

Altes und Neues über aliphatische Diazoverbindungen

Von Prof. Dr. R. HUISGEN

Institut für Organische Chemie der Universität München

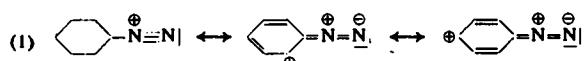
Die Diazo-alkane zeigen in ihrer Reaktivität eine erstaunliche Vielseitigkeit, die hinter der der aromatischen Diazo-Verbindungen nicht zurücksteht. Beim gegenwärtigen Entwicklungsstand der theoretischen organischen Chemie erscheint es zweckmäßig, die weitere Erschließung einer Verbindungs-klasse nicht allein formalen Analogien oder gar dem Zufall zu überlassen. Ohne Vollständigkeit anstreben, wird im folgenden eine konsequente theoretische Deutung der Reaktionen aliphatischer Diazo-Verbindungen versucht. Eine Synopsis des großen experimentellen Materials erscheint umso mehr gerechtfertigt, als die schöne, sich vornehmlich auf die Reaktionen des Grundkörpers beziehende Zusammenfassung von B. Eistert¹⁾ bereits 14 Jahre zurückliegt.

Die Entdeckungen von Peter Griess (1858) und Theodor Curtius (1883) eröffneten den Weg zu den aromatischen und aliphatischen Diazo-Verbindungen. Die Vielfältigkeit der präparativ bedeutsamen Reaktionen dieser Verbindungs-klasse gemahnt den unbefangenen Betrachter an die erstaunlichen Leistungen des dienstbaren Geistes aus Aladins Wunderlampe. Während die aromatischen Diazo-Verbindungen schon bald zu ungewöhnlicher industrieller Bedeutung aufstiegen, blieben Verwendung und Wirkungskreis der Diazo-alkane im wesentlichen auf das wissenschaftliche Laboratorium beschränkt. Eine Reihe von Standardmethoden machte die Diazo-alkane zu unentbehrlichen Helfern des präparativ arbeitenden Chemikers. Die Auffindung unerwarteter Reaktionsmöglichkeiten trug ihnen bis zur Gegenwart ständig erneut Interesse und Wertschätzung ein.

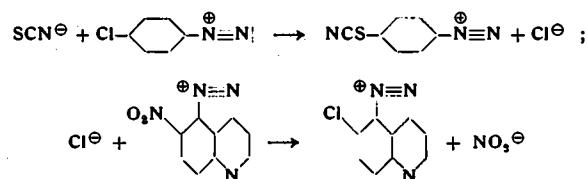
I. Darstellung und Konstitution der aliphatischen Diazoverbindungen

A) Aromatische und aliphatische Diazonium-Ionen

Die Bildung stabiler Diazonium-Kationen bei der Behandlung primärer Amine mit salpetriger Säure in mineral-saurem Medium gehört zu den sinnfälligsten Sondereigenschaften der aromatischen Reihe. Bei den aliphatischen Aminen sind die Diazonium-Ionen lediglich hypothetische Zwischenstufen der zu Carbinolen führenden Desaminierungs-Reaktion. Für die Stabilität des aromatischen Diazonium-Ions, das erst bei erhöhter Temperatur, etwa im Zuge der „Phenol-Verkochung“, molekularen Stickstoff freigibt, ist eine Mesomerie mit Grenzformeln verantwortlich, in denen die Diazo-Gruppe ein Elektronenpaar des Benzolkerns beansprucht:

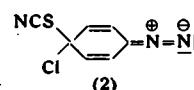


Daß es sich bei diesen tripolaren Grenzformeln nicht um eine adhoc-Konstruktion handelt, verrät der Einfluß der Diazo-Gruppe auf die Reaktivität des Kerns. Halogen- und Nitro-Gruppe in o- oder p-Stellung unterliegen beispiellos leicht nucleophilen Austauschreaktionen, wie zwei Fälle²⁾ illustrieren mögen:



1) B. Eistert, diese Ztschr. 54, 99, 124, 308 [1941]; 55, 118 [1942].
2) A. Hantzsch u. B. Hirsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 947 [1896]; R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. 559, 128 [1948].

Bei diesen nucleophilen Substitutionen öffnet der Benzolkern dem eintretenden Anion eine Elektronenlücke, wie die Formulierung (2) für den Übergangszustand der Reaktion zeigt. Diese und andere Umsetzungen³⁾ lassen keinen Zweifel daran, daß das Diazonium-System als Substituent zweiter Ordnung fungiert, ja daß hier gar der negative mesomere Substituenteneffekt einen Extremwert erreicht.

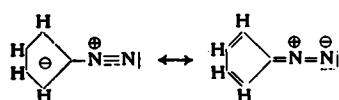


Die unterschiedliche Neigung substituierter Diazonium-salze zur Abgabe des Stickstoffs wird ebenfalls von den Mesomerieverhältnissen diktiert. Eine p-ständige Methoxy- oder Oxy-Gruppe setzt die Zerfallsgeschwindigkeit des Benzol-diazonium-Ions in wäßriger Lösung um 3 Zehnerpotenzen herab⁴⁾. Die extreme Stabilität, die der o- oder p-ständige Phenolat-Sauerstoff dem Aryl-diazonium-Ion in (3) verleiht, hat sogar zur gesonderten Namengebung „Diazo-oxyde“ oder „Chinon-diazide“ Veranlassung geboten. Den „Chinon-diaziden“ kommt bereits eine

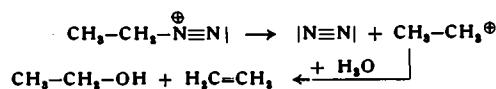


Übergangsstellung zwischen aromatischen und aliphatischen Diazo-Verbindungen zu.

Ein solches Bindeglied liegt auch im recht stabilen roten Diazo-cyclopentadien vor⁵⁾. Auch hier befindet sich das Diazonium-Ion als Substituent an einem quasi-aromatischen System, nämlich dem Cyclopentadien-Anion:



Im Alkyl-diazonium-Ion kommt der negative mesomere Effekt der Diazo-Gruppe, hier als Substituent eines vierbindigen Kohlenstoffatoms, nicht zum Zug. Das niedrige Energieniveau des im Alkyl-diazonium-Ion bindungsmäßig schon vorgebildeten Stickstoffmoleküls führt zum sofortigen Zerfall; diese Heterolyse ist völlig irreversibel, da man dem molekularen Stickstoff kaum nennenswerte Basizität zuschreiben darf. Das zurückbleibende



3) A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2334 [1897]; B. Hirsch, 31, 1253 [1898]; A. Hantzsch u. J. S. Smythe, 33, 505 [1900]; K. J. P. Orton, J. chem. Soc. [London] 83, 796 [1903]; 87, 99 [1905]; 91, 1554 [1907]; R. Huisgen u. H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. 586, 84 [1954].

4) M. L. Crossley, R. H. Kienle u. C. H. Benbrook, J. Amer. chem. Soc. 62, 1400 [1940].

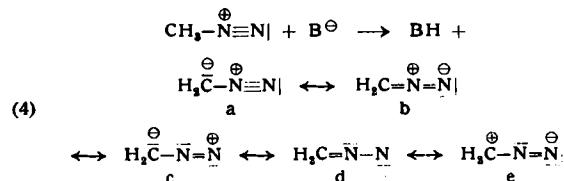
5) W. v. E. Doering u. C. H. DePuy, J. Amer. chem. Soc. 75, 5955 [1953].

Carbonium-Ion tritt mit dem nucleophilen Lösungsmittel in Wechselwirkung, liefert etwa mit Wasser den Alkohol, mit Alkohol den Äther usf.; in der Abgabe eines Protons unter Olefinbildung liegt eine zweite, regelmäßig genutzte Stabilisierungsmöglichkeit.

Der Zerfall der Alkyl-diazonium-Ionen im polaren Medium ist häufig von Umlagerungen begleitet: Verschiebungen eines Wasserstoff-Anions oder gar strukturelle Änderungen des Kohlenstoff-Skeletts. Beide sind gleichermaßen charakteristisch für den valenzmäßigen Ausnahmestand, wie er im Elektronensextett des Carbonium-Ions vorliegt. Die Bildung eines Gemisches von n- und iso-Propanol beim Umsatz des n-Propylamins mit salpetriger Säure sowie die Ringerweiterungen nach *Wallach-Demjanow* sind bekannte Beispiele dieser Art. Der stereochemische Ablauf der Desaminierungsreaktion bei optisch aktiven Aminen — Racemisierung mit geringfügiger Konfigurationsumkehr — steht ebenfalls im Einklang mit einer das Carbonium-Ion passierenden S_N1 -Reaktion⁶⁾ der *Ingoldschen* Terminologie.

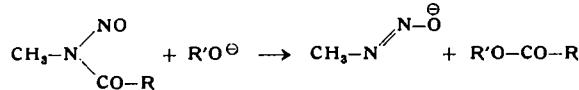
B) Darstellung aliphatischer Diazo-Verbindungen

Man darf in den Alkyl-diazonium-Ionen Säuren im Sinne von *Broensted* sehen. Basen vermögen etwa dem Methyl-diazonium-Ion ein Proton zu entziehen. Das am Kohlenstoffatom zurückbleibende freie Elektronenpaar ermöglicht jetzt der Diazo-Gruppe die Entfaltung einer Mesomerie, die der des Aryl-diazonium-Ions völlig entspricht. Diese Mesomerie, die der CN-Bindung einen partiellen Doppelbindungscharakter verleiht, stabilisiert das Diazo-alkan-System und macht diese Verbindungsklasse isolierbar.



Unter den Grenzformeln des Diazomethans kommt (4a) und (4b) das größte Gewicht zu, da hier die beteiligten Atome alle mit Elektronenoktett bedacht sind. Die Strukturen (4c–e) mit Sextett am Stickstoff bzw. am Kohlenstoff sind nur in untergeordnetem Maß am Grundzustand beteiligt.

Maßgebend für die Säurestärke des Alkyl-diazonium-Ions ist der Gewinn an Mesomerie-Energie beim Übergang in die zugehörige Base, das Diazoalkan. Beim nur schwach sauren Methyl-diazonium-Ion bedarf es des Hydroxyl- oder Alkoholat-Anions, um das Diazomethan freizusetzen; auf eine solche Protonenabspaltung gehen tatsächlich die bekannten Darstellungswege des Diazomethans zurück, etwa die klassische Methode nach *H. v. Pechmann*⁷⁾ aus Nitroso-methyl-urethan, sowie die aus Nitroso-methyl-harnstoff⁸⁾, Nitroso-methylamino-isobutyl-methyl-keton⁹⁾ u. ä. Verbindungen. Da Methylamin nicht in alkalischem Medium diazotierbar ist, bedarf es des Umweges über das Nitroso-acyl-methylamin, das im alkalischen Medium einer Acyl-Ablösung¹⁰⁾ unterliegt:



⁶⁾ P. Brewster, F. Hiron, E. D. Hughes, C. K. Ingold u. P. A. Rao, *Nature [London]* 166, 179 [1950].

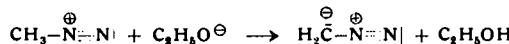
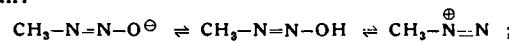
⁷⁾ H. v. Pechmann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 27, 1888 [1894].

⁸⁾ E. A. Werner, *J. chem. Soc. [London]* 115, 1093 [1919]; F. Arndt u. J. Amende, *diese Ztschr.* 43, 444 [1930]; 46, 47 [1933].

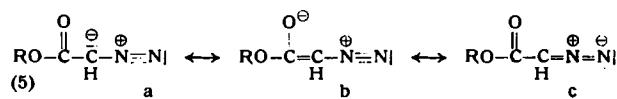
⁹⁾ D. W. Adamson u. J. Kenner, *J. chem. Soc. [London]* 1935, 286; 1937, 1551.

¹⁰⁾ R. Huisgen u. J. Reinertshofer, *Liebigs Ann. Chem.* 575, 174 [1952]; in der Reihe der Nitroso-acyl-arylamine wurde diese Acylablösung in Mechanismus und Kinetik untersucht von R. Huisgen, ebenda 573, 163 [1951].

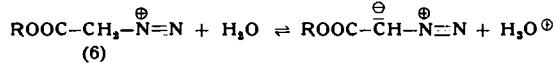
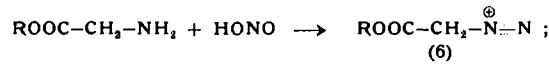
Das Methyl-diazotat-Anion, als Zwischenstufe isolierbar¹¹⁾, setzt sich im Protonen-haltigen Medium mit dem Methyl-diazonium-Ion ins Gleichgewicht; letzteres unterliegt alsdann der Protonen-Abspaltung durch das starke Alkali:



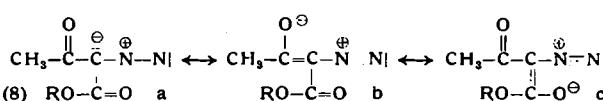
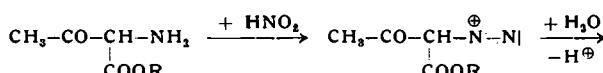
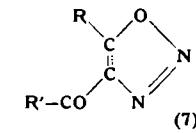
Noch einfacher ist der Weg zum Diazo-essigester, der dem Auftreten einer neuen Grenzformel (5b), in der der Carbonylsauerstoff die negative Formalladung übernommen hat, seine dem Diazomethan überlegene Stabilität verdankt:



Nach *Th. Curtius*¹²⁾ genügt es hier, Glycin-ester in schwach mineralesaurem Medium zu diazotieren und den säureempfindlichen Diazo-essigester sofort nach seiner Entstehung in Äther aufzunehmen. Die größere Mesomerie-Energie des Diazo-essigesters im Vergleich zum Diazomethan gibt sich hier in einer Erhöhung der Acidität des Carbäthoxy-methyl-diazonium-Ions (6) zu erkennen, das schon an Wasser sein Proton abzugeben vermag. Analoges gilt für die Darstellung der Diazoketone aus α -Amino-ketonen.



Auf die Vorsichtsmaßregel der raschen Entfernung der Diazo-Verbindung aus dem wässrig-sauren Diazotierungsmedium kann man ganz verzichten, wenn es sich um die Darstellung eines doppelseitig durch Carbonyl-Systeme flankierten Diazomethans handelt. Nach *L. Wolff*¹³⁾ diazotiert man die α -Amino-Abkömmlinge von β -Ketoestern oder β -Diketonen mit Natriumnitrit in 15- bis 40 proz. Schwefelsäure. Eben diese ungewöhnliche Stabilität der entstehenden Diazo-dicarbonyl-Verbindungen veranlaßte ihren Entdecker¹⁴⁾, an der Diazo-Natur zu zweifeln und die Verbindungen als „Diazo-anhydride“ (7) heterocyclisch zu formulieren. Ähnlich wie bei den Phenol-o-diazonium-salzen, die man früher cyclisch als Ox-diazole schrieb, ist heute auch hier ein Zweifel an der Diazo-Konstitution (8) nicht länger berechtigt. Schon der auf gleiche Weise zu bereitende Diazo-malonester¹⁴⁾ gestattet eine vernünftige Formulierung als „Diazo-anhydrid“ nicht mehr. Das Auftreten zweier Grenzformeln mit der negativen Ladung auf den beiden Carbonyl-Sauerstoffen, in



¹¹⁾ A. Hantzsch u. M. Lehmann, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 35, 897 [1902].

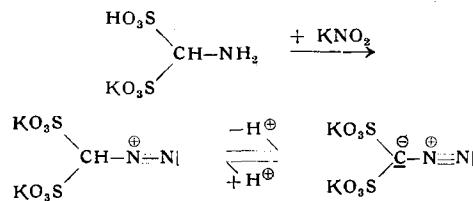
¹²⁾ Th. Curtius, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 16, 2230 [1883]; *J. prakt. Chem.* 38, 396 [1888].

¹³⁾ L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* 325, 129 [1902]; 394, 23 [1912]; mit A. Hall, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 36, 3612 [1903].

¹⁴⁾ O. Piloy u. J. Neresheimer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 39, 514 [1906].

(8b u. c) am Diazo-acetessigester illustriert, führt zur extrem leichten Protonen-Abgabe seitens der Diazonium-Vorstufe und ist für die Säure-Resistenz verantwortlich.

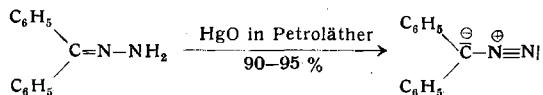
Die die Acidität des Diazonium-Ions diktierende Stabilität des Diazo-alkans erfährt nicht nur mit der Einbeziehung neuer mesomerer Grenzformeln einen Zuwachs, sondern auch mit der Senkung des Energieniveaus einzelner Strukturen. Im Diazomethan-System (4) kann die negative Ladung der Carbanion-Grenzformel von geeigneten Substituenten im induktiven Effekt weitgehend übernommen werden. Das ist z. B. der Fall beim Salz der Diazomethan-disulfonsäure¹⁵⁾, das unmittelbar aus Amino-methan-disulfonat durch Diazotierung zugänglich und unbegrenzt lagerbeständig ist:



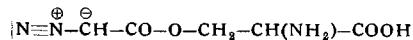
Auch die elektronenanziehende Wirkung der Trifluormethyl-Gruppe ermöglicht die Darstellung des Trifluordiazo-äthans unmittelbar aus dem Amin¹⁶⁾:



Auf einem zweiten Bildungsweg der Diazo-alkane, der eine Redox-Reaktion einschließt, sei kurz hingewiesen: Die ebenfalls von Th. Curtius¹⁷⁾ entdeckte Oxydation der Keton- oder Aldehyd-hydrazone mit Quecksilberoxyd. Diese am Beispiel des Diphenyl-diazomethans formulierte Methode ergänzt die oben besprochene und erwies sich vor allem in der Hand von H. Staudinger¹⁸⁾ als bedeutungsvoll.



Die Feststellung, daß sich auch die Natur auf die Bereitung aliphatischer Diazo-Verbindungen versteht, war überraschend. Das Antibiotikum „Azaserin“, aus Kulturbrühe von *Streptomyces* isoliert, erwies sich als Diazo-essigsäureester des Serins¹⁹⁾.



C) Konstitution der Diazo-alkane

Der Wechsel in der Auffassung von der Konstitution der Diazo-Verbindungen vollzog sich im Zuge der Entwicklung und Verfeinerung unserer Vorstellungen von der chemischen Bindung. Ohne die historische Entwicklung im Detail nachzeichnen zu wollen, sei lediglich daran erinnert, daß Th. Curtius²⁰⁾ und H. v. Pechmann⁷⁾ sich der cyclischen Formel (9) bedienten, A. Angel²¹⁾ und J. Thiele²²⁾ dagegen der offenen Struktur (10) den Vorzug gaben. I. Langmuir²³⁾ befreite die Formel (10) vom Odium des fünfbindigen Stickstoffs und betonte die Isosterie der Di-

¹⁵⁾ H. v. Pechmann u. P. Manck, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 2374 [1895].

¹⁶⁾ H. Gilman u. R. G. Jones, J. Amer. chem. Soc. 65, 1458 [1943].
¹⁷⁾ Mit K. Thun, J. prakt. Chem. 44, 161 [1891]; mit H. Lang, ebenda 544 [1891]; mit F. Rauterberg, ebenda 192 [1891].

¹⁸⁾ Mit O. Kupfer, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2197 [1911]; mit A. Gaule, 49, 1897, 1951 [1916]; mit J. Goldstein, ebenda 1923 [1916]; mit E. Antes u. F. Pfenninger, ebenda 1928 [1916]; s. a. Org. Synth., Coll. Vol. III, 351. Auch Silberoxyd und Braunstein bewähren sich als Oxydationsmittel nach W. Schroeder u. L. Katz, J. org. Chem. 19, 718 [1954].

¹⁹⁾ S. A. Fusari u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 76, 2878 [1954].

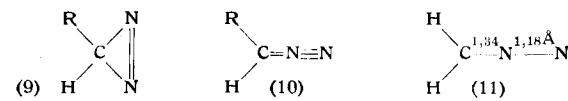
²⁰⁾ Th. Curtius, J. prakt. Chem. 39, 107 [1889].

²¹⁾ A. Angel, Atti Reale Accad. Lincei 16, II, 790 [1907]; 20, I, 626 [1911].

²²⁾ J. Thiele, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 2522 [1911].

²³⁾ I. Langmuir, J. Amer. chem. Soc. 41, 1546 [1919]; 42, 285 [1920].

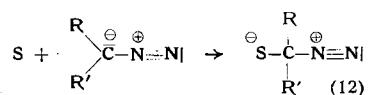
azo-alkane mit Ketenen und Aziden. Das für den Chemiker unlösbare Konstitutionsproblem wurde durch physikalische Messungen geklärt. Während kalorische Daten, Parachor und Dipolmoment eine eindeutige Entscheidung



nicht gestatteten, erwiesen sich die von H. Boersch²⁴⁾ am Diazomethan ausgeführten Elektronenbeugungs-Aufnahmen nur mit der ebenen, linearen Struktur (11) vereinbar. Die Analyse des Infrarotspektrums von CH_2N_2 und CD_2N_2 ²⁵⁾ sprach ebenfalls für die offene Formel, wobei die Zuordnung der Banden zu Normalschwingungen gelang. Die Analogie mit dem Bindungssystem der Azide, die als günstigere Objekte mit vielen Methoden als lineare Strukturen gesichert werden konnten, bietet ein zusätzliches Argument. Schließlich sei noch auf die Versuche von K. Clusius und U. Lüthi²⁶⁾ hingewiesen, die mittels ¹⁵N-Markierung die nur mit der offenen Formel vereinbare Ungleichwertigkeit der beiden N-Atome des Diazoessigesters darzutun vermochten. Auch die optische Aktivierbarkeit sollte zwischen (9) und (10) unterscheiden; alle positiven Angaben konnten als durch Fehler verursacht nachgewiesen werden²⁷⁾. Die plane Moleköl (10) ist symmetrisch. Erst die quantenmechanische Betrachtung des Bindungssystems ermöglichte ein volles Verständnis der Stabilität und der physikalischen Eigenschaften der Diazo-alkane. Die beiden σ -Bindungen, die das „innere“ Stickstoffatom des Diazomethans betätigt, sind sp-Bastard-Bindungen. Die Wechselwirkung der π -Elektronen ist nicht mit einem Symbol beschreibbar; wie die heute übliche Formel (4) des Diazomethans zeigt, lassen sich nur Grenzverteilungen der Bindungselektronen wiedergeben, wenn man an der Bindestrich-Schreibweise festhält.

II. Reaktionen der aliphatischen Diazo-Verbindungen

Die Grenzformeln der Diazo-alkane lassen die vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten bereits voraussehen. In der Carbanion-Formel (4a) verleiht das freie Elektronenpaar am Kohlenstoff dem Diazomethan Basencharakter. Aliphatische Diazoverbindungen sind nach der Ingoldschen Klassifikation²⁸⁾ nucleophile Agentien, die nach einer Vereinigung mit elektrophilen Reaktionspartnern streben. Solche elektrophilen Reagentien sind Säuren im weitesten Sinne, Broensted- und Lewis-Säuren einschließlich. Bei der Anlagerung einer solchen Säure S, also eines Teilchens mit Elektronenlücke, an das basische Zentrum der Diazo-alkane wird das zentrale C-Atom vierbindig, was Verlust der Diazo-Mesomerie bedeutet. Das Diazonium-Ion (12)



wird aus den S. 439 erörterten Gründen Stickstoff abspalten und als Carbonium-Ion weiterreagieren, wenn sich nicht die Möglichkeit einer Stabilisierung durch Ringschluß oder durch Rückkehr zur Diazo-alkan-Stufe unter

²⁴⁾ H. Boersch, Mh. Chem. 65, 331 [1935].

²⁵⁾ D. A. Ramsay, J. chem. Physics 17, 666 [1949]; B. L. Crawford, W. H. Fletcher u. D. A. Ramsay, 19, 406 [1951].

²⁶⁾ K. Clusius u. U. Lüthi, Chimia 8, 96 [1954].

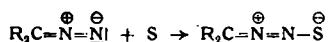
²⁷⁾ A. Weissberger u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2896 [1931]; 65, 265 [1932].

²⁸⁾ Structure and Mechanism in Organic Chemistry, G. Bell, London 1953.

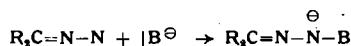
Protonen-Abgabe bietet. Diese im folgenden in der Klasse A beschriebenen Wechselwirkungen der Diazo-alkane mit elektrophilen Agentien umfassen die weitaus meisten Reaktionen dieser Verbindungsklasse.

Wenn das Diazo-alkan oben als Carbanion gemäß (4a) formuliert wurde, soll das nicht bedeuten, daß das Diazo-alkan in dieser Grenzformel vorliegen muß, um Basencharakter zu entfalten. In allen Fällen reagiert der mesomere Zwischenzustand. Die Basizität, die (4a) den Grundzustand des Diazomethans verleiht, erfährt durch die Beteiligung der anderen Grenzformeln, die kein einsames Elektronenpaar am Kohlenstoff aufweisen, natürlich eine Schwächung. Diazo-alkane sind auch viel schwächere Basen als Verbindungen, in denen der Kohlenstoff mit einer vollen negativen Ladung belastet ist; dieser Zustand findet sich in den alkali-organischen Verbindungen angenähert. Es erscheint bereits gefährlich und irreführend, in den Grenzformeln Reaktionsformeln sehen zu wollen, die bei der Annäherung des Partners im Zuge des Reaktionsereignisses realisiert werden. Lediglich aus Gründen der Einfachheit und Übersichtlichkeit wird in der Folge die Schar der Grenzformeln durch eine einzige ersetzt, und zwar jeweils diejenige, die dem Grundzustand die betreffende Reaktionsneigung verleiht.

Der Blick auf die Grenzformeln zeigt im äußeren Stickstoff der Diazo-alkane (vgl. 4b) ein zweites basisches Zentrum. Es sind allerdings nur wenige Reaktionen bekannt, die mit einem Angriff des elektrophilen Agens S am Stickstoff beginnen (Klasse A, 9):

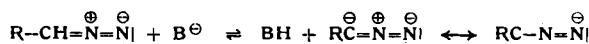


Diazo-alkane sind amphoteric, wenngleich ihr Charakter als Lewis-Säure³⁰⁾ bei weitem nicht so ausgeprägt ist, wie die Basizität. An der Mesomerie des Diazomethans und seiner Abkömmlinge finden wir die Formeln (4c und d) mit Elektronensextett am Stickstoff beteiligt, die die Aufnahme einer Basen-Moleköl am äußeren Stickstoff nach



anschaulich zu interpretieren vermögen. Bezeichnenderweise tritt diese elektrophile Reaktivität der Diazo-alkane (Klasse B) vornehmlich in Erscheinung, wenn ihr Basencharakter geschwächt ist.

Die Wechselwirkung mit Basen beschränkt sich nicht auf obiges Schema. Diazo-alkane, die am zentralen Kohlenstoffatom noch Wasserstoff enthalten, sind schwache *Broensted-Säuren* (Klasse C). Mit starken Basen kann man einen Ersatz des Wasserstoffs durch Metall erreichen:

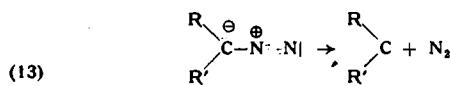


Nur in geringer Zahl bekannt und auch noch der Sicherung harrend, sind Reaktionen der Diazo-alkane mit Radikalen. Formal bedarf es der Umsetzung mit zwei Teilchen mit ungerader Elektronenzahl, um wieder ein stabiles Bindungssystem zu erlangen. Dabei läßt sich ein einfacher Ablauf oder ein komplexer in Radikalkette voraussehen (Klasse D).

Von präparativer Bedeutung und nicht minder theoretischem Interesse sind diejenigen Reaktionen der Diazo-alkane, die mit einem Ausbrechen des Stickstoffs aus dem Molekölverband einsetzen. Wenn diese Umsetzungen (Klasse E) erst am Schluß erwähnt werden, hat das einen äußeren Grund: Nicht die Diazo-alkane selbst, sondern die bei der Stickstoff-Abgabe zurückbleibenden Methylen-Abkömmlinge mit Elektronensextett sind Träger dieser Reaktionen. Diese Spaltung nach (13) ist auf verschiedenen Wegen möglich: Thermisch, photochemisch

³⁰⁾ Anti-Base im Sinne von J. Bjerrum, diese Ztschr. 63, 527 [1951].

oder katalytisch. Die Diazo-alkane bieten derzeit das einfachste Startmaterial zum Studium der neutralen Kohlenstoffsextette.



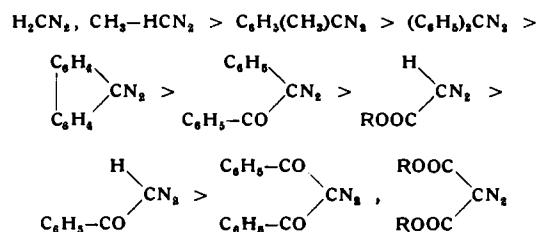
Klasse A: Reaktionen mit elektrophilen Agentien

1. Broensted-Säuren

a) Das Diazonium-Ion als Zwischenstufe

Schon von den Entdeckern wurde als auffallendste Eigenschaft der Diazo-alkane die Säureempfindlichkeit konstatiert. Der sich unter Stickstoff-Abspaltung vollziehenden Säurereaktion liegt eine die Stufe des Diazonium-Ions passierende Umkehrung der S. 440 beschriebenen Bildungsreaktion zugrunde. Diese Erkenntnis geht schon auf J. Thiele³²⁾ zurück und wurde für die offene Formel ins Feld geführt³³⁾. Das bei der Ablösung des Stickstoffs resultierende Carbonium-Ion reagiert mit dem Säure-Anion oder dem basischen Lösungsmittel, wie S. 439 gezeigt.

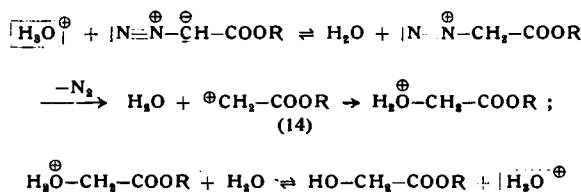
Vergleichende Studien der Zerfallsgeschwindigkeit mit Säuren liefern eine Basizitätsskala der Diazo-alkane, die mit der theoretisch erwarteten gut übereinstimmt. Dieses dynamische Kriterium gestattet die Aufstellung einer Folge abnehmender Basizität, d. i. fallender Reaktionsgeschwindigkeit mit Säure³¹⁾:



Die Diazo-dicarbonyl-Verbindungen zeichnen sich als Endglied der Reihe durch Resistenz gegenüber dem Hydroxonium-Ion aus.

b) Katalytische und stöchiometrische Säurereaktionen

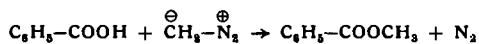
Die den Zerfall auslösende Säure wird dann eine katalytische Funktion entfalten, wenn sie in die Bruttogleichung nicht eingeht. Das ist immer dann der Fall, wenn sich das intermediäre Carbonium-Ion nicht mit dem Säure-Anion vereinigt, sondern etwa mit dem Hydroxyl-haltigen Lösungsmittel in Reaktion tritt. Da Wasser ein stärkeres nucleophiles Agens ist als das Sulfat- oder Perchlorat-Ion, vollzieht sich z. B. die Reaktion des Diazoessigesters mit wässriger Perchlorsäure vollständig nach dem katalytischen Schema:



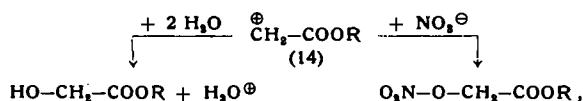
³⁰⁾ Mit der intermediären Bildung des Diazonium-Ions interpretierten auch W. Bradley u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1928, 1310; H. Staudinger, Helv. chim. Acta 5, 87 [1922]; L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill 1940, S. 288; B. Eistert³¹⁾ u. viele andere die Reaktionen mit Säuren.

³¹⁾ H. Staudinger u. A. Gaule, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1897 [1916].

Dagegen entspricht die Reaktion des Diazomethans mit Benzoesäure in Äther einem stöchiometrischen Umsatz:

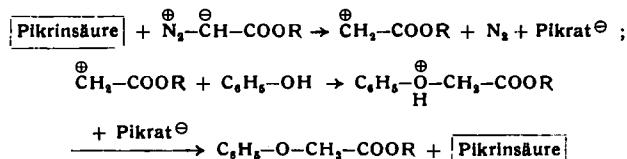


Sämtliche nucleophilen Agentien des Reaktionssystems werden um das Carbonium-Ion konkurrieren, wobei der Reaktionserfolg auch eine Frage der Konzentration ist. So fand etwa *W. Fraenkel*⁸²⁾, daß der Zerfall des Diazoessigesters in 0,001 n-Salpetersäure streng nach der ersten Ordnung unter Säure-Katalyse vonstatten geht. In Anwesenheit von viel Kaliumnitrat schläft dagegen die Reaktion rasch ein infolge der Beteiligung einer stöchiometrischen, die Säure verbrauchenden Reaktion

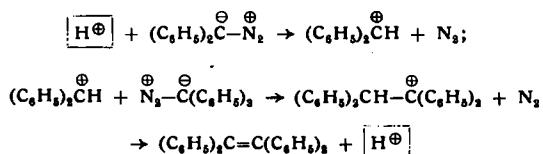


die zum Glykolester-nitrat führt. Auch in einer wäßrigen Salzsäure vollziehen sich die Glykolester liefernde, säure-katalysierte Reaktion und die stöchiometrische Chloressig-ester-Bildung nebeneinander. Der durch Perchlorsäure katalysierte Diazoessigester-Zerfall wird durch Zusatz von Alkali-chlorid, -bromid oder -Jodid zunehmend rasch zum Stillstand gebracht³³), entspr. der steigernden Neigung der Halogen-Ionen, mit (14) zusammenzutreten.

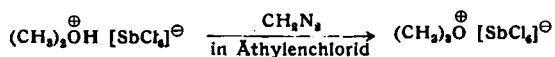
Die Säurekatalyse ist nicht auf das wäßrige oder alkoholische Medium beschränkt. Die Reaktion des Phenols mit Diazoessigester in Benzol unter Bildung von Phenoxyessigester vollzieht sich erst dann, wenn man mit einer stärkeren Säure, etwa Chloressigsäure oder Pikrinsäure katalysiert³⁴:



Unter Umständen vermag sogar das überschüssige Diazo-alkan mit sehr schwach basischen Anionen erfolgreich in Konkurrenz um das Carbonium-Ion zu treten. Nach *J. D. Roberts*⁴⁵) führt die Einwirkung einer katalytischen Menge p-Toluol-sulfonsäure auf Diphenyl-diazomethan in Acetonitril glatt zu Tetraphenyl-äthylen:



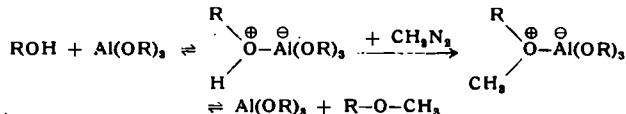
Ob das stöchiometrische oder das katalytische Schema zum Zug kommt, ist weniger eine Frage der Säurestärke als der gebotenen Konkurrenz. Interessant ist hier die Überführung des Dimethyl-oxonium-hexachloro-antimons in das Trimethyl-oxonium-Ion mit überschüssigem Diazomethan nach *F. Klages*³⁴⁾. Das Anion der überstarken Säure zeigt hier keine Neigung zur Aufnahme des kationischen Methyls:



c) Schwache Säuren

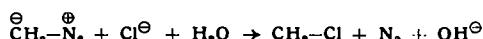
Den stöchiometrischen Reaktionen schwacher Säuren mit Diazo-alkanen kommt weitaus die größte präparative Bedeutung zu. Diazoessigester und Diazo-ketone pflegen beim gelinden Erwärmen glatt mit Carbonsäuren zu reagieren unter Bildung des Acyloxy-glykolesters bzw. der Ketol-ester. Der Acetolyse der Acyl-diazomethane bediente sich *C. Grundmann*³⁷⁾ in einer Methode zur Umwandlung des Carboxyls in die Aldehyd-Gruppe. Mit Phenolen reagieren Carbonyl-flankierte Diazo-alkane bereits sehr träge. Die präparativ so wertvolle Methylierung mit Diazomethan kennt diese Beschränkung nicht, da Diazomethan als stärkere Base weit schwächere Säuren zur Reaktion zu zwingen vermag. Die Methylierung des Phenol-hydroxyls erfolgt zwar langsamer, aber nicht minder glatt als die der Carboxyl-Gruppe.

Auch das Hydroxyl der Alkohole vermag unter günstigen Umständen der Verätherung mit Diazomethan zu unterliegen. Allerdings darf man dabei nach *H. Meerwein*³⁸⁾ nicht in Äther als Lösungsmittel arbeiten, da dieses die Acidität der Alkohole, vermutlich durch H-Verbrückung, beeinträchtigt. Äthylen-chlorhydrin ist zur glatten Methylierung ausreichend sauer. Auch Allyl- und Benzyl-alkohol sowie Äthylen-cyanhydrin reagieren, wenn auch unvollständig resp. von Nebenreaktionen begleitet. *H. Meerwein*³⁸⁾ lehrte, Alkohole durch eine katalytische Acidifizierung der Methylierung mit Diazomethan zugänglich zu machen. Aluminium-alkoholate (1–5 Mol %) vereinigen sich mit Alkoholen zu Alkoxosäuren, die nach der erfolgreichen Methylierung die Äther-Molekel aus dem Komplex entlassen und gegen eine neue Alkohol-Molekel austauschen:



Auch Diazo-ketone vermögen mit Alkohol in Gegenwart von Borfluorid als Katalysator glatt die α -Alkoxy-ketone zu liefern^{99).}

Eine zweite, unter Umständen nützliche Möglichkeit, die Reaktion des Diazomethans mit schwachen Säuren zu aktivieren, ergibt sich aus einer Beobachtung von *R. Kuhn* und *H. Ruelius*⁴⁰). Die Reaktionsgeschwindigkeit des Diazomethans mit Säuren zeigt einen starken positiven Salzeffekt. Während Wasser mit Diazomethan nur träge Methanol liefert, tritt mit wäßriger Kaliumchlorid-Lösung rasche Reaktion ein, die nicht länger Methanol, sondern aus den oben erörterten Gründen Methylchlorid liefert. Die Lösung wird infolge des Protonen-Verbrauchs zunehmend alkalischer, wie das Bruttoschema zeigt:



Auch Ammonium-Ionen reagieren mit Diazo-Verbindungen, wenn die Kation-Acidität genügend groß ist. So vereinigen sich etwa die Perchlorate der Pyridin-Basen mit Diazo-ketonen zu quartären Salzen⁴¹⁾:



Auch die Überführung von Diazo-acetophenon mit Anilinium-bromid und Anilin bei 180 °C in 2-Phenyl-indol⁴²⁾

W. Erkenkai, Z. physik. Chem. 60, 203 [1923].

22) W. Fraenkel, Z. physik. Chem. 60, 202 [1907].
23) G. Bredig u. P. F. Ripley, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4015 [1907].

²⁴ J. S. Baileg u. F. F. Krieger, *Ber. Ges. Chem. Ges.* **40**, 2015 (1907).
²⁵ J. N. Broensted u. R. P. Bell, *J. Amer. Chem. Soc.* **53**, 2478 (1931).
²⁶ J. D. Roberts, W. Watanabe u. R. E. McMahon, ebenda **73**, 760 (1951).

²⁴) F. Klages u. H. Meuresch, Chem. Ber. 85, 863 [1952].

³⁷) G. Grundmann, Liebigs Ann. Chem. 524, 31 [1936].

37) C. Grundmann, Liebigs Ann. Chem. 524, 31 [1936].
 38) H. Meerwein u. G. Hinz, Liebigs Ann. Chem. 484, 1 [1930].

39) M. S. Newman u. P. F. Beal, J. Amer. chem. Soc. 72,

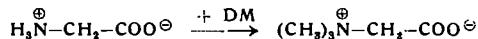
40) R. Kuhn u. H. Ruelius, *Chem. Ber.* 83, 420 [1950].

⁴¹) L. C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. 70, 4154 [1948].
⁴²) C. E. Blades, N. J. M. Hill u. A. L. Wilds, J. Amer. chem. Soc.

77, 282 [1955].

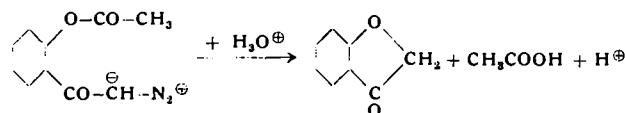
gehört hierher; das intermediär gebildete Phenacyl-anilin geht dabei in die *Bischler-Synthese* ein.

Aminosäuren, die im wäßrigen Medium zwitterionisch vorliegen, werden am Ammonium-Ion bei genügendem Diazomethan-Überschuß permethyliert⁴³⁾:



Noch glatter reagiert der Typus der Amido-sulfonsäure oder des Taurins.

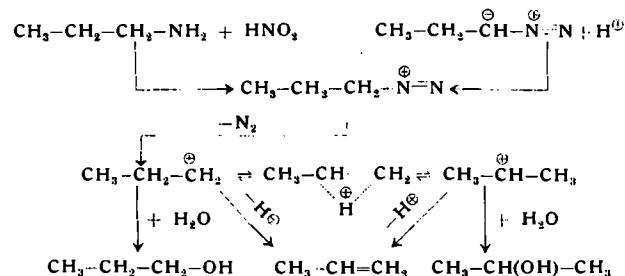
Bei der Konkurrenz um die in all diesen Reaktionen passierte Carbonium-Stufe kommt nucleophilen Gruppen innerhalb der gleichen Molekel eine besonders hohe Erfolgsaussicht zu. So liefert etwa o-Acetoxy-diazo-acetophenon mit Eisessig oder Mineralsäure Cumaranon-(3)⁴⁴⁾:



Hübsch ist auch die Wechselwirkung mit einer Nitro-Gruppe im o-Nitro-diazo-acetophenon⁴⁵⁾, die vermutlich eine Aminoxyd-Umlagerung einschließt und zu N-Oxy-isatin führt.

d) Lösungsmittelabhängigkeit

Daß das Reaktionsmedium auf den Ablauf polarer Reaktionen einen erheblichen Einfluß nimmt, ist hinlänglich bekannt. Wenn man n-Diazo-propan mit wäßriger Perchloräure behandelt⁴⁶⁾, gelangt man zum gleichen Gemisch von n- und iso-Propanol neben Propylen, wie man es auch beim Umsatz von n-Propylamin mit salpetriger Säure erhält. Die gemeinsame Zwischenstufe des n-Propyl-diazonium-Ions, das über das Carbonium-Ion unter teilweiser Isomerisierung ausreagiert, kann demnach keinem Zweifel unterliegen:



Setzt man dagegen n-Diazo-propan in Äther oder Benzol mit Benzoesäure um, gelangt man lediglich zum Benzoesäure-n-propylester ohne nachweisbare Menge der iso-Verbindung⁴⁷⁾. Warum benimmt sich das n-Propyl-diazonium-Ion im wäßrigen Medium anders als im inerten Lösungsmittel? Warum kommt es in Äther nicht zu der charakteristischen Isomerisierung des n-Propyl-Skeletts? Der Zerfall des Alkyl-diazonium-Ions im wäßrigen Medium wird energetisch wohl erst ermöglicht durch die Solvatisierung des zurückbleibenden Carbonium-Ions, seine elektrostatische Wechselwirkung mit Wassermolekülen. Dieser Faktor fällt im inerten Solvens fort. Die niedrige Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels gestattet es den Ionen nicht einmal, auseinander zu diffundieren. Innerhalb des orientierten Ionen-Assoziats kommt es zur Reaktion der Komponenten miteinander. Es erscheint plausibel,

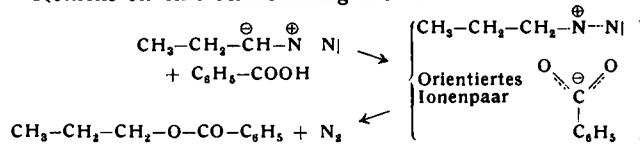
⁴³⁾ H. Blitz u. H. Paetzold, Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 1066 [1922]; R. Kuhn u. W. Brydonna, ebenda 70, 1333 [1937]; siehe auch ⁴⁰).

⁴⁴⁾ E. R. Marshall, J. A. Kuck u. R. C. Elderfield, J. org. Chem. 7, 444 [1942]; P. Pfeiffer u. E. Enders, Chem. Ber. 84, 247 [1951].

⁴⁵⁾ F. Arndt, B. Eisterl u. W. Partale, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 1364 [1927].

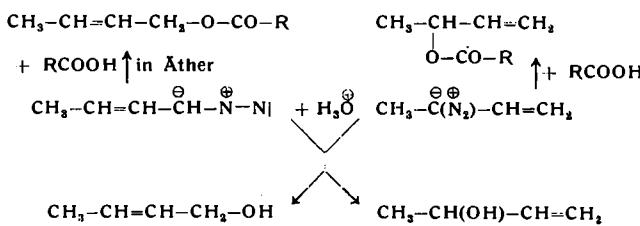
⁴⁶⁾ R. Huisgen u. C. Rüchardt, unveröffentl.

sibel, daß das n-Propyl-diazonium-Ion hier erst dann der Stickstoff-Molekel den Abschied gestattet, wenn das Benzoat-Anion durch eine beginnende Bindungsbeziehung zum Kohlenstoff eine Hilfestellung leistet.

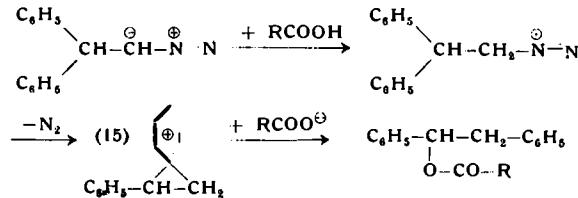


Diese Gleichzeitigkeit der beiden Schritte, Eintritt des Anions und Austritt des Stickstoffs, gemahnt an das Schema der S_N2 -Substitution. Es erscheint allerdings auch möglich, daß das zunächst wirklich freigesetzte Carbonium-Ion sich deshalb nicht isomerisiert, weil sich das für die Schließung der Elektronenlücke benötigte Benzoat-Anion in idealer räumlicher Lagebeziehung sofort anbietet. Die Ionen-Attraktion innerhalb des Assoziats hat einen anomalen Substituenten-Austausch „von der Vorderseite“ zur Folge. Wir konnten zeigen, daß sich der Zerfall des auf anderem Wege bereiteten optisch reinen 1,α-Phenyl-äthyl-diazonium-benzoats in Benzol zum α-Phenyl-äthyl-benzoat mit 78 proz. Konfigurationserhaltung vollzieht⁴⁷⁾.

Die Reaktionen der Diazo-butene mit Säuren unterstreichen die Bedeutung des Ionen-Assoziats. Nach D. Y. Curtin⁴⁸⁾ liefern 1-Diazo-2-buten und 3-Diazo-1-buten mit 3,5-Dinitro-benzoësäure in Äther jeweils die konstitutionsgleichen Ester, während die Reaktion mit wäßriger Perchlorsäure unter Allyl-Umlagerung das gleiche Gemisch von Crotyl-alkohol und Methyl-vinyl-carbinol ergibt, das auch aus den isomeren Alkyl-aminen mit salpetriger Säure entsteht⁴⁹⁾:



Auch im unpolaren Medium wird es beim Umsatz des Diazo-alkans mit Säure zur Umlagerung kommen, wenn sich dem intermediären Carbonium-Ion eine vorzügliche Chance zur innermolekularen Stabilisierung bietet. Aus β,β-Diphenyl-diazo-äthan mit Benzoësäure in Benzol erhält man ausschließlich den Benzoësäure-ester des α,β-Diphenyl-äthanols^{48,50)}. Vermutlich wird unmittelbar vom Diazonium-Ion aus das Phenonium-Ion (15) gebildet⁵¹⁾, das innerhalb des Ionen-Assoziats der Attacke durch das Benzoat-Anion am tert. Kohlenstoff unterliegt:



Kommt der Zerfall des Alkyl-diazonium-Ions, aus Diazo-alkan und Säure entstanden, im wäßrigen Medium dem Grenzfall des Ingold'schen S_N1 -Mechanismus vielleicht nahe⁵²), so treten bereits in Alkohol Einschränkungen auf. Beim Umsatz von Diphenyl-diazomethan mit Benzoësäure in Äthanol gelangt man zu 60 %

⁴⁷⁾ R. Huisgen, H. Reimlinger u. C. Rüchardt, unveröffentl.

⁴⁸⁾ D. Y. Curtin u. S. M. Gerber, J. Amer. chem. Soc. 74, 4052 [1952].

⁴⁹⁾ J. D. Roberts u. R. H. Mazur, J. Amer. chem. Soc. 73, 2509 [1951].

⁵⁰⁾ S. analoge Beobachtungen in der Triphenyl-diazoäthan-Reihe: L. Hellerman u. R. L. Garner, ebenda 57, 139 [1935].

⁵¹⁾ Das Passieren der Phenonium-Stufe bei der Solvolyse von β-Arylalkyl-tosylaten wurde ebenso elegant wie unzweideutig bewiesen von D. J. Cram, ebenda 71, 3863, 3875 [1949]; 74, 2129, 2137, 2159 [1952]; S. Winstein u. Mitarb., 74, 1113, 1140 [1952]; 75, 147 [1953]. S. auch L. S. Ciereszko u. J. G. Burr, 74, 5431 [1952]; J. D. Roberts u. C. M. Regan, 75, 2069 [1953]; D. Y. Curtin u. M. C. Crew, 76, 3719 [1954]; 77, 354 [1955].

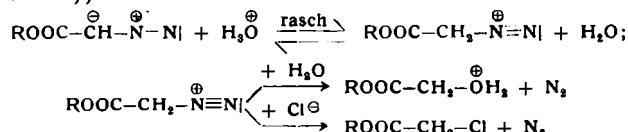
Benzhydryl-benzoat neben 40 % Benzhydryl-äthyl-äther⁵²). Läßt man Äthanol und Benzoat-Anion um das Benzhydryl-carbonium-Ion, wie es etwa bei der Äthanolyse des Benzhydryl-chlorids auftritt, frei konkurrieren, dann kommt das schwach nucleophile Benzoat-Anion gar nicht zum Zug. Der weitgehende Einbau des Benzoats bei der genannten Umsetzung des Diphenyl-diazomethans muß somit auf eine Reaktion innerhalb des primären Ionenassoziate zurückgehen.

Die Reaktion innerhalb des orientierten Ionenpaares vermag nicht nur der Lösungsmittelabhängigkeit der Säurerreaktionen der Diazoalkane Rechnung zu tragen; auch für die „direkte Methylierung“ tautomerer Systeme (S. 445) bietet sie eine zwanglose Erklärung.

e) Kinetik

In der Hand von G. Bredig und W. Fraenkel⁵³) erwies sich die Reaktionsgeschwindigkeit des Diazoessigester-Zerfalls als treffliche dynamische Methode zur Bestimmung der Konzentration bzw. Aktivität des Hydroxonium-Ions. Versuche mit Säuren in Protonen-freien Lösungsmitteln deuten auf eine allgemeine Säure-Katalyse hin⁵⁴). Die Reaktionsgeschwindigkeit der Stickstoff-Freisetzung aus Diazoessigester sowie aus Diphenyl-diazomethan folgt streng der Aciditätskonstante der Säure^{54, 55}) und erfüllt gut die in Broensteds Katalysegesetz liegende Freie-Energie-Beziehung. Dieses Resultat läßt noch nicht den eindeutigen Schluß zu, daß die Protonen-Übertragung auf das Diazo-alkan die langsame, Reaktionsgeschwindigkeits-bestimmende Stufe des Gesamtgeschehens ist. Es ist auch vereinbar mit einer raschen Gleichgewichtseinstellung zwischen Diazo-alkan und Säure mit nachfolgender Reaktionsgeschwindigkeits-diktierender Stufe. Überraschenderweise finden wir hier beide Möglichkeiten in Abhängigkeit von der Konstitution des Diazo-alkans realisiert. Die Zerfalls-Geschwindigkeit des Diphenyl-diazomethans ist 1. Ordnung hinsichtlich der Konzentrationen von Säure und Diazo-alkan⁵⁵); der Austausch der Säure HX gegen die deuterierte Verbindung DX ist von einem Absinken der Reaktionsgeschwindigkeits-Konstanten begleitet⁵⁶), worin man ein untrügliches Kennzeichen der Protonen-Übertragung als Reaktionsgeschwindigkeits-bestimmenden Schritt erblicken darf.

Während auch die Reaktionen des Diazomethans und aller stark basischen Diazo-alkane vorstehendem Schema folgen dürften, zeigen die Carbonyl-substituierten Diazo-Verbindungen ein abweichendes Verhalten. Beim Zerfall des Diazoessigesters in Benzol geht die Säure mit der zweiten Ordnung in die Reaktionsgeschwindigkeits-Gleichung ein. Nicht minder nachdenklich stimmt die Reaktion mit wäßrigen Säuren in Gegenwart von Chlor-Ion; die Reaktionsgeschwindigkeit ist hier nicht nur der Hydroxonium-, sondern auch der Cl⁻-Konzentration proportional. Das spricht für ein vorgelagertes Säure-Basen-Gleichgewicht, dem die Reaktion mit Wasser oder Chlor-Ion als Reaktionsgeschwindigkeits-bestimmende Stufe folgt (L. P. Hammett⁵⁰):



Dieses vorgelagerte Gleichgewicht vermochte J. D. Roberts⁵⁶) in einer schönen Untersuchung zu bestätigen. Im

⁵²) J. D. Roberts, W. Watanabe u. R. E. McMahon, J. Amer. chem. Soc. 73, 760, 2521 [1951].

⁵³) G. Bredig u. W. Fraenkel, Z. Elektrochem. 11, 525 [1905].

⁵⁴) J. N. Broensted, Chem. Rev. 5, 231 [1928].

⁵⁵) J. F. Norris u. W. H. Strain, J. Amer. chem. Soc. 57, 187 [1935]; R. J. Hartmann, C. J. Hochanadel u. E. G. Bobalek, ebenda 68, 2071 [1946]; J. D. Roberts, E. A. McElhill u. R. Armstrong, ebenda 71, 2923 [1949]; J. D. Roberts u. W. T. Moreland, ebenda 75, 3165 [1953]; R. W. Taft u. D. J. Smith, ebenda 76, 305 [1954].

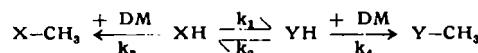
⁵⁶) J. D. Roberts, C. M. Regan u. I. Allen, J. Amer. chem. Soc. 74, 3679 [1952].

Gegensatz zum Diphenyl-diazomethan steigt die Zerfalls-Geschwindigkeit des Diazoessigesters beim Übergang zur deuterierten Säure, im vorliegenden Fall dem C₂H₅-OD₂[⊕]. Die Analyse des Reaktionsprodukts lehrte, daß sich der [HD-Austausch auf beide Wasserstoffatome am zentralen Kohlenstoff des Äthoxy-essigesters bezieht. Dieser Austausch beweist die vollständige Einstellung des Säure-Basen-Gleichgewichts und ist mit keiner anderen Zwischenstufe als dem echten Alkyl-diazonium-Ion vereinbar. Für den Umsatz der Diazo-ketone mit Säuren scheinen die Verhältnisse ähnlich zu liegen⁵⁷).

Haben wir bei der Betrachtung des Reaktionsereignisses hier dem Tiefenaspkt etwas Raum gegeben, so bediene ich mich im folgenden wieder der kurzen formalen Ionen-Schreibweise ohne Rücksicht darauf, wie weitgehend die intermediäre Carbonium-Stufe wirklich realisiert wird.

f) Methylierung tautomerer Systeme

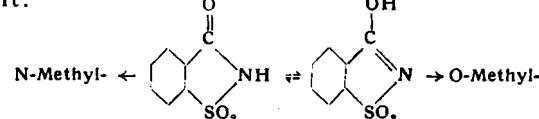
Die Methylierung mittels Diazomethan erwies sich in der Hand von F. Arndt⁵⁸) als elegantes Hilfsmittel zur Untersuchung tautomerer Systeme. Während die Methylierung eines mesomeren Anions mit Dimethylsulfat keinen Aufschluß über den Sitz des Protons in der tautomeren Verbindung selbst zu geben vermag, sieht F. Arndt den Vorteil des Diazomethans in einer Methylierung durch Wechselwirkung mit dem Proton an seiner Haftstelle. Diese „direkte Methylierung“ verrät nicht die Lage eines Tautomerie-Gleichgewichts. Bedeuten XH und YH ein Tautomerenpaar mit verschiedener Haftstelle des Protons, dann bestimmen nicht nur das Gleichgewicht und seine Mobilität, sondern vor allem die für k₃ und k₄ maßgebenden „dynamischen Aciditäten“ der tautomeren Formen das Ausbeuteverhältnis von X-CH₃ und Y-CH₃. So beobachtet man z. B. bei Methan-tricarbonester 20% C- und



80% O-Methylierung, obwohl sich nur 0,7% Enol im Gleichgewicht befinden⁵⁸). Acetessigester wird überhaupt nur zum Enoläther methyliert, da die CH-Bindung der Keto-Form zu wenig sauer ist.

In der „direkten Methylierung“ an der Haftstelle des Protons mittels Diazomethan liegt ein empirisches Prinzip vor, dessen Allgemeingültigkeit zunächst damit erzwungen wurde, daß man Ausnahmen als „indirekte Methylierung“ kennzeichnete. Tosyl-acyl-methane sowie Nitroessigester werden glatt in Enoläther bzw. Nitronsäure-ester übergeführt, obwohl bei diesen Substraten mit anderen Methoden keine Enolisierung nachweisbar ist. Zur Deutung dieser Fälle nimmt F. Arndt⁵⁸) einen völlig abweichenden, wenig gesicherten Mechanismus mit Angriff des Diazomethans am Sauerstoff an⁵⁹).

Wenn man von diesen theoretisch noch unklaren Fällen absieht, erlangt die „direkte Methylierung“ durch schöne Versuche Arndts⁵⁸) Überzeugungskraft. Einer dieser Versuche, die Methylierung des Saccharins, sei kurz skizziert:



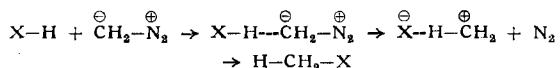
⁵⁷) J. F. Lane u. R. L. Feller, ebenda 73, 4230 [1951]; C. E. McCauley u. C. V. King, 74, 6221 [1952].

⁵⁸) F. Arndt u. C. Martius, Liebigs Ann. Chem. 499, 228 [1932]; F. Arndt: Organic Analysis I, 197, Interscience Publ. New York 1953.

⁵⁹) S. a. B. Eistert¹). Eine Anlagerung des elektrophilen Diazomethan-C an den nucleophilen Carbonyl- oder Nitro-Sauerstoff erscheint gezwungen, da sonst keine Reaktion bekannt ist, bei der ein nucleophiles Agens an den Kohlenstoff des Diazomethans tritt. Außerdem ist unverständlich, wie der Sulfonyl-Rest die Basizität des benachbarten Carbonyl-Sauerstoffs zu steigern vermag; das Gegenteil ist zu erwarten.

Saccharin liegt im Kristall als Lactam vor; in der Lösung tritt eine sehr kleine Konzentration an Lactim auf, dem aber eine höhere Acidität zukommt. Methyliert man festes Saccharin in benzolischer Suspension, dann gibt die Oberflächenreaktion ausschließlich N-Methyl-saccharin. Trägt man eine ätherische Saccharin-Lösung in eine konzentrierte Lösung des Diazomethans ein, so isoliert man bereits 10% des Lactimäthers. Tropft man aber langsam die Diazomethan-Lösung in eine gesättigte, ätherische Saccharin-Lösung ein, dann erstreckt sich der Prozeß wegen der kleinen Diazomethan-Konzentration über längere Zeit; die infolge stärkerer Nachbildung der Enolform zu erwartende höhere Ausbeute am O-Methyl-Derivat wurde mit 24% realisiert.

Zur Begründung der direkten Methylierung nimmt *F. Arndt*⁶⁸⁾ an, daß bereits das Brücken-Addukt der Säure mit Diazomethan Stickstoff verliert, worauf eine Abwanderung des anionischen Restes an den Kohlenstoff in einem kontinuierlichen Prozeß erfolgt:

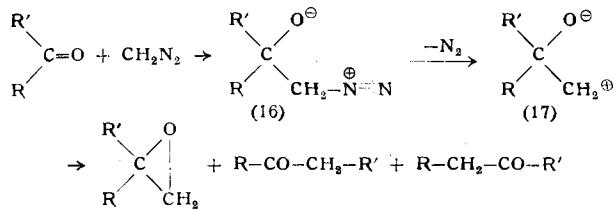


Wenn man sich über den Zustand des Restes X während der Wanderung Rechenschaft gibt, erkennt man unschwer, wie verwandt dieses Schema der S. 444 diskutierten Reaktion innerhalb des Ionenpaares ist. Die direkte Methylierung erscheint danach als Folge der durch die Ionen-Attraktion erzwungenen räumlichen Orientierung der Komponenten im Assoziat. Es sei noch darauf hingewiesen, daß es gegenwärtig keine experimentelle Methode gibt, die zwischen dem oben formulierten kontinuierlichen Mechanismus und einem über das Ionenassoziat zu unterscheiden gestattet.

2. Carbonyl-Verbindungen

a) Aldehyde und Ketone

In den Carbonyl-Verbindungen liegt eine wichtige Klasse elektrophiler Agentien vor, die Diazo-alkane unter Aufführung der Doppelbindung am Kohlenstoff aufzunehmen. An den Verlust der Diazomesomerie in (16) schließt sich die Ablösung des Stickstoffs an. Das Zwitter-Ion (17) stabilisiert sich zum Epoxid oder unter Carbonium-Umlagerung zur homologen Carbonyl-Verbindung.



Diese Wechselwirkung der Carbonyl-Gruppe mit Diazo-Verbindungen wurde schon von *Th. Curtius*⁶⁹⁾, dem Altmeister der Diazo-Chemie, aufgefunden, später von *H. Meyer* und von *F. Schlotterbeck*⁷⁰⁾ an einigen wenigen Objekten untersucht. Erst das Ende der 20er Jahre einsetzende systematische Studium in den Arbeitskreisen von *H. Meerwein*, *F. Arndt* und *E. Mosettig* rückte diese Reaktion in den Blickwinkel des allgemeinen Interesses und leitete den Ausbau einer wertvollen Methode ein. Mit dem Hinweis auf schöne Zusammenfassungen^{1, 62)} darf ich mich hier der Kürze befleißigen.

Die Reaktionsgeschwindigkeit steigt mit dem elektrophilen Charakter, d. h. der Ungesättigtheit der Carbonyl-Gruppe sowie mit der Basizität des Diazo-alkans. Aldehyde reagieren daher rascher als Ketone, die bereits eine höhere Stabilisierung durch Hyperkonjugation erfahren.

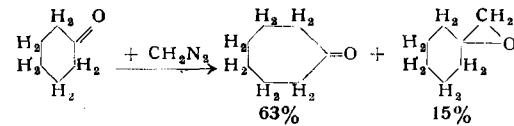
⁶⁹⁾ *Th. Curtius u. E. Buchner*, Ber. dtsch. chem. Ges. 78, 2371 [1885].
⁷⁰⁾ *H. Meyer*, Mh. Chem. 26, 1295 [1905]; *F. Schlotterbeck*, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 479 [1907]; 42, 2559 [1909].

⁶²⁾ *C. D. Gutsche*, Organic Reactions VII, S. 364, New York 1954.

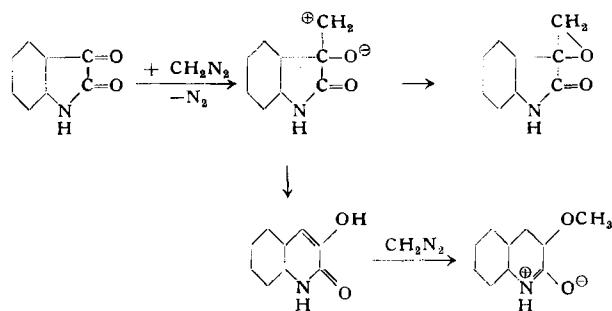
Aliphatische Carbonyl-Verbindungen reagieren schneller als aromatische. Jegliche Substitution durch Chlor oder Nitro-Gruppe steigert mit dem ungesättigten Charakter des Carbonyls dessen Reaktionsbereitschaft gegenüber Diazo-alkanen. Im Gegensatz zu Diazomethan, seinen Homologen und Phenyl-diazo-methan reagiert Diazoessigester nicht mehr mit Ketonen, sondern nur noch mit Aldehyden; auch hier findet z. B. die Vereinigung mit Benzaldehyd zu Benzoyl-essigester erst in siedendem Toluol statt⁶⁰⁾.

Wie oben formuliert, vermag sich das intermediaire Carbenium-Zwitterion (17) auf zwei konkurrierenden Wegen zu stabilisieren. Das Verhältnis der Bildung des Epoxids zur Homologisierung der Carbonyl-Verbindung hängt nicht nur von der Konstitution der Komponenten, sondern auch in überraschend hohem Maß vom Lösungsmittel ab. Ausgehend von Aldehyden liefert das Zwitter-Ion vornehmlich unter anionischer Wanderung des Wasserstoffs das Methylketon; der bei der Alkylwanderung entstehende Homo-aldehyd pflegt meist unmittelbar mit Diazomethan weiterzareagieren.

Es sei noch auf die präparativ bedeutsame Ringweiterung cyclischer Ketone hingewiesen. Die mit der Addition verbundene Verminderung der *Pitzer-Spannung*⁶³⁾ macht das Cyclohexanon der Reaktion besonders zugänglich. Die Überführung in das Cycloheptanon mittels Diazomethan kann als die bequemste Laborsynthese des siebengliedrigen Ketons gelten⁶⁴⁾. Bei großen Ansätzen bedient man sich nach *H. Meerwein*⁶⁴⁾ zweckmäßiger



des Diazomethans „in situ“: Eine katalytische Menge Kaliumcarbonat in methanolischer Suspension vermag aus dem langsam eingetropften Nitroso-methyl-urethan laufend Diazomethan freizusetzen. Die Reaktion des Isatins mit Diazomethan erscheint bemerkenswert; die Ringweiterung führt hier in die Chinolin-Reihe⁶⁵⁾:



Als Kuriosität sei die von *H. Blitz*⁶⁶⁾ studierte Reaktion des Alloxans mit Diazoessigester erwähnt. Wie bei allen Tricarbonyl-Verbindungen äußert sich auch beim Alloxan die extreme Ungesättigtheit der mittleren Carbonyl-Gruppe in der Bildung eines stabilen Hydrats. Das Addukt von Diazoessigester erfährt eine von (16) abweichende Stabilisierung; noch bevor sich der Diazonium-Stickstoff ab löst, kommt es in (18) zur Protonen-Übertragung auf den

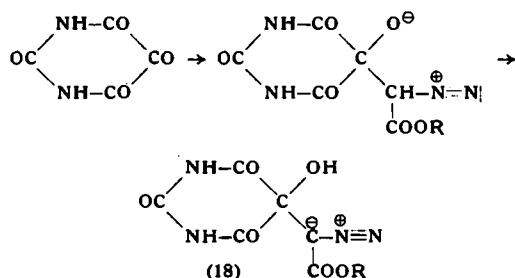
⁶³⁾ *J. E. Kilpatrick, K. S. Pitzer u. R. Spitzer*, J. Amer. chem. Soc. 69, 2483, 2488 [1947]; *H. C. Brown, J. H. Brewster u. H. Schechter*, ebenda 76, 467 [1954].

⁶⁴⁾ *E. Mosettig u. A. Burger*, J. Amer. chem. Soc. 52, 3456 [1930]; *H. Meerwein*, Chem. Zbl. 1933, II, 1758; *D. W. Adamson u. J. Kenner*, J. chem. Soc. [London] 1939, 181; *E. P. Kohler, M. Tishler, H. Potter u. H. T. Thompson*, J. Amer. chem. Soc. 61, 1057 [1939].

⁶⁵⁾ *G. Heller*, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 741 [1919]; 59, 704 [1926]; *F. Arndt, B. Eistert u. W. Ender*, ebenda 62, 44 [1929].

⁶⁶⁾ *H. Blitz u. E. Kramer*, Liebigs Ann. Chem. 436, 154 [1924].

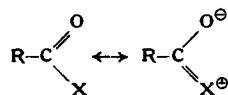
anionischen Sauerstoff, was erneuten Übergang in eine Diazo-Verbindung bedeutet:



Diazomethan liefert dagegen mit Alloxan das Äthylenoxyd⁶⁷). Für den Unterschied der beiden Reaktionsabläufe ist die größere Acidität von (18) verantwortlich (S. 440), da bei der Protonen-Abgabe die hohe Mesomerie-Energie des α -Diazo-carbonesters frei wird. Dieses Aciditätsphänomen macht auch den Ablauf der Reaktion der

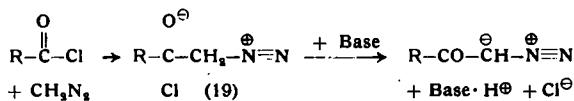
b) Säurechloride und Säureanhydride

mit Diazo-alkanen verständlich. Im Carboxylat-Ion, Carboxamid und Carbonester finden wir den ungesättigten Charakter der Carbonyl-Gruppe durch die Mesomerie

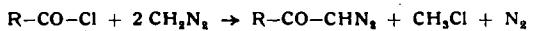


bis zur Reaktionsunfähigkeit gegenüber Diazomethan geschwächt. Da Cl- und $\text{CH}_3\text{COO}-$ in der Rolle von X schlechtere Elektronendonatoren sind, tritt bei Säurechloriden und Anhydriden die für das Acylierungsmittel charakteristische Bereitschaft zur Carbonyl-Addition auf.

Der Anlagerung des Diazomethans an die Säurechlorid-Gruppe folgt im basischen Medium eine Abgabe von Chlorwasserstoff, welche im Diazoketon zu einem stabilen Vertreter der Diazo-Reihe führt. Auch hier siegt somit die Protonen-Abgabe unter Freiwerden der Diazo-Mesomerie über die Stickstoff-Freisetzung aus dem Alkyl-diazonium-Ion (19). Die Acidität von (19) reicht



zur Übertragung des Protons auf überschüssiges Diazomethan aus. Die Bildung des Diazo-ketons⁶⁸) vollzieht sich in diesem Fall unter Verbrauch von zwei Molekülen Diazomethan gemäß



Das Abfangen des Chlorwasserstoffs mit Triäthylamin ermöglicht nach M. S. Newman⁶⁹) eine Einsparung an Diazomethan.

Diese Acylierung mittels Säurechloriden, auch übertragbar auf Säureanhydride⁷⁰), ist durchaus kein Monopol des Diazomethans. Die Umsetzungen des Diazoessigesters mit Phosgen, Oxalyl- und Acetyl-chlorid⁷¹) bieten sogar historisch die ersten Beispiele für diese Reaktionsfolge.

⁶⁷ H. Blitz u. H. Paetzold, ebenda 433, 64 [1923]; F. Arndt, B. Eistert u. W. Ender⁶⁸).

⁶⁸ F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale⁶⁹); F. Arndt u. J. Amende, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1122 [1928]; W. Bradley u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1928, 1310.

⁶⁹ M. S. Newman u. P. Beal, J. Amer. chem. Soc. 71, 1506 [1949]. Offensichtlich ist die Verwendung des Triäthylamins nur dann angezeigt, wenn dieses nicht das Säurechlorid in das Keton überzuführen vermag.

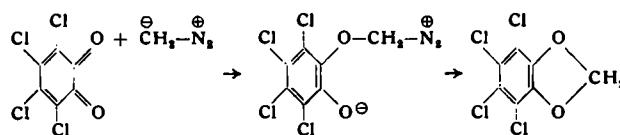
⁷⁰ W. Bradley u. R. Robinson, ebenda 52, 1558 [1930].

⁷¹ H. Staudinger, J. Becker u. H. Hirzel, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1978 [1916].

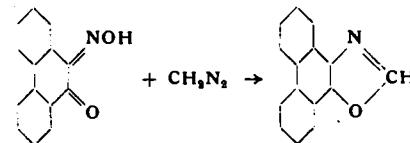
Da die hierbei entstehenden Diazo-dicarbonyl-Verbindungen säurestabil sind, bedurfte es hier keiner Vorsichtsmaßregeln. Die sich unter optimalen Bedingungen mit vorzüglicher Ausbeute vollziehende Bildung einfacher Diazo-ketone auf dem Wege der Acylierung wurde erst 1928 in den Arbeitskreisen von F. Arndt und R. Robinson⁶⁸) erkannt.

c) Inverse Addition am Carbonyl-Sauerstoff

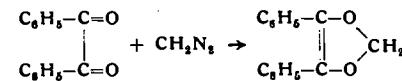
Einen prinzipiell anderen Verlauf nimmt nach H. Blitz und H. Paetzold⁶⁷) die Reaktion der α -Diketone und o-Chinone mit Diazo-alkanen. Hier erscheint eine Polarisierung der Carbonyl-Gruppe im Umkehrsinn begünstigt. Die Anlagerung des nucleophilen Diazo-alkans an den Sauerstoff eines o-Chinons ist schon im Primärraddukt mit einem Übergang des Chinoiden in das benzoide System verbunden. Nach der Abgabe des Stickstoffs schließt sich durch Einschieben des Phenolat-Sauerstoffs in die Carbenium-Lücke der Ring des cyclischen Methylen-äthers.



Neben dem Diazomethan neigen die arylierten und diarylierten Abkömmlinge zur Reaktion mit o-Chinonen⁷²); der Diazoessigester ist offensichtlich bereits zu schwach nucleophil. Der Umsatz mit Chinon-monoximen gestattet die Angliederung eines Oxazol-Rings⁷³) auf analogem, durchsichtigem Weg:

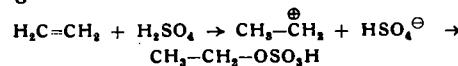


Auch α -Diketone vom Typus des Benzils oder des Cumaran-dions sind der Bildung cyclischer Methylen-äther zugänglich^{67, 74}):



3. Alkene und Alkine

Die CC-Doppelbindung ist ein nucleophiles Agens, eine Base. Der primäre, Reaktionsgeschwindigkeits-bestimmende Schritt einer normalen olefinischen Addition besteht stets in der Aufnahme eines elektrophilen Agens. So wird die Anlagerung der Schwefelsäure mit dem Übergang eines Protons gemäß



und die polare Anlagerung des Broms mit dem des Brom-Kations eingeleitet. Man kann daher bei der normalen Doppelbindung keine Addition der nucleophilen Diazo-alkane erwarten⁷⁵). Ein Olefin wird dann zur Aufnahme

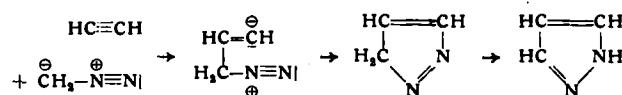
⁷² L. F. Fieser u. J. L. Hartwell, J. Amer. chem. Soc. 57, 1479 [1935]; A. Schönberg u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] 1946, 746; 1951, 1368; 1952, 446; J. Amer. chem. Soc. 75, 4302 [1953]; 76, 2273 [1954]; L. Horner u. E. Lingnau, Liebigs Ann. Chem. 573, 30 [1951]. Phenanthren-chinon liefert mit Diazomethan in Methanol den Methylen-äther, in Äther dagegen das Spiro-phenanthroyl-äthylenoxyd nach F. Arndt, J. Amende u. W. Ender, Mh. Chem. 59, 202 [1932].

⁷³ A. Schönberg u. W. I. Awad, J. chem. Soc. [London] 1950, 72.

⁷⁴ A. Schönberg, A. Moubarak u. A. Mostafa, ebenda 1941, 348.

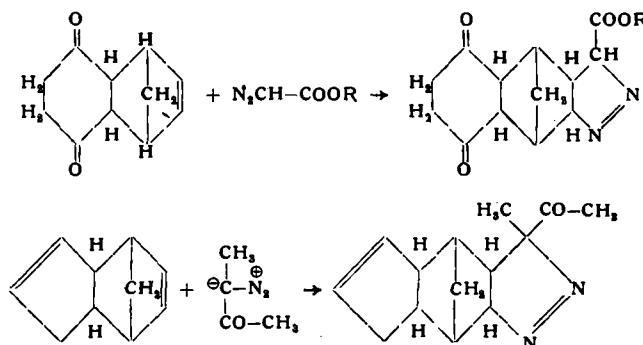
⁷⁵ Diazomethan-Addukte des Äthylen- und Cyclohexens treten in der Größenordnung weniger % auf: E. Azzarelli, Atti Reale Accad. Lincei (5) 14, II, 285 [1905]; M. Mousseron u. G. Manon, Bull. Soc. chim. France 1949, 392.

der Carbonyl-substituierten Alkine⁸⁵), sondern auch die des Acetylen selbst. Im Gegensatz zum Äthylen ist das Acetylen nucleophilen Additionen zugänglich, wie etwa die mit Methylat katalysierte Methanol-Anlagerung zu Vinyl-methyl-äther lehrt. Schon *H. v. Pechmann*⁸⁶) beobachtete die Vereinigung des Diazomethans mit Acetylen bei 20 °C zum Pyrazol:



d) Gespannte Doppelbindungen

Im Gegensatz zur normalen Doppelbindung pflegt die „gespannte“ Diazo-alkane aufzunehmen. Die Modellbetrachtung zeigt, daß das trans-Cycloocten oder auch die Einbeziehung von Doppelbindungen in das Bicyclo-[2,1,2]-heptansystem nur unter beachtlicher Verzerrung der normalen Bindungswinkel möglich ist. Neben dem Phenylazid vermögen auch aliphatische Diazo-Verbindungen nach *K. Alder* und *G. Stein*⁸⁷) solche Spannungszustände zu indizieren:

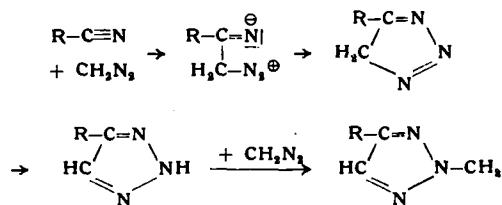


Ob lediglich das angehobene Energieniveau dieser Olefine für die anomale Reaktionsbereitschaft verantwortlich ist oder ob die Addition nach einem anderen Chemismus (Primärangriff des elektrophilen Diazo-Stickstoffs) stattfindet, sei dahingestellt. Auffallend ist jedenfalls, daß auch Diazo-ketone und Diazoessigester rasch reagieren.

4. Weitere Mehrfachbindungssysteme

a) Nitrile

Die CN-Dreifachbindung pflegt nur dann Diazomethan zu addieren, wenn die Elektronenverarmung am Nitrilkohlenstoff, sprich der ungesättigte Charakter, durch geeignete Substitution eine Steigerung erfährt. So liefern Dicyan, Chlorcyan, Bromcyan und Methoxy-carbonyl-cyanid die zu erwartenden 1,2,3-Triazole⁸⁸):



⁸⁵) *E. Buchner*, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 842 [1889]; mit *L. Lehmann*, 35, 35 [1902]; mit *M. Fritsch*, 26, 256 [1893]; *K. v. Auwers* u. *O. Ungemach*, ebenda 66, 1205 [1933]; *O. Diels* u. *H. König*, ebenda 71, 1179 [1938]; *R. Hüttel*, ebenda 74, 1680 [1941]; *J. v. Alphen*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 62, 485, 491 [1943]; *W. Hückel* u. *J. Dathow*, Z. physik. Chem. A 186, 159 [1940].

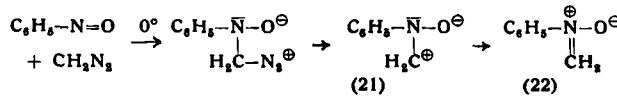
⁸⁶) *H. v. Pechmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2950 [1898]; *W. Hückel* u. *J. Dathow*, Z. physik. Chem. A 186, 159 [1940].

⁸⁷) *K. Alder* u. *G. Stein*, Liebigs Ann. Chem. 485, 211 [1931]; 501, 1 [1933]; *O. Diels* u. *H. König*, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1179 [1938]; *K. Ziegler*, *H. Sauer*, *L. Bruns*, *H. Froitzheim*-*Kühnhorn* u. *J. Schneider*, Liebigs Ann. Chem. 589, 122 [1954].

⁸⁸) *A. Peratuner* u. *E. Azzarolo*, Gazz. chim. Ital. 38, 1, 84 [1908]; *A. Tamburelli* u. *A. Milazzo*, ebenda 95 [1908]; *E. Oliveri*-*Mandala*, ebenda 40, 1, 123 [1910]; *F. Arndt*, *H. Scholz* u. *E. Frobel*, Liebigs Ann. Chem. 521, 95 [1936].

b) Nitroso-Verbindungen

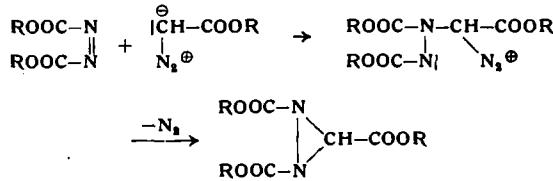
Beim Umsatz der aromatischen Nitroso-Körper mit Diazomethan⁸⁹) hört die Analogie der Nitroso- mit der Carbonyl-Gruppe beim Zwitterion (21) auf, das sich hier unter Beanspruchung des freien Elektronenpaares am Stickstoff zum Nitron zu stabilisieren vermag:



Während beim Arbeiten mit Diphenyl-diazomethan das Nitron die Endstufe darstellt, erfährt (22) unter der Einwirkung überschüssigen Nitrosobenzols eine interessante, dehydrierende Dimerisierung.

c) Aliphatische Azo-Verbindungen

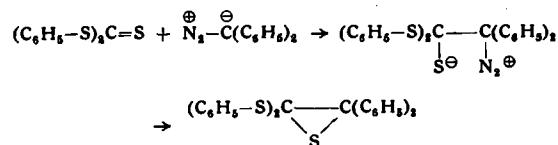
Der Azo-dicarbonester vermag als elektrophiles Agens Basen BH aller Art an der NN-Doppelbindung aufzunehmen und ist unter Säure-Katalyse sogar zur elektrophilen Substitution des aromatischen Kerns befähigt⁹⁰). Es kann nicht wundernehmen, daß auch mit Diazo-Verbindungen sofort unter Stickstoff-Freisetzung Reaktion eintritt. Das in guter Ausbeute erhaltene Produkt aus Diazoessigester und Azoester leitet sich nach *E. Müller*⁹¹) von einem zwei Stickstoffatome beherbergenden dreigliedrigen System ab. Spätere, allerdings nur sporadische Untersuchungen⁹²) lassen keinen Widerspruch zu dieser Formulierung erkennen; die Bereitung des noch unbekannten



Grundkörpers durch katalytische Debenzylierung des betreffenden Benzylesters⁹³) gelang nicht.

d) Schwefel-Verbindungen

Die Einwirkung auf CS-Doppelbindungen wurde vor allem von *A. Schönberg*⁹⁴) untersucht, der die Reaktionsprodukte aus Diphenyl-diazomethan mit Diphenyl-trithiocarbonat oder Xanthion als Äthylen-sulfide auffaßt.



Die Umsetzung mit Thiobenzophenon nimmt allerdings einen komplizierteren Verlauf⁹⁵), der noch keine eindeutigen Rückschlüsse auf den Mechanismus zuläßt.

⁸⁹) *H. v. Pechmann*, Ber. dtsch. chem. Ges. 30, 2461, 2875 [1897]; mit *W. Schmitz*, ebenda 31, 293 [1898]; mit *E. Seel*, ebenda 31, 296 [1898]; mit *A. Nold*, ebenda 31, 557 [1898]; *H. Staudinger* u. *K. Miescher*, Helv. chim. Acta 2, 554 [1919].

⁹⁰) *R. Huisgen*, *F. Jakob*, *W. Siegel* u. *A. Cadus*, Liebigs Ann. Chem. 590, 1 [1954]; *R. Huisgen* u. *F. Jakob*, ebenda 37 [1954]. Dort frühere Lit.

⁹¹) *E. Müller*, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 3001 [1914].

⁹²) *H. Staudinger* u. *A. Gaule*, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1961 [1916]; *O. Diels* u. *H. König*, ebenda 71, 1179 [1938]; *F. Jakob*, Diplomarbeit, München 1953; *L. Horner* u. *E. Lingnau*, Liebigs Ann. Chem. 597, 21 [1955].

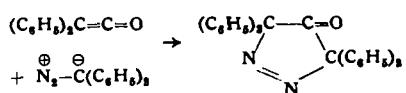
⁹³) *R. Huisgen* u. *G. S. Misra*, unveröffentl.

⁹⁴) *A. Schönberg* u. *L. v. Vargha*, Liebigs Ann. Chem. 483, 176 [1930]; *A. Schönberg* u. *S. Nickel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2323 [1931].

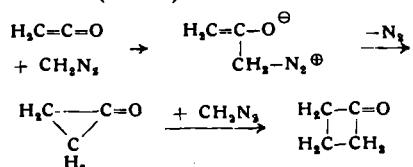
⁹⁵) *A. Schönberg*, *D. Cernik* u. *W. Urban*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2577 [1931]; *A. Schönberg*, *H. Kaltischmitt* u. *H. Schulten*, ebenda 66, 245 [1933].

e) Kumulierte Systeme

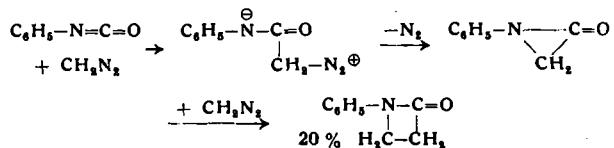
Die Anlagerung des Diphenyldiazomethans an Diphenyl-keten wurde von *H. Staudinger*⁹⁶⁾ folgendermaßen formuliert:



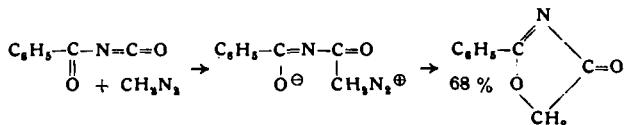
Dagegen schließt sich an den Umsatz des Diazomethans mit Keten selbst sofort eine Ablösung des Stickstoffs an. Mit dieser Reaktionsfolge gelang *P. Lipp*⁹⁷⁾ erstmalig die Synthese des als Hydrat oder Halbacetal isolierbaren Cyclopropanons; mit überschüssigem Diazomethan geht die Reaktion leicht zum Cyclobutanon unter Vergrößerung des Ringes weiter (S. 446).



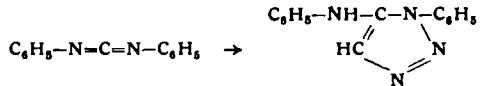
In der Reaktion des Phenyl-isocyanats mit 2 Mol Diazomethan fand *J. C. Sheehan*⁹⁸⁾ einen neuen, wenn auch nicht sonderlich ergiebigen und verallgemeinerbaren Weg zum β -Lactam-System. Bei der Anheftung des Diazomethans an den elektrophilen zentralen Kohlenstoff des Isocyan-esters wird die negative Ladung vom Sauerstoff und Stickstoff in mesomeren Grenzformeln übernommen. Das als Zwischenprodukt vermutete α -Lactam erleidet als dann eine Ringerweiterung:



Wesentlich glatter, aber mit einem anderen Stabilisierungsschritt, reagiert Benzoyl-isocyanat mit Diazomethan⁹⁹⁾:



Die Voraussage, wann der Umsatz mit Diazo-alkan von Stickstoff-Abspaltung begleitet ist und wann nicht, erscheint nicht immer einfach. Konnte man beim Phenyl-isocyanat auch die Bildung von 1-Phenyl-1,2,3-triazolone-(5) für möglich halten, so finden wir eine analoge Reaktionsfolge bei den Diaryl-carbodi-imiden tatsächlich realisiert¹⁰⁰⁾.



Entsprechend nimmt Phenyl-senföl Diazomethan an der CS-Bindung zum Thiodiazol-System^{99, 101)} auf.

5. Halogene, Stickstoffdioxyd, Persäuren

Zahlreiche Lewis-Säuren reagieren mit Diazo-alkanen nach einem ähnlichen Schema wie Broensted-Säuren (S.442). Mit der Annäherung der nucleophilen Diazo-Verbindung wird die Molekel X-Y polarisiert und es folgt eine

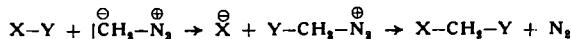
⁹⁶⁾ *H. Staudinger, E. Anthes u. F. Pfenninger*, ebenda 49, 1928 [1916]; *H. Staudinger u. Th. Reber*, Helv. chim. Acta 4, 1 [1921].

⁹⁷⁾ *P. Lipp u. R. Köster*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2823 [1931]; *P. Lipp, J. Buchkremer u. H. Seeles*, Liebigs Ann. Chem. 499, 1 [1932].

⁹⁸⁾ *J. C. Sheehan u. P. T. Izzo*, J. Amer. chem. Soc. 70, 1985 [1948].

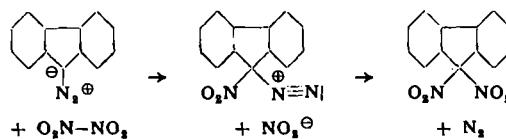
⁹⁹⁾ *R. Rotter*, Mh. Chem. 47, 353 [1926]; mit *E. Schaudy*, ebenda 58, 245 [1931].

kationische Übernahme von Y seitens des Diazo-Kohlenstoffs; die Einlagerung des Anions X bietet nichts Neues.



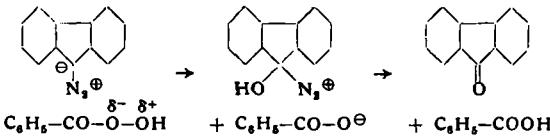
Die Wechselwirkung mit Halogenen vollzieht sich zweifellos nach diesem Chemismus. Der glatten Bildung von Dijod-essigester bzw. -acetamid aus Diazoessigester oder Diazo-acetamid und Jod bediente sich schon *Th. Curtius*¹⁰⁰⁾ zur titrimetrischen Gehaltsbestimmung der Diazo-Präparate. Die Basizität der Diazo-Verbindung diktiert die Anwendungsgrenzen: Diazomethan-disulfonat wird noch glatt in Dijod-methan-disulfonat übergeführt¹⁰¹⁾; die α -Diazo- β -dicarbonyl-Verbindungen vom Typus des Diazo-benzoylacetons¹⁰²⁾ erweisen sich jedoch als stabil.

Auch der glatten Bildung von 9,9-Dinitro-fluoren aus Diazofluoren mit Distickstoff-tetroxyd¹⁰³⁾ dürfte ein entspr. Mechanismus zugrunde liegen:



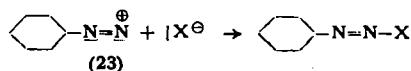
Mit dem kationischen Übergang eines Acetoxyls wird man wohl beim Umsatz des 9-Diazo-fluorens mit Blei-tetraacetat rechnen; 9,9-Diacetoxy-fluoren ist das Ergebnis¹⁰⁴⁾.

Über die Einwirkung von Persäuren liegt nur eine kurze Beobachtung vor¹⁰⁵⁾: Diazo-fluoren liefert mit Perbenzoësäure bei 45 °C Fluorenon neben Benzoesäure. Wie bei der Epoxydation der Olefine wird auch hier die Hydroxyl-Gruppe kationisch zum nucleophilen Diazo-Kohlenstoff überspringen, so das stabile Benzoat-Anion freigesetzt:



6. Aromatische Diazonium-salze

Das Benzol-diazonium-Ion zeigt ein großes Bestreben, Anionen bzw. nucleophile Agentien am äußeren Stickstoff aufzunehmen. Die Reaktion mit Lauge, Alkali-cyanid oder -bisulfit führt zu Benzol-diazo-hydroxyd, -cyanid bzw. -sulfonat. Die Vereinigung mit dem Phenolat-Anion in der Azokupplung kann als eines der bestuntersuchten Beispiele des hier skizzierten Reaktionstyps gelten. Die Grenzformel (23), die ein Elektronensextett am



äußeren Stickstoffatom trägt, vermag den elektrophilen Charakter des Diazo-Stickstoffs zu symbolisieren.

Die somit möglich erscheinende Reaktion des elektrophilen Aryl-diazonium-Ions mit dem nucleophilen Diazo-alkan konnte jüngst von *R. Huisgen* und *H. J. Koch*¹⁰⁴⁾ verwirklicht und bezüglich aller Reaktionsteilnehmer weitgehend variiert werden. p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid vereinigt sich mit Diazoessigester in methanolischer Lösung bei 0 °C unter Freisetzung des aliphatischen Diazo-Stickstoffs. Die Bildung des in 70 proz. Ausbeute isolierten

¹⁰⁰⁾ *Th. Curtius*, J. prakt. Chem. 38, 433 [1888].

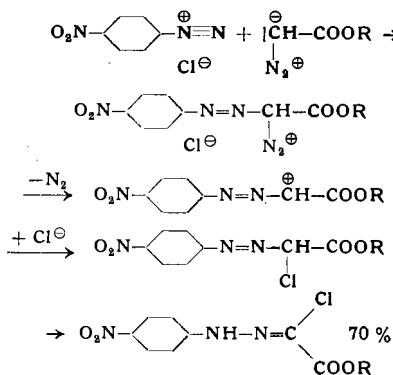
¹⁰¹⁾ *H. Wieland u. C. Reisenegger*, Liebigs Ann. Chem. 401, 244 [1913].

¹⁰²⁾ *H. R. Hensei*, Ber. dtsch. chem. Ges. 88, 527 [1955].

¹⁰³⁾ *A. Schöniger, W. I. Awad u. N. Latif*, J. chem. Soc. [London] 1951, 1368.

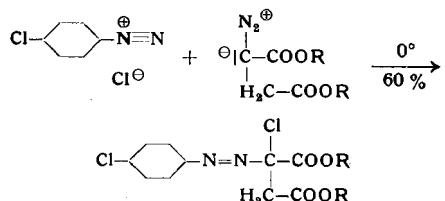
¹⁰⁴⁾ *R. Huisgen u. H. J. Koch*, Naturwissenschaften 41, 16 [1954]; Liebigs Ann. Chem. 591, 200 [1955].

p-Nitrophenyl-hydrazid-chlorids der Oxal-estersäure findet in folgender Azokupplung eine zwanglose Erklärung:



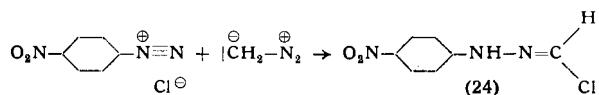
Die Übertragung der Reaktion auf Diazo-ketone führt analog zu Hydrazid-halogeniden der α -Ketosäuren. Während Nitro-Gruppen den elektrophilen Charakter des aromatischen Diazonium-Ions steigern, erfährt der nucleophile der aliphatischen Diazo-Verbindung die zu erwartende Schwächung. Beim p-Nitro-diazo-acetophenon gehen Resistenz gegen Säuren und gegenüber dem Aryl-diazonium-Ion Hand in Hand.

Der abschließende Schritt der neuen Kupplungsreaktion, die Tautomerisierung der Azo- zur Hydrazon-Form, bleibt aus, wenn sich der aliphatische Diazostickstoff an einem sek. C-Atom befindet; aus Diazo-bernstein-ester wird das Azo-chlorid erhalten^{105).}



Bei der Kupplung gegen Diphenyl-diazomethan wurde das analoge Arylazo-halogenid nicht isoliert, da es in Methanol als Lösungsmittel einer Solvolyse unterliegt. In bis zu 80% Ausbeute kristallisieren die α -Arylazo-benzhydrylmethyläther¹⁰⁴⁾ aus der Lösung.

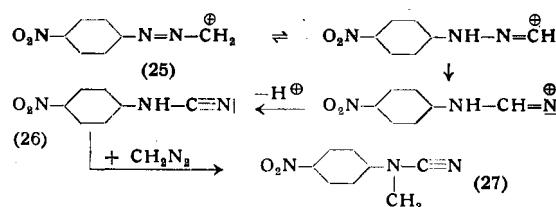
Amüsant ist das Verhalten des Grundkörpers, des Diazomethans selbst. *p*-Nitrobenzol-diazonium-chlorid sollte in einer Reaktionsfolge, die der oben für Diazoessigerster formulierten entspricht, das Ameisensäure-*p*-nitro-phenylhydrazid-chlorid (24) geben. Erst beim Arbeiten in gesättigter methanolischer Lithiumchlorid-Lösung, also bei hoher Chlor-Ionen-Konzentration, wurde dieses Produkt erhalten, dann sogar in vorzüglicher Ausbeute. Läßt man dagegen das aromatische Diazonium-chlorid in einen Überschuß verd. Diazomethan-Lösung einfließen,



dann „findet“ offensichtlich das intermediäre Carbonium-Ion das Chlor-Anion nicht; als Hauptprodukt tritt jetzt N-Methyl-p-nitrophenyl-cyanamid (27) auf. Diese überraschende Bildung des Cyanamid-Systems aus Komponenten mit paarigem Stickstoff findet in einer neuartigen Sextett-Umlagerung eine Erklärung¹⁰⁴). In der Vorstufe von (24), dem tautomeren Carbonium-Ion (25), wandert dabei der Nitranilino-Rest vom Stickstoff an den benachbarten Kohlenstoff; mit der Abgabe eines Protons ist das Cyanamid-System in (26) bereits fertig. Das relativ

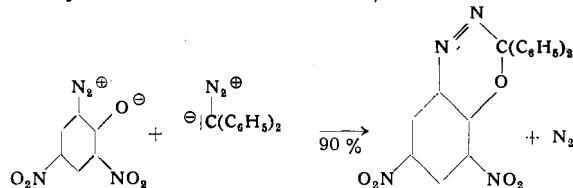
¹⁰⁵⁾ R. Huisgen u. R. Fleischmann, unveröffentl.

saure (26) wird vom überschüssigen Diazomethan zum isolierten N-Methyl-Derivat (27) methyliert. Die Verfolgung

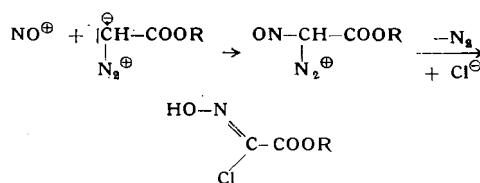


der Reaktion unter Markierung mit dem Stickstoff-Isotop ^{15}N vermochte dieses Reaktionsschema überzeugend zu stützen¹⁰⁸).

Daß die Kupplung der aromatischen mit den aliphatischen Diazo-Verbindungen im Abschlußakt noch mancher Variation fähig ist, mag der Umsatz von diazotierter Pikraminsäure mit Diphenyl-diazomethan zeigen, der einen cyclischen Azoäther liefert¹⁰⁵).



Das Benzol-diazonium-Ion und das Nitrosyl-Kation sind etwa gleichstarke elektrophile Agentien. G. S. Skinner¹⁰⁷⁾ erhielt bei der Einwirkung überschüssiger salpetriger Säure auf Glycinester in salzsaurer Lösung den Chlor-oximino-essigester. Dieser Nitrosierung des Diazoessigesters kommt ein ähnlicher Chemismus zu wie der Azokupplung:



Analoge Umsetzungen, allerdings ohne Ausbeuteangabe, wurden in der Reihe der p-substituierten Diazo-acetophenone beschrieben^{108).}

7. Alkylierungsmittel

In den Alkylierungen, von der Ammoniak-Methylierung bis zur Wurtz-Synthese, treten die Alkylester der Mineralsäuren als elektrophile Reagentien in Erscheinung. Formal ist das Alkyl-carbonium-Ion das aktive Agens, das an seiner Elektronenlücke die Basenmolekel aufnimmt. In den genannten Mineralsäure-alkylestern findet sich das Carbonium-Ion beileibe nicht realisiert, aber in der Polarisierung der Kovalenz mehr oder minder angenähert.

Die aliphatischen Diazo-Verbindungen sind Alkylierungsmittel besonderer Art. Selbst nucleophil, gehen sie erst bei der Protonenanzalgerung und nachfolgender Abgabe des Stickstoffs in die elektrophile Carbonium-Stufe über, die sich alsdann des Anions bemächtigt. Das einzigartige Bindungssystem des Diazo-alkans verleiht diesem eine Doppelrolle: Die Eignung als Alkylierungsmittel gegenüber Säuren, aber auch die Fähigkeit, selbst alkyliert zu werden, d. h. mit dem freien Elektronenpaar am Kohlenstoff einem Carbonium-Ion zum Schalenabschluß zu verhelfen.

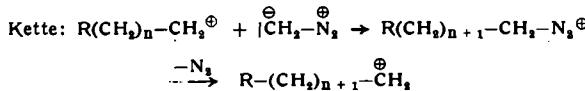
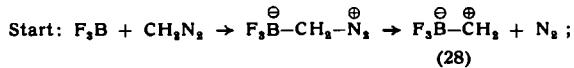
Diese Doppelrolle findet eine schöne Illustration in der vor allem durch Bor-Verbindungen ausgelösten Poly-

¹⁰⁶⁾ K. Clusius, H. Hürzeler, R. Huisgen u. H. J. Koch, Naturwissenschaften 41, 213 [1954].

¹⁰⁷⁾ G. S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. 46, 731 [1924].

107) G. S. Skinner, J. Amer. chem. Soc. 46, 731 [1924].
108) U. S. Seth u. S. S. Deshpande, J. Indian chem. Soc. 29, 539 [1952].

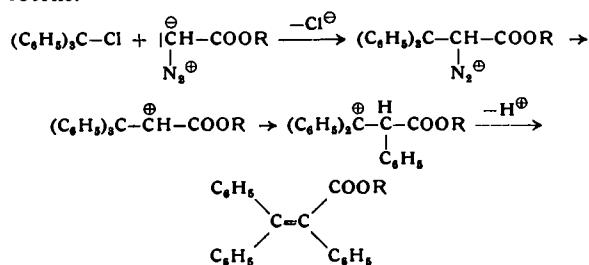
merisation der Diazo-alkane. Wie *H. Meerwein*¹⁰⁹) sowie *G. D. Buckley* und *N. H. Ray*¹¹⁰) zeigen konnten, liefert Diazomethan in ätherischer oder benzolischer Lösung mit katalytischen Mengen an Borsäure-estern Borhalogeniden oder Bor-alkylen nahezu quantitativ Polymethylen neben Stickstoff. Das Hochpolymere hat recht merkwürdige Eigenschaften: Es tritt als unlösliche, filterpapierähnliche Masse in Erscheinung, die oberhalb 300 °C langsam in ein kristallinisches Polymethylen übergeht, das mit einem *Fp* 132 °C sich beachtlich der Konvergenz-Temperatur der geradkettigen Paraffine nähert. Es werden Molekulargewichte von 2000 bis 3,3 Millionen angegeben. Das Infrarotspektrum läßt keine Methyl-Gruppen erkennen, so daß man mit einem völlig unverzweigten Gerüst rechnen darf. Wenngleich die Struktur des schwer schmelzbaren Primärprodukts noch unklar ist, wird man mit folgender Annahme bezüglich des Polymerisations-Chemismus nicht fehlgehen. Der Katalysator nimmt an der Elektronenlücke das nucleophile Diazomethan auf. Das bei der Stickstoff-Abgabe zurückbleibende Carbonium-Ion attackiert die nächste Molekel Diazomethan, da kein stärker nucleophiles Agens zur Schließung des Sextetts zur Verfügung steht. Es kommt so eine Polymerisation in Ionenkette zustande, die etwa durch Abgabe eines Protons abgebrochen wird.



Natürlich braucht man bei der Polymerisation im unpolaren organischen Solvens nicht unbedingt mit freien „klassischen“ Carboniumionen als aktiven Zwischenstufen zu rechnen. Hier gelten die gleichen Beschränkungen, wie sie S. 444 für die Reaktion mit *Bronsted*-Säuren geschildert wurden.

Diese Alkylierung des Diazo-alkans mit dem Diazo-alkan selbst braucht nicht immer im Sinne einer Polymerisation abzulaufen. Der durch *p*-Toluol-sulfosäure katalysierte Übergang des Diphenyl-diazomethans in Tetra-phenyl-äthylen³⁵) (S. 443) bietet ein hübsches Beispiel für eine Kettenübertragung im Anschluß an jeden einzelnen Alkylierungsakt.

Ist auch eine Alkylierung aliphatischer Diazo-Verbindungen mit den oben erwähnten Mineralsäure-alkylestern möglich? Wie einige orientierende Versuche zeigten, sind nur die extrem polarisierten Typen wirksam. So liefert Triphenyl-chlormethan mit Diazoessigester bei 90 °C in glatter Reaktion Triphenyl-äthylen-carbonester¹¹¹). Die Tritylierung des basischen Zentrums des Diazoessigesters leitet den Prozeß ein; der Stickstoffabgabe folgt eine *Wagner-Meerwein*-Umlagerung über die hier nicht formulierte Phenonium-Stufe (S. 444) mit anschließender Abgabe eines Protons.



¹⁰⁹) *H. Meerwein*, diese Ztschr. 60, 78 [1948].

¹¹⁰) *G. D. Buckley*, *L. H. Cross* u. *N. H. Ray*, J. chem. Soc. [London] 1950, 2714; 1952, 3701; s. a. *S. W. Kantor* u. *R. C. Osthoff*, J. Amer. chem. Soc. 75, 931 [1953]; *J. Feltzin*, *A. J. Restaino* u. *R. B. Mesrobian*, ebenda 77, 206 [1955].

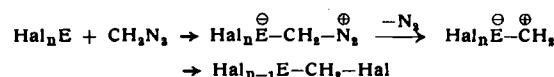
¹¹¹) *R. Huisgen* u. *W. Rapp*, unveröffentl.

Die systematische Untersuchung solcher Alkylierungen und die Prüfung auf präparative Verwendbarkeit steht noch aus.

8. Zur Schalenerweiterung befähigte Zentralatome

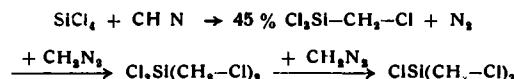
Das aus Borhalogenid und Diazomethan entstehende Zwitterion (28) zeigt keine ausreichende Neigung, sich durch Abwanderung eines Halogenanions an den Kohlenstoff zu stabilisieren; diese Reaktionsfolge wäre für das Bor mit der Rückkehr zum Elektronensextett verbunden. Selbst bei -70 °C kommt nur die Weiterreaktion des Zwitterions mit Diazomethan unter Bildung von Polymethylen zum Zug.

Einen anderen Verlauf nimmt der Umsatz der Diazo-alkane mit Element-halogeniden EHal_n , bei denen der mit der Einlagerung des Diazomethans verbundenen Schalenerweiterung kein solches energetisches „Gefälle“ zukommt wie im Falle des Bors. Das gilt für die über ein Oktett verfügenden Halogenide, die von der zweiten Periode ab unter Beanspruchung von d-Niveaus größere Valenzschalen zu bilden vermögen. Hier vollzieht sich die Reaktion mit Diazomethan nach folgendem Schema:



Durch Übernahme eines Halogen-Anions seitens des Carbonium-Ions kehrt das Zentralatom E zur ursprünglichen Valenzschale zurück. Die Reaktionsfolge vollzieht sich vielfach so glatt, daß man vom Umsatz der Element-halogenide mit Diazo-alkan als einer „Halogenalkylierung“ sprechen darf¹¹²).

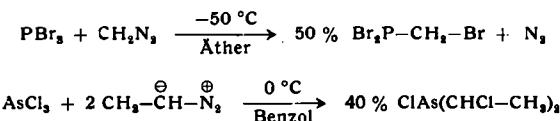
Recht charakteristisch sind die Verhältnisse in der 4. Gruppe des Periodensystems. Im Gegensatz zu den resistenten Kohlenstoff-tetrahalogeniden reagieren die des Siliciums, Germaniums, Zinns und Bleis stürmisch mit Diazomethan, wie vor allem die Arbeiten von *A. Y. Yakubovich*¹¹³) gezeigt haben. Die Siliciumhalogenide lösen bei Raumtemperatur Polymerisation des Diazomethans aus, bei -50 °C dagegen kommt es zum schrittweisen Ersetz von bis zu drei Halogenatomen:



Der Umsatz von Zinntetrachlorid mit überschüssigem Diazomethan in Benzol liefert gar 57% des Tetrakis-Derivats.



Ganz entsprechend reagieren die Halogenide der 5. Gruppe, wie zwei Beispiele zeigen mögen¹¹⁴).



Die Tendenz des Quecksilber(II)-chlorids zur Komplexbildung entspringt dem Bestreben, die beiden leeren p-Niveaus der P-Schale zu füllen. Auch das Diazomethan wird als Koordinationspartner angenommen; wie *L. Hellermann* und *M. D. Newman*¹¹⁵) fanden, erhält man

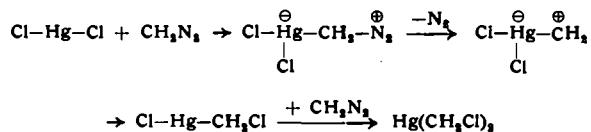
¹¹²) Eine Übersicht geben *D. Seyferth* u. *E. G. Rochow*, Chem. Rev. im Druck.

¹¹³) *A. Y. Yakubovich* u. Mitarb., J. Gen. Chem. (UdSSR) 22, 1783, 1788, 2060 [1952]; Chem. Abstr. 47, 9256, 9257 [1953]; *D. Seyferth* u. *E. G. Rochow*, J. Amer. chem. Soc. 77, 907, 1302 [1955].

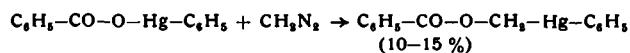
¹¹⁴) *G. I. Braz* u. *A. Y. Yakubovich*, J. Gen. Chem. (UdSSR) 17, 41 [1941]; *A. Y. Yakubovich* u. *S. P. Makarov*, ebenda 22, 1528 [1952]; *A. Y. Yakubovich* u. *V. A. Ginsberg*, ebenda 22, 1534 [1952]; Chem. Abstr. 35, 5459 [1941]; 47, 8010, 9254 [1953].

¹¹⁵) *L. Hellermann* u. *M. D. Newman*, J. Amer. chem. Soc. 54, 2859 [1932].

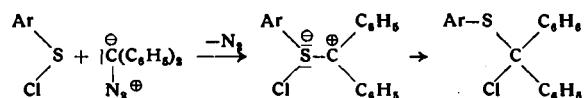
in Äther mit ein bzw. zwei Mol Diazomethan das Chlormethyl-quecksilber-chlorid bzw. das Bis-chlormethyl-quecksilber.



Auch Diphenyl-diazomethan und Diazoessigester reagieren mit $HgCl_2$. Die Folge ist nicht auf Halogenide beschränkt. Aryl-quecksilber-benzoate schieben bei der Behandlung mit Diazomethan den Methylen-Rest zwischen Metall und Sauerstoff ein¹⁶:

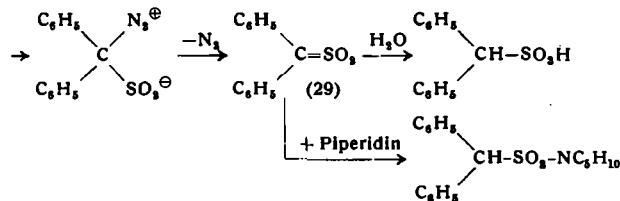


In der 6. Gruppe ist die Gegenüberstellung der Arylsulfenyl- und -sulfonyl-chloride bemerkenswert. Die ersten reagieren nach A. Schönberg¹¹⁷) schon bei Raumtemperatur lebhaft mit Diphenyl-diazomethan und Diazo-fluoren unter Bildung von Arylmercapto-chlor-methanen:



Sulfinsäurechloride verhalten sich gleichartig¹¹⁸⁾. Dagegen reagieren Sulfonsäure-chloride¹¹⁹⁾ nicht mit Diazomethan, da hier die Beteiligung der d-Niveaus an den Resonanzbindungen die Bereitschaft zur Aufnahme des nucleophilen Agens beeinträchtigt.

Auch das Schwefeldioxyd, dessen elektrophiler Charakter aus der Reaktion mit Lauge hinlänglich bekannt ist, tritt energisch mit Diphenyl-diazomethan in Reaktion¹²⁰). Das von *H. Staudinger* als Reaktionsprodukt vermutete „Sulfen“ (29) unterliegt einem raschen Zerfall, lässt sich aber in Gegenwart von Wasser oder Piperidin abfangen.

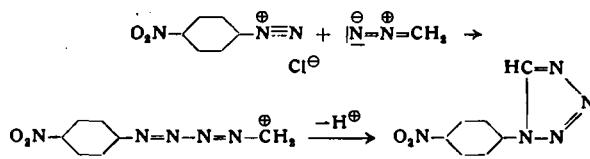


9. Reaktionen am basischen Stickstoff der Diazo-alkane

Wenngleich die Mesomeriebetrachtung des Diazomethans in den Grenzformeln (4a u. b) zwei basische Zentren (S. 440) entdecken ließ, bildet das freie Elektronenpaar am Kohlenstoff erwartungsgemäß das weit reaktivere Zentrum. Es gibt nur wenige Beispiele, bei denen die Anlagerung elektrophiler Agentien am äußeren Stickstoff der Diazo-Verbindung als Nebenreaktion zum Zug kommt. Die Ketazin-Bildung bei der Thermolyse des Diphenyl-diazomethans und Phenyl-diazomethans enthält vermutlich einen solchen Reaktionsschritt, wie S. 458 erörtert.

Bei der Reaktion des p-Nitro-benzol-diazonium-chlorids mit überschüssigem Diazomethan isolierten *R. Huisgen* und *H. J. Koch*¹⁰⁴⁾ als Nebenprodukt das 1-(p-Nitrophenyl)-tetrazol, das seine Bildung nur einer solchen anomalen „Kupplung“ gegen den Stickstoff des Diazomethans

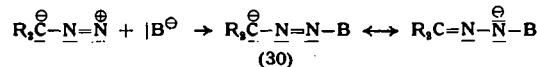
verdanken kann; im Ringschluß mit Aromatisierung liegt eine einfache Stabilisierungsmöglichkeit.



Klasse B: Reaktionen mit nucleophilen Agentien

Vor allem die oben beschriebene Reaktion der aromatischen mit aliphatischen Diazo-Verbindungen wirft die Frage nach der Ursache der Gegensätzlichkeit dieser beiden Reagentien auf. Warum tritt in der Reihe der Diazo-alkane die elektrophile so stark hinter der nucleophilen Reaktionsweise zurück?

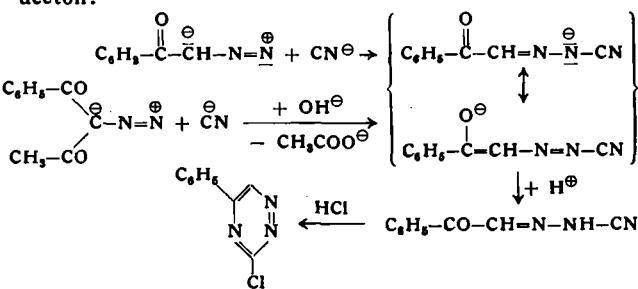
Wenn das Aryl-diazonium-Ion am äußeren Stickstoff ein Anion aufnimmt, entsteht eine neutrale, mit keinem valenzmäßigen Ausnahmezustand belastete Moleköl. Das Diazomethan wird bei einem gleichartigen Reaktionsschritt, zumindest im Übergangszustand, zum Träger einer negativen Ladung, die sich auf Kohlenstoff- und Stickstoffatom verteilt (30). Schon allein das elektrostatische Moment gestaltet die Energiebilanz einer solchen Basen-Addition für die aliphatische Diazo-Verbindung ungünstiger als für das Aryl-diazonium-Ion. Die Stufe (30) läßt



sich leichter realisieren, wenn es gelingt, die anionische Ladung auf Substituenten mit negativem mesomeren Effekt „abzulenken“ und zu verteilen, wie das z. B. die Flankierung des Diazo-Systems durch Carbonyl-Gruppen besorgt. Dem Sinken des nucleophilen Charakters in der Reihe Diazomethan, Diazoessigester, Diazo- β -dicarbonylverbindung sollte eine Erhöhung der elektrophilen Reaktionsbereitschaft entsprechen. Letztere steht allerdings auch bei den schwächstbasischen Diazo-alkanen hinter der des aromatischen Diazonium-Ions zurück. Das zeigt eindrucksvoll etwa die Reaktion mit dem Hydroxyl-Anion. Während das Aryl-diazonium-Ion sofort beim Überschreiten des neutralen pH über das Diazo-hydroxyd in das Diazotat übergeht, wird Diazoessigester bei der Behandlung mit kalter 15 proz. Kalilauge lediglich zum Diazo-essigsäuren Salz versetzt¹²¹).

1. Cyanid, Sulfit und Thiole

Diazo-ketone und Diazo-dicarbonyl-Verbindungen vereinigen sich nach *L. Wolff*¹²⁸ recht glatt mit Kaliumcyanid zum Kaliumsalz der Cyanhydrazone. Die ungemein leichte alkalische Ablösbarkeit eines Acyl-Rests aus der α -Diazo- β -dicarbonylverbindung führt zur Bildung des gleichen Produkts etwa aus Diazo-acetophenon und Diazo-benzoyl-aceton:



¹¹⁶ P. Pfeiffer u. H. Jäger, *Chem. Ber.* **80**, 1 [1947]; P. Pfeiffer, R. Schulze-Bentrop, K. H. LaRoche u. E. Schmitz, ebenda **85**, 232 [1952].

¹¹⁷⁾ Mit O. Schütz u. J. Peter, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, 1663 [1929], mit T. Stolpp, ebenda 63, 3102 [1930].

¹¹⁸ F. Arndt, H. Scholz u. E. Ayca, diese Ztschr. 64, 592 [1952].

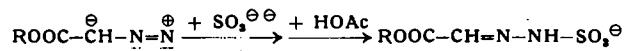
119) F. Arndt u. H. Scholz, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1012 [1933].
 120) H. Staudinger u. F. Pfenninger, ebenda 49, 1941 [1916]; H. Staudinger, M. H. Deinuma u. H. J. Backer, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 71, 1228 [1952].

¹²¹⁾ *Th. Curtius*, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1283 [1885]; *A. Hantzsch*, *u. M. Lehmann*, ebenda 34, 2506 [1901].

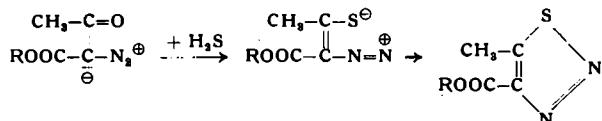
122) *u. M. Lehmann*, ebenda 34, 2506 [1901].
L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 148 [1902]; mit *H. Linden-hayn*, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4126 [1903].

Im Diazomethan überwiegt die Tendenz zur nucleophilen Reaktionsweise; mit Blausäure wird, allerdings unter etwas abweichenden Bedingungen, ein Gemisch von Acetonitril und Methyl-isonitril erhalten¹²³⁾.

Beim Einschütteln von Diazoessigester in wäßrige Kaliumsulfatlösung und nachfolgendem Ansäuern mit Essigsäure erhält man nahezu quantitativ das Kaliumsalz des Glyoxylester-sulfhydrazons¹²⁴⁾. Ganz analog reagiert das Kalium-diazomethan-disulfonat¹²⁵⁾, in welchem sich der Basencharakter durch induktiven Effekt geschwächt findet (S. 441).

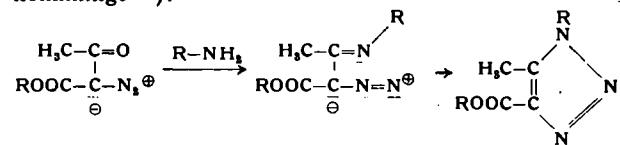


Das Verhalten gegenüber Schwefelwasserstoff ist kennzeichnend für das abgestufte Reaktionsvermögen der Diazo-alkane. Diazomethan und Diphenyl-diazomethan vereinigen sich mit dem sauren H_2S unter Bildung von Mercaptanen¹²⁶⁾. Diazo-acetophenon und Diazoessigester werden von Schwefelwasserstoff zu Phenylglyoxal- bzw. Glyoxalester-hydrazenen reduziert¹²⁶⁾. Erst bei den α -Diazo- β -dicarbonyl-Verbindungen bricht die elektrophile Reaktionsweise des Diazo-Systems durch. Nach vermutlich vorausgehender Wechselwirkung mit der Carbonyl-Gruppe „kuppelt“ die Diazo-Gruppe gegen die basische Schwefel-Funktion zum Thiodiazol-Ring¹²⁷⁾. Phenyl-benzoyl-diazomethan zeigt das gleiche Verhalten.

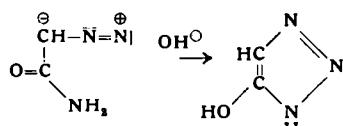


2. Amine und Phosphine

Auch gegenüber Ammoniak und seinen Abkömmlingen finden wir das Maximum der Reaktionsfähigkeit bei den Diazo-dicarbonyl-Verbindungen, wobei die Vereinigung der Diazo-Gruppe mit dem basischen Stickstoff durch die Möglichkeit des intramolekularen Ablaufs gefördert wird. Beim gelinden Erwärmen vollzieht sich die Reaktion des Diazo-acetessigesters mit Ammoniak, prim. Aminen, Phenylhydrazin, Semicarbazid oder Hydroxylamin unter Bildung des 5-Methyl-triazol-carbonesters und seiner 1-Abkömmlinge¹²⁸⁾:

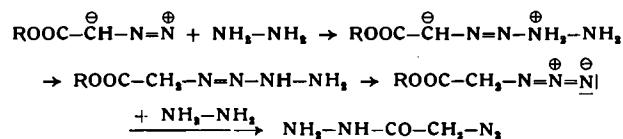


Auch der Diazoessigester-Typ ist zu einer analogen Reaktion befähigt, wenn ihm die „Ringbildungstendenz“ zugute kommt. Während man beim Umsatz des Diazoessigesters mit Ammoniak lediglich Diazo-acetamid erhält, führt die Einwirkung von warmer verd. Kalilauge auf letzteres zu Triazolon-(5)¹²⁹⁾. Der Entzug eines Protons aus der Amid-Gruppe dürfte die Reaktion einleiten.

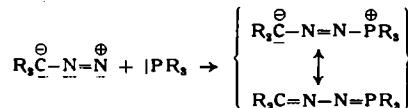


- ¹²³⁾ A. Peratonero u. Palazzo, Atti Reale Accad. naz. Lincei 16, II, 432, 501 [1907].
¹²⁴⁾ H. v. Pechmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 28, 1847 [1895].
¹²⁵⁾ H. Staudinger u. J. Siegwart, ebenda 49, 1918 [1916].
¹²⁶⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 394, 22 [1912]; H. Staudinger, L. Hammel u. J. Siegwart, Helv. chim. Acta 4, 228 [1921].
¹²⁷⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 169 [1902]; 333, 1 [1904]; H. Staudinger u. J. Siegwart¹²⁸⁾.
¹²⁸⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 152, 162 [1902]; L. Wolff u. R. Krueche, ebenda 394, 48 [1912].
¹²⁹⁾ Th. Curtius u. J. Thompson, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 4140 [1906].

Die Bildung des Phenylazids aus Benzol-diazonium-Ion und Hydrazin¹³⁰⁾ wird über die Zwischenstufe des Phenyl-tetrazens formuliert. Da auch Diazo-acetamid oder Diazoessigester mit Hydrazin-hydrat bei 70 °C Azido-essigsäure-hydrat neben Ammoniak liefert¹³¹⁾, darf man auch hier eine analoge primäre Vereinigung mit dem nucleophilen Agens annehmen:

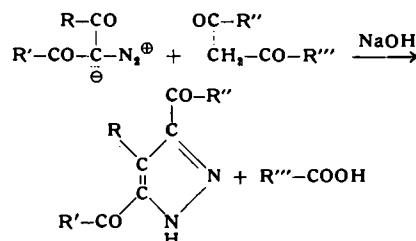


Beim Übergang von den Aminen zu den Phosphinen tritt neben den Basencharakter noch die Möglichkeit der Schalenerweiterung. H. Staudinger¹³²⁾ entdeckte die glatte Reaktion der Diazo-alkane mit tert. Phosphinen zu „Phosphazinen“. Die Übernahme der anionischen Ladung des zentralen C-Atoms durch den Phosphor in einer mesomeren Grenzformel stabilisiert diese den Ketazinen formal analogen Verbindungen.

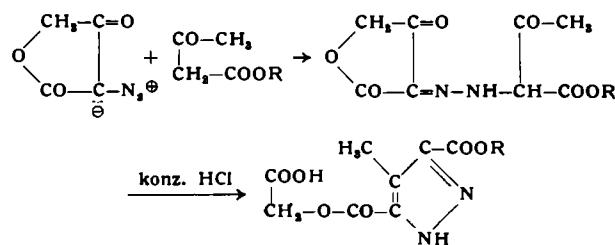


3. Aktive Methylen-Verbindungen

„Die Diazo-anhydride verhalten sich gegenüber β -Diketonen oder β -Keto-estern ganz analog dem Diazobenzol“. Dieser Schluß L. Wolffs¹³³⁾ würde die aromatischen Diazo-Verbindungen ihres Monopols für die Azokupplung berauben. Bei der Reaktion der Diazo- β -dicarbonyl-Verbindungen mit β -Diketonen und β -Ketoestern in alkoholisch-alkalischem Medium wurden unter Ablösung eines Acyl-Restes substituierte Pyrazole nach folgendem Bruttoschema erhalten:



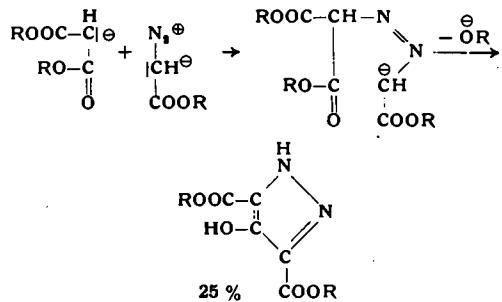
Die Deutung L. Wolffs¹³³⁾ sieht eine Azokupplung zum Hydrazon mit anschließendem, alkali-katalysiertem Pyrazol-Ringschluß vor; die Acyl-Abspaltung sollte Folgereaktion sein. Nur in einem einzigen Fall, der Reaktion der Diazo-tetronsäure mit Acetessigester in Gegenwart von Kaliumacetat, gelang die Isolierung einer Verbindung, die als Hydrazon angesprochen wurde und merkwürdigweise mit starker Säure den Ringschluß zum Pyrazol-Derivat erleidet:



- ¹³⁰⁾ Th. Curtius, ebenda 26, 1263 [1893].
¹³¹⁾ Th. Curtius, A. Darapsky u. A. Bockmühl, ebenda 41, 344 [1908].
¹³²⁾ H. Staudinger u. J. Meyer, Helv. chim. Acta 2, 619, 635 [1919]; H. Staudinger u. G. Lüscher, ebenda 5, 75 [1922].
¹³³⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 129 [1902].

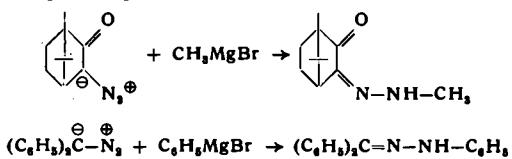
Wenn die Reaktion so abläuft, muß der Diazo-tetron-säure wohl eine Ausnahmestellung zukommen. Bei eigenen Versuchen stellte sich nämlich heraus, daß gar nicht die Diazo- β -dicarbonyl-Verbindungen selbst, sondern erst die als Ergebnis der alkalischen Spaltung auftretenden Diazoketone mit der aktiven Methylen-Verbindung in Reaktion treten¹⁰⁵). Vermutlich liegt hier gar kein Analogon zur Azokupplung vor, sondern eine vom Basencharakter der Diazo-Verbindung diktierte Anlagerung an die Enol-Form des β -Diketons oder β -Ketoesters (S. 448). Versuchen, Diazo-benzoylacetone mit reaktiven Phenolen zu kuppln, war kein Erfolg beschieden.

A. Bertho und H. Nüssel¹⁰⁴) gelangten bei der Reaktion des Diazoessigesters mit Malonester und Cyanessigester unter der Einwirkung von Natriumäthylat zu 4-Oxy- resp. 4-Amino-pyrazol-3,5-dicarbonester. Die Anionen des Malon- und Cyanessigesters sind stärkere Basen als die der β -Diketone und Ketoester, so daß hier eine primäre „Kupplung“ des Diazoessigesters möglich erscheint:

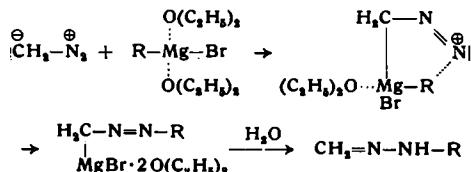


4. Metallorganische Verbindungen

In den Anionen der metallorganischen Verbindungen liegen die stärksten bekannten nucleophilen Agentien vor; auch mit den nur schwach elektrophilen Diazo-Verbindungen wird die Umsetzung erzwungen, wie zwei Beispiele zeigen mögen¹⁰⁵):



Neuere Erkenntnisse der Organo-metallchemie lassen es allerdings zweifelhaft erscheinen, ob die Aufnahme des Alkyl- oder Aryl-Anions seitens der Diazo-Verbindung wirklich den Primärakt darstellt. Die Wechselwirkung einer Grignard-Verbindung etwa mit einer Keto-Gruppe wird vom Eintritt des Carbonyl-Sauerstoffs in einen Magnesium-Komplex eingeleitet; innerhalb dieses Komplexes vollzieht sich die Abwanderung des organischen Anions an den Carbonyl-Kohlenstoff. Im vorliegenden Fall kommt als Koordinationspartner für das Magnesium nicht nur der äußere Stickstoff des Diazo-alkans, sondern auch der anionisierte Kohlenstoff in Betracht; letztere Möglichkeit führt sogar zu dem attraktiven Bild eines Abrollens der Umlagerung über einen fünfgliedrigen Ring.



¹⁰⁴) A. Bertho u. H. Nüssel, Liebigs Ann. Chem. 457, 278 [1927].
¹⁰⁵) M. O. Forster u. D. Cardwell, J. chem. Soc. [London] 103, 861 [1913]; E. Zerner, Mh. Chem. 34, 1609, 1631 [1915]; G. H. Coleman, H. Gilman, C. E. Adams u. P. E. Pratt, J. org. Chem. 3, 99 [1938].

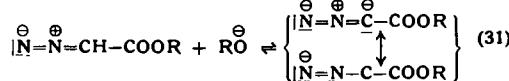
Auch die glatte Reduktion von 9-Diazo-fluoren mit Lithium-aluminium-hydrid zu Fluorenon-hydrazen¹¹¹) gehört hierher.

Klasse C: Diazo-Verbindungen als Broensted-Säuren

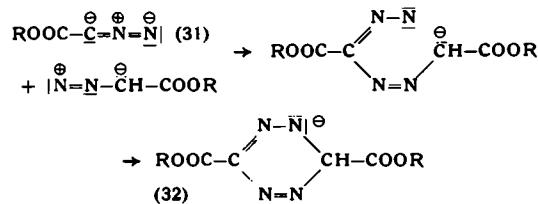
Die strukturelle Ähnlichkeit von Stickstoffwasserstoff-säure und Diazomethan läßt auch in den aliphatischen Diazo-Verbindungen, soweit sie noch Wasserstoff am Kohlenstoff tragen, schwache Broensted-Säuren mutmaßen. Die gelben, kristallisierten, an feuchter Luft verpuffenden Salze, die man aus Diazoessigester mit trockenem Alkali-alkoholat in Äther erhält¹⁰⁶), wurden von A. Hantzsch zunächst für monomer gehalten; sie sollten sich vom „Iso-diazoessigester“ ableiten, dessen seinerzeit diskutierte cyclische Formel man folgendermaßen interpretieren darf:



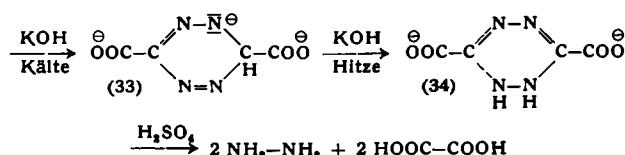
Th. Curtius¹⁰⁷) brachte überzeugende Argumente bei, daß im Iso-diazoessigester ein Dimeres, der „Pseudo-diazo-essigester“ vorliegt. Auch die Alkalialze sollen sich bereits vom Dihydro-tetrazin-Skelett ableiten. Zweifellos übernimmt das Alkoholat aus dem Diazoessigester zunächst ein Proton:



Es erscheint nun naheliegend, daß das stark basische Anion (31) freien Diazoessigester zur „Azokupplung“ gegen das Carbanion veranlaßt. Der nachfolgende Ring-schluß im Zuge einer zweiten Kupplungsreaktion führt zum isolierten Kaliumsalz des Pseudo-diazoessigesters (32)¹⁰⁸):



Mit kalter 50proz. Kalilauge wird aus (32) das gelbe Trikaliumsalz der Pseudo-diazo-essigsäure (33) erhalten, zu dem man noch bequemer unmittelbar aus Diazoessigester und Lauge gelangt. Die Verhältnisse erfahren eine Komplizierung mit der Isomerisierung von (33) beim Erwärmen mit Lauge zum Salz der N,N-Dihydro-1,2,4,5-tetrazin-dicarbonsäure (34), der schließlich noch ein Übergang in zwei Carbonsäuren der 1,2,4-Triazol-Reihe folgt. Die weitgehende Entschleierung dieser Reaktionsabläufe ist meisterhaften Arbeiten von Th. Curtius¹⁰⁹) zu verdanken, der bei der sauren Hydrolyse der „Bisdiazoessigsäure“ (34) Oxalsäure und Hydrazin erhielt; das war die Geburtsstunde des Hydrazins¹¹⁰).



¹⁰⁶) Th. Curtius, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 953 [1884]; J. prakt. Chem. 38, 409 [1888]; A. Hantzsch u. M. Lehmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2506 [1901].

¹⁰⁷) Th. Curtius, A. Darapsky u. E. Müller, ebenda 41, 3140 [1908].

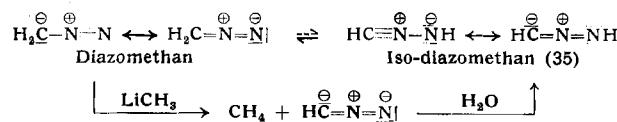
¹⁰⁸) Der Mechanismus ist nicht eindeutig bezügl. der Stufenfolge. Curtius vermutete im Produkt den Wasserstoff am Stickstoff gebunden; die Amid-Formel (32) gestattet aber eine höhere Mesomeriestabilisierung.

¹⁰⁹) Th. Curtius, A. Darapsky u. E. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3161 [1908] geben eine Übersicht der Alkali-Umwandlungsprodukte des Diazoessigesters.

¹¹⁰) Th. Curtius, ebenda 20, 1632 [1887].

Auch aus dem von *E. Buchner*¹⁴¹⁾ aus Diazoessigester mit Quecksilberoxyd erhaltenem hellgelben Quecksilbersalz konnte die Stammverbindung nicht wieder zurückgewonnen werden. Neben der analytisch gesicherten Formel $\text{Hg}(\text{CN}_2-\text{COOR})_2$ weist aber die Bildung von Glykolsäure und Stickstoff mit wäßriger Säure auf das unveränderte Diazo-System. Auch hier treten allerdings Überraschungen auf: Die Einwirkung von Jod führt nicht zu Dijod-essigester, sondern zu einer explosiven Verbindung, die vielleicht Jod am Stickstoff gebunden enthält.

Bei der Einwirkung von Methyl-lithium auf Diazomethan gelangte *E. Müller*¹⁴²⁾ in einer Aktivwasserstoff-Reaktion zum Diazo-methyl-lithium. Die Hydrolyse gestattet die Isolierung eines farblosen Iso-diazomethans. Obgleich das Molekulargewicht der sehr empfindlichen Substanz noch nicht bestimmt werden konnte, läßt die genannte schöne Arbeit¹⁴²⁾ kaum einen Zweifel an der monomeren Natur. Die vollständige Rückverwandlung in normales Diazomethan mit Kaliumhydroxyd sowie die Hydratation zu Formyl-hydrazin sind mit keiner anderen Formel als (35) vereinbar.

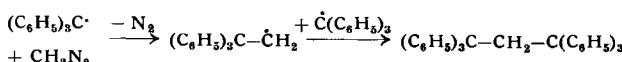


Wie der Übergang der iso-Form in das normale Diazomethan bei Berührung mit Alkali zeigt, ist das normale Diazomethan das thermodynamisch begünstigte Tautomer. Daß die Anlagerung des Protons an ein mesomeres Anion nicht unbedingt sofort zum stabilen Tautomeren führt, ist kein Novum. Bekanntlich gelangt man beim Ansäuern einer alkalischen Lösung von Phenyl-nitro-methan unter Addition des Protons am Nitro-Sauerstoff zur Aci-Form, die sich nur langsam in die allein stabile neutrale Verbindung umlagert. Wenn man in tautomeriefähigen Systemen eine Voraussage wagen will, welche Form aus dem Anion mit Säure primär entsteht, dann darf man vielleicht demjenigen Tautomeren die höhere Chance zugänglich, das in der Elektronenverteilung dem Anion am nächsten verwandt ist.

Klasse D: Reaktionen mit Radikalen

Hier sind die Informationen denkbar mager. Vom Mangel an systematischen Untersuchungen abgesehen, kann man sich des Eindrucks nicht erwehren, daß die Neigung der Diazo-Verbindungen zur Teilnahme an radikalischen Umsetzungen nicht sonderlich groß ist.

W. Schlenk und *C. Bornhardt*¹⁴³⁾ ließen Diazomethan auf Triphenyl-methyl in Benzol einwirken. In nicht angegebener Ausbeute wurde eine Verbindung isoliert, die nach CH-Analyse und Molekulargewicht als Hexaphenylpropan angesprochen wurde, ohne daß eine konstitutionelle Sicherung vorliegt. Der vermutliche Reaktionsablauf:



W. H. Urry und *J. R. Eiszner*¹⁴⁴⁾ studierten die Reaktion des Tetrachlorkohlenstoffs mit Diazomethan am Licht, wobei mit 60% Ausbeute das Tetra-chlormethyl-methan $\text{C}(\text{CH}_2\text{Cl})_4$ isoliert wurde. Das bei der Photolyse des Diazomethans entstehende Methylen (S. 457) fassen die

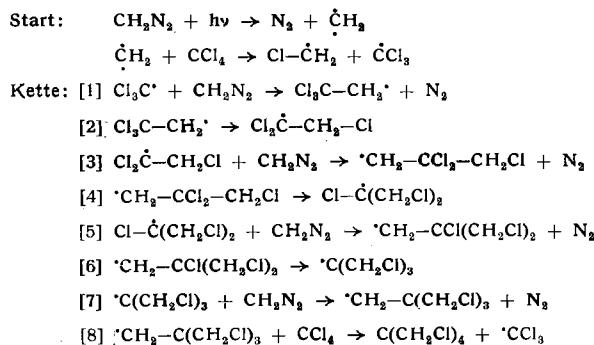
¹⁴¹⁾ *E. Buchner*, ebenda 28, 215 [1895].

¹⁴²⁾ *E. Müller* u. *H. Disselhoff*, Liebigs Ann. Chem. 512, 250 [1934]; *E. Müller* u. *W. Kreutzmann*, ebenda 512, 264 [1934]; *E. Müller* u. *D. Ludsteck*, Ber. dtsch. chem. Ges. 87, 1887 [1954].

¹⁴³⁾ *W. Schlenk* u. *C. Bornhardt*, Liebigs Ann. Chem. 394, 183 [1912].

¹⁴⁴⁾ *W. H. Urry* u. *J. R. Eiszner*, J. Amer. chem. Soc. 74, 5822 [1952].

Autoren als Biradikal auf und formulieren eine Radikal-kette mit nicht weniger als acht Teilreaktionen:



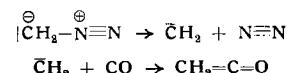
Die Betrachtung dieser Kette — eine Wanderung des Chlors in den Radikalumlagerungen [2], [4] und [6] ist neuartig — läßt gewisse Zweifel aufkommen, ob man hier die Selektivität der Radikalreaktion nicht überbeansprucht. Auch Brom-trichlor-methan, Chloroform und α -Halogen-carbonsäureester sind entsprechenden Reaktionen zugänglich.

Eine sehr viel zwangslässigere Deutung ermöglicht die Auffassung des Methylen als stark elektrophiles Agens (siehe unten), das sich im vorliegenden Fall an ein freies Elektronenpaar des gebundenen Halogenatoms anlagert. Es bedarf wohl noch weiterer Untersuchungen dieser Reaktion des Diazomethans mit Halogeniden am Licht, die vor allem auf die Sicherung des Kettencharakters sowie die Abgrenzung der radikalischen und polaren Reaktionsweise hinzielen sollten.

Klasse E: Reaktionen des Methylens und seiner Derivate

1. Die Natur der Zwischenstufe

Bei der von *H. Staudinger* und *O. Kupfer*¹⁴⁵⁾ im Kohlenoxyd-Strom vorgenommenen Pyrolyse des Diazomethans läßt sich Keten nachweisen. Diese Wechselwirkung mit dem Kohlenoxyd wird als Indiz für das Auftreten des reaktionsfähigen Methylens gewertet.



*F. O. Rice*¹⁴⁶⁾ unterwarf Diazomethan im Gaszustand mit Äther oder Butan als Träger der thermischen Zersetzung; das Lösen von Tellur-Spiegeln unter Bildung von rotem, polymerem Telluro-formaldehyd $(\text{TeCH}_2)_x$ wies wiederum auf das Methylen als Zwischenstufe. Auch die photochemische Zersetzung des Diazomethans im Gas¹⁴⁷⁾ steht mit einer solchen Heterolyse im Einklang. Die Bildung von Äthylen, Propylen und flüssigen Reaktionsprodukten neben Stickstoff deutet auf eine intensive Wechselwirkung des Methylens mit Diazomethan hin, die wohl für die den Wert 4 erreichende Quantenausbeute verantwortlich ist. Das Aufzehr von Selen- und Tellur-Spiegeln läßt keinen Zweifel am gleichartigen Ablauf der thermischen und photochemischen Diazomethan-Spaltung¹⁴⁸⁾.

Man gelangt zu einem geschlossenen Bild der thermischen, katalytischen und photochemischen Reaktionen der Diazo-alkane in Lösung, wenn man die ganze Fülle der von Stickstoff-Freisetzung begleiteten Umsetzungen dem Wirken des Methylens und seiner Abkömmlinge zuschreibt.

Über den thermischen Zerfall der Diazo-Verbindungen in Lösung liegen nur wenig kinetische Untersuchungen

¹⁴⁵⁾ *H. Staudinger* u. *O. Kupfer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 501 [1912].

¹⁴⁶⁾ *F. O. Rice* u. *A. L. Glasebrook*, J. Amer. chem. Soc. 56, 2381 [1934].

¹⁴⁷⁾ *F. W. Kirkbride* u. *R. G. W. Norrish*, J. chem. Soc. [London] 1933, 119.

¹⁴⁸⁾ *T. G. Pearson*, *R. H. Purcell* u. *G. S. Saigh*, J. chem. Soc. [London] 1938, 409.

vor. Während mit dem leicht flüchtigen Diazomethan Thermolysen in Lösung noch nicht beschrieben sind, erleidet das Diphenyl-diazomethan bereits in siedendem Benzol, der Diazoessigester im Bereich von 140 °C einen flotten Zerfall nach dem Schema:

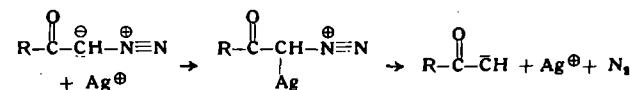


Die Neigung zur Stickstoff-Abgabe ist keine einfache Funktion der Basizität des Diazo-alkans; sie hängt nicht nur von der Diazaesomerie, sondern vor allem von den das Methylen stabilisierenden Momenten ab. H. Staudinger und A. Gaule³¹⁾ ordneten die Diazo-alkane nach fallender Bereitschaft zur Thermolyse:

Dimethyl-diazomethan, Phenyl-methyl-diazomethan, Phenyl-diazomethan, Diphenyl-diazomethan, Phenyl-benzoyl-diazomethan, Dibenzoyl-diazomethan, Diazo-fluoren, Diazo-acetessigester, Diazoessigester, Diazo-malonester.

Besonders auffallend sind der stabilisierende Einfluß der Carbäthoxyl-Gruppe sowie die ungewöhnliche Zersetzungskinetik des Diazo-Systems am sekundären Kohlenstoffatom, insbes. bei den rein aliphatischen Vertretern vom Typus des 2-Diazo-propans.

Dieser Zerfall kann durch gewisse elektrophile Metallionen katalysiert werden. So läßt sich die Beschleunigung des Diazoessigester-Zerfalls mit Kupfersulfat¹⁴⁹⁾ oder die der Spaltung des Diazo-ketons mit Silber-Ion¹⁵⁰⁾ mit einem primären Übergang in die Diazonium-Stufe zwanglos deuten:



Wesentlich schwieriger ist es, der starken und weit spezifischeren Katalyse mit metallischem Kupfer oder Cuprosalz Rechnung zu tragen¹⁵¹⁾. Diese Agentien vermögen bekanntlich auch einen stürmischen Zerfall des Aryl-diazonium-Ions auszulösen; das Verständnis dieser Katalyse würde zweifellos einen entscheidenden Einblick in den Mechanismus der Sandmeyer-Reaktion vermitteln¹⁵²⁾. W. A. Waters¹⁵³⁾ erklärt den Kupfer-Effekt mit dem Übergang eines Elektrons und anschließender radikalischer Spaltung, wobei dem Kupfer letztlich die Rolle einer Elektronen-Umlaufpumpe zukommt. Mit Kupferbronze kann der Zerfall des Diazoessigesters bereits wenig oberhalb Raumtemperatur eingeleitet werden.

Die Einwirkung des Diazomethans auf organische Verbindungen am Licht wurde von H. Meerwein¹⁵⁴⁾ als Methode zur „Methylierung nichtsaurer Verbindungen“ in brillanten, erst zum geringeren Teil publizierten Arbeiten erschlossen. Die weiter unten erwähnte, technisch bereits seit Jahrzehnten genutzte Lichtreaktion der o-Chinondiazide enthält den gleichen photochemischen Primärakt.

Die genannten Spaltungsreaktionen der Diazo-alkane bilden eine vorteilhafte Quelle für das Methylen und seine Derivate. Solche Sextett-Strukturen sind häufig als reaktive Zwischenstufen postuliert¹⁵⁵⁾, aber nur selten mittels eines ausreichenden Indizienbeweises belegt worden. Die Thermo- und Photolyse des Ketens gibt ebenfalls Methylen¹⁵⁶⁾. Eine glatte Bildung des Dichlor-me-

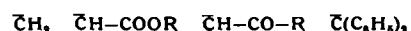
thylen erzielt man beim Umsatz von Chloroform mit Basen¹⁵⁷⁾. Das freigesetzte CCl_2 vermag sich etwa an Cyclohexen zum Dichlor-norcaran zu addieren.

Dieses Molekelfragment mit unvollständiger Elektronenschale, wie es im Methylen vorliegt, pflegte früher als Radikal betrachtet zu werden. Schon F. O. Rice¹⁴⁶⁾ vermochte zu zeigen, daß das Methylen zwar mit Spiegeln aus Selen, Tellur, Arsen und Antimon in Reaktion tritt, dagegen solche aus Zink, Cadmium, Thallium, Blei und Wismut unangetastet läßt. Gegenüber dem Methyl-Radikal, das all diese Metallspiegel zu lösen vermag, tritt somit bereits ein Absinken der Reaktivität auf¹⁴⁸⁾. Der Bindungszustand des Methylen ist a priori nicht eindeutig festzulegen. In einem linearen Methylen sollten die CH-Bindungen sp-Bastardisierung zeigen. Das Hund-Prinzip fordert alsdann, daß die zwei restlichen Elektronen die beiden energiegleichen p-Niveaus einzeln besetzen; dieses Teilchen sollte ein Biradikal sein. Bei einem gewinkelten Methylen erscheint es dagegen möglich, daß die CH-Bindungen mittels der p-Niveaus des Kohlenstoffs bestritten werden; mit dem verbleibenden Elektronenpaar würde dann das energiearme, kugelsymmetrische s-Niveau gefüllt. In diesem Fall würde das Methylen keine ungepaarten Elektronen beherbergen. Wenngleich der Rückschluß von der Reaktivität auf den Bindungszustand Gefahren birgt, sei vermerkt, daß man unter den nachstehend aufgeführten Umsetzungen des Methylen keine findet, die eine radikalische Reaktionsweise eindeutig fordern.

Das Methylen trägt nicht nur den Makel des Elektronensextetts, sondern verfügt auch noch über ein freies Elektronenpaar am Kohlenstoff. Man darf also erwarten, daß das Methylen amphoter reagiert. Bei den meisten bekannten Umsetzungen tritt das Methylen allerdings als extrem starkes elektrophiles Agens in Erscheinung und strebt mit der Anlagerung an einen Partner mit freiem Elektronenpaar die Komplettierung der Valenzschale an. Im Gegensatz zur nucleophilen olefinischen Doppelbindung — die formale Betrachtung der polaren Grenzformel zeigt hier im freien Elektronenpaar das reaktivere Zentrum — ist das Methylen eine starke Lewis-Säure.

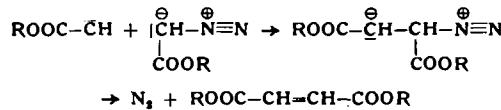
2. Dimerisation und Reaktion mit Diazo-Verbindungen

Die zunehmende Stabilität in der Reihe



hat zur Folge, daß die Methylene in steigendem Maße Selektivität in ihren Reaktionen entfalten, vielleicht sogar befähigt sind, in der Lösung aufeinander zu warten und in der Dimerisierung eine Schalenauffüllung zu erzielen. Das nur in untergeordnetem Maß bei der Diazomethan-Photolyse in Lösung auftretende Äthylen¹⁵⁴⁾ läßt keinen Zweifel daran, daß das hochreaktive Methylen längst mit den Lösungsmittelmolekülen in Wechselwirkung getreten ist, bevor sich ihm die Chance bietet, ein zweites gleichartiges Teilchen oder eine Molekel Diazomethan zu treffen.

Beim Erhitzen des Diazoessigesters in Paraffin auf 150 °C erhielten E. Buchner und C. v. d. Heide¹⁵⁸⁾ in guter Ausbeute Pyrazolin-3,4,5-tricarbonester. Das elektrophile Carbäthoxy-methylen dürfte hier mit dem überschüssigen Diazoessigester nach folgendem Schema in Reaktion getreten sein:

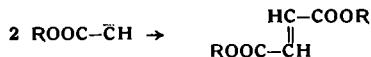


¹⁴⁹⁾ K. Lorey, J. prakt. Chem. 124, 185 [1930].
¹⁵⁰⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 394, 23 [1912].
¹⁵¹⁾ A. Loose, J. prakt. Chem. 79, 507 [1909].
¹⁵²⁾ Übersicht bei H. H. Hodgson, Chem. Rev. 40, 251 [1947].
¹⁵³⁾ W. A. Waters, J. chem. Soc. [London] 1942, 266.
¹⁵⁴⁾ H. Meerwein, H. Rathjen u. H. Werner, Ber. dtsc. chem. Ges. 75, 1610 [1942].
¹⁵⁵⁾ Vgl. z. B. die Arbeiten von J. U. Nef, Liebigs Ann. Chem. 270, 267 [1892]; 280, 291 [1894]; 287, 265 [1895]; 298, 202 [1897].
¹⁵⁶⁾ J. Schmidlin u. M. Bergmann, Ber. dtsc. chem. Ges. 43, 2821 [1910]; W. F. Ross u. G. B. Kistiakowsky, J. Amer. chem. Soc. 56, 1112 [1934].

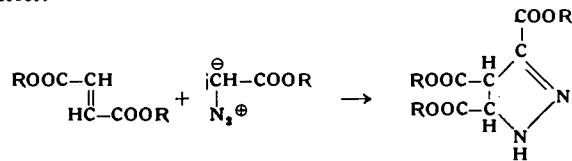
¹⁵⁷⁾ W. v. E. Doering u. A. K. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. 76, 6162 [1954]; J. Hine ebenda 72, 2438 [1950].

¹⁵⁸⁾ E. Buchner u. C. v. d. Heide, Ber. dtsc. chem. Ges. 34, 345 [1901].

Daneben wird man vielleicht auch eine unmittelbare Vereinigung zweier Methylene zum Fumarester anzunehmen haben:

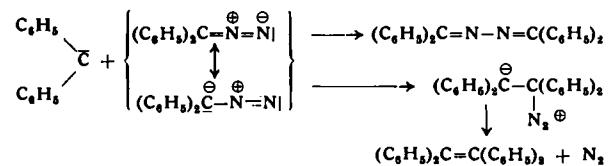


Dieser reagiert seinerseits als α,β -ungesättigtes Carbonyl-system mit Diazoessigester in der S. 448 erörterten Weise weiter.



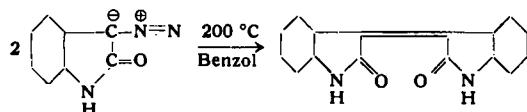
Beim Kupfer-katalysierten Zerfall in Ligroin bei 90 °C kommt letztere Addition gar nicht mehr zum Zug, wie die Bildung von 70% Fumarester¹⁶¹⁾ zeigt. Es erscheint plausibel, daß an der Oberfläche des Kupfers der Dimerisation der Methylene eine hohe Chance zukommt.

Diphenyl-diazomethan liefert in siedendem Benzol Benzophenon-azin¹⁶⁰⁾. Beim Zerfall in Ligroin oder Schwefelkohlenstoff überwiegt merkwürdigerweise die Bildung des Tetraphenyl-äthylen. Offensichtlich erschwert die Abschirmung des basischen Kohlenstoffs des Diphenyl-diazomethans die Annäherung des ebenfalls stark raumerfüllenden Diphenyl-methylen, so daß die Reaktion bevorzugt am Stickstoff als zweitem nucleophilen Zentrum zum Zug kommt (S. 433):

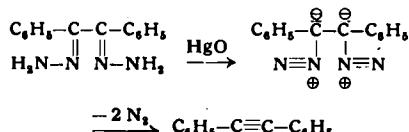


Natürlich kann das Tetraphenyl-äthlen auch auf die Dimerisation des Diphenyl-methylen zurückgehen. Diazo-fluoren gibt übrigens ausschließlich das rote Di-biphenyl-äthlen¹⁶⁰⁾. Im Gegensatz zum CH_2 und seinen Carbonyl-Abkömmlingen sind die Diaryl-methylene nicht mehr genügend reaktiv, um etwa Olefine oder Aromaten zu attackieren.

Die Überführung des Diazo-oxindols in Iso-indigo¹⁶⁰⁾ bietet ein weiteres Beispiel für eine analoge Stabilisierung eines reaktionsfähigen Methylen:



Bei α -Bis-diazo-alkanen beobachten wir einen innermolekularen Ablauf der Stabilisierung zwischen zwei Methylenen. Nach Th. Curtius und K. Thun¹⁶¹⁾ läßt sich aus Benzil-dihydrazon das Bis-diazo-alkan gar nicht bereiten, da dieses sofort in Tolan übergeht:



¹⁶⁰⁾ Th. Curtius u. F. Rauterberg, J. prakt. Chem. 44, 192 [1891]; analog zerfällt Phenyl-diazomethan in sied. Benzol zu Benzal-azin nach H. Staudinger u. A. Gaule, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1897 [1916].

¹⁶¹⁾ H. Staudinger u. J. Goldstein, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1923 [1916]; H. Staudinger u. O. Kupfer, ebenda 44, 2197 [1911]; H. R. Hensel, Chem. Ber. 88, 527 [1955]; W. E. Parham u. W. R. Hasek, J. Amer. chem. Soc. 76, 935 [1954].

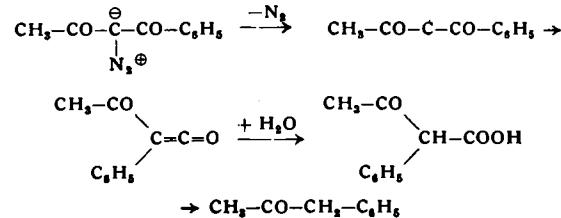
¹⁶¹⁾ Th. Curtius u. K. Thun, J. prakt. Chem. 44, 161 [1891].

Diese Reaktionsfolge wurde neuerdings zur Darstellung von Cyclo-alkinen aus cyclischen α -Diketonen erfolgreich herangezogen¹⁶²⁾.

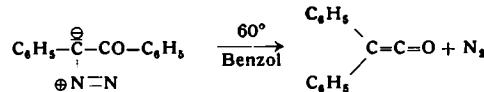
Sextett-Strukturen sind valenzmäßige Ausnahmestände, die für den größten Teil der bekannten molekularen Umlagerungen verantwortlich zeichnen. Diese Reaktionsmöglichkeit der Methylene tritt in Erscheinung in der

3. Wolff-Umlagerung der Diazo-ketone

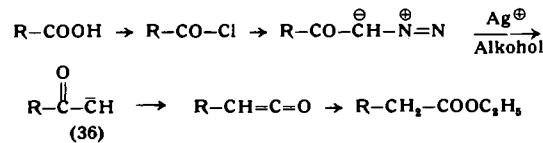
Bei der Zersetzung des Diazo-benzoyl-acetons in Wasser isolierte L. Wolff 1902 Benzyl-methyl-keton¹³⁾, dessen Bildung sich nachträglich folgendermaßen rekonstruieren läßt:



Später zeigte der Entdecker, daß alle Diazoketone bei Katalyse mit Silber-Ion (S. 457) zur Stickstoff-Abspaltung unter Umlagerung des Kohlenstoff-Gerüsts befähigt sind. Die schon von Wolff als Zwischenstufe angenommenen Ketene konnten von G. Schroeter¹⁶³⁾ sowie von H. Staudinger und H. Hirzel¹⁶⁴⁾ präparativ gefaßt werden. Die Spaltung des Azibenzils bietet noch heute den besten Weg zum Diphenyl-keton¹⁶⁵⁾:



Die normale Ausführung der Wolff-Umlagerung, die bei der Verlängerung der Carbonsäure-Kette nach F. Arndt und B. Eistert¹⁶⁶⁾ zu außerordentlicher präparativer Bedeutung gelangte, vermeidet die Isolierung der Ketene; bei der Umlagerung in Wasser, Alkohol oder Ammoniak werden unmittelbar die Carbonsäuren, Ester bzw. Amide erhalten.



In der Photolyse der Diazo-ketone fand L. Horner¹⁶⁷⁾ eine Variante der Wolff-Umlagerung, die die gemeinsame Zwischenstufe bei photochemischer und Silber-katalysierter Zersetzung jeden Zweifels enthebt.

Die Wolff-Umlagerung entspricht im Mechanismus völlig dem Curtius-Abbau der Säureazide und dem Hofmann-Abbau der Säureamide, bei denen ein neutrales Stickstoff-Sextett die Umlagerung auslöst. Wie bei den letztgenannten Reaktionen vollzieht sich auch bei der Wolff-Umlagerung optisch aktiver Diazoketone¹⁶⁸⁾ die anionische Wanderung des asymmetrischen Substituenten unter Erhaltung der Konfiguration.

¹⁶²⁾ A. T. Blomquist, R. E. Burge u. A. C. Sucs, J. Amer. chem. Soc. 74, 3636 [1952]; A. T. Blomquist, L. H. Liu u. J. C. Bohrer, ebenda 74, 3643 [1952]; 75, 2153 [1953].

¹⁶³⁾ G. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2336 [1909].

¹⁶⁴⁾ H. Staudinger u. H. Hirzel, ebenda 49, 2522 [1916].

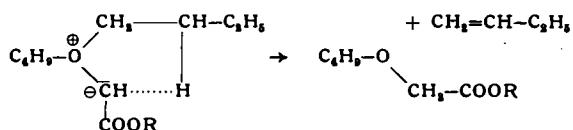
¹⁶⁵⁾ Vgl. auch L. J. Smith u. H. Hoehn, Org. Syntheses 20, 47 [1940].

¹⁶⁶⁾ F. Arndt u. B. Eistert, Ber. dtsch. chem. Oes. 68, 200 [1935].

¹⁶⁷⁾ L. Horner, E. Spietschke, A. Gross, Liebigs Ann. Chem. 573, 17 [1951]; Chem. Ber. 85, 225 [1952].

¹⁶⁸⁾ J. F. Lane, J. Willenz, A. Weissberger u. E. S. Wallis, J. org. Chem. 5, 276 [1940].

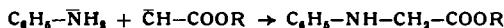
Beim Di-n-butyläther wurde das Auftreten von 1-Buten¹⁷⁶) beobachtet, was auf einen cyclischen Übergangszustand der Ab-spaltungreaktion hinweist:



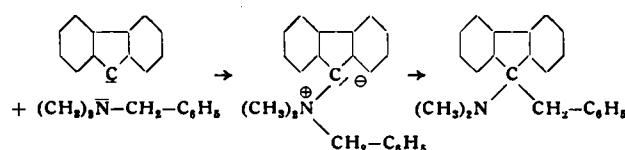
Auch bei Phenoläthern wurden solche Spaltungen, meist als Nebenreaktion, beschrieben¹⁷⁷⁾.

b) Amin

Die Bildung von Anilino-essigester aus Diazoessigester und heißem Anilin¹⁸²) sowie der analoge Übergang von Diphenyl-diazomethan oder Diazo-fluoren in Benzhydryl-anilin¹⁸³) bzw. Fluorenyl-anilin¹⁷⁸⁾ bietet keine Überraschung.

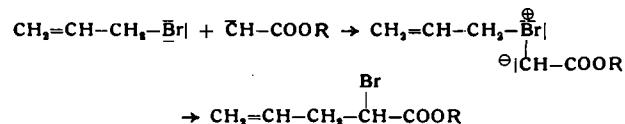


An die Reaktion mit tert. Aminen schließt sich unter Umständen eine Ylid-Umlagerung an, wie die Reaktion von 9-Diazo-fluoren mit Benzyl-dimethylamin¹⁷⁹⁾ zeigt:

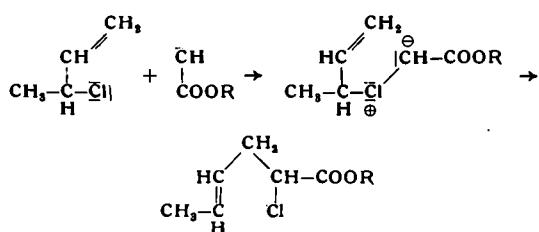


c) Alkyhalogenide

Bei der Reaktion mit organisch-gebundenem Halogen tritt das ungewöhnliche elektrophile Reaktionsvermögen des Methylen in Erscheinung, das als stärkstes Alkylierungsmittel gelten kann. Wiederum führt die zwitterionische Natur des primären Adduks zur Stabilisierung durch Ylid-Umlagerung. Nach I. A. D'Yakonow¹⁸⁰⁾ ergibt der Umsatz von siedendem Allyl-bromid mit Diazoessigester unter Zerfallskatalyse mit Kupfer oder Kupfersulfat 81% 2-Brom-4-pentensäureester. Nach dem oben Gesagten bietet sich folgende Deutung des Reaktionsablaufs an:



Die besondere Eignung der Allyl-halogenide für diese Reaktionsfolge entspringt der hohen „Wanderungstendenz“ des Allyl-Kations; wie bei der Claisen-Umlagerung der Phenol-allyl-äther kommt es auch hier zu einem „Umkappen“ des Allyl-Restes, wie die Zersetzung des Diazoessigesters in α -Methyl-allyl-chlorid¹⁸¹⁾ zeigt:



¹⁷⁶⁾ G. B. R. de Graaff, J. H. van Dijck-Rothuis u. G. van de Kolk, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 74, 143 [1955].

¹⁷⁷⁾ J. R. Barthels-Keith, A. W. Johnson u. A. Langemann, J. chem. Soc. [London] 1952, 4461; A. W. Johnson, A. Langemann u. J. Murray, ebenda 1953, 2136.

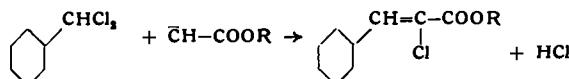
¹⁷⁸⁾ H. Staudinger u. A. Gaule, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1951 [1916].

¹⁷⁹⁾ W. R. Bamford u. T. S. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1952, 4675.

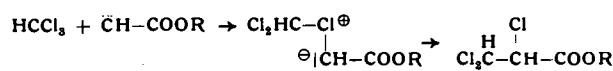
¹⁸⁰⁾ I. A. D'Yakonow u. N. B. Vinogradova, J. Gen. Chem. (UdSSR) 21, 851 [1951]; 22, 1349 [1952]; 23, 66 [1953]; Chem. Abstr. 46, 440 [1952]; 47, 4293 [1953]; 48, 1256 [1954].

¹⁸¹⁾ D. D. Phillips, J. Amer. chem. Soc. 76, 8385 [1954].

Auch beim Zerfall des Diazoessigesters in Benzalchlorid bei 170 °C, der 24% α -Chlor-zimtsäure-ester ergibt¹⁷⁵⁾, wird die analoge Stufe eines Chloronium-Zwitterions passiert.

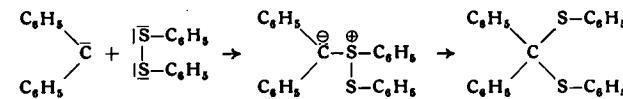


Der Bildung von α,β,β -Trichlor-propionester neben Chloressigester bei der Photolyse des Diazoessigesters in Chloroform wird von W. H. Urry¹⁸²⁾ eine Radikalkette zugrunde gelegt. Die von G. O. Schenck¹⁸³⁾ in verschiedenen Lösungsmitteln (allerdings nicht in Chloroform^{183a)} gemessenen Quantenausbeuten der Diazoessigester-Photolyse erreichen maximal 0,1, sind also mit einer Kettenreaktion nicht vereinbar. Als zweite Möglichkeit sei daher einstweilen das polare Reaktionsschema diskutiert:



d) Disulfide

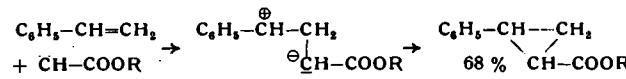
Die Reaktion von Diaryl-diazomethanen mit Diaryl-disulfiden in siedendem Benzol liefert Mercaptole¹¹⁷⁾, was sich mit einer Reaktion des Methylen mit dem Disulfid als nucleophillem Agens deuten lässt.



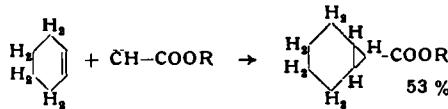
5. Mehrfachbindungssysteme

a) Olefine

Carbonyl-flankierte Doppelbindungssysteme nehmen, wie S. 448 gezeigt, Diazoalkane an der Doppelbindung zu Pyrazolinen auf, die beim Erhitzen unter Abgabe des Stickstoffs Cyclopropan-Derivate u. a. geben. Ganz anders vollzieht sich die Reaktion mit normalen, nicht „elektrisch umgestimmten“ CC-Doppelbindungen. Hier kommt die Umsetzung erst zustande, wenn man die Diazo-Verbindungen thermisch oder katalytisch zersetzt. Wenn auch hier Cyclopropan-Abkömmlinge Hauptprodukt zu sein pflegen, so ist der Bildungsweg ein prinzipiell anderer als in den S. 448 besprochenen Fällen. Das Olefin als nucleophiles Agens tritt mit dem Sextett des Methylen zusammen. Als Beispiel diene die Reaktion des Styrols mit Diazoessigester bei 130 °C¹⁸⁴⁾:



Bei Katalyse des Diazoessigester-Zerfalls mit Kupferpulver findet die Vereinigung des elektrophilen Carboxymethylen etwa mit Cyclohexen zum Norcaran-carbonester¹⁸⁵⁾ bereits bei 80 °C statt.



¹⁸²⁾ W. H. Urry u. J. W. Wilt, ebenda 76, 2594 [1954].

¹⁸³⁾ G. O. Schenck u. H. Ziegler, Liebigs Ann. Chem. 584, 221 [1953].

^{183a)} Informat. Versuche von G. Juppe, München, zeigen keinen bedeut. Unterschied zwischen Benzol u. Chloroform.

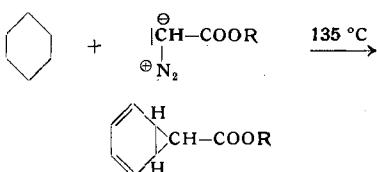
¹⁸⁴⁾ E. Buchner u. J. Geronimus, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3782 [1903]; A. Burger u. W. L. Yost, J. Amer. chem. Soc. 70, 2198 [1948]; H. L. de Waal u. G. W. Perold, Chem. Ber. 85, 574 [1952].

¹⁸⁵⁾ F. Ebel, R. Brunner u. P. Mangelli, Helv. chim. Acta 12, 19 [1929].

Eine große Zahl substituierter Cyclopropane wurde auf diesem Weg bereitet, wobei die Reaktion mit monosubstituierten Äthylenen stets bevorzugt in die trans-Reihe führt.

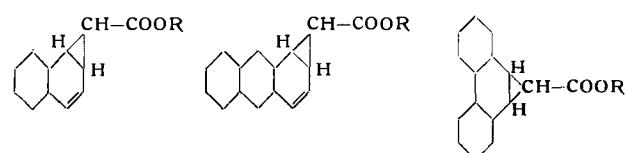
b) Aromatische Verbindungen

Der von *E. Buchner*¹⁸⁶⁾ aufgefundenen und gründlich untersuchte Zerfall des Diazoessigesters in Benzol unter Bildung von Norcaradien-carbonester, der in isomere Cycloheptatrien-carbonsäuren überführbar ist, kann als eine der bemerkenswertesten Umsetzungen dieser aliphatischen Diazo-Verbindung gelten. Die Fähigkeit zur Attacke auf den Benzolkern wird man nur kräftig elektrophilen Agenten zusprechen.



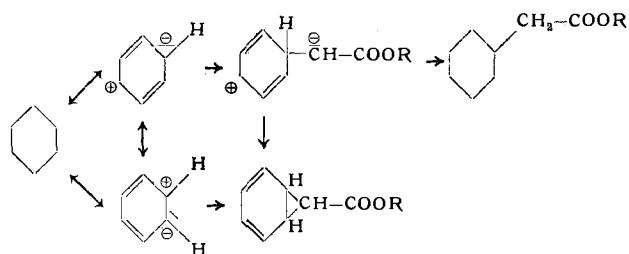
Die Überprüfung der Reaktionsbedingungen durch *C. Grundmann*¹⁸⁷⁾ ergab einen überraschend hohen schädlichen Einfluß von Schwermetallspuren; unter optimalen Bedingungen wurde auch bei größeren Ansätzen 70–75% rohen Norcaradien-carbonesters isoliert. Im Gegensatz zur Reaktion mit Olefinen darf die des Benzols mit Diazoessigester nicht mit Kupfer katalysiert werden; die Dimerisation des Carbäthoxy-methylen zu Fumar-ester tritt dabei ganz in den Vordergrund. Auch die Wolff-Umlagerung der Diazo-ketone wird übrigens durch Kupfer unterbunden; die Kupferkatalyse führt auch dabei nur zur Dimerisation des Acyl-methylen (36)¹⁸⁸⁾. Diesem merkwürdigen Verhalten kann man mit der Annahme Rechnung tragen, daß das Methylen mit dem Kupfer eine Art Komplexbildung eingeht; nur dem stärker nucleophilen Olefin, nicht aber dem Benzol, gelingt es, das Methylen aus dem genannten Komplex herauszulocken¹⁸⁹⁾. Photochemisch läßt sich die Reaktion des Diazoessigesters mit Benzol bereits bei 60 °C vornehmen¹⁹⁰⁾, womit die schon von *E. Buchner*¹⁹⁰⁾ vermutete primäre Bildung des CH-COOR eine Bestätigung erfährt.

Naphthalin¹⁹⁰⁾ nimmt das Carbäthoxy-methylen in 1,2-Stellung, Phenanthren in 9,10.¹⁹¹⁾, Anthracen und Pyren¹⁹²⁾ in 1,2-Position auf. *G. M. Badger*¹⁹³⁾ bezeichnet den Diazoessigester resp. das Carbäthoxy-methylen neben dem Ozon als echtes „Doppelbindungs-Reagens“, das nicht



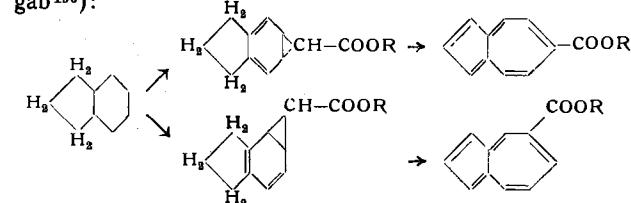
mit dem nucleophilsten Zentrum des aromatischen Kerns, sondern mit der Bindung höchsten Doppelbindungs-Charakters in Reaktion tritt. Dieser Schluß, der eine gleichzeitige Wechselwirkung des positiven und negativen Zentrums der polarisierten Doppelbindung mit dem Methylen nahelegt, wird beeinträchtigt durch die meist schlechte Ausbeute der isolierten Norcaradien-Derivate, also die recht unvollständige Erfassung der Reaktionsgemische. Als zweite Möglichkeit läßt sich das Passieren eines Über-

gangszustandes, wie er bei der normalen elektrophilen Kernsubstitution auftritt, voraussehen:

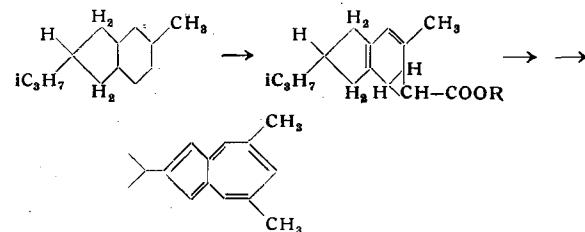


Vielleicht werden auch beide Arten der primären Wechselwirkung genutzt. Der Bildung des 2-Methoxy-naphthyl-1-essigesters aus Nerolin¹⁹⁴⁾ oder des Mesityl-essigesters aus Mesitylen¹⁹⁴⁾ würde das Schema einer normalen elektrophilen Substitution durch Carbäthoxy-methylen besser gerecht.

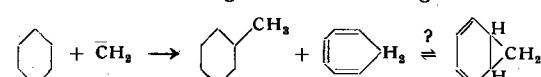
Zahlreiche Benzol-Derivate wurden der Reaktion mit Diazoessigester unterworfen. Nur in wenigen Fällen legte die Konstitutionsermittlung der Produkte den Ort des Primärangriffs fest. Die Synthese des Azulens nach *A. Pflau* und *Pl. A. Plattner*¹⁹⁵⁾ verlieh erneut der Ringerweiterung mittels Diazoessigester Aktualität. Schon die Reaktion des Carbäthoxy-methylen mit Indan verläuft nicht einheitlich, wie die Untersuchung der bei der Palladium-Dehydrierung erhaltenen Azulen-carbonester ergab¹⁹⁶⁾:



Das Schicksal des 2-Isopropyl-5-methyl-indans¹⁹⁷⁾ lehrt, daß die Verankerung des Carboxy-methylen bevorzugt an einer nichtsubstituierten Doppelbindung stattfindet:



Arbeiten von *H. Meerwein*¹⁹⁸⁾ sowie von *W. v. E. Doering* und *L. H. Knox*¹⁹⁹⁾ machen mit der Reaktion des Benzols mit Diazomethan am Licht bekannt, bei der neben 9% Toluol 32% Cycloheptatrien (Tropilden) isoliert werden können. Es besteht Veranlassung zu der Annahme, daß es sich bei Norcaradien und Cycloheptatrien um zwei verschiedene Reaktionsformeln ein- und desselben Stoffes handelt¹⁹⁹⁾, wobei die wirkliche Konstitution noch unklar ist. Die naheliegende Überführung des Indans in



Azulen ohne den Umweg über den Carbonester wurde 1953 in drei Arbeitskreisen realisiert²⁰⁰⁾.

¹⁸⁶⁾ *Th. Curtius* u. *E. Buchner*, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 2377 [1885]; *E. Buchner*, ebenda 30, 632 [1897]; mit *F. Lingg*, ebenda 31, 2247 [1898]; mit *W. Braren*, ebenda 33, 684 [1900]; 34, 982 [1901].

¹⁸⁷⁾ *C. Grundmann* u. *G. Ottmann*, Liebigs Ann. Chem. 582, 163 [1953].

¹⁸⁸⁾ *P. Yates*, J. Amer. chem. Soc. 74, 5376 [1952]; *C. Grundmann*, Liebigs Ann. Chem. 536, 29 [1938].

¹⁸⁹⁾ *W. v. E. Doering* habe ich für diese Privatmitteilung bestens zu danken.

¹⁹⁰⁾ *E. Buchner* u. *S. Hediger*, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3502 [1903].

¹⁹¹⁾ *N. L. Drake* u. *T. R. Sweeney*, J. org. Chemistry 17, 67 [1946]; *D. H. Reid*, *W. H. Stafford* u. *J. P. Ward*, J. chem. Soc. [London] 1955, 1193.

¹⁹²⁾ *G. M. Badger*, *J. W. Cook* u. *A. R. M. Gibb*, ebenda 1951, 3456.

¹⁹³⁾ *G. M. Badger*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 77, 468 [1952].

¹⁹⁴⁾ *E. Buchner* u. *K. Schottenhammer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 865 [1920].

¹⁹⁵⁾ Helv. chim. Acta 22, 202 [1939]; Sämtliche Azulen-Synthesen, die sich der Ringerweiterung mit Diazoessigester bedienen, sind zitiert bei *M. Gordon*, Chem. Reviews 50, 127 [1952]; *W. Treibs*, Fortschr. Chem. Forsch. 3, 334 [1955].

¹⁹⁶⁾ *Pl. A. Plattner*, *A. Fürst*, *A. Müller* u. *A. R. Somerville*, Helv. chim. Acta 34, 971 [1951].

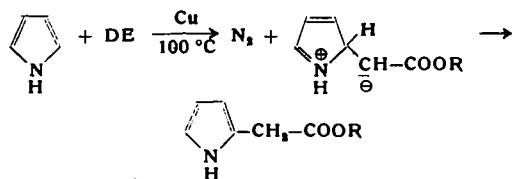
¹⁹⁷⁾ *H. Arnold* u. *W. Spielmann*, Chem. Ber. 83, 28 [1950].

¹⁹⁸⁾ Dissert. v. d. Vloed, Marburg 1946; *H. v. Rinteln*, 1951.

¹⁹⁹⁾ *W. v. E. Doering* u. *L. H. Knox*, J. Amer. chem. Soc. 72, 2305 [1950]; 73, 828 [1951].

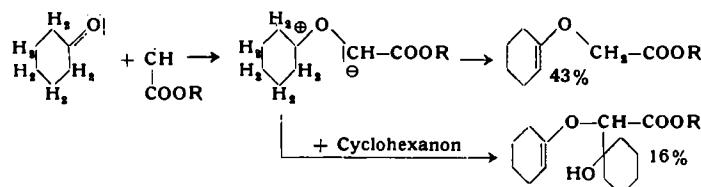
²⁰⁰⁾ *K. Alder* u. *P. Schmitz*, Chem. Ber. 86, 1539 [1953]; *W. v. E. Doering*, *J. R. Mayer* u. *C. H. Depuy*, J. Amer. chem. Soc. 75, 2380 [1953]; *S. Dev*, J. Indian Chem. Soc. 30, 729 [1953].

Die Reaktion des Diazoessigesters mit Pyrrol²⁰¹⁾ ist unzweideutig eine elektrophile Substitution mittels Carbäthoxy-methylen, wie die 50proz. Ausbeute an Pyrrol- α -essigerester zeigt.



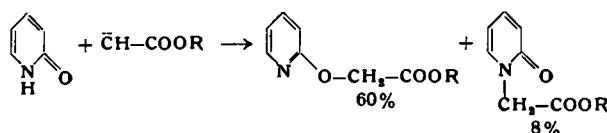
c) Carbonyl-Verbindungen

Im Gegensatz zu Diazomethan tritt der schwächer basische Diazoessigerester nicht mehr mit Ketonen unter Aufrichtung der Doppelbindung in Reaktion. Hier kommt es erst bei der Zerfallstemperatur des Diazoessigesters zur Umsetzung, wobei Zusatz von Kupferpulver wieder eine Senkung der Reaktionstemperatur von 150 °C auf 90 °C ermöglicht. M. S. Kharasch²⁰²⁾ vermochte aus Cyclohexanon mehrere konstitutionell gesicherte Reaktionsprodukte zu isolieren. Die Anlagerung des Carbäthoxy-methylen an ein freies Elektronenpaar des Carbonyl-Sauerstoffs fügt sich widerspruchsfrei in die Reaktions-skala des Methylen ein:



Als Folgereaktion tritt neben die direkte innermolekulare Wanderung eines Protons zum Cyclohexenyl-oxy-essigerester noch die Wechselwirkung mit einer zweiten Molekel des Ketons. Auch Aceton²⁰³⁾ und Benzo-suberon²⁰⁴⁾ werden in die Enoläther übergeführt. Das substituierte Methylen leistet offensichtlich als Alkylierungsmittel ähnliches wie das Keton als Acylierungsmittel, das bekanntlich auch Ketone in Enolester überzuführen vermag. Das Keton wie das Methylen sind bifunktionelle Verbindungen.

Beim thermischen Zerfall des Diazoessigesters in 2-Pyridon²⁰⁵⁾ tritt der Amid-sauerstoff als überlegener Acceptor für das Carbäthoxy-methylen in Erscheinung:

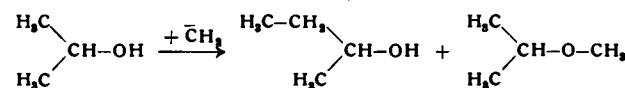


6. CH-Bindung

Obgleich hier noch ein breites Versuchsmaterial fehlt, bieten die Methylierungen von CH-Bindungen, die nicht durch geeignete Substitution acidifiziert sind, das imponierendste Zeugnis für die Reaktivität des Methylen. Die von H. Meerwein¹⁶⁴⁾ im Zuge der Diazomethan-Photolyse beobachtete Bildung von sek. Butanol aus Isopropanol sowie die von β -Methyl-tetrahydro-furan neben der α -Methylierung des fünfgliedrigen Äther-Ringes lassen sich wohl kaum anders als mit einem direkten Angriff des Methylen auf die gesättigten Kohlenstoffatome erklären.

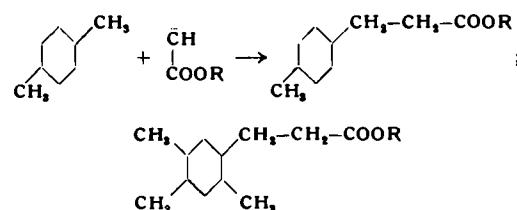
²⁰¹⁾ C. D. Nenitzescu u. E. Solomonica, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1924 [1931]; W. Kutschera u. O. Klammerth, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 289, 229 [1952].
²⁰²⁾ M. S. Kharasch, T. Rudy, W. Nudenberg u. G. Büchi, J. org. Chem. 18, 1030 [1953].
²⁰³⁾ J. Maas, G. B. de Graaff u. H. J. den Hertog, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 74, 175 [1955].

Daß die Methylierung der CH-Bindung bereits derjenigen am basischen Sauerstoff des Isopropanols Konkurrenz



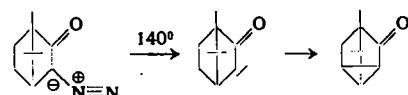
zu bieten vermag, läßt auf ein geringes Auswahlvermögen als Folge extremer Reaktionsbereitschaft schließen.

Beim Zerfall des Diazoessigesters in p-Xylool tritt neben der Ringerweiterung bereits etwas p-Methyl-hydrozimester²⁰⁴⁾ als Resultat der Carbäthoxy-methylierung des benzyl-ständigen CH auf:

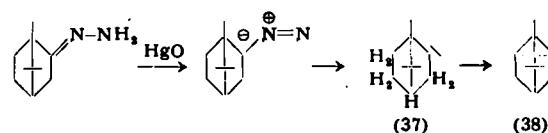


Beim Durol wird die analoge Umsetzung bereits zur Hauptreaktion, wie die 30proz. Ausbeute an Trimethyl-hydrozimester²⁰⁵⁾ zeigt. Nach unveröffentlichten Arbeiten W. v. E. Doerings¹⁸⁹⁾ treten auch gesättigte Kohlenwasserstoffe mit dem Methylen-Sextett in Wechselwirkung. Die Suche nach einem inerten Lösungsmittel für Reaktionen der Methylen erscheint danach nicht minder problematisch wie bei den Umsetzungen des Phenyl- oder Methyl-Radikals.

Einige Beispiele innermolekularer CH-Alkylierungen sind schon lange bekannt. Dem von R. Schiff²⁰⁶⁾ beim Erhitzen von Diazocampher auf 140 °C erhaltenen „Dehydro-campher“ kommt nach J. Bredt und W. Holz²⁰⁷⁾ die Konstitution eines β -Pericyclo-camphanons zu:



Die intramolekulare CH-Alkylierung ist eine Ausweichreaktion, da das Brückensystem eine Wolff-Umlagerung nicht erlaubt. Eine gleichartige Reaktionsfolge erleidet nach H. Meerwein und K. v. Emster²⁰⁸⁾ das Diazo-camphan als instabiles sek. Diazo-alkan bereits bei Raumtemperatur:



Dem hier in guter Ausbeute erhaltenen Tricyclen (38) kam eine nicht unbedeutende Rolle bei der Entwicklung der Theorie der Umlagerungen in der Campher-Reihe, ja allgemein der Carbonium-Umlagerungen, zu. In unserem Zusammenhang interessiert der bemerkenswerte Unterschied in der Reaktivität des „Camphan-methylen“ (37) aus Diazo-camphan und des um ein Proton reicherem Boryl-Kations. Während sich letzteres mit der Camphenyl- und der Isobornyl-Stufe über ein nichtklassisches, verbrücktes Carbonium-Ion hinweg in Beziehung setzt,

²⁰⁴⁾ E. Buchner u. P. Schulze, Liebigs Ann. Chem. 377, 259 [1910].
²⁰⁵⁾ L. I. Smith u. P. O. Tawney, J. Amer. chem. Soc. 56, 2167 [1934].
²⁰⁶⁾ R. Schiff, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 1375 [1881].
²⁰⁷⁾ J. Bredt u. W. Holz, J. prakt. Chem. 95, 133 [1917].
²⁰⁸⁾ H. Meerwein u. K. v. Emster, Ber. dtsch. chem. Ges. 53, 1815 [1920]; jüngst bereiteten K. Alder, H. K. Schaefer, H. Esser, H. Krieger u. R. Reubke, Liebigs Ann. Chem. 593, 23 [1955] das Nor-tricyclen auf dem gleichen Wege.

vollzieht sich am Methylen lediglich die eindeutige, zum dreigliedrigen Ring führende Umsetzung. Im Gegensatz zum Carbonium-Ion ist das Methylen ein bifunktionelles Strukturelement mit Elektronen-Sextett.

Wenn man mit der elektronentheoretischen Betrachtung dem Reaktionsereignis gewissermaßen näherkommt, ist nicht nur das als Erkenntnisgewinn zu buchen. Die Übersicht der fast unermeßlichen Zahl der Reagentien wird

durch die auch vorstehend geübte Klassifizierung hinsichtlich der Reaktivität kaum zu überschätzend vereinfacht. „Eine Theorie ist ein Aussichtspunkt, der gestatten soll, bekannte Tatsachen einheitlich zu übersehen und neue Tatsachen vorauszusehen“ (Joh. Thiele²⁰⁹). Mir scheint, daß Optimismus auch bezüglich der zweiten Konsequenz nicht fehl am Platze ist.

Eingeg. am 18. Juli 1955 [A 667]

²⁰⁹ J. Thiele, Liebigs Ann. Chem. 306, 87 [1899].

Der Fettsäurecyclus

Von Prof. Dr. FEODOR LYNEN^{*})

*Institut für Zellchemie an der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max-Planck-Institut) München und
Chemisches Laboratorium der Universität München, Institut für Biochemie.*

Die Zelle kann in einem Kreisprozeß von vier Reaktionsstufen, dem Fettsäurecyclus, durch Coenzym A aktivierte Fettsäuren auf- und abbauen. Sie benötigt dafür vier Enzyme, von denen drei in Versuchen auch mit Derivaten des N-Acetylcytamins reagieren können. Im Zusammenspiel von Citronensäure- und Fettsäurecyclus wirkt Coenzym A als Katalysator.

Einleitung

Unter den Nahrungsstoffen, deren oxydativer Abbau die Energie für die Erhaltung des Lebens bereitstellt, nehmen die Fette eine Sonderstellung ein. Abgesehen davon, daß unter den Bedingungen einer normalen Diät etwa 30–40% des kalorischen Bedürfnisses beim Menschen aus der Verbrennung von Fett gedeckt werden und dieser Prozentsatz im Hunger oder für den Fall besonderer Ernährungsbedingungen, wie sie etwa bei der Tran-reichen Nahrung des Eskimos gegeben sind, sogar noch wesentlich größer ist, vermag der Tierkörper unter allen zur Verfügung stehenden Nahrungsstoffen einzig und allein das Fett im größeren Umfange zu stapeln. Auf eine solche Energiereserve kann dann der Organismus in Zeiten der Not oder bei erhöhter Arbeitsleistung zurückgreifen. Sehr eindrucksvoll tritt diese besondere Funktion der Fettdepots bei manchen Insekten zutage. So hat man z. B. gefunden, daß die gewaltigen Flugleistungen von Wanderheuschrecken fast ausschließlich aus der Verbrennung von Fett gespeist werden, das in Perioden der Ruhe aus den Kohlehydraten der Nahrung aufgebaut wird¹).

Obwohl eine Reihe namhafter Biochemiker sich mit der Frage des biologischen Fettabbaus intensiv beschäftigte, war bis vor etwa 10 Jahren über den detaillierten chemischen Mechanismus dieses Prozesses wenig bekannt. Durch Knoops²) klassische Untersuchungen aus dem Jahre 1904 war zwar das Prinzip der β -Oxydation als Grundlage des Fettsäureabbaus erkannt worden, aber sowohl die chemische Struktur der bei der β -Oxydation auftretenden Zwischenprodukte als auch die Natur der die Umwandlung der Fettsäure-Ketten in Kohlendioxyd vollziehenden Enzyme, lagen zunächst noch im Dunkeln.

Ein Umstand, welcher das Studium der an der β -Oxydation beteiligten Enzyme stark aufgehalten hat, war das

Unvermögen zerkleinerter Gewebe, Fettsäuren zu oxydieren. Schon Embden beobachtete, daß z. B. die Leber beim Zerreiben oder bei der Bereitung eines Extraktes die Fähigkeit zur β -Oxydation vollständig einbüßt. Damit war aber jene Methode der Biochemie, die zur Entwirrung von Stoffwechselprozessen entscheidend beitragen kann: das Studium solcher Prozesse in einem System gelöster Enzyme, zunächst auf das Problem der Fettsäureoxydation nicht anwendbar.

Als es nun aber nach 1943 gelang, den Wirksamkeitsverlust bei der Zerkleinerung oder der Extraktion der Zelle zu vermeiden und bei Versuchen mit Gewebsbrei, Gewebshomogenaten oder Gewebsextrakten ein Abbau von Fettsäuren erzielt wurde, wurden als unmittelbare Folge dieses methodischen Fortschritts neue Erkenntnisse bezüglich des Fettstoffwechsels gewonnen. Der erste Erfolg dieser neuen Phase, die mit wichtigen Untersuchungen von Muñoz und Leloir³), Breusch⁴), Wieland und Rosenthal⁵) sowie Lehninger⁶) eingeleitet wurde, lag in der Beobachtung, daß CO_2 bei der β -Oxydation ausschließlich im Citronensäurecyclus gebildet wird. Damit konnte es kaum zweifelhaft sein, daß bei der β -Oxydation zunächst das gleiche, in Unkenntnis seiner chemischen Natur als „aktivierte Essigsäure“ bezeichnete C_2 -Brückstück gebildet wird wie bei der über die Stufe der Brenztraubensäure führenden biologischen Oxydation des Zuckers⁷). Bei der Überführung der Fettsäuren in „aktivierte Essigsäure“ wird zwar Sauerstoff verbraucht, aber noch kein Kohlendioxyd gebildet. Dieses entsteht erst bei der Oxydation der „aktivierten Essigsäure“ im Citronensäurecyclus.

Aktivierte Essigsäure

Als zentrales Problem ergab sich damit die Frage nach der chemischen Natur der „aktivierten Essigsäure“ und nach dem Weg ihrer Bildung aus den Fettsäuren. Auch bezüglich dieser Frage hatten die Experimente an Leberhomogenaten oder an reinen Mitochondrien aus Leber be-

¹) Nach einem Vortrag auf der Tagung der Gesellschaft für Physiologische Chemie am 20. 9. 1954 in Kiel.

Die folgenden Abkürzungen werden benutzt: Coenzym A = CoA oder CoASH; S-Acyl-Coenzym A-Derivate = Acyl-SCoA oder Acyl-CoA; Adenosintriphosphat = ATP, ADP-P oder AMP-PP; Adenosindiphosphat = ADP; Adenosin-5'-phosphat = AMP; Pyrophosphat = PP; Orthophosphat = P; Acetyl-adenylat = AMP-acetyl; Acetylphosphat = Acetyl-P; oxydierter und reduziertes Diphosphopyridin-nucleotid = DPN und DPNH; oxydierter und reduziertes Flavin-adenin-dinucleotid = FAD und FADH₂.

²) T. Wels-Fogh, Trans. Roy. Soc. [London] B 237, 1 [1952]; vgl. Nature [London] 170, 996 [1952].

³) F. Knoop, Beitr. Chem. Physiol. Pathol. 6, 150 [1904].

⁴) J. M. Muñoz u. L. F. Leloir, J. biol. Chemistry 147, 355 [1943]; 153, 53 [1944].

⁵) F. L. Breusch, Science [New York] 97, 490 [1943]; Enzymologia 11, 169 [1944].

⁶) H. Wieland u. C. Rosenthal, Liebigs Ann. Chem. 554, 241 [1943].

⁷) A. L. Lehninger, J. biol. Chemistry 161, 413, 437 [1945]; 164, 291 [1946].

⁸) Zusammenfassung vgl. C. Martius u. F. Lynen, Advances in Enzymol. 10, 167 [1950].