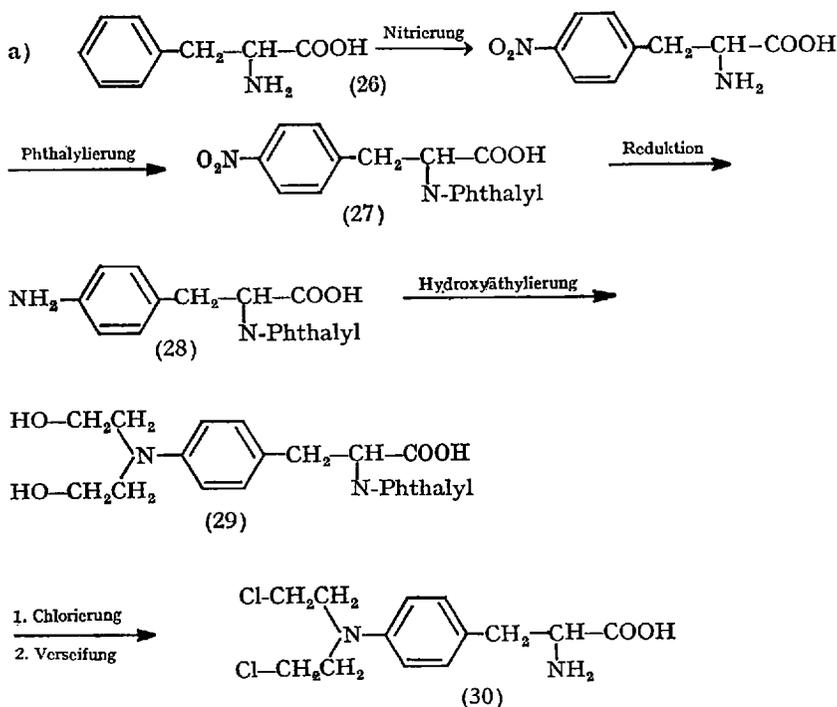
3. Synthesen von basischen N-Substitutionsprodukten des N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amins

a) N-Lost-Derivate von Aminosäuren und Peptiden

Aminosäuren und Peptide erscheinen als physiologische Bausteine der Proteine als besonders günstige Trägermoleküle, um die zytostatische N-Lostgruppe in entsprechender chemischer Bindung an die Bereiche der Zellbildung heranzuführen. Sie besitzen vor allem auch die für den Transport durch Zellmembranen erforderlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften. Auf Grund solcher oder ähnlicher Vorstellungen haben sich vor allem angelsächsische und russische Arbeitskreise sehr eingehend mit entsprechenden Synthesen beschäftigt. Es wurden hierbei

die aus der Peptidchemie bekannten präparativen Methoden sinnvoll zur Anwendung gebracht. Bei diesen Synthesen konnten auch N-Lost-Derivate von optisch isomeren Aminosäuren, vor allem der natürlich vorkommenden L-Serie, zugänglich gemacht werden. Solchen optisch aktiven Lost-Varianten kommt naturgemäß besondere Bedeutung zu, weil sie auch in stereochemischer Hinsicht den natürlichen Proteinbausteinen mehr entsprechen. Sehr nützlich erwies sich bei diesen Synthesen die Anwendung moderner Verfahren zum reversiblen Schutz von funktionellen Gruppen, besonders im Hinblick auf den Einbau der reaktiven Bis-(2-chloräthyl)-amin-Gruppe. Von Interesse sind auch die Wege, die zur Einführung der Bis-(2-chloräthyl)-amin-Gruppe in die verschiedenen Grundmoleküle besprochen worden sind. Die Aktualität dieser Entwicklungsarbeiten zeigt sich in der zeitlichen Parallelität, in der sie von verschiedenen Wissenschaftlern unabhängig voneinander durchgeführt worden sind. Aus Gründen der besseren Übersicht werden die nachstehenden Formulierungen der Synthesewege nicht nach historischen, sondern nach stofflichen Gesichtspunkten vorgenommen.

Synthese von p-N,N-Bis-(chloräthyl)-amino-phenylalanin :



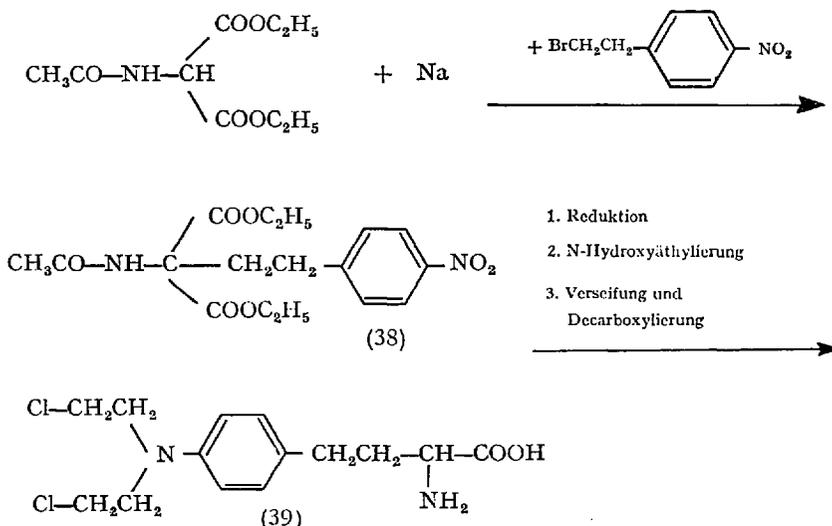
Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten

anschließend mit SOCl_2 chloriert. Bei der Abspaltung der Phthalyl-Schutzgruppe resultiert das kurz als „Phenylalanin-Lost“ bezeichnete Aminosäurederivat (30).

Die gleiche Verbindung (30) ist auch von *Larionow et al.* (41) auf dem Wege b) dargestellt worden. Diese Autoren gingen von p-Nitrobenzylchlorid (31) aus und gelangten über die Stufen (32–34) zur Substanz (30).

Eine weitere präparative Darstellung von (30) (9) beginnt nach Weg c) mit der Kondensation von p-N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amino-benzaldehyd (35) mit Hippursäure (36) zum 4-[p-Bis-(2-chloräthyl)-amino-benzylidin]-2-phenyl-oxazol-5-on (37), das in bekannter Weise mit Ammoniak zur Aminosäure aufgespalten wird. Das L-Isomere von (30) mit der Handelsbezeichnung „Melphalan®“ soll nach Angaben der englischen Autoren wirksamer sein als das entsprechende Racemat, das von russischer Seite unter dem Namen „Sarcolysin®“ klinische Anwendung findet.

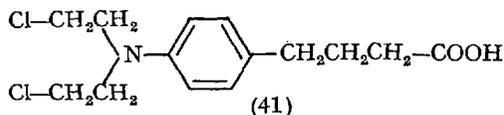
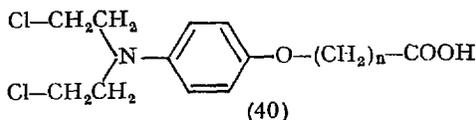
Das höhere Kettenhomologe des Phenylalanin-Lost, die Verbindung (39) wurde auf dem folgenden Wege (19) dargestellt:



Acetaminomalonester wird über die Na-Verbindung mit p-Brom-äthyl-nitrobenzol zur Verbindung (38) kondensiert und diese über die bereits bekannten Stufen (1–3) weiter zu (39) umgesetzt. Weitere Variationen aromatisch substituierter Stickstoff-Lost-Derivate stellen das Phenoxanalogen (40) und die als Phenylbuttersäure-Lost bezeichnete

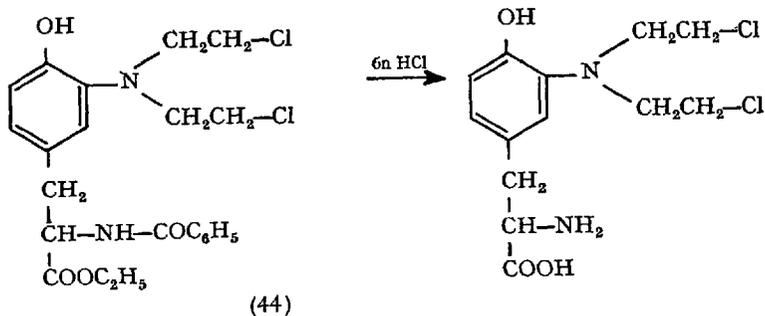
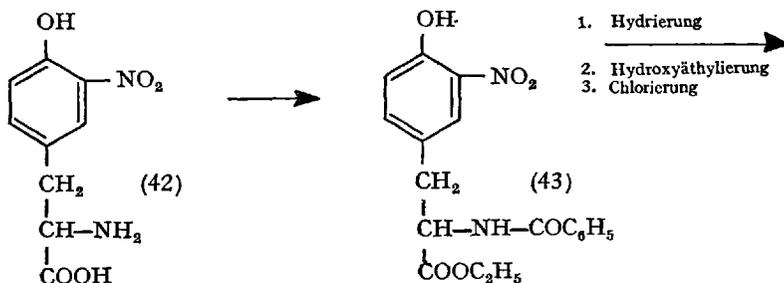
H. Arnold

Verbindung (41) dar, die infolge ihrer verbesserten Verträglichkeit unter den Bezeichnungen „Chlorambucil®“ oder „Leukeran®“ klinische Anwendung gefunden hat (23).



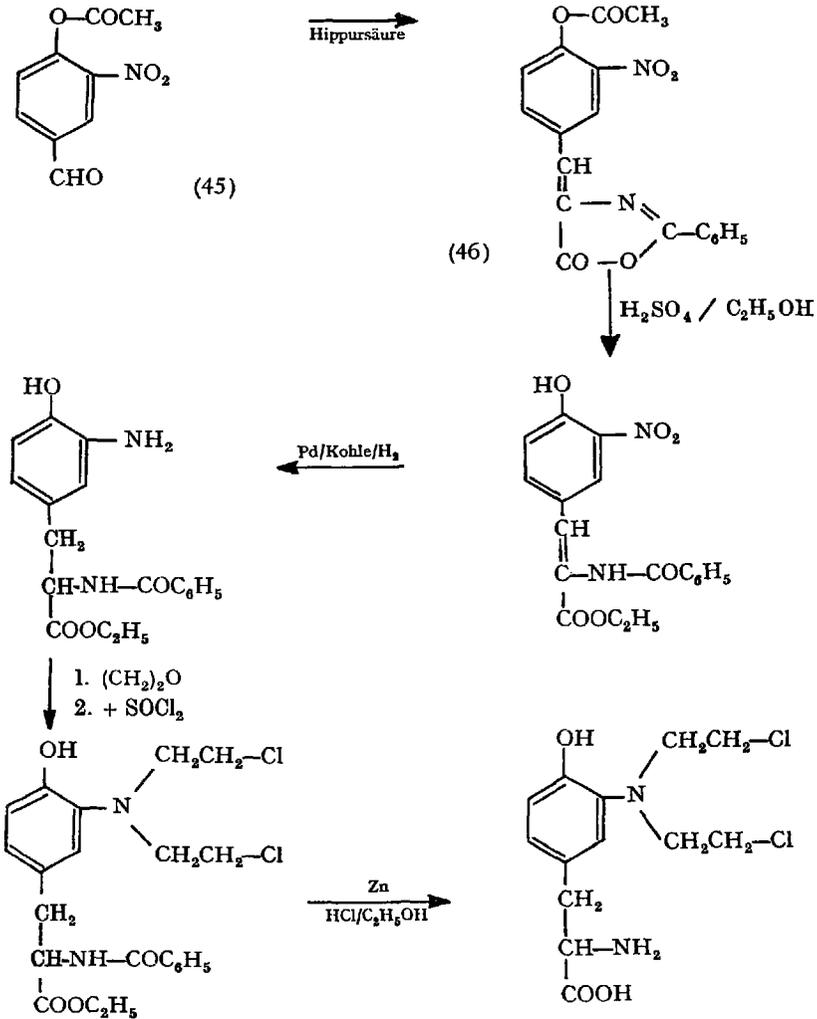
Synthesen von *N*-Lost-Derivaten des Tyrosins

Eine vom Tyrosin abgeleitete Lost-Verbindung wurde aus meta-Nitro-Tyrosin (42) über die folgenden Stufen dargestellt (18):



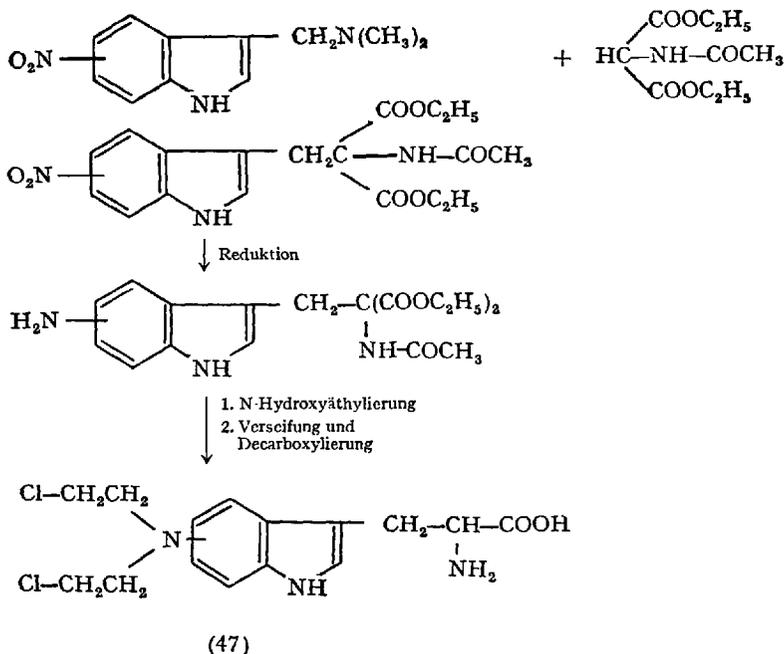
Zur Darstellung von *L*-Tyrosin-Lost wird *L*-3-Nitrotyrosin (42) über Stufe (43) zu (44) umgesetzt. Zur Entfernung der Schutzgruppe wird (44) mit 6n HCl erhitzt.

Zum entsprechenden Racemat führt die folgende, vom 4-O-Acetylhydroxy-3-nitro-benzaldehyd (45) ausgehende und über die folgenden Zwischenprodukte ablaufende Synthese:



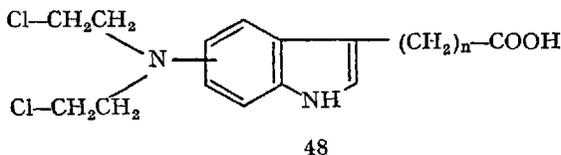
Synthesen von N-Lost-Derivaten des Tryptophans

Abkömmlinge des DL-Tryptophans mit verschiedener Position der Bis-(2-chloräthyl)-amin-Gruppe am aromatischen Ring gemäß Formel (47) wurde von entsprechenden Nitro-substituierten Graminen durch C-Alkylierung von Acetylamino-malonestern erhalten (20, 30).



Von den 3 Isomeren soll das in 7-Stellung mit dem N,N'-Bis-(2-chlor-äthyl)-amin-Rest substituierte den höchsten therapeutischen Index besitzen.

Über entsprechende Vergleiche von homologen Indolcarbonsäuren der Allgemeinformel (48) ist vor kurzem von *DeGraw* (21) und *Goodman* (30) berichtet worden.



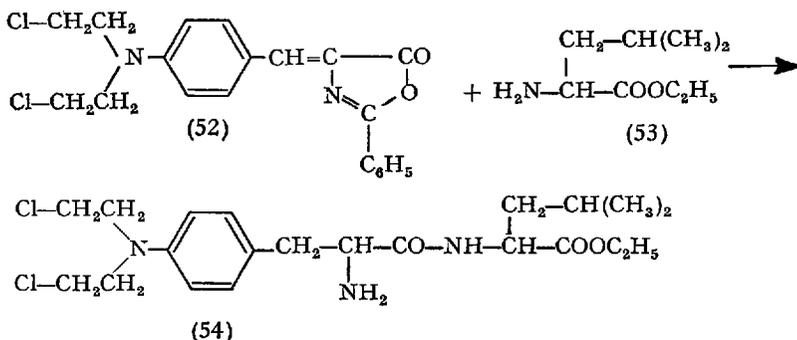
Als das Homologe mit dem besten therapeutischen Index soll sich die Verbindung mit $n = 2$ erwiesen haben.

Synthese des N-Lost-Derivates von Lysin

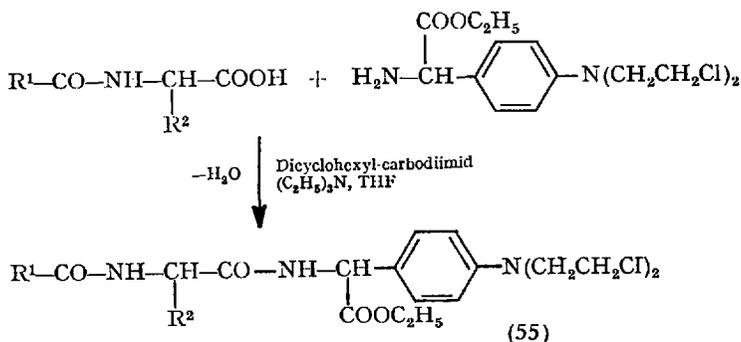
Das in 6-Stellung bis-chloräthylierte DL-Lysin (50) konnte aus 5-(4'-Hydroxybutyl)-hydantoin (49) über die folgenden Zwischenstufen synthetisiert werden (60).

Synthese von N-Lost-Peptiden

Das N-Lost-phenylalanin-leucin-peptid (54) wurde aus 4-[p-Bis-(2-chloräthyl)-amino-benzyliden]-2-phenyloxazolone (52) bereitet (9):



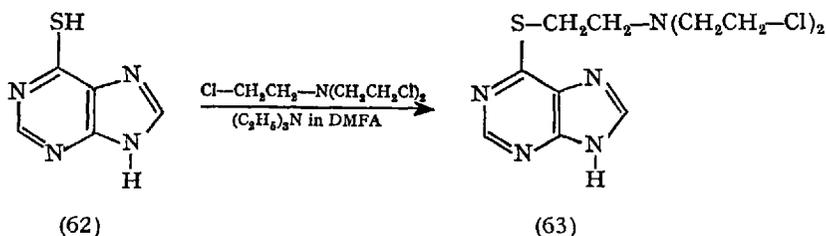
Bergel und Mitarb. (10) haben gefunden, daß die cancerostatische Aktivität von Peptiden, die sich vom Phenylalanin-Lost ableiten, durch Struktur und Größe der am Aufbau beteiligten Komponenten beeinflusst wird. Sie synthetisierten eine Serie von N-Acetyl-L- und D-Aminacyl-Derivaten von Phenylalanin-Lost gemäß Formel (55) unter Vermeidung von Racemisierungen. Als Beispiel einer derartigen Peptidsynthese sei hier die Darstellung aus N-Acyl-aminosäure und p-N,N-Bis-(β-chloräthyl)-amino-phenylalanin angeführt:



Von besonderem Interesse erschienen Peptidverknüpfungen von Phenylalanin-Lost mit basischen und mit sauren Aminosäuren. Zu ihrer Realisierung wurden beispielsweise das carbobenzylierte L-Arginin (56) mit dem Ester von Phenylalanin-Lost (57) nach der Anhydridmethode über die Zwischenstufe (58) zum L-Arginyl-phenylalanin-Lost umgesetzt (59) (35).

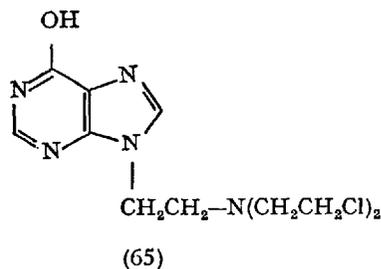
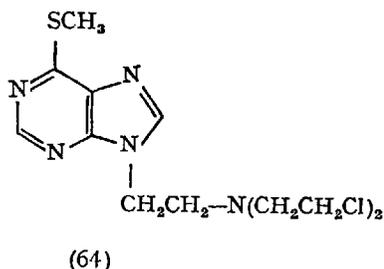
b) N-Lost-Derivate von Heterocyclen

Heterocyclen, vor allem solche, die basische Molekülbestandteile von Nuclein- und Desoxynucleinsäuren darstellen, sind bevorzugt als Trägermoleküle der N-Lost-Gruppe herangezogen worden. Im wesentlichen handelt es sich hierbei um entsprechende Purin- und Pyrimidin-Derivate, die nicht nur als N-Lost-Transportmoleküle, sondern auch als Antimetabolite des Nucleinsäurestoffwechsels angesehen werden können. Man hoffte, durch Kombination von zwei verschiedenen zytostatischen Wirkprinzipien in einem Molekül verstärkte cancerotoxische Effekte zu erzielen. Unter diesem Gesichtspunkt ist beispielsweise das S-Bis-(2-chloräthyl)-äthylamin-Derivat (63) des 6-Merkaptopurins (62) aufzufassen (42):



Das als Ausgangsprodukt benutzte 6-Merkaptopurin (62) ist eines der am meisten in der Zytostatica-Therapie angewandten Antimetabolite. Diese Verbindung wurde von *Levin et al.* (42) an der SH-Gruppe mit Tris(2-chloräthyl)-amin, einem sehr toxischen N-Lost-Analogen, nach der Methode von *Th. P. H. Johnston* (36) zum N-Lost-Derivat alkyliert.

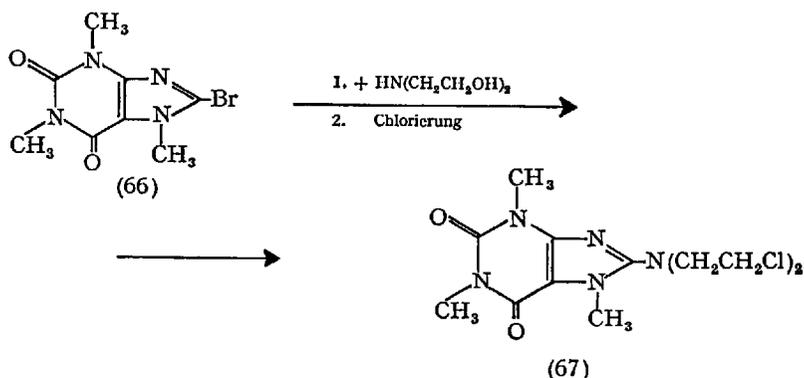
In einer Reihe von Patentschriften sind u.a. die Darstellungen von N-Lostpurinen gemäß Formel (64) und (65) geschützt worden.



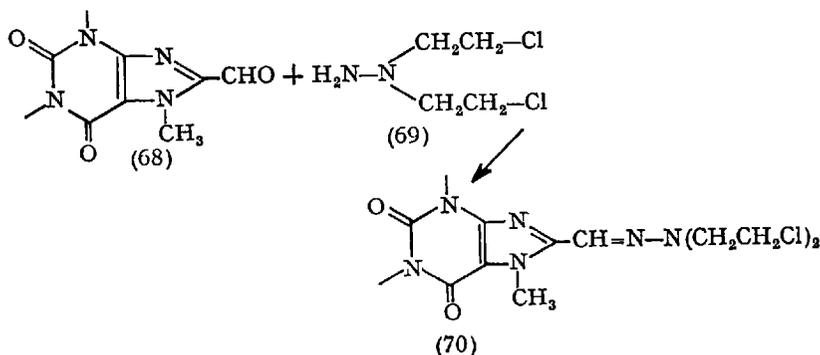
Bei natürlich vorkommenden N-Methyl-purinen hat man N-Lost-Derivate durch Einführung der Bis-(2-chloräthyl)-amin-Gruppe in 8-Stellung erhalten. *H. C. Koppel* (38) ging z. B. vom 9-Bromcoffein (66)

Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten

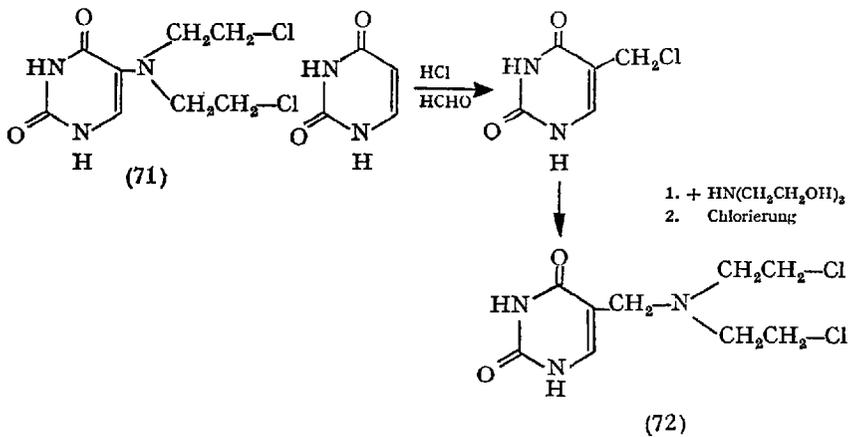
aus und gelangte durch Umsetzung mit Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin und nachfolgende Chlorierung zum N-Methyl-purin-Lost (67).



Der gleiche Autor verknüpfte Coffein-8-aldehyd (68) mit dem bereits erwähnten N-Bis-(2-chloräthyl)-hydrazin (69), wobei das entsprechende Coffein-aldehyd-hydrazon-(8) (70) resultierte.

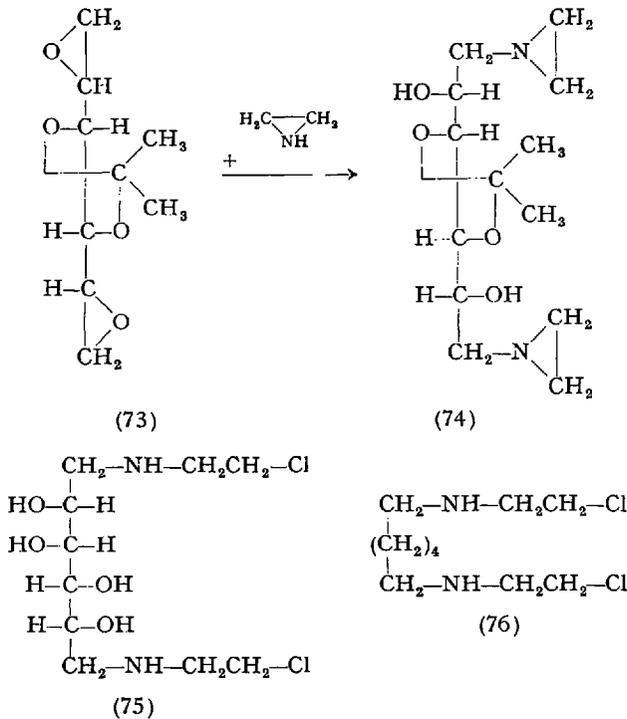


Verschiedene Arbeitskreise (39, 43) haben sich unabhängig voneinander mit der Synthese und mit Untersuchungen von Bis-(2-chloräthyl)-amin-substituierten Pyrimidinen befaßt. Es handelt sich hier um N-Lost-Derivate von Pyrimidinkomponenten, die am Nucleinsäureaufbau beteiligt sind. Eine dieser Verbindungen, das 5-Bis-(2-chloräthyl)-amino-uracil (71), aus „Uracil-Lost“ genannt, ist unter der Bezeichnung „Dopan®“ klinisch verwendet worden. Ross et al. (50) haben das an der Methylgruppe bis-(2-chloräthyl)-aminierte Thymin (72) über die nachstehend formulierte Synthese erhalten:



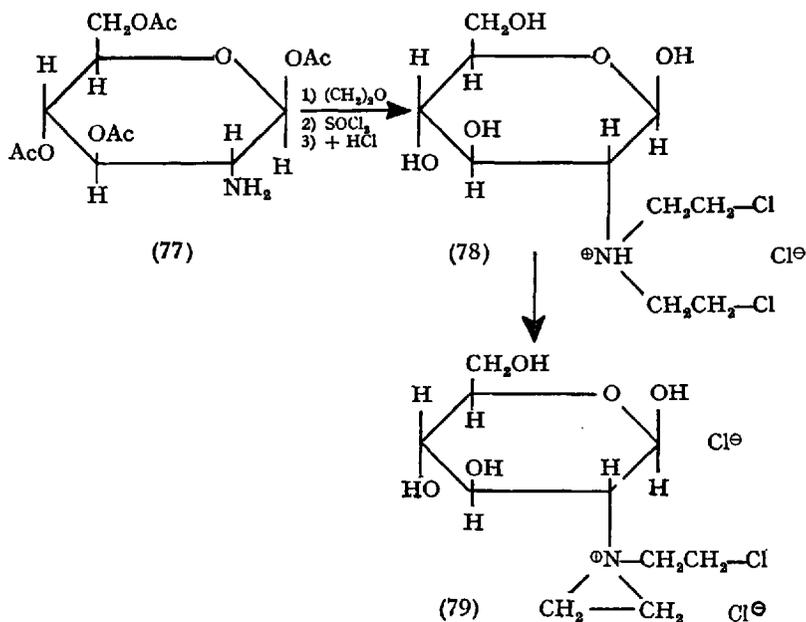
c) N-Lost-Derivate von Kohlenhydraten

Interessante Strukturvarianten des Stickstofflost stellen die von *Vargha* et al. (59, 57) beschriebenen Chloräthylamin-Derivate des Mannits dar. Ihre Darstellung gelingt wie folgt :

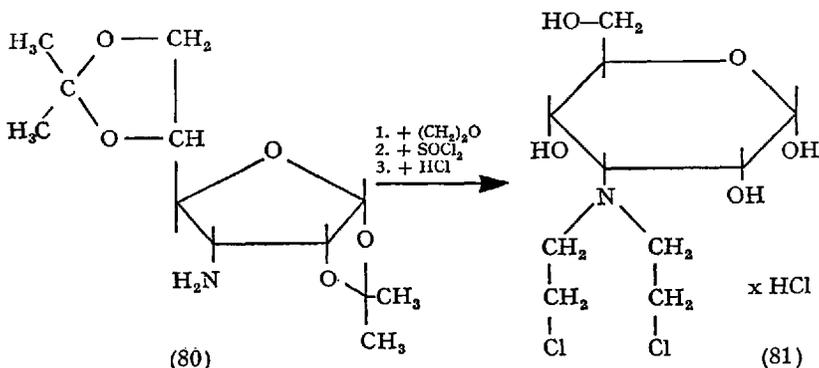


Bei der Addition von Äthylenimin an 1,2,5,6-Dianhydro-3,4-O-isopropyliden-D-Mannit (73) entsteht unter Öffnung der Epoxydringe der entsprechende Bis-äthylenimino-mannit (74), der bei der Einwirkung von HCl zum 1,6-Bis-(2-chloräthylamino)-1,6-bis-desoxy-D-Mannit (75) aufgespalten wird. Im Gegensatz zu allen bekannten N-Lost-Derivaten stehen bei dieser Verbindung die beiden Chloräthyl-Funktionen nicht am gleichen Stickstoffatom, sondern in sekundärer Bindung an zwei in 1,6-Stellung befindlichen Aminogruppen. Dieses Mannit-Derivat besitzt im Vergleich zu den tertiären Lostaminen eine etwas geringere Toxizität und findet zur Behandlung bestimmter Tumoren klinische Verwendung. Im Hinblick auf Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und zytostatischer Wirkung interessiert in dieser Stoffklasse der Befund, wonach das Hydroxyl-freie Analogon, das 1,6-Bis-(2-chloräthylamino)-hexan (76) keine zytostatischen Eigenschaften besitzt. Den Hydroxylgruppen in Verbindung (75) scheint somit eine besondere Bedeutung beim Zustandekommen der cancerotoxischen Effekte zuzukommen.

Weiterhin haben *Vargha* und Mitarb. (58) aus Tetra-O-acetyl-glucosamin (77) durch N-Bis-hydroxyäthylierung, nachfolgender Chlorierung und Entacetylierung das N,N-Bis-(2-chloräthyl)-D-glucosamin (78) dargestellt. Verbindung (78) besitzt somit in Analogie zu den tertiären Lostaminen, z.B. N-Methyl-Lost, die Eigenschaft in Lösung zur reaktiven Form des Äthylenimmonium-Salzes (79) zu cyclisieren. Aus diesem Grunde zeigt (79) eine ähnliche Toxizität wie N-Methyl-Lost (3).



E. J. Reist et al. (49) gelangten zu isomeren N,N-Bis-(2-chloräthyl)-glucosaminen der Formel (81), indem sie 3-Desoxy-3-amino-1,2,5,6-bis-O-isopropyliden-D-allofuranose (80) nacheinander mit Äthylendioxyd, Thionylchlorid und Chlorwasserstoff umsetzten:

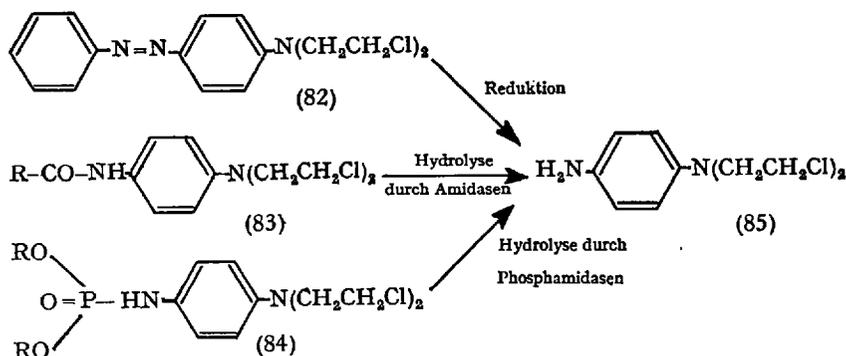


4. N-Lost-Derivate mit latenter biologischer Wirkung

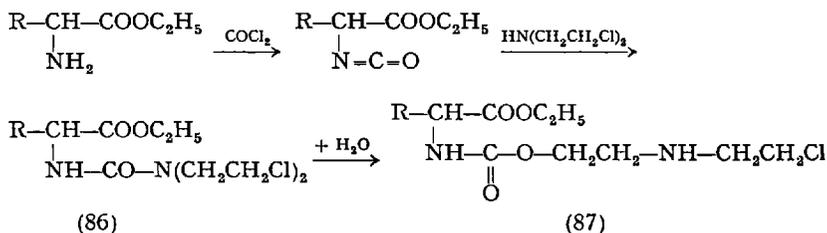
a) N-Lost-amide

Wie schon in den vorangegangenen Abschnitten hervorgehoben worden ist, kommt der Basizität der N-Lost-Verbindungen im Hinblick auf ihre chemischen und biologischen Eigenschaften eine besondere Bedeutung zu. Wird die Protonenaffinität der Lostamine durch die Einführung elektro-negativer Reste abgeschwächt oder aufgehoben, so geht im gleichen Maße die Reaktivität der β -ständigen Chloratome zurück. Es resultieren hierbei in der Regel biologisch indifferente Derivate, in denen sowohl die toxischen als auch die zytostatischen Wirkkomponenten weitgehend zurückgedrängt sind. Enthalten Lostverbindungen mehrere Aminogruppen, so besteht die Möglichkeit einer partiellen Inaktivierung, wie sie beispielsweise von *Ross et al.* (51) in den folgenden Präparaten verifiziert worden ist.

Bei diesen Verbindungen bestehen Voraussetzungen für eine in vivo-Aufspaltung zum stärker basischen und daher biologisch aktiveren N-Bis-(2-chloräthyl)-p-phenylendiamin (85). Im Falle von (82) kann dies auf dem Wege einer reduktiven Azospaltung durch das lebende Gewebe, bei den Derivaten (83) und (84) durch enzymatische Hydrolyse unter dem Einfluß körpereigener Amidasen bzw. Phosphamidasen geschehen.



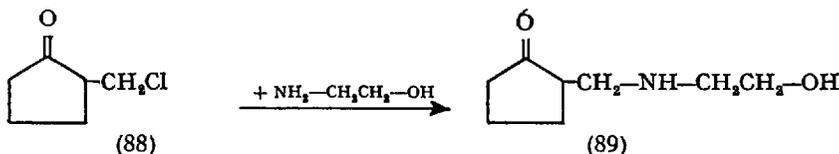
Bei den aus Aminosäuren über die Umsetzungen mit Phosgen und Bis-(2-chloräthyl)-amin zugänglichen Harnstoffderivaten (Formel 86) kommt eine Aktivierung auf dem Wege einer hydrolytischen Umlagerung zu dem höher basischen Carbaminsäureester (87) in Analogie zu Angaben von *Khedouri et al.* (37) zustande (52).

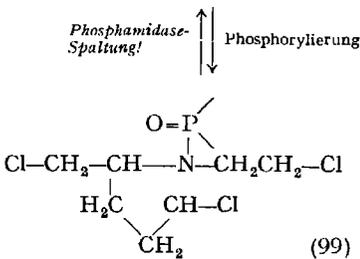
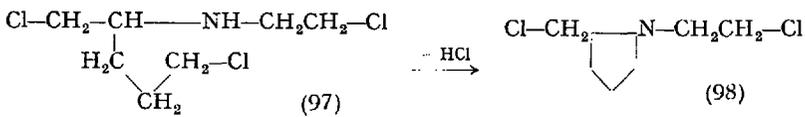
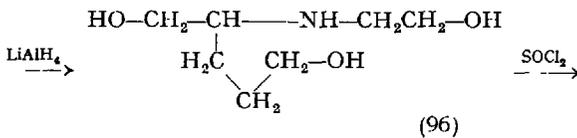
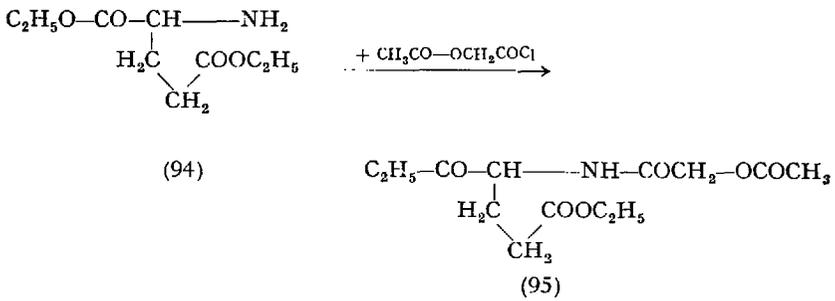
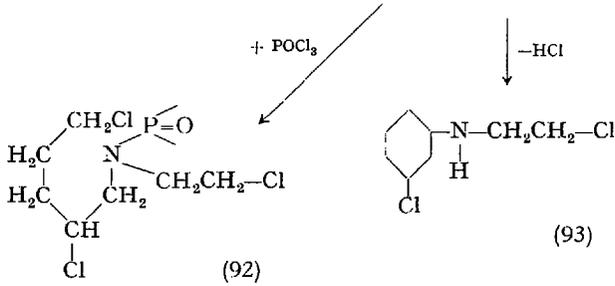
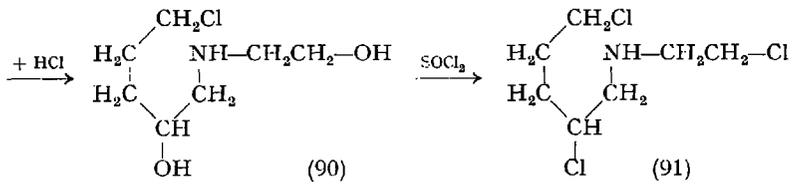


In (87) liegt im Gegensatz zu (86) der Loststickstoff als freies Amin vor.

Ein anderes Prinzip der Reaktivitätssteigerung von Lostaminen besteht in der intramolekular ablaufenden Cyclisierung der sekundären zur tertiären Form. Entsprechende Präparate sind von *Friedman* und *Seligman* (27) auf dem folgenden Wege hergestellt worden.

Das aus 2-Chlormethyl-cyclopentanon (88) durch Umsetzung mit Colamin erhältliche N-Hydroxyäthyl-Produkt (89) ergibt bei der HCl-Spaltung das 2-Hydroxy-5-chlor-pentyl-(2'-hydroxyäthyl)-amin (90), aus dem bei der Chlorierung das entsprechende sekundäre Lostamin (91) entsteht. Unter dem Einfluß cyclisierender Agentien bildet sich aus (91) sehr leicht das 2-Chlor-N-(2-chloräthyl)-piperidin (93).

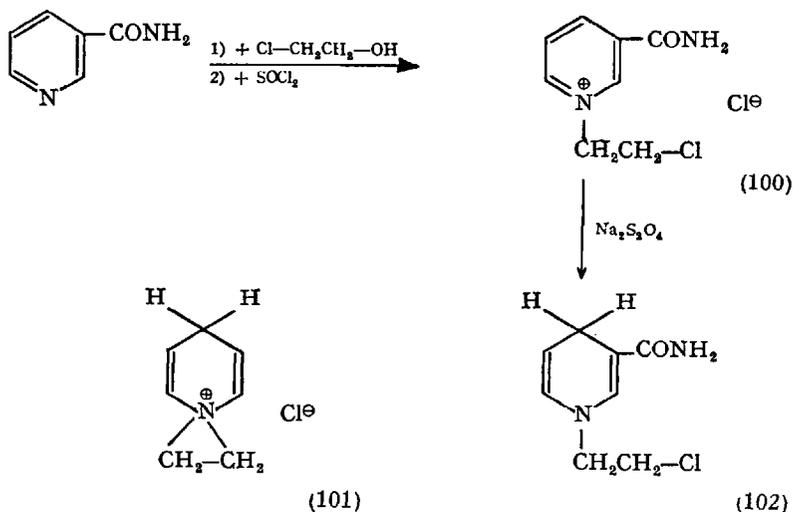




Aus Glutaminsäureester (94) wurde mit Acetylglykolsäurechlorid das entsprechende N-Acyl-Derivat (95) und daraus durch LiAlH_4 -Reduktion der sekundäre Aminoalkohol (96) erhalten. Das bei der Chlorierung von (96) resultierende sekundäre Lostamin (97) geht leicht unter Cyclisierung in das 2-Chlormethyl-N-(2'-chloräthyl)-pyrrolidin (98) über.

Die beiden cyclisierungsfähigen sekundären Lostamine (91) und (97) zeigen ähnlich starke Toxizitäten wie die aus ihnen entstehenden tertiären Amine (93) bzw. (98). Die N-Phosphorylierungsprodukte dieser sekundären Amine im Sinne der Formeln (92) und (99) stellen nicht-basische N-Lost-Derivate, also latente Wirkformen dar, die in vitro unter dem Einfluß von Phosphamidasen zunächst zu den sekundären Aminen (91) bzw. (97) dephosphoryliert und anschließend zu den aktiven tertiären Lostaminen (93) bzw. (98) cyclisiert werden können.

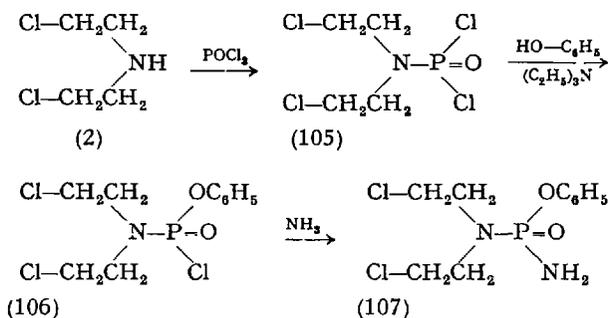
Auch das im Nicotinsäureamid vorliegende System der reversiblen Redoxfunktion ist zur Darstellung einer latent reaktiven N-Lost-Verbindung herangezogen worden (26). Das im Sinne der folgenden Formulierungen durch N-Chloräthylierung von Nicotinsäureamid erhaltene 1-(2'-Chloräthyl)-3-carbamyl-pyridiniumchlorid (100) besitzt keine cancerotoxischen Eigenschaften, weil es infolge des quartären Stickstoffatoms nicht mehr zur Bildung des reaktiveren Aziridins (Formel 101) befähigt ist. Die aus (100) durch Reduktion mit Dithionit erhaltliche Dihydropyridin-Verbindung (102) kann jedoch zum Aziridin (101) cyclisieren und ist demzufolge biologisch aktiv. Verbindung (102) hat im Gegensatz zu (100) alkylierende Eigenschaften und gibt eine positive NBP-Reaktion.



Die Einführung der als Elektronendonatoren fungierenden Methoxygruppen in die para-Stellung der beiden Phenylsubstituenten (Formel 103) verstärkt die Neigung zur hydrolytischen Abspaltung des zytostatisch aktiven p-N,N-Bis-(2-chloräthyl)-amino-benzylaldehyds (104). Der 93 % betragende Hemmeffekt der Verbindung (103), der am Walker-256-Carcinom mit 100 mg/kg festgestellt worden ist, scheint für den der Aktivierung in vivo zugrunde liegenden Spaltmechanismus zu sprechen.

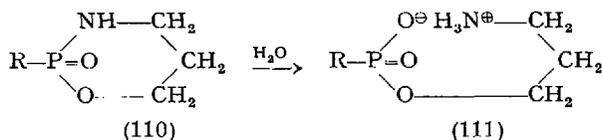
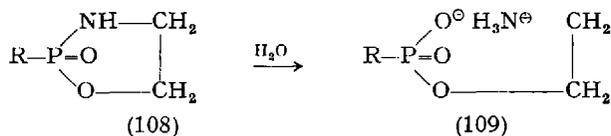
b) N-Phosphorylierungsprodukte des Bis-(2-chloräthyl)-amins und anderer sekundärer Chloralkylamine

Neben den N-Phosphorylierungen von cyclisierungsfähigen sekundären Chloralkylaminen haben *Friedman* und *Seligman* (27) auch analoge Produkte von NH-Lost (2) dargestellt.

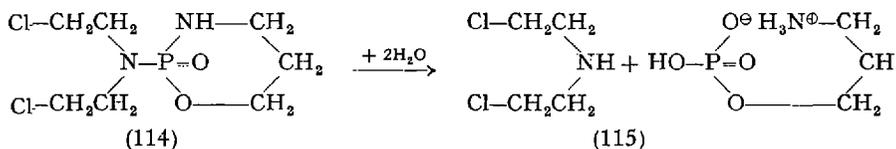
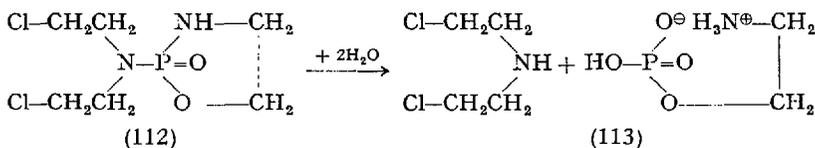


Das bei der Umsetzung von (2) mit POCl_3 erhaltene N-Lost-phosphamidchlorid (105) wurde durch Umsetzung mit Phenol in den Säurechloridamidester (106) übergeführt und daraus mit NH_3 der N-Lost-phosphamidester (107) hergestellt. Verbindung (107) erwies sich, wie erwartet, als untoxische Substanz. Sie zeigte jedoch an experimentellen Tumoren keinen zytostatischen Effekt, so daß die von den letztgenannten Autoren angenommene Aktivierung durch Phosphamidesterspaltung im Tumorgewebe bei diesen Präparaten offensichtlich nicht erfolgt.

Während die angeführten synthetischen Arbeiten von *Friedman* und *Seligman* vornehmlich auf Variationen der Lostaminstruktur ausgerichtet waren, haben sich *H. Arnold* und *F. Bourseaux* (3) speziell mit der am Loststickstoff verankerten Phosphorylgruppierung und ihren Einflüssen auf die hydrolytische Spaltbarkeit entsprechend aufgebauter Verbindungen befaßt. In Vorversuchen war nachgewiesen worden, daß fünfgliedrige Phosphamidester der Struktur (108) mit Wasser wesentlich leichter zu den zwitterionischen Verbindungen (109) gespalten werden als die sechsgliedrigen Homologen (110) zu (111).

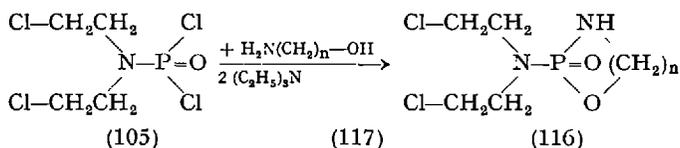


Dieses unterschiedliche Verhalten zeigte sich auch bei den entsprechenden N-Lost-phosphamidestern, von denen in wäßrigen Lösungen das pentacyclische Derivat (112) wesentlich leichter als das hexacyclische (114) hydrolytisch zu den betainartig strukturierten Colamin- bzw. Propalanamin-phosphorsäureestern (113) bzw. (115) gespalten wird.

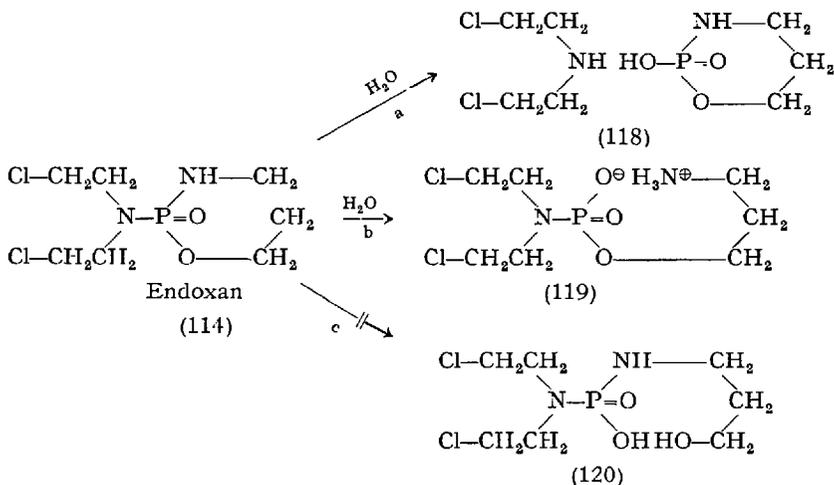


Als zweites hydrolytisches Spaltstück resultierte jeweils das zytostatisch aktive NH-Lost-amin (2), so daß die Verbindungen (112) und (114) – für sich gesehen – interessante Beispiele für N-Lost-Derivate mit latenter Wirkung darstellen. Die Synthesen zahlreicher Variationen mit Fünf- und Sechsringstruktur gemäß Allgemeinformel (116) erfolgten durch bifunktionelle Reaktion von N-Phosphamididchloriden (105) mit α,ω -Alkanolaminen (117), wobei die Anzahl der Methylengruppen im Aminoalkohol von 2 bis 6 Methylengruppen variiert wurde (5). Unter zahlreichen Vergleichspräparaten, in denen wechselweise die Sauerstoffatome durch Schwefel oder der Estersauerstoff durch die Imidogruppe ersetzt waren, haben die sechsgliedrigen Phosphorsäurediamidoester, vor allem die Verbindung (114) in vergleichenden pharmakologischen Untersuchungen an experimentellen Tiertumoren interessante Wirkungen gezeigt. Wenngleich Verbindung (114), die inzwischen unter der Handelsbezeichnung „Endoxan[®]“ oder „Cytosan[®]“ internationale Bedeutung als Krebschemotherapeutikum erlangt hat, in vitro auf maligne

Zellen keine Wirkung ausübt, ist sie *in vivo zytostatisch aktiv* und vermag in gut verträglichen Dosen verschiedene Tiertumoren zur Abheilung zu bringen (14). Es geht daraus hervor, daß der hexacyclisches N-Lost-phosphamidester (114) eine latent wirksame Form darstellt, aus der *in vivo* zytostatisch aktive Produkte gebildet werden.



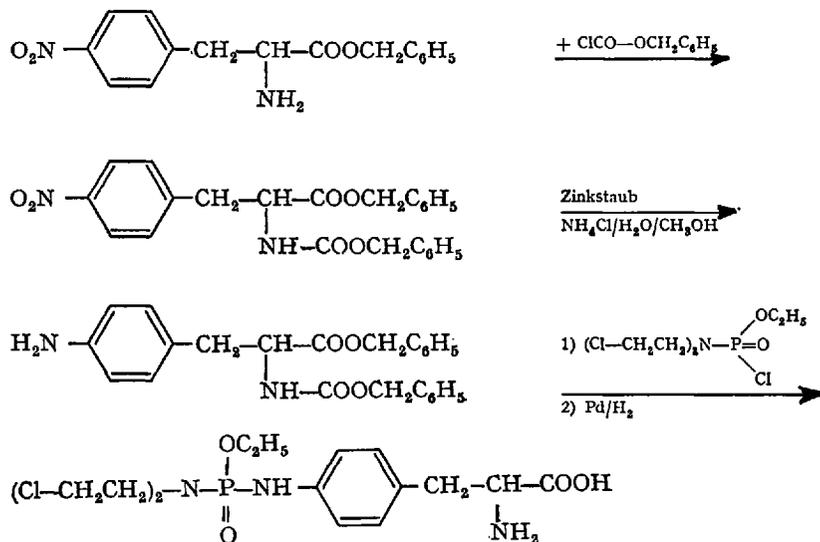
Zur Klärung des dieser *in vivo*-Aktivierung zugrunde liegenden Mechanismus sind von präparativer Seite und unter Einbeziehung chromatographischer und enzymatischer Methoden verschiedene Untersuchungen durchgeführt worden (6, 4). Hierbei konnte geklärt werden, daß *in vitro* unter physiologischen Bedingungen Endoxan in wäßriger Lösung stufenweise sowohl an der cyclischen als auch an der extracyclischen Phosphamidbindung im Sinne der Pfeile a und b hydrolytisch gespalten wird:



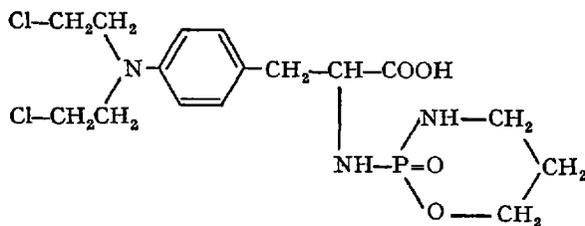
Während (118) und (119) unter verschiedenen Bedingungen erhalten wurden, konnte *in vitro* eine selektive Aufspaltung der cyclischen Esterbindung im Sinne der Formel (120) auch in Gegenwart von Phosphatasen nicht nachgewiesen werden. Von besonderem Interesse ist die als Produkt einer selektiven Spaltung der cyclischen Phosphamidbindung resultierende N,N-Bis-(2-chloräthyl)-O-(3-amino-propyl)-phosphamidestersäure (119). Die Synthese dieses hydrolytischen Spaltproduktes gelang *H. Arnold* und *F. Bourseaux* (4) auf dem nachstehenden Wege:

Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten

Als eine Kombination zweier Prinzipien, die sich im einzelnen bei synthetischen Entwicklungen von N-Lost-Derivaten als fruchtbar erwiesen haben, ist die N-Lost-phosphamidierung von p-Aminophenylalanin anzusehen (44). Es wurde hierbei durch Verwendung des amidverknüpften Phenylalanins als physiologisches Trägermolekül eine größere Tumorspezifität angestrebt:



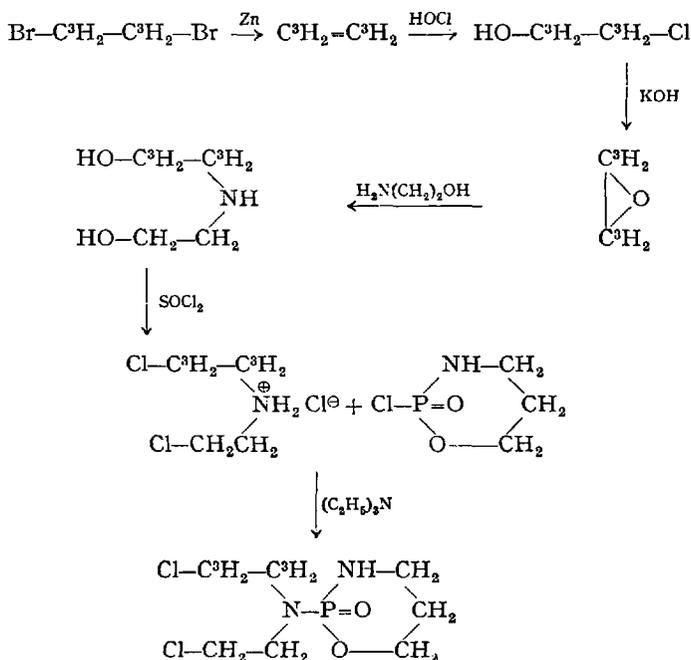
Eine andere Anwendung des hexacyclischen Phosphamidester-Restes als inaktivierende Schutzgruppe liegt in dem entsprechenden Phenylalanin-Lost-Derivat der folgenden Struktur (121) vor (34).



5. Isotopenmarkierte N-Lost-Derivate

Die Aufklärung des Metabolismus von Endoxan (2-[Bis-(2'-chloräthyl)-1,3,2-oxazaphosphoridin-P-oxyd] (114) ist im Hinblick auf seine in vivo-Umwandlung zu zytostatisch aktiven Produkten von besonderem Inter-

Synthese und zytostatische Wirkung von N-Lost-Derivaten



Literatur

1. *Aiko, I., S. Owari, and M. Torigoe*: Nitrogen Mustard N-oxide and its effect on the Yoshida sarcoma. *J. Pharm. Soc. Japan* **72**, 1297 (1952).
2. *Arnold, H., u. H. Bekel*: Die Oxazolidon-Reaktion von 2-Chloräthyl-substituierten sekundären Aminen. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 750 (1964).
3. — u. *F. Bourseaux*: Synthese und Abbau cytotatisch wirksamer cyclischer N-Phosphamidester des Bis-(β-chloräthyl)-amins. *Angew. Chem.* **70**, 539 (1958).
4. — — Synthese des N,N-Bis-(2-chloräthyl)-O-(3-amino-propyl)-phosphorsäurecamidoesters. *Arzneimittel-Forsch.* **13**, 927 (1963).
5. — — u. *N. Brock*: Über Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und cancerotoxischer Wirkung in der Reihe der Phosphamidester des Bis-(β-chloräthyl)-amins. *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 143 (1951).
6. — u. *H. Klose*: Über den hydrolytischen Abbau des hexacyclischen N-Lostphosphamidesters B 518 unter physiologischen Bedingungen. *Arzneimittel-Forsch.* **11**, 159 (1961).
7. — u. *J. Venjakob*: Formaldehyd-Abbau von Bis-(β-chloräthyl)-methylamin-N-oxyd. *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 722 (1955).
- 7a. — *N. Brock* u. *H.-J. Hohorst*: Untersuchungen zum Abbau von N-Oxyd-Lost in wäßriger Lösung. *Arzneimittel-Forsch.* **7**, 735 (1957).
8. *Bergel, F., and J. A. Stock*: Cyto-active Amino-Acid and Peptide Derivatives. Part I. Substituted Phenylalanines. *J. chem. Soc.* **1954**, 2409.

H. Arnold

9. — — Cyto-active Amino-acids and Peptides. Part IV. Synthesis of α -[p-Di-(2-chloroethyl)-amino-benzylidene- and -benzyl-]-hippuramides and -hippuramido-acids. *J. chem. Soc.* 1957, 4563.
10. — — Cyto-active Amino-acids and Peptides. Part VIII. N^α -Acyl, Amide, Ester and Peptide Derivatives of Melphalan. *J. chem. Soc.* 1960, 3658.
11. — and R. Wade Cyclo-active Amino-acids and Peptides. Part VII. Derivatives of Serine and Threonine. *J. chem. Soc.* 1959, 941.
12. Billman, J. H., and J. L. Meisenheimer: Hexahydropyrimidines IV. Syntheses of 2-[4-(N,N-Bis-(2-chloroethyl)-amino)-aryl]-1,3-bis-(aralkyl)-hexahydropyrimidines as Antitumor Agents. *J. Med. Chemistry* 7, 115 (1964).
13. Bratzel, R. P., R. B. Ross, Th. H. Goodridge, W. T. Huntress, M. T. Flather, and D. E. Johnson: Survey of Nitrogen Mustards. *Cancer Chemotherapy Reports* 1963, 1—511.
14. Brock, N.: Zur pharmakologischen Charakterisierung zyklischer N-Lost-Phosphamidester als Krebs-Chemotherapeutica. *Arzneimittel-Forsch.* 8, 1 (1958).
15. — und H.-J. Hohorst: Reaktionen von Bis-(β -chloräthyl)-amin in vitro und in vivo. *Arzneimittel-Forsch.* 11, 164 (1961).
16. — — Über die Aktivierung von Cyclophosphamid im Warmblüterorganismus. *Naturwiss.* 49, 610 (1962).
- 16a. — — Über die Aktivierung von Cyclophosphamid in vivo und in vitro. *Arzneimittel-Forsch.* 13, 1021 (1963).
17. Brookes, P., and P. D. Lawley: The Alkylation of Guanosine and Guanylic Acid. *J. chem. Soc.* 1961, 3923.
18. Dall'Asta, L., u. P. Ferrario: Synthetische Versuche in der Gruppe der cytostatisch wirksamen Substanzen. Darstellung von DL- und L-3-[Di-(β -chloräthyl)-amino]-4-hydroxy-phenylalanin. *Helv. chim. Acta* 45, 1065 (1962).
19. Davis, W., J. J. Roberts, and W. C. J. Ross: Aryl-2-halogeno-alkylamines. Part XIII. Chloroethylamino-derivatives of Some Phenoxyalkanoic Acids and of Some Substituted α -Amino-acids. *J. chem. Soc.* 1955, 890.
20. DeGraw, J., and L. Goodman: Potential Anticancer Agents. LXXII. Alkylating Agents Derived from Indole. II. Synthesis of a Nitrogen Mustard Derived from DL-Tryptophan. *J. org. Chemistry* 27, 1395 (1962).
21. — — Alkylating Agents Derived from Indole. IV. Synthesis of the 5-Nitrogen Mustard of Indole-3-carboxylic Acid. *J. med. Chemistry* 7, 213 (1964).
22. Eisleb, O.: Neue Synthesen mittels Natriumamids. *Ber. dtsh. chem. Ges.* 74, 1433 (1941).
23. Everett, J. L., J. J. Roberts, and W. C. J. Ross: Aryl-2-halogenoalkylamines Part XII. Some Carboxylic Derivatives of NN-Di-2-chloroethyl-aniline. *J. chem. Soc.* 1953, 2386.
24. Foley, G. E., O. M. Friedman, and B. P. Drole: Studies on the Mechanism of Action of Cytoxan Evidence of Activation in Vivo and in Vitro. *Cancer Research* 21, 57 (1961).
25. Friedman, O. M., and E. Boger: Colorimetric Estimation of Nitrogen Mustards in Aqueous Media. Hydrolytic Behavior of bis(beta-chloroethyl)-Amine, nor NH₂. *Analyt. Chem.* 33, 906 (1961).

26. — *K. Pollak*, and *E. Khedouri*: 1-(β -Chloroethyl)-3-carbamylpyridinium Chloride. Prototype of a New Class of Latently Cytotoxic Potential Antitumor Agents. *J. med. Chemistry* 6, 462 (1963).
27. — and *A. M. Seligman*: Preparation of Secondary Amine Mustards with High Toxicity. *J. Amer. chem. Soc.* 76, 658 (1954).
28. *Gilman, A.*, and *F. S. Philips*: The biological actions and therapeutic applications of β -chloroethyl-amines and sulfides. *Science* 103, 409 (1946).
29. *Golumbic, C.*, *J. S. Fruton*, and *M. Bergmann*: Chemical Reactions of the Nitrogen Mustard Gases. I. The Transformations of Methyl-Bis(β -chloroethyl)-amine in Water. *J. org. Chemistry* 11, 518 (1946).
30. *Goodman, L.*, *R. R. Spencer*, *G. Casini*, *O. P. Crews*, and *E. J. Reist*: Synthesis of 6- and 7-Bis-(2-chloroethyl)-amino-DL-tryptophan. *J. med. Chemistry* 8, 251 (1965).
31. *Hohorst, H.-J.*, *A. Ziemann* u. *N. Brock*: Alkylierende Substanzen in Serum und Urin nach Injektion von Cyclophosphamid. *Arzneimittel-Forsch.* 15, 432 (1965).
32. *Ishidate, M.*, *K. Kobayashi*, *Y. Sakuray*, *H. Sato*, and *T. Yoshida*: Chemotherapy of malignant growth employing Yoshida sarcoma animals. II. Effect of N-oxide derivatives of nitrogen mustard. *Proc. Jap. Acad.* 27, 493 (1951).
33. — *Y. Sakurai*, and *Y. Kuwada*: Cancerocidal substances. XXIX. 1,1-Bis-(2-chloroethyl)-hydrazine and its derivatives as tumor-inhibiting agents. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 8, 543 (1960).
34. *Iwamoto, R. H.*, *E. M. Acton*, *L. Goodman*, and *B. R. Baker*: Potential Anticancer Agents. LXIV. Alkylating Agents Related to Phenylalanine Mustard. V. A Cyclic Phosphorodiamidate Related to Cytoxan. *J. org. Chemistry* 26, 4743 (1961).
35. *Johnson, J. M.*, and *J. A. Stock*: Cyto-active Amino-acids and Peptides. Part X. A Pentapeptide and a Basic Dipeptide from Melphalan. *J. chem. Soc.* 1962, 3806.
36. *Johnston, Th. P.*, *L. B. Holum*, and *J. A. Montgomery*: Synthesis of Potential Anticancer Agents. XVI. S-Substituted Derivatives of 6-Mercaptopurine. *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6265 (1958).
37. *Khedouri, E.*, *Young-Ho Kim*, and *O. M. Friedman*: N,N-Bis-(2-chloroethyl)-carbamoyl Derivatives of L-Amino-Acids. New Potential Antitumor Agents with Latent Activity. *J. med. Chemistry* 7, 653 (1964).
38. *Koppel, H. C.*, *R. H. Springer*, *R. K. Robins*, *F. H. Schneider*, and *C. C. Cheng*: Synthesis of Some 8-Substituted Bis(β -chloroethyl)-amino Derivatives of Naturally Occurring N-Methylated Purines. *J. org. Chemistry* 27, 2173 (1962).
39. *Larionov, L. F.*: *Acta Un. Int. Cancer* 13, 393 (1957).
40. — Peptides, Amides, and Esters of Chloroethylamino Derivatives of Amino Acids and of Phenylalkancarboxylic Acids. A new Class of Antitumor Compounds. *Cancer Research* 21, 99 (1961).
41. — *E. N. Shkodinskaja*, *V. I. Troosheikina*, *A. S. Khokhlov*, *O. S. Vasina*, and *M. A. Novikova*: Studies on the Anti-Tumour Activity of p-Di-(2-chloroethyl)-Aminophenylalanine (Sarcolysine). *Lancet* 1955 II, 169.
42. *Levin, G.*, *K. Sugiura*, and *G. B. Brown*: A Nitrogen Mustard Derivative of 6-Mercaptopurine. *J. med. Chemistry* 7, 357 (1964).
43. *Lyttle, D. A.*, and *H. G. Petering*: 5-Bis-(2-chloroethyl)-Aminouracil. A new Antitumor Agent. *J. Amer. chem. Soc.* 80, 6459 (1959).

44. *Martinez, A. P., W. W. Lee, and L. Goodman*: Phosphorylated Alkylating Agents Related to DL-Phenylalanine. *J. med. Chemistry* 7, 224 (1964).
45. *Preussmann, R.*: Chlor-Abspaltbarkeit und Wirksamkeit von N-Lost-Verbindungen. *Arzneimittel-Forsch.* 8, 9 (1958).
46. — Chlor-Abspaltbarkeit und Wirksamkeit bei N-Lost Verbindungen. *Arzneimittel-Forsch.* 12, 260 (1962).
47. — *C. Satzinger u. D. Schmühl*: N,N-Bis-(β -chloräthyl)-hydrazin und seine cancerotoxische Wirksamkeit. *Angew. Chem.* 70, 743 (1958).
48. *Rauen, H. M.*: Die Bildungsgeschwindigkeiten von N- β -Halogenäthylaziridinen aus Bis-(β -halogen-äthyl)-aminen unter physiologischen Bedingungen. *Arzneimittel-Forsch.* 14, 855 (1964).
49. *Reist, E. J., R. R. Spencer, L. Goodman, and B. R. Baker*: Potential Anticancer Agents. LXVIII. Synthesis of Alkylating Agents Derived from 3-Amino-3-deoxy-D-allose. *J. org. Chemistry* 27, 202 (1962).
50. *Ross, L. O., W. W. Lee, M. G. M. Schelstraete, L. Goodman, and B. R. Baker*: Potential Anticancer Agents, LVI. Synthesis of 5-[Bis-(2-chloroethyl)-aminomethyl]-uracil. *J. org. Chemistry* 26, 3021 (1961).
51. *Ross, W. C. J., G. P. Warwick, and J. J. Roberts*: Aryl-2-halogenalkylamines. Part XIV. Some Compounds possessing Latent Cytotoxic Activity. *J. chem. Soc.* 1955, 3110.
52. — and *J. G. Wilson*: Some NN-Di-2-chloroalkyl Derivatives of Carboxyamides and Sulphonamides. *J. chem. Soc.* 1959, 3616.
53. *Schweizer, K. H.*: Die Darstellung von im Esteramidring mit ^{14}C und ^{32}P markiertem [Bis-(β -chlor-äthyl)-amido]-phosphorsäure-N,O-trimethylen-esteramid (Endoxan®). *Chem. Ber.* 95, 1799 (1962).
54. *Skinner, Ch. G., T. J. McCord, J. M. Ravel, and W. Shive*: O-Carbamyl-L-serine, an Inhibitory Analog of L-Glutamine. *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2412 (1956).
55. *Stahmann, M. A., and M. Bergmann*: Chemical Reactions of the Nitrogen Mustard Gases. VIII. The Oxidation of the Nitrogen Mustard Gases by Peracids. *J. org. Chemistry* 11, 586 (1946).
56. *Sleiner, B., H. Arnold, E. H. Graul, H. Bekel, H. Hundeshagen u. H. Wilmanns*: Zur Synthese von tritiummarkiertem Cyclophosphamid (einem Krebschemotherapeuticum) hoher spezifischer Aktivität. *Atompraxis* 10, 358 (1964).
57. *Vargha, L.*: Über neue Zuckerderivate mit zytostatischer Wirksamkeit. *Naturwiss.* 42, 582 (1955).
58. — *Ö. Feher, and S. Lendvai*: Synthesis of New Sugar Derivatives of Potential Antitumour Activity. Part II. Di-2-(chloroethyl)-D-glucosamine Hydrochloride. *J. chem. Soc.* 1957, 810.
59. — *L. Toldy, Ö. Feher, and S. Lendvai*: Synthesis of New Sugar Derivatives of Potential Antitumour Activity. Part I. Ethylene-imino- and 2-Chloroethylamino-derivatives. *J. chem. Soc.* 1957, 805.
60. *Vita, G., L. Monti, and R. Angelucci*: Synthesis of N⁶,N⁶-Bis(2-chloroethyl)-DL-lysine. *J. med. Chemistry* 7, 468 (1964)

(Eingegangen am 23. November 1965)