

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

72. Jahrgang · Nr. 16 · Seite 535–602 · 21. August 1960

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Neuere präparative Methoden der organischen Chemie*) III

Synthesen unter Verwendung von Diazoketonen

Von Prof. Dr. F. WEGAND und Dr. H. J. BESTMANN

Organisch-Chemisches Institut der T.H. München

Diese Zusammenfassung, bei der auch eigene, bisher unpublizierte Arbeiten berücksichtigt werden, führt von den Aliphaten über die Kohlenhydrate und Peptide zu isocyclischen und heterocyclischen Verbindungen. Die Vielfalt der behandelten Stoffe zeigt die große Anwendungsbreite der Diazoketone als Hilfsmittel für Synthesen. Die außerordentliche Reaktionsfreudigkeit der α -Diazo-carbonyl-Verbindungen lässt noch viele Bereicherungen der präparativen, wie auch der theoretischen organischen Chemie erwarten.

A. Einleitung

B. Reaktionsweisen der Diazoketone

1. Stickstoff-Abspaltung aus Diazoketonen
2. Umsetzung mit elektrophilen Reaktionspartnern
3. Reaktionen am endständigen Stickstoff-Atom der Diazo-Gruppe

C. Darstellung von Diazoketonen

D. Synthesen ausgehend von Diazoketonen

- a) Homologe Verbindungen mit funktionellen Gruppen aus Carbonsäuren
 1. Homologe Säuren und Derivate
 2. Homologe Aldehyde und Derivate
 3. Homologe α -Ketoaldehyde und Derivate
 4. Homologe α -Hydroxy-aldehyde und Derivate
 5. Homologe α -Ketosäuren und Derivate
 6. Homologe α -Hydroxysäuren und Derivate
- b) Aldehyde und Ketone
 1. Aldehyde
 2. α -Halogenketone
 3. Ketole und Derivate
 - α) Ketole und Ketolester
 - β) Ketoläther
 4. α -Aminoketone
 5. α -Amino- β -ketosäuren
 6. β -Ketosäureester
 7. Methylketone
 11. 1,4-Diacylbutadiene
 12. Ketone durch Substitutionsreaktionen der α -Keto-carbene
- c) Glykole und Aminoalkohole
 1. Glykole
 2. Aminoalkohole
 3. α -Amino- β -hydroxysäuren

A. Einleitung

Seitdem durch die Arbeiten von Arndt, Eistert und Mitarb.¹⁾ sowie von Bradley und Robinson²⁾ die Diazoketone als Umsetzungsprodukte von Carbonsäurechloriden mit Diazomethan leicht zugänglich wurden, hat diese Verbindungsklasse zunehmend Eingang in die präparative organi-

*) Die überarbeiteten und ergänzten Aufsätze dieser Reihe erscheinen in Kürze gesammelt in 2 Bänden im Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr.

¹⁾ F. Arndt, B. Eistert u. W. Partale, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1364 [1927]; vgl. Angew. Chem. 40, 1099 [1927]; F. Arndt u. J. Amende, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1122 [1928]; F. Arndt, B. Eistert u. J. Amende, ebenda 61, 1949 [1928].

d) Kohlenwasserstoffe

e) ω - ω' -Dicarbonsäuren

f) Isocyclische Verbindungen

1. Cyclopropan-Derivate
2. Benzoecyclobuten-Derivate
3. Bicyclo[1.1.2]hexan-Derivate
4. Azulene

5. Kondensierte aromatische und hydroaromatische Systeme

g) Heterocyclische Verbindungen

1. β -Lactame und 1,2-Diaza-cyclobutanone
2. Pyrrole
3. Imidazole
4. Pyrazole
5. Thiadiazole
6. Thiazole

7. Pyridine und 1,2-Diaza-cycloheptatrien

10. Triazine
11. Indole
12. Chinoxaline und Pteridine
13. Benzo-1,3,4-oxadiazine-4(H)
14. Thiophanone

15. 1,3-Dithia-cyclopentan und -penten-Derivate

16. Bicyclo[2.2.1]hepta-1-thionium-bromid

17. Furan-Derivate
18. Tetronäure-Derivate
19. Butenolide

20. Cumaron-Derivate

21. 1-Oxa-spiro[3.5]nonan-3-on

22. Trioxa-adamantan

h) Verschiedene Reaktionen

1. Umsetzung von Diazoketonen mit Diäthylphosphit
2. Kupplungsreaktionen mit Diazoketonen

sche Chemie gefunden. Die erste Übersicht über die präparative Bedeutung der Diazoketone verdankt man B. Eistert³⁾. Später hat R. Huisgen⁴⁾ die Reaktionsmöglichkeiten der aliphatischen Diazoverbindungen zusammengefaßt und erneut gedeutet. Im Hinblick auf die vielen auf diesem Gebiet in den letzten Jahren erschienenen Veröffentlichungen, die immer wieder neuartige Reaktionsfol-

²⁾ W. Bradley u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1928, 1310.

³⁾ B. Eistert in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie I, Verlag Chemie, Weinheim, 1944, S. 359.

⁴⁾ R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 [1955].

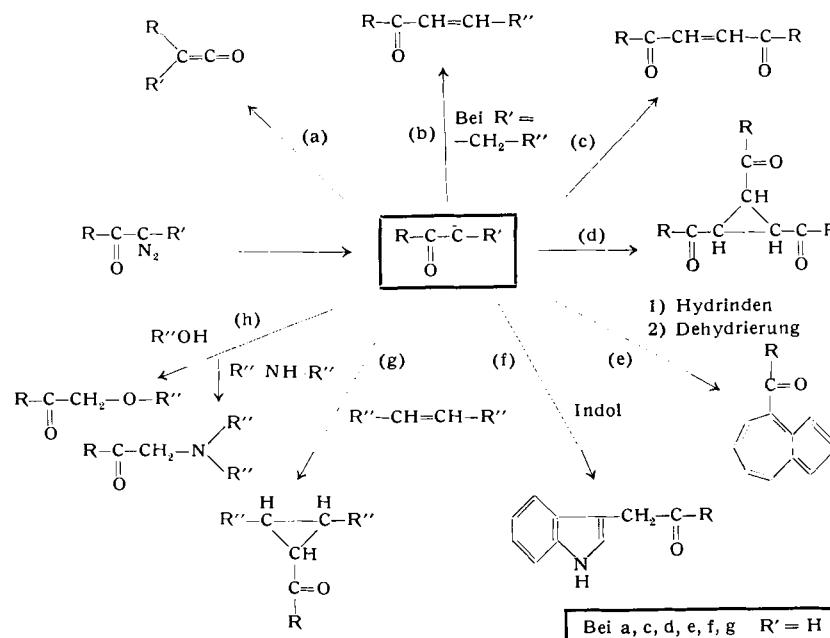
gen, von Diazoketonen ausgehend, enthalten, erscheint eine Zusammenfassung vom präparativen Standpunkt aus gerechtfertigt.

B. Reaktionsweisen der Diazoketone

Die Diazoketone zeigen einige Grundreaktionen, die zunächst kurz skizziert seien (vgl. hierzu⁴).

1. Stickstoff-Abspaltung aus Diazoketonen

Spaltet ein Diazoketon Stickstoff ab, so hinterbleibt an dem die Diazo-Gruppe tragenden Kohlenstoff-Atom ein Elektronensextett. Das so entstandene α -Ketocarben kann je nach den Bedingungen, die zur Stickstoff-Abspaltung führen (thermisch, durch Metalle katalysiert oder photolytisch), die verschiedenartigsten Reaktionen eingehen. Das Schema 1 gibt einen Überblick über die präparativ bisher ausgenutzten Umsetzungsmöglichkeiten.



a) Stabilisiert sich das α -Ketocarben durch intramolekulare Umlagerung, so entsteht ein Keten (Wolfsche Umlagerung⁵), das bei Anwesenheit anderer Reaktionspartner weiterreagieren kann (z. B. mit Wasser zu Carbonsäuren).

b) Durch intramolekulare Hydrid-Verschiebung entstehen aus Carbenen der Form $R-CO-C-CH_2-R'$ ungesättigte Ketone⁶.

c) und d) Die Dimerisierung führt zu 1,2-Diacyl-äthylenen, die Trimerisierung zu Triacyl-cyclopropanen⁷.

e) α -Ketocarbe vermögen bei erhöhter Temperatur im Hydrinden eine Ringerweiterung hervorzurufen⁸) oder

f) gewisse heterocyclische oder isocyclische Ringe zu substituieren⁸⁻¹⁰.

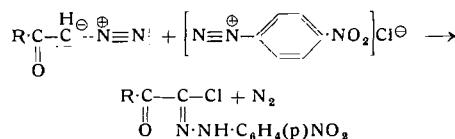
g) Mit Verbindungen, die eine Doppelbindung enthalten, vermögen α -Ketocarbe unter Bildung von Cyclopropan-Derivaten zu reagieren⁹.

h) Wird die Zersetzung der Diazoketone mit Kupferpulver in Gegenwart von Aminen, Alkoholen oder Mercaptanen vorgenommen, so entstehen α -Amino-ketone, α -

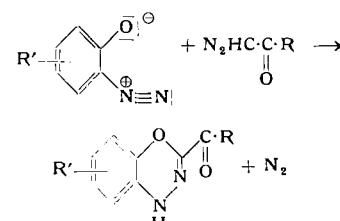
Ketoläther bzw. α -Ketolthioäther¹⁰). Auf andere, ähnlich verlaufende Reaktionen wird weiter unten eingegangen.

2. Umsetzungen mit elektrophilen Reaktionspartnern

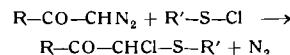
Zu den bekannten Reaktionen der Diazoketone mit Halogenwasserstoffsäuren, Carbonsäuren, Wasser und Halogenen (vgl.³) sind in neuerer Zeit weitere Reaktionsmöglichkeiten getreten, die von präparativem Interesse sind. So fanden Huisgen und Koch¹¹), daß Diazoketone mit Aryldiazoniumsalzen die Hydrazidechloride von α -Ketosäuren liefern:



Der gleiche Arbeitskreis berichtete über die Einwirkung von Diazoketonen auf Chinon-diazide, wobei sich 2-Acyl-1,3,4-oxadiazine-4(H) bilden¹²).

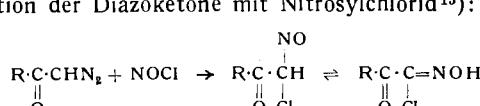


Die von Weygand und Bestmann¹³) untersuchte Reaktion von Diazoketonen mit Sulfenylchloriden führt zu α -Chlor- α -alkyl(bzw. aryl)mercapto-ketonen.



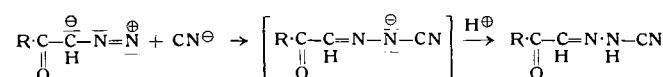
Diese neuen Verbindungen sind bifunktionell und können als α -Halogenketone oder als Halbmercaptal-chloride von α -Ketoaldehyden aufgefaßt werden. Über die sich aus diesem doppelten Charakter ergebende Vielfalt von Umsetzungsmöglichkeiten wurde zusammenfassend berichtet¹⁴).

Erwähnt sei die ohne nähere Angaben beschriebene Reaktion der Diazoketone mit Nitrosylchlorid¹⁵):



3. Reaktionen am endständigen Stickstoff-Atom der Diazo-Gruppe

Schon 1902 fand L. Wolff¹⁶), daß Diazoketone mit Kaliumcyanid die Kaliumsalze der Cyanhydrone von α -Ketoaldehyden ergeben:



Die Verwendung dieser Verbindungen zur Synthese von Triazin-Derivaten wird weiter unten besprochen.

¹¹) Naturwissenschaften 41, 16 [1954]; Liebigs Ann. Chem. 591, 200 [1955].

¹²) R. Huisgen u. R. Fleischmann, Liebigs Ann. Chem. 623, 47 [1959].

¹³) F. Weygand u. H. J. Bestmann, Z. Naturforsch. 10b, 296 [1955].

¹⁴) F. Weygand u. H. J. Bestmann, Acta chimica Hungaria 18, 59 [1959].

¹⁵) U. S. Seft u. S. S. Deshpande, J. Ind. chem. Soc. 29, 539 [1952].

¹⁶) L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 144 [1902]; G. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2346 [1909]; L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 394, 25 [1912]; G. Schröter, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 2697 [1916].

⁵) V. Franzen, Liebigs Ann. Chem. 602, 199 [1957].

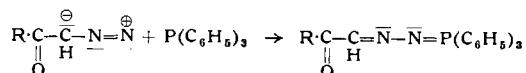
⁶) Ch. Grundmann, ebenda 536, 29 [1938].

⁷) W. Treibs u. M. Quarr, ebenda 598, 38 [1956].

⁸) J. Novák, J. Ratuský, V. Šnerberk u. F. Šorm, Collection Czechoslov. Chem. Commun. 22, 1836 [1957].

¹⁰) P. Yates, J. Amer. chem. Soc. 74, 5376 [1952].

Ähnlich vermögen Diazoketone mit tertiären Phosphinen, besonders mit Triphenylphosphin, zu reagieren¹⁷⁾:

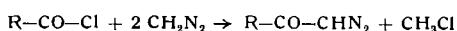


Die durch diese Umsetzung leicht zugänglichen α -Ketotriphenyl-phosphazine sind Ausgangsstoffe für neue präparative Methoden, über die in dieser Zusammenfassung zum Teil erstmals berichtet wird.

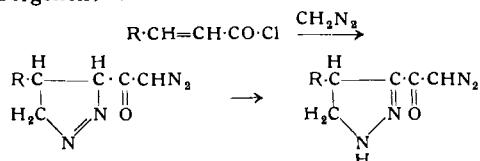
Es sei erwähnt, daß von *Canonica*¹⁸⁾ die Umsetzung von Diazoketonen mit Grignard-Verbindungen untersucht wurde. Da hierbei aber keine einheitlichen Endprodukte entstehen, dürfte ihr bisher kein präparatives Interesse zu kommen. Dagegen ist zu erwarten, daß die kürzlich gefundene Kupplungsfähigkeit von Diazoketonen mit reaktionsfähigen Phenolen, wie Phloroglucin, weitere Anwendungsmöglichkeiten bieten wird¹⁹⁾.

C. Darstellung von Diazoketonen

Die allgemeine Methode zur Darstellung von Diazoketonen aus Diazomethan und Säurechloriden nach der stöchiometrischen Gleichung



wurde von *B. Eistert*²⁰⁾ eingehend behandelt. Zur Einsparung des zweiten Moles Diazomethan wird vielfach der Zusatz von Triäthylamin empfohlen. Die Base fängt die gebildete Salzsäure ab²⁰). Bei Verwendung von Diazomethan *in statu nascendi*, das aus Nitrosomethyl-urethan gewonnen wird, kommt man mit 1,1 bis 1,5 Mol des Urethans aus²¹⁾. Neben Äther wird als Lösungsmittel für Diazomethan und Säurechlorid Methylchlorid verwendet^{22, 23)}. Während im allgemeinen im Molekül befindliche ungesättigte Bindungen die Darstellung der Diazoketone nicht hindern^{24, 25)}, entstehen, wie von *J. A. Moore*²⁶⁾ eindeutig bewiesen wurde, bei der Umsetzung α, β -ungesättigter Carbonsäurechloride mit Diazomethan oft 3-Diazoacetyl- Δ^1 -pyrazoline^{24, 27, 28, 29)}, die leicht in die stabileren Δ^2 -Pyrazoline übergehen:



Die genannte Darstellungsweise der Diazoketone läßt sich auf höhere Diazoalkane übertragen³⁰⁾, jedoch ist hierbei ein Überschuß an Diazo-Verbindung peinlichst zu vermeiden⁶⁾. Wie *Yates* und Mitarbeiter³¹⁾ fanden, vermag

¹⁷⁾ *H. J. Bestmann, H. Buckschewski u. H. Leube*, Chem. Ber. 92, 1345 [1959].

¹⁸⁾ *L. Canonica u. C. Tedechi*, Gazz. chim. ital. 84, 175 [1954].

¹⁹⁾ *Th. Severin*, Angew. Chem. 70, 745 [1958].

²⁰⁾ *M. S. Newman u. Ph. Beal*, J. Amer. chem. Soc. 71, 1506 [1949]; *M. Beerensbom u. F. S. Fones*, ebenda 71, 1809 [1949].

²¹⁾ *B. Eistert*, Angew. Chem. 61, 185 [1949].

²²⁾ *K. Miescher u. H. Kägi*, Helv. chim. Acta 24, 1471 [1941].

²³⁾ *R. E. Lutz, P. S. Baily, M. T. Clark, J. F. Codington, A. J. Deinet, J. A. Freek, G. H. Harness, N. H. Leake, T. A. Martin, R. J. Rowlett, J. M. Salsbury, N. H. Shearer, J. D. Smith u. J. W. Wilson*, J. Amer. chem. Soc. 68, 1821 [1946].

²⁴⁾ *Ch. Grundmann*, Liebigs Ann. Chem. 524, 31 [1936].

²⁵⁾ *J. H. Wotiz u. St. N. Buto*, J. org. Chemistry 20, 210 [1955].

²⁶⁾ *J. org. Chemistry* 20, 1607 [1955].

²⁷⁾ *W. Bradley u. G. Schwarzenbach*, J. chem. Soc. [London] 1928, 2904.

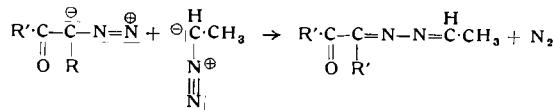
²⁸⁾ *R. Grewe u. A. Bokranz*, Chem. Ber. 88, 49 [1955].

²⁹⁾ Über die angebliche Bildung eines 4-Diazoacetyl- Δ^2 -pyrazolin-Derivates vgl. *J. F. Codington u. E. Mosettig*, J. org. Chemistry 17, 1027 [1952].

³⁰⁾ *A. C. Wilds u. A. L. Meader*, J. org. Chemistry 13, 763 [1948].

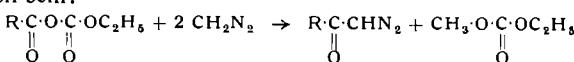
³¹⁾ *P. Yates, D. G. Farnum u. D. W. Wiley*, Chem. and Ind. 1958, 69.

nämlich z. B. Diazoäthan mit Diazoketonen unter Azin-Bildung zu reagieren^{6, 30, 32)}:

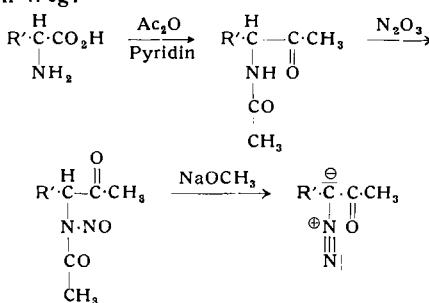


Bei Verwendung von N-Acyl- α -aminosäurechloriden werden oft Azlactone erhalten³³⁾. Dies beruht nach Untersuchungen von *H. E. Carter* und *J. W. Hinman* darauf, daß die vermeintlichen N-Acyl-aminosäurechloride in Wirklichkeit Oxazolon-hydrochloride sind³⁴⁾. Geht man von N-[Phenylmercapto-formyl]- α -aminosäuren aus, so lassen sich in gewohnter Weise Diazoketone der Aminosäure-Reihe herstellen³⁵⁾. Das Gleiche gilt für Phthalylaminosäuren⁶²⁾.

Diazoketone entstehen auch bei der Einwirkung von Diazomethan auf Carbonsäureanhydride²⁾. Für die Darstellung des Trifluor-diazoacetons ist dieses Verfahren der Umsetzung mit Trifluor-essigsäurechlorid vorzuziehen³⁶⁾. In gewissen Fällen dürfte auch die Umsetzung der gemischten Carbäthoxy-anhydride mit Diazomethan³⁷⁾ von Vorteil sein:

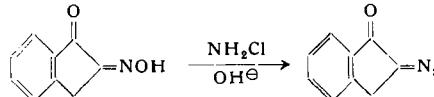


Das zunehmende präparative Interesse an den Diazoketonen veranlaßte verschiedene Arbeitsgruppen nach weiteren Methoden zu ihrer Darstellung zu suchen. So beschreibt *Franzen*⁶⁾ zur Gewinnung von Verbindungen der Struktur $\text{H}_2\text{C}-\text{CO}-\text{CN}_2-\text{CH}_2\text{R}$ wegen der oben beschriebenen Schwierigkeiten beim Arbeiten mit höheren Diazoalkanen folgenden Weg:



Die Überführung der Aminosäuren in N-Acyl- α -aminosäureketone wurde bereits von *H. Dakin* und *R. West*³⁸⁾ untersucht. Durch Nitrosieren mit N_2O_3 in Eisessig wurden die N-Nitroso-Verbindungen erhalten, die sich mit Na-Methylat in Diazoketone zerlegen lassen. Ähnlich wurde Azobenzil-[carbonyl-¹⁴C] synthetisiert³⁹⁾.

Nach verschiedenen Verfahren wurden in den letzten Jahren cyclische Diazoketone dargestellt. Ausgehend von cyclischen α -Keto-oximen erhält man nach einer auf *Forster*⁴⁰⁾ zurückgehenden Reaktion α -Diazoketone durch Umsetzung mit Chloramin⁴¹⁻⁴⁴⁾:



³²⁾ *G. Baddeley, G. Holt u. J. Kenner*, Nature [London] 163, 766 [1949].

³³⁾ *P. Karrer u. G. Bussmann*, Helv. chim. Acta 24, 645 [1941].

³⁴⁾ *H. E. Carter u. J. W. Hinman*, J. biol. Chemistry 178, 403 [1949].

³⁵⁾ *J. Kollonitsch, A. Hajos u. V. Gabor*, Chem. Ber. 89, 2288 [1956].

³⁶⁾ *F. Weygand, H. J. Bestmann u. W. Schwenke*, unveröffentlicht.

³⁷⁾ *D. S. Tarbell u. J. A. Price*, J. org. Chemistry 22, 245 [1957].

³⁸⁾ *H. Dakin u. R. West*, J. biol. Chemistry 78, 91 [1928].

³⁹⁾ *V. Franzen*, Liebigs Ann. Chem. 614, 31 [1958].

⁴⁰⁾ *M. O. Forster*, J. chem. Soc. [London] 107, 260 [1915].

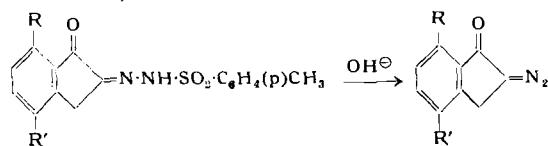
⁴¹⁾ *L. Horner, W. Kirmse u. K. Muth*, Chem. Ber. 91, 430 [1958].

⁴²⁾ *M. P. Cava, R. L. Little u. D. R. Napier*, J. Amer. chem. Soc. 80, 2257 [1958].

⁴³⁾ *L. Horner, K. Muth u. H. G. Schmelzer*, Chem. Ber. 92, 2953 [1959].

⁴⁴⁾ *J. Meinwald, P. G. Gassman u. E. G. Miller*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4751 [1959].

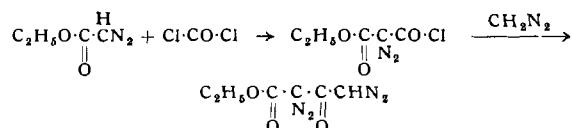
Zu den gleichen Diazoketonen führt die alkalische Zersetzung der p-Toluolsulfonyl-hydrazone, die *Little* und *Cava* mitteilten^{45, 42}.



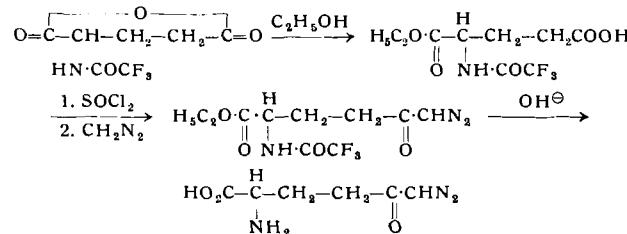
Analog wurde aus dem p-Toluol-sulfonylhydrazon des α -Pyridoins das Azipyridil gewonnen⁴⁶.

In einigen Fällen wurde in letzter Zeit auch wieder auf die alte Methode der Oxydation von α -Ketohydrazenen mit HgO zurückgegriffen⁴⁷). Eine Variante von *Newman* und *Arkel* ist die Oxydation der Hydrazone mit Quecksilbertrifluoracetat in Gegenwart von Triäthylamin⁴⁸.

α -Diazo- β -ketosäure-ester sind durch die glatt verlaufende Reaktion zwischen Säurechloriden und Diazoessigester schon lange zugänglich⁴⁹). Zur Darstellung des Trifluoracetyl-diazoessigesters bewährte sich die Umsetzung von Trifluoressigsäure-anhydrid mit Diazoessigester⁵⁰). In diesem Zusammenhang sei noch auf die erstmalige Synthese eines 1,3-Bisdiazo-ketones, des Bis-diazoacetessigesters hingewiesen⁵¹).



Überraschenderweise wurde im 6-Diazo-5-oxo-L-norleucin ein Diazoketon in der Natur gefunden⁵²). Die in unserem Arbeitskreis entwickelte Synthese dieser Verbindung verläuft nach folgendem Schema^{53, 54}:



Darstellungsweisen

1-p-Chlorbenzoyl-1-diazoäthan⁵⁰)

Unter Röhren werden 11 g (0,62 mMol) p-Chlorbenzoylchlorid binnen 15 min einer Lösung von 1,31 mMol Diazoäthan in 355 cm³ Äther bei -20 °C zugetropft. Darauf läßt man 15 min stehen und destilliert bei -20 °C noch vorhandenes Diazoäthan ab. Anschließend wird bei 0 °C der Äther im Vakuum vertrieben. Durch Differenzieren mit eisgekühltem Petroläther erhält man 7,87 g des kristallinen Produktes. Beim Abkühlen der Petroläther-Lösung auf -80 °C werden weitere 0,81 g erhalten. Gesamtausbeute 8,68 g (71%). Gelbe Prismen aus Petroläther.

2-Diazo-indanon-(1)⁴¹)

Aus 0,42 Mol NaOCl (1,5 n bis 2 n wäßrige Lösung) und 0,84 Mol NH₃ (etwa 63 cm³ konz. NH₃, d = 0,904) wird unter Eiskühlung eine Chloramin-Lösung bereitet, reichlich zerkleinertes Eis wird

- ⁴⁵) *M. P. Cava u. R. C. Little*, Chem. and Ind. 1957, 367.
- ⁴⁶) *B. Eistert u. W. Schade*, Chem. Ber. 91, 1411 [1958].
- ⁴⁷) *R. C. Fuson, L. S. Armstrong u. W. J. Shenk*, J. Amer. chem. Soc. 66, 964 [1944]; *B. G. Christensen, N. G. Steinberg u. R. Hirschman*, Chem. and Ind. 1958, 1259.
- ⁴⁸) *M. S. Newman u. A. Arkell*, J. org. Chemistry 24, 385 [1959].
- ⁴⁹) *H. Staudinger, J. Becker u. H. Hirzel*, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1978 [1916].
- ⁵⁰) *F. Weygand, W. Schwenke u. H. J. Bestmann*, Angew. Chem. 70, 506 [1958].
- ⁵¹) *F. Weygand, H. J. Bestmann u. H. Fritzsche*, Z. Naturforsch. 12b, 596 [1957].
- ⁵²) *H. W. Dior, S. A. Fusari, Z. L. Jakubowski, J. G. Zora u. Q. R. Bartz*, J. Amer. chem. Soc. 78, 3075 [1956].
- ⁵³) *F. Weygand, H. J. Bestmann u. E. Klieger*, Chem. Ber. 91, 1037 [1958].
- ⁵⁴) Weitere Synthesen vgl. *H. A. Dewald u. A. M. Moore*, J. Amer. chem. Soc. 80, 3941 [1958].

zugesetzt und 28 g 2-Oximino-indanon-(1) (0,175 Mol) gelöst in 105 cm³ 2n NaOH werden in einem Guß zugegeben. Nach 4- bis 5-stündigem Stehen der Mischung in Eis kann das rohe Diazoketon abgesaugt werden. Ausbeute 19,2 g (70%). Aus Petroläther lange, gelbe Spieße vom Fp = 89 °C.

Azi- α -pyridil⁴⁶)

Zu einer Lösung von 5 g α -Pyridil in 50 cm³ Methanol gibt man eine Lösung von 4,5 g p-Toluol-sulfonylhydrazin in 25 cm³ Methanol. Nach 3-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird die intensiv gelb gewordene Lösung mit 13,5 cm³ 2n NaOH versetzt, wobei sie sich schwach erwärmt. Beim Einengen im Vakuum auf etwa 25 cm³ scheiden sich reichlich gelbe Kristalle ab. Durch fraktionierte Kristallisation aus Aceton erhält man neben wenig α -Pyridin vom Fp = 156 °C reines Azipyridil vom Fp = 151 °C.

Trifluoracetyl-diazoessigsäure-äthylester⁵⁰)

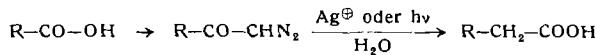
Zu einer Lösung von 73,5 g Diazoessigsäure-äthylester und 51 g trockenem und reinem Pyridin in 100 cm³ Methylenchlorid tropft man innerhalb einer Stunde unter Rühren eine Lösung von 131 g Trifluoressigsäure-anhydrid in 75 cm³ Methylenchlorid. Das ausgefallene Pyridinium-trifluoracetat wird abgesaugt, das Filtrat nacheinander mit Soda-Lösung und Oxalsäure-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird im Vakuum fraktioniert. Kp₁₀ = 75-77 °C; Ausbeute 109 g (83%).

D. Synthesen ausgehend von Diazoketonen

a) Homologe Verbindungen mit funktionellen Gruppen aus Carbonsäuren

1. Homologe Carbonsäuren

Die bisher größte präparative Bedeutung der Diazoketone liegt in ihrer Verwendung zur Darstellung homologer Carbonsäuren nach *Arndt* und *Eistert*⁵⁵):



Diese Methode wurde schon von *Eistert*⁵³) eingehend behandelt. Außerdem gab *V. Franzen*⁵⁶) in jüngster Zeit einen Überblick über den Zerfall von Diazoketonen (*Wolffsche Umlagerung*), so daß hier nur einige neuere Ergebnisse mitgeteilt werden.

Neben dem gebräuchlichen fein verteilten Silber, Platin oder Kupfer als Katalysator für die *Wolffsche Umlagerung* wird auch eine Lösung von Silberbenzoat in Triäthylamin⁵⁷) sowie die Ausführung der Reaktion in Acetonitril/Alkohol unter Zugabe von CuJ⁵⁸) empfohlen. In vielen Fällen ist die durch Lichteinstrahlung bewirkte Umlagerung (*Horner*⁵⁹) den anderen Methoden vorzuziehen^{56, 60}).

Die Anwendbarkeit der *Arndt-Eistert*-Synthese bei Verwendung höherer Diazoalkane wurde von *Wilds* und *Meader*³⁰) sowie von *Balenović* und Mitarb.⁶¹) untersucht. Hierbei ist jedoch die gleichzeitig mögliche Bildung von α, β -ungesättigten Ketonen zu berücksichtigen⁶). In einer größeren Anzahl von Arbeiten stellten *K. Balenović* und Mitarbeiter ausgehend von N-Phtahyl- α -aminosäuren optisch aktive β -Aminosäuren dar^{61b, 62}).

⁵³) *F. Arndt u. B. Eistert*, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 200 [1935].
⁵⁴) *V. Franzen*, Chemiker-Ztg. 81, 359 [1957].

⁵⁵) *M. S. Newman u. P. F. Beal*, J. Amer. chem. Soc. 72, 5162 [1950].
⁵⁶) *P. Yates u. J. Fugger*, Chem. and Ind. 1957, 1511.

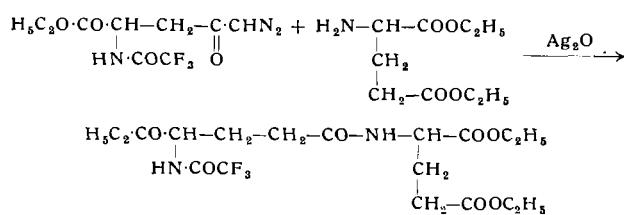
⁵⁷) *L. Horner, E. Spietschka u. A. Gross*, Liebigs Ann. Chem. 573, 17 [1951]; *L. Horner u. E. Spietschka*, Chem. Ber. 85, 225 [1952].

⁵⁸) *A. Roedig u. H. Lunk*, Chem. Ber. 87, 971 [1954].

⁵⁹) *K. Balenović u. J. Jambrešić*, Chem. and Ind. 1955, 1673; —
⁶⁰) *K. Balenović*, Ciba foundation on amino acids and peptides with Antimetabolic Activity 1958, S. 5; — *c*) *K. Balenović*, *J. Jambrešić* u. *Ranogajet*, Croatica chem. Acta 29, 87 [1957].

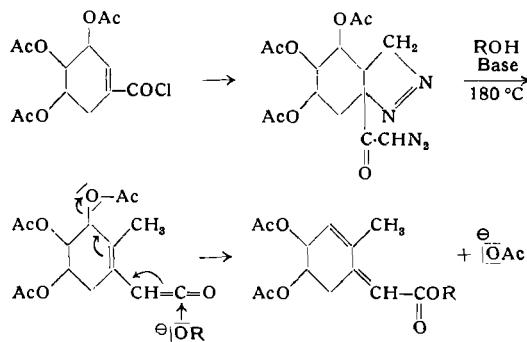
⁶¹) *K. Balenović*, Experientia 3, 369 [1947]; *K. Balenović*, *D. Cerar* u. *M. Tkaltić*, J. org. Chemistry 16, 1308 [1951]; *K. Balenović*, *D. Cerar* u. *Z. Fuks*, J. chem. Soc. [London] 1952, 3316; *K. Balenović* u. *D. Keglević-Brovet*, Arhiv za Kemiju 23, 1 [1951]; *K. Balenović*, *V. Thaller* u. *L. Filipović*, Helv. chim. Acta 34, 744 [1951]; *K. Balenović* u. *J. Dvornik*, J. chem. Soc. [London] 1954, 2976; *K. Balenović*, *J. Jambrešić*, *B. Gašperić* u. *D. Cerar*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 75, 1252 [1956]; *K. Balenović*, *D. Fles* u. *J. Jambrešić*, Croatica chem. Acta 28, 303 [1956]; *K. Balenović* u. *N. Stimac*, ebenda 29, 153 [1957].

In Gegenwart von α -Aminosäureestern entstehen bei der Wolffschen Umlagerung der α -Diazo- γ -N-phthalyl-amino-ketone Peptide mit β -Aminosäuren⁶³). Analog wurde aus N-Trifluoracetyl- α -diazo- γ -oxo-L-norvalin-äthylester in Gegenwart von Glutaminsäurediäthylester in guter Ausbeute optisch aktiver N-Trifluoracetyl- γ -L-glutamyl-L-glutamin-säure-triäthylester erhalten⁶⁴).



Mit Ausnahme der α , β -ungesättigten Säuren lässt sich die *Arndt-Eistert*-Synthese auch auf Verbindungen mit Doppel- und Dreifachbindungen übertragen⁶⁵).

Die *Wolffsche* Umlagerung des aus Triacetyl-shikimisäure erhaltenen Diazoketones führt nach R. Grawe zu einem Derivat der Cyclo-hexenyliden-essigsäure⁶⁶).



Während sich Trifluoressigsäure in die homologe 3,3,3-Trifluor-propionsäure überführen lässt^{68, 67}), gelingt die Umlagerung von Diazoketonen der Struktur $\text{CF}_3-(\text{CF}_2)_x-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{CHN}_2$ nur bei $n \geq 2$ ⁶⁸).

In bestimmten, noch ungeklärten Fällen sind die Ausbeuten an homologen Säuren außerordentlich gering, wie z. B. beim 1-Diazo-3-phenoxy-butanon-(2)⁶⁹.

Bei sterisch gehinderten Diazoketonen wurden u. a. Folgereaktionen des anfänglich gebildeten α -Ketocarbens beobachtet⁷⁰). Das bei der Belichtung des Trifluoracetyl-diazoessigesters gebildete Trifluoracetyl-carbäthoxy-carben erleidet durch den starken elektronegativen Einfluß der Trifluormethyl-Gruppe keine *Wolffsche* Umlagerung mehr. Das Carben greift das jeweilige Lösungsmittel in zum Teil neuartiger Weise an^{50, 71}.

Abschließend sei erwähnt, daß bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Phenylhydrazinen nur in untergeordneter Menge die Phenylhydrazide der homologen Carbonsäuren entstehen. In wesentlich höherer Ausbeute bilden

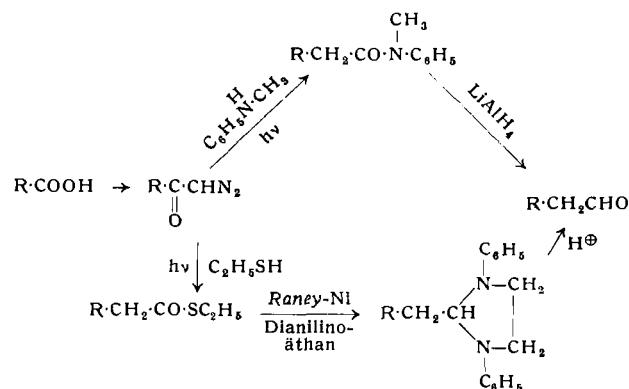
sich bei dieser Reaktion die Osazone der entsprechenden α -Ketoaldehyde⁷²).

2. Homologe Aldehyde und Derivate

Die Synthese homologer Aldehyde aus Carbonsäuren basiert auf der *Wolffschen* Umlagerung. So beschreibt D. Keglevic-Brovet⁷³) die Überführung von N-Phthalyl-L-leucin in das β -Amino-homoleucin, dessen Säurechlorid dargestellt und anschließend nach *Rosenmund* in den Aldehyd verwandelt wird.

Eine wesentliche Vereinfachung brachte die durch Photolyse bewirkte *Wolffsche* Umlagerung in Gegenwart von N-Methyl-anilin⁷⁴). Die dabei entstehenden N-Methyl-anilide lassen sich mit Lithium-aluminiumhydrid zu den Aldehyden reduzieren⁷⁵).

Ferner lassen sich Diazoketone durch Belichten in Gegenwart von Äthylmercaptan in die Thiolester der homologen Carbonsäuren umlagern⁷⁴). Diese ergeben bei der Behandlung mit nicht desaktiviertem *Raney-Nickel* in Anwesenheit von 1,2-Dianilino-äthan die leicht durch Säuren zerlegbaren 1,3-Diphenyl-tetrahydro-imidazol-Derivate⁷⁶) der entsprechenden Aldehyde⁷⁷).



Es sei darauf hingewiesen, daß durch das die kürzlich gefundene Verfahren, zur Reduktion von Carbonsäuredimethylamiden mit Diäthoxy-aluminiumhydrid zu Aldehyden⁷⁸), eine neue Variante der Methode zur Darstellung homologer Aldehyde möglich ist, indem man die Lichteinstrahlung in Gegenwart von Dimethylamin vornimmt.

Darstellungsweisen

N-Methylanilide homologer Säuren⁷⁴)

Eine 3- bis 5-proz. Lösung eines Diazoketones und der 2- bis 3-fachen Menge N-Methylanilin in absol. Benzol wird bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung mit einer gekühlten Laboratauchlampe (Quarzkühler) unter gutem Rühren belichtet. Dabei ist die Lampe alle 12 h von einem braunen Belag zu befreien. Anschließend wird das Benzol abdestilliert. Der Rückstand kristallisiert oder läßt sich im Hochvakuum destillieren. Vorteilhaft ist es in gewissen Fällen, einmal mit freier Flamme weitgehend alles überzutreiben und dann zu rektifizieren. Reduktion der N-Methylanilide siehe⁷⁸).

Thiolester homologer Säuren⁷⁴)

Eine 3- bis 5-proz. Lösung eines Diazoketones und etwa der 1,5-fachen berechneten Menge Äthylmercaptan (ein größerer Überschuß ist zu vermeiden) in absol. Benzol wird bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung belichtet (wie oben). Anschließend destilliert man das Benzol ab und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. Überführung der Thiolester in Aldehyde siehe⁷⁷).

⁶³) D. Fles u. M. Markovac-Prpić, Croatian chem. Acta 28, 73 [1956]; 29, 79 [1957].

⁶⁴) F. Weygand, P. Klinke u. I. Eigen, Chem. Ber. 90, 1896 [1957].

⁶⁵) J. W. Wotiz u. St. N. Buco, J. org. Chemistry 20, 210 [1955].

⁶⁶) R. Grawe u. A. Bokranz, Chem. Ber. 88, 49 [1955].

⁶⁷) F. Brown u. W. K. Musgrave, J. chem. Soc. [London] 1953, 2087.

⁶⁸) J. D. Parker, E. R. Larsen, H. v. Hatter u. J. R. Lacher, J. org. Chem. 23, 1166 [1958].

⁶⁹) J. H. Looker u. L. L. Brown, J. org. Chemistry 23, 1062 [1958]; vgl. auch das von A. J. Ultee u. J. D. D. Soons (Rec. trav. chim. Pays-Bas 71, 565, [1951]) beschriebene Diazoketon, dessen Umlagerung mit Ag-Salzen nicht gelingt, welches aber durch Einstrahlung von Licht in die homologe Säure überführt werden kann. (H. J. Bestmann u. R. Schmiechen, unveröffentlicht).

⁷⁰) K. B. Wiberg u. Th. W. Hutton, J. Amer. chem. Soc. 76, 5367 [1954]; M. S. Newman u. A. Arkell, J. org. Chemistry 24, 385 [1959].

⁷¹) F. Weygand, H. J. Bestmann, W. Schwenke, K. Koch, H. Dworschak u. St. Konstas, unveröffentlicht.

⁷²) L. Canonica u. A. M. Maderna, Gazz. chim. ital. 80, 412 [1950].

⁷³) D. Keglevic-Brovet, Croatian chem. Acta 30, 63 [1958].

⁷⁴) F. Weygand u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 92, 528 [1959].

⁷⁵) F. Weygand, G. Eberhard, H. Linden, F. Schäfer u. I. Eigen, Angew. Chem. 65, 525 [1953].

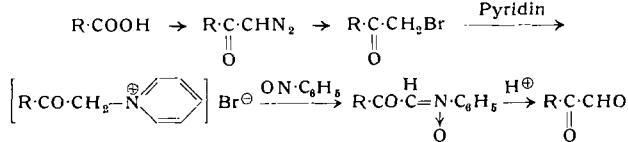
⁷⁶) H. W. Wanzlick u. W. Löchel, Chem. Ber. 86, 1463 [1953].

⁷⁷) H. J. Bestmann u. H. Schulz, ebenda 92, 530 [1959].

⁷⁸) H. C. Brown u. A. Tsukamoto, J. Amer. chem. Soc. 81, 503 [1959].

3. Homologe α -Ketoaldehyde und Derivate

Zur Überführung von Diazoketonen in α -Ketoaldehyde muß die Diazo-Gruppe in eine Aldehyd-Gruppe verwandelt werden. Man stellt zunächst mit Halogenwasserstoff-säure aus den Diazoketonen die α -Halogenketone her, aus denen sich nach der Methode von Kröhnke⁷⁹⁾ über die Nitronen⁸⁰⁾ α -Ketoaldehyde gewinnen lassen^{81, 82)}.

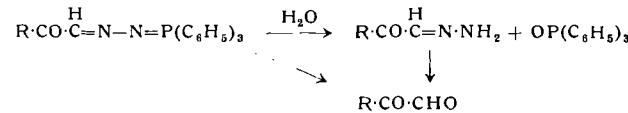


Die benötigten Pyridiniumsalze lassen sich auch durch direkte Umsetzung der Diazoketone mit den Halogenwasserstoffsalzen des Pyridins erhalten^{83, 185)}.

Es gibt einige Reaktionen der Diazoketone, bei denen direkt Derivate von α -Ketoaldehyden entstehen. Die älteste von ihnen ist die beschriebene Umsetzung mit Kaliumcyanid, die zu den Cyanhydrazonen der α -Ketoaldehyde führt¹⁶⁾, Verbindungen, die mit Wasser die Semicarbazone und mit H_2S die Thiosemicarbazone der α, β -Dicarbonyl-Verbindungen liefern^{16, 84)}. Die Spaltung dieser Derivate in die freien α -Ketoaldehyde gelingt nicht mit Säuren.

Bei der Reduktion einiger Diazomethylketone mit H_2S konnten Aldehyd-Hydrazone von α -Ketoaldehyden erhalten werden^{85, 86)}.

Echte Derivate von α -Ketoaldehyden sind die erwähnten Umsetzungsprodukte von Diazoketonen mit Triphenylphosphin¹⁷⁾. Sie gehen bei der Hydrolyse in die gleichen Hydrone über, die man bei der Reduktion mit H_2S erhält¹⁷⁾. Die Phosphazine, wie auch die Hydrone lassen sich durch salpetrige Säure in guten Ausbeuten zu den freien α -Ketoaldehyden zerlegen⁸⁷⁾.



Die bei dieser Umsetzung auftretenden gasförmigen Reaktionsprodukte wurden noch nicht näher untersucht. Ist R im Formelbild ein aromatischer Ring, so können die α -Ketoaldehyde als leicht zerlegbare Tetrahydroimidazol-Derivate⁸⁷⁾ abgefangen und gereinigt werden.

Der erwähnte bifunktionelle Charakter der bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Sulfenylchloriden entstehenden α -Chlor- α -alkyl(bzw. aryl)mercapto-ketone¹⁸⁾ hat die präparative Anwendungsbreite der Diazoketone stark erweitert¹⁴⁾. Durch Umsetzung der Halbmercaptalchloride der α -Ketoaldehyde mit Na-Acetat kommt man zu den Acetylhalbmercaptalen⁸⁸⁾, mit Alkoholen in Gegenwart von Silbercarbonat zu den Mono-thioacetalen⁸⁹⁾ und

⁷⁹⁾ F. Kröhnke u. E. Börner, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2006 [1936].

⁸⁰⁾ Über die Umsetzung von Pyridiniumsalzen, die noch des öfteren in dieser Arbeit erwähnt werden, hat F. Kröhnke zusammenfassend mit experimentellen Beispielen berichtet, Angew. Chem. 65, 605 [1953]. Wir verzichten daher an dieser Stelle auf die Beschreibung von Versuchen.

⁸¹⁾ M. Steiger u. Th. Reichstein, Helv. chim. Acta 20, 1164 [1937]; H. Reich u. Th. Reichstein, ebenda 22, 1124 [1939]; K. Balenović u. N. Bregant, J. org. Chemistry 17, 1328 [1952]; K. Balenović, D. Cerar u. L. Filipović, ebenda 18, 868 [1953].

⁸²⁾ K. Balenović, V. Škarić u. D. Dvornik, Croatica chem. Acta 28, 231 [1956].

⁸³⁾ L. C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. 70, 4154 [1948].

⁸⁴⁾ S. Rossi, Gazz. chim. Ital. 83, 133 [1953].

⁸⁵⁾ L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 394, 24 [1912].

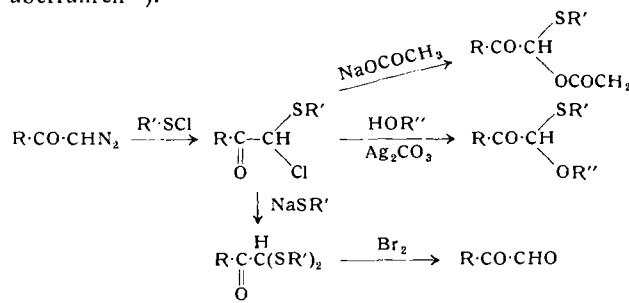
⁸⁶⁾ M. L. Wolfrom u. J. B. Miller, J. Amer. chem. Soc. 80, 1678 [1958].

⁸⁷⁾ H. J. Bestmann u. H. Buckschewski, unveröffentl.

⁸⁸⁾ F. Weygand u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 88, 1988 [1955].

⁸⁹⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann u. H. G. Peine, unveröffentl.

mit Na-Mercaptid zu den Vollmercaptalen^{13, 88-90)}. Letztere lassen sich mit Brom in die freien α -Ketoaldehyde überführen⁹⁰⁾.



Auf diesem Wege konnten in der Zucker-Reihe erstmalig Mercaptale der Oson-Reihe gewonnen werden⁹¹⁾.

α -Ketoaldehyde erhält man auch, wenn man die α -Chlor- α -äthylmercapto-ketone mit Brom in wäßrigem Eisessig behandelt. Man spart dabei die Stufe der Überführung in die Vollmercaptale⁹²⁾.

Darstellungsweisen

3.4.5.6-Tetra-O-acetyl- α -glucoson-1-hydrazone⁸⁶⁾

a) Durch eine Lösung von 960 mg roher 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-1-diazo- α -D-fructose in 110 cm³ Äthanol, der man 4 Tropfen Ammoniumsulfid-Lösung zugegeben hat, leitet man 25 h einen H_2S -Strom (ca. 100 cm³ pro Minute) und anschließend einen Stickstoff-Strom. Darauf wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Benzol/Alkohol aufgenommen und filtriert. Zu dieser Lösung gibt man bis zur beginnenden Kristallisation Schwefelkohlenstoff und läßt dann eine Nacht im Kühlschrank stehen. Ausbeute 570 mg. Fp nach mehreren Umkristallisationen: 158–160,5 °C, $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$ (c = 3,9, CHCl_3).

b) 1,24 g 3.4.5.6-Tetracetyl-glucoson-1-triphenylphosphazin (nach der nachstehenden allgemeinen Vorschrift aus 3.4.5.6-Tetra-O-acetyl-1-desoxy-1-diazo- α -D-fructose gewonnen) werden in 3 cm³ 80-proz. Äthanol, dem man 0,1 cm³ Eisessig zugegeben hat, 15 min unter Rückfluß gekocht. Anschließend läßt man 4 h bei Raumtemperatur und darauf eine Nacht im Kühlschrank stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Durch Tiefkühlen und Einengen der Mutterlauge kann noch eine 2. Fraktion gewonnen werden. Gesamtausbeute 665 mg (93%). Die Verbindung kristallisiert aus Äthanol in viereckigen Blättchen und aus Toluol in langen Nadeln. Fp und Misch-Fp beider Formen mit dem nach a) gewonnenen Produkt: 155–159 °C; $[\alpha]_D^{25} = +80,7^\circ$ (c = 2, CHCl_3).

Allgemeine Darstellungs vorschchrift für α -Keto-triphenylphosphazine¹⁷⁾

Zu einer 20-proz., absolv. ätherischen Lösung von 1 Mol eines Diazoketones gibt man 1,3 Mol einer 30-proz. Lösung von Triphenylphosphin in absolv. Äther (in einigen Fällen tritt Erwärmung ein). Das Phosphazin beginnt nach wenigen Minuten zu kristallisieren. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank wird abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Ist das Diazoketon in Äther unlöslich, so kann man die Reaktion in Dioxan, Essigester oder einem Gemisch von Benzol/Äther vornehmen. In diesen Fällen enthalten die Mutterlauge noch erhebliche Mengen Phosphazine, die durch Zugabe von absolv. Äther oder durch Einengen isoliert werden. Die Substanzen neigen hin und wieder zur Bildung stark übersättigter Lösungen, die Kristallisation setzt dann erst nach längerem Reiben mit einem Glasstab ein. α -Keto-triphenylphosphazine lassen sich aus absolv. Äthanol oder sehr wenig Benzol umkristallisieren.

Phenylglyoxal⁸⁷⁾

Eine Aufschämmung von 20 g Phenylglyoxal-triphenylphosphazin in 200 cm³ Aceton wird mit einer Lösung von 8 g Natriumnitrit in 50 cm³ Wasser versetzt. In die Mischung läßt man unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser 30 cm³ halbkonzentrierte Salzsäure eintropfen. Das Reaktionsgemisch bleibt 30–60 min bis zur beendeten Gasentwicklung stehen, worauf das Aceton im Vakuum bei Zimmertemperatur abdestilliert wird. Der Rückstand wird ausgeäthert, die ätherische Phase mit Natriumbicarbonat-Lösung

⁹⁰⁾ F. Weygand u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 90, 1230 [1957].

⁹¹⁾ F. Weygand, E. Klieger u. H. J. Bestmann, Chem. Ber. 90, 645 [1957].

⁹²⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann u. K. H. Gierschner, unveröffentl.

gewaschen und nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird im Ölumpenvakuum destilliert. Man erhält 4,6 g (70 %) Phenylglyoxal in Form eines gelben Öles vom $K_{p,1,2} = 70-80^\circ\text{C}$. Der Destillationsrückstand besteht aus Triphenylphosphinoxid.

α -Chlor- α -äthylmercapto-aceton¹²⁾

Einer Lösung von 11,7 g Diazoaceton in 50 cm³ absol. Äther läßt man bei -60°C unter Rühren eine Lösung von 13,5 g Äthylschwefelchlorid in 10 cm³ absol. Äther langsam zutropfen. Nach Abklingen der Reaktion wird bei Raumtemperatur 2 h stehen gelassen und anschließend der Äther im Vakuum vertrieben. Die zurückbleibende, hellbraune Flüssigkeit destilliert man im Vakuum; $K_{p,14} = 87^\circ\text{C}$, schwach gelb gefärbtes, unangenehm riechendes Öl, das beim Aufbewahren HCl abspaltet. Ausbeute 15,4 g (72 %).

1-Methoxy-1-äthylmercapto-aceton¹³⁾

10 g Diazoaceton werden wie oben mit 12,8 g Äthylschwefelchlorid umgesetzt, und danach wird der Äther im Vakuum vertrieben. Der Rückstand wird unter Rühren einer Aufschämmung von 16,5 g Ag_2CO_3 in 150 cm³ absol. Methanol zugeropft. Es tritt kräftige Erwärmung und CO_2 -Entwicklung ein. Nach einem Stehen wird der Niederschlag abgesaugt, das Methanol im Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand im Vakuum destilliert. $K_{p,11} = 77^\circ\text{C}$; gelbes Öl; Ausbeute 8,3 g (72,8 %).

1-Aetoxy-1-äthylmercapto-aceton¹⁴⁾

Zu einer Lösung von 6,1 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Mischung von je 20 cm³ Eisessig und Essigsäureanhydrid gibt man 11,3 g α -Chlor- α -äthylmercapto-aceton. Nach 12 h Stehen bei Zimmertemperatur wird 15 min zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen das ausgefallene Natriumchlorid abzentrifugiert. Das Lösungsmittel wird dann im Vakuum entfernt, der Rückstand mit absol. Äther ausgezogen, filtriert und erneut eingeengt. $K_{p,5} = 94^\circ\text{C}$; Ausbeute 9,8 g (75 %).

α -Ketoaldehyd-mercaptale aus Diazoketonen¹⁵⁾

Das Diazoketon wird in absol. Äther gelöst oder aufgeschämmmt und unter Rühren und unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei -20 bis 0°C mit der berechneten Menge Äthylschwefelchlorid umgesetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird durch ein Faltenfilter gegossen und die Lösung einer Suspension von Natriumäthylmercaptid in absol. Äther unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Nach 24 h Rühren wird mit Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgezogen und zweimal ausgeäthert. Die vereinigten Äther-Lösungen werden mit CaCl_2 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Mercaptal unter 0,01 bis 1 Torr destilliert oder umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen 70–90 %.

Das Natriummercaptid wird aus der berechneten Menge fein zerschnittenen Natriums und Äthylmercaptan (10 % Überschuß) in Äther durch 12 h Rühren (Rückflußkühler) dargestellt. Ein größerer Überschuß an Mercaptan ist zu vermeiden.

Benzylglyoxal

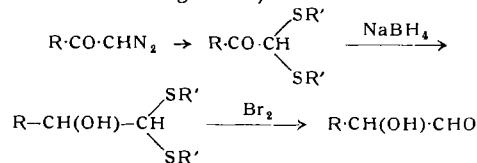
2 g 1-Phenyl-3-diazoaceton (aus Phenylsäurechlorid gewonnen) werden wie beschrieben mit 1,04 cm³ Äthylschwefelchlorid umgesetzt. Nach Entfernen des Äthers löst man den Rückstand in 15 cm³ Eisessig, der mit 3 cm³ Wasser und 0,5 cm³ konz. HCl versetzt wurde. Bei 45 bis 50 °C wird darauf eine Lösung von 0,64 cm³ Brom in 5 cm³ Eisessig zügig zugetropft. Nach 12 h Stehen versetzt man die Reaktionslösung solange mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung, bis sich die ersten Kristalle auszuscheiden beginnen. Man läßt 24 h im Eisschrank stehen, gibt nochmals 7 cm³ Bicarbonat-Lösung zu und bewahrt wiederum 20 h bei 0 °C auf. Die ausgeschiedenen langen Nadeln werden abgesaugt und im Vakuumexsiccator getrocknet. Ausbeute 1,2 g (64,8 %, berechnet auf das Diazoketon). Nach Umkristallisation aus Toluol $\text{Fp} = 118-119^\circ\text{C}$ (unter vorherigem Erweichen).

4. Homologe α -Hydroxyaldehyde und Derivate

Die Darstellung homologer α -Ketoaldehyde eröffnet gleichzeitig den Weg zu den entsprechenden α -Hydroxyaldehyden und ihren Derivaten. K. Balenović und Mitarbeiter gewannen durch Umsetzung der über die Diazoketone erhaltenen α -Ketoaldehyde mit Orthoameisensäure-ester die Diäthylacetale, die durch katalytische Hydrierung in die α -Hydroxyaldehyd-acetale überführt wurden¹¹⁾. Eine Spaltung dieser Substanzen in die freien Carbonyl-Verbindungen wurde nicht beschrieben.

Die nach der im vorigen Abschnitt besprochenen Methode gewonnenen α -Ketoaldehyd-mercaptale lassen sich

mit LiBH_4 in wäßrigem Alkohol glatt reduzieren¹³⁾. Aus den entstehenden α -Hydroxyaldehyd-mercaptalen erhält man mit Brom die α -Hydroxyaldehyde, die zum Teil in polymerer Form vorliegen^{13, 94)}.



Die Anwendung der im Formelschema skizzierten Reaktionen auf die Kohlenhydrat-Reihe ergibt einen neuen Weg zum Aufbau von Aldosen, die ein C-Atom mehr tragen als die als Ausgangssubstanz dienenden Aldonsäuren (Tetraacetyl-arabonsäure \rightarrow 3,4,5,6-Tetraacetyl-1-desoxy-1-diazo-fructose \rightarrow Glucose + Mannose)⁹³⁾.

Darstellungsweisen

Milchaldehyd-diäthylmercaptal¹³⁾

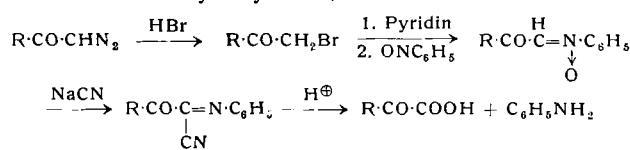
Der Lösung von 10 g Methylglyoxaläthyl-mercaptal ($K_{p,0,05} = 58-60^\circ\text{C}$, hergestellt nach der beschriebenen Methode) in 50 cm³ Äthanol und 5 cm³ Wasser werden bei 0 bis 5 °C 0,33 g Lithiumborhydrid in 30 cm³ Alkohol und 4 cm³ Wasser zugefügt (Lösen des LiBH_4 unter gutem Rühren und intensiver Kühlung). Nach 12 h Stehenlassen bei Raumtemperatur wird der ausgefallene gallert-artige Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und erneut filtriert. Nach Destillation im Vakuum farblose Flüssigkeit. $K_{p,14} = 117-119^\circ\text{C}$, $K_{p,0,6} = 79^\circ\text{C}$; Ausbeute 8,1 g (80 %).

Milchaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon¹³⁾

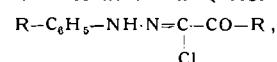
0,5 g Milchaldehyd-diäthylmercaptal werden in 5 cm³ Eisessig und 2,5 cm³ Wasser gelöst und darauf mit 2 Mol Brom in 2 cm³ Eisessig unter Rühren tropfenweise versetzt. Nach 1 h wird mit Wasser verdünnt, mit Natriumacetat auf $\text{pH} = 5$ abgepuffert, mit Tierkohle behandelt und filtriert. Zur klaren Lösung gibt man eine Lösung von 1,1 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Eisessig + 1 Tropfen konz. Salzsäure. Nach 2 bis 3 h wird der gelbe Niederschlag abgesaugt; aus verdünntem Alkohol gelbe Nadeln; $\text{Fp} = 147-148^\circ\text{C}$; Ausbeute 84 %.

5. Homologe α -Ketosäuren und Derivate

Zu homologen α -Ketosäuren gelangten K. Balenović und Mitarbeiter⁹⁵⁾ wiederum über die α -Halogenketone, aus denen nach Kröhnke^{96, 80)} zunächst die Nitronen dargestellt werden. Diese liefern nach der Reaktion mit NaCN bei der anschließenden Hydrolyse α -Ketosäuren:



Wie schon eingangs beschrieben wurde, entstehen bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Diazoniumsalzen die Arylhydrazid-chloride der α -Ketosäuren¹¹⁾



die zu mannigfachen Synthesen verwendbar sein sollten.

Darstellungsweise

Benzoyl-ameisensäure-p-nitrophenylhydrazid-chlorid¹¹⁾

Zu einer kalten methanolischen Lösung von 1,0 g p-Nitrobenzol-diazoniumchlorid gibt man 0,80 g reines Diazo-acetophenon. Es setzt sofort Stickstoff-Entwicklung ein. Nach 1 h Stehen kann der blaßgelbe Niederschlag abgesaugt werden. Ausbeute 1,30 g (79 %). $\text{Fp} = 244-245^\circ\text{C}$ nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton.

¹²⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Ziemann u. E. Klieger, Chem. Ber. 97, 1043 [1958].

¹³⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann u. H. Ziemann, Chem. Ber. 97, 1040 [1958].

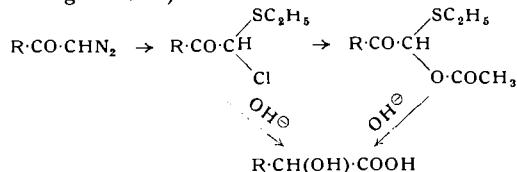
¹⁴⁾ K. Balenović, D. Cerar u. N. Bregant, Croatica chem. Acta 28, 279 [1956].

¹⁵⁾ F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 298 [1947].

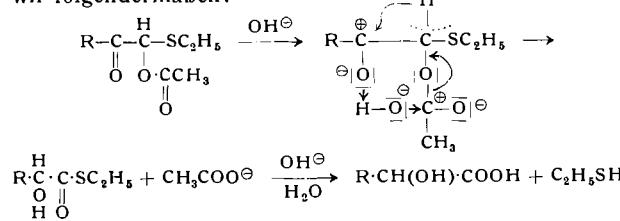
6. Homologe α -Hydroxysäuren und Derivate

Homologe α -Hydroxysäuren entstehen durch katalytische Reduktion der im vorigen Abschnitt erhaltenen α -Ketosäuren⁹⁵).

Durch alkalische Behandlung der α -Chlor- α -alkylmercapto-ketone oder noch besser der α -Acetoxy- α -äthylmercapto-ketone gelangt man auf ganz anderem Wege zu dieser Verbindungsklasse⁹⁶.



Den Mechanismus dieser, einer intramolekularen Cannizaro-Reaktion gleichkommenden Umsetzung interpretieren wir folgendermaßen:



Dabei verschiebt sich das aldehydische Wasserstoff-Atom als Hydrid-Ion⁹⁷.

Darstellungsweise

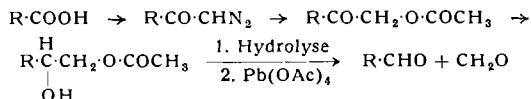
Mandelsäure⁹⁸)

Einer Lösung von 8,8 g Diazoacetophenon in 70 cm³ absol. Äther werden unter Eiskühlung 5,8 g Äthylschwefelchlorid tropfenweise zugefügt. Nach 2 h Stehen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit einer Lösung von 6,4 g wasserfreiem Natriumacetat in einer Mischung von je 27 cm³ Eisessig und Essigsäureanhydrid versetzt und nach 12 h Stehen 2 h unter Rückfluß erhitzt. Darauf destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und schüttelt den Rückstand 20 h mit 80 cm³ 50-proz. Natronlauge. Die alkalische Lösung wird zweimal ausgeäthert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die gebildete Mandelsäure extrahiert man mit Äther. Ausbeute 6,3 g (69 %, bezogen auf das Diazoketon).

b) Aldehyde und Ketone

1. Aldehyde

Der Vollständigkeit halber sei das Schema der Darstellung von Aldehyden aus Carbonsäuren mit gleicher Kohlenstoffzahl nach *Grundmann* wiedergegeben²⁴).



Arbeitsvorschriften und Methodik wurden von *B. Eistert* behandelt³). Eine Zusammenstellung der nach diesem Verfahren synthetisierten Aldehyde stammt von *Mosettig*⁹⁹).

2. α -Halogenketone

Die Umsetzung von Diazoketonen mit Halogenwasserstoffsäuren führt zu α -Halogenketonen (vgl. *B. Eistert*³). In den letzten Jahren wurde auch die Einwirkung von Fluorwasserstoffsäure auf Diazoketone studiert¹⁰⁰). Dabei bilden sich die erwarteten α -Fluorketone.



⁹⁷) Vgl. *V. Franzen*, Chem. Ber. 88, 1361 [1955].

⁹⁸) Die angegebene Vorschrift wurde im Rahmen einer Arbeit über eine Umlagerungsreaktion ausgearbeitet; *F. Weygand, H. Simon u. H. G. Floss*, unveröffentl.

⁹⁹) *E. Mosettig*, Organic Reactions 8, 229 [1954].

¹⁰⁰) a) *J. L. Knunyants, Y. M. Kisel u. E. G. Bykhowskaja*, Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Abt. chem., Wiss. 1956, 363, Chem. Abstr. 50, 15454 [1956]; — b) *E. D. Bergmann u. R. Ikan*, Chem. and Ind. 1957, 394; — c) *R. R. Fraser, J. E. Millington u. F. L. M. Pattison*, J. Amer. chem. Soc. 79, 1959 [1957].

Die gleichen Verbindungen entstehen bei der Umsetzung von Carbonsäurefluoriden mit 1 Mol Diazomethan¹⁰¹).

Die den Halogenketonen zuzurechnenden α -Halogen- α -alkyl(bzw. aryl)mercapto-ketone wurden schon behandelt.

Darstellungsweise

1-Fluor-heptanon-(2)^{100b})

Einer gut gekühlten und gerührten Lösung von 12,6 g Diazomethan (0,3 Mol) in Äther werden 8,0 g (0,06 Mol) Hexanonylchlorid zugetropft. Nach 2 h Röhren wird der Äther abdestilliert. Den Rückstand tropft man in 5 g wasserfreie Flüssigkohle, die sich in einer Polyäthylen-Flasche befindet und mit Aceton-Trockeneis gekühlt wird. Die Reaktionsmischung wird allmählich auf Zimmertemperatur erwärmt und dann auf 20 g wasserfreies Kaliumfluorid gegossen. Anschließend dekantiert man und wäscht die feste Phase mehrere Male mit Äther. Die flüssige Phase wird mit den Äther-Extrakten vereint und über wasserfreiem Kaliumfluorid getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels destilliert man den Rückstand im Vakuum; $K_{\text{p}13} = 54^{\circ}\text{C}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4048$; Ausbeute 3,0 g (38 %).

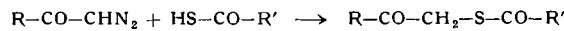
3. Ketole und Derivate

a) Ketole und Ketolester

Die Hydrolyse der Diazoketone mit verdünnter Schwefelsäure liefert Ketole (vgl. *B. Eistert*³)). Ist die Diazogruppe von zwei Carbonyl-Gruppen flankiert, so muß die Säurekonzentration ganz erheblich erhöht werden¹⁰²). Wie kürzlich *B. Eistert* und Mitarbeiter fanden, kann man in diesen Fällen unter wesentlich milderden Bedingungen zu den Ketolen (hier meistens Endiolen) gelangen, wenn man die Hydrolyse in 0,1 n H_2SO_4 in Gegenwart von Naturkupfer C vornimmt¹⁰³).

Mit Carbonsäuren reagieren Diazoketone zu Ketol-estern³). Zur Beschleunigung dieser Reaktion, die auch zur Identifizierung von Carbonsäuren herangezogen werden kann¹⁰⁴), werden Cu-Salze^{104, 105, 107}) und Cu¹⁰⁵) als Katalysatoren empfohlen.

Analog erhält man mit Thiocarbonsäuren Thio-ketol-ester¹⁰⁸):



Die Umsetzungsmöglichkeit der Diazoketone mit Eisessig zu Ketolacetaten ist von *Wolfson* in zahlreichen Arbeiten zu einer eleganten Methode zum Aufbau von Ketosen aus Aldonsäuren verwendet worden¹⁰⁷). Beachtenswert ist die in einigen Fällen beobachtete Bildung von Ketol-schwefelsäureestern bei der Umsetzung von Diazoketonen mit H_2SO_4 ^{22, 57}).

Die interessante Überführung des 21-Diazo-progesterons mit Phosphorsäure in den Ketol-phosphorsäureester¹⁰⁸) wurde in jüngster Zeit für die Synthese des Indolyl-3-glyoxyl-methanol-1-phosphorsäureesters wieder aufgegriffen¹⁰⁹).

¹⁰¹) *G. Ohla u. St. Kuhn*, Chem. Ber. 89, 864 [1956].

¹⁰²) Vgl. *F. Arndt, L. Loewe, R. Uen u. E. Ayca*, Chem. Ber. 84, 319 [1951].

¹⁰³) *B. Eistert, H. Elias, E. Kosch u. R. Wollheim*, Chem. Ber. 92, 130 [1959]; *B. Eistert*, Privatmitteil.

¹⁰⁴) a) *J. L. E. Erickson, J. M. Dechary u. M. R. Kesling*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5301 [1951]; — b) Vgl. *Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie*, Bd. II (Analyt. Methoden), 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S. 440.

¹⁰⁵) *J. Ratuský u. F. Šorm*, Collect. Czechoslov. chem. Commun. 23, 467 [1958].

¹⁰⁶) *C. Djerassi u. A. L. Nussbaum*, J. Amer. chem. Soc. 75, 3700 [1953].

¹⁰⁷) *M. L. Wolfson, S. W. Waisbrot u. R. L. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 64, 2329 [1942]; *M. L. Wolfson, R. L. Brown u. E. F. Evans*, ebenda 65, 1021 [1943]; *M. L. Wolfson u. R. L. Brown*, ebenda 65, 1516 [1943]; *M. L. Wolfson, S. M. Olin u. E. F. Evans*, ebenda 66, 204 [1944]; *M. L. Wolfson, A. Thompson u. E. F. Evans*, ebenda 67, 1793 [1945]; *M. L. Wolfson u. A. Thompson*, J. Amer. chem. Soc. 68, 791 [1946]; *M. L. Wolfson*, J. M. Berkely u. A. Thompson, ebenda 71, 2360 [1949]; 74, 2197 [1952]; *M. L. Wolfson u. P. W. Cooper*, ebenda 72, 1345 [1950]; 77, 2668 [1949]; *M. L. Wolfson u. H. B. Wood*, ebenda 73, 730 [1951]; 77, 3097 [1955].

¹⁰⁸) *Th. Reichstein u. W. Schindler*, Helv. chim. Acta 23, 669 [1940].

¹⁰⁹) *F. Lingens*, Tübingen, Privatmitteil.

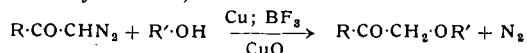
Darstellungsweise

Nachweis von Carbonsäuren als Phenacylester^{104b)}

In einem Reagenzglas werden 3 mMol der Carbonsäure in 10 cm³ Dioxan gelöst (wenn nötig unter Erwärmen). In die auf Zimmertemperatur abgekühlte Lösung gibt man 2 mMol p-Brom- oder p-Phenyl- ω -diaoacetophenon. Nach Zugabe von 2 bis 4 mg Kupferchlorid wird die Lösung bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung erhitzt. Man bricht das Erwärmen ab, wenn sich die hellgelbe Lösung braun zu färben beginnt und heftige Gasentwicklung einsetzt. Ist diese beendet, so wird die Lösung nochmals 1 min aufgekocht und anschließend in eine Kühlsmischung gegossen, die in 100 cm³ Wasser 5 cm³ einer 10-proz. Kaliumchlorat-Lösung und einige Eisstücke enthält. Die gelben Kristalle des Esters werden mit Wasser gewaschen und, falls es sich um Ester aliphatischer Säuren handelt, aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ester aromatischer Säuren kristallisiert man aus Benzin oder Aceton um.

3) Ketoläther

Zersetzt man Diazoketone in Alkoholen mit Kupferpulver¹⁰⁾ oder Bortrifluorid^{57, 110)} als Katalysator, so bilden sich Ketoläther. Auch CuO vermag diese Reaktion bisweilen zu katalysieren¹¹¹⁾:



Analog entstehen in Gegenwart von Mercaptanen Ketolthioäther.

Darstellungsweisen

ω -Äthoxy-acetophenon¹⁰⁾

Man löst Diazoacetophenon in Äthanol, erwärmt auf 50–55 °C und gibt dann Naturkupfer C zu. Es setzt sofort heftige Stickstoff-Entwicklung ein und die Lösung färbt sich dunkel. Anschließend wird filtriert, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand fraktioniert. K_p_{14,5} = 125–127 °C; Ausbeute 60 %.

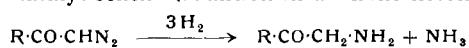
2'-4-Dimethoxy-acetophenon⁶⁷⁾

Eine Lösung von ω -Diazo-p-methoxy-acetophenon in 10 cm³ Methanol und 100 cm³ Äther wird bei –25 °C mit 0,5 g Bortrifluorid-Äther versetzt. Nach 70 min hat sich die berechnete Menge Stickstoff entwickelt. Nach Entfernung des Lösungsmittels kristallisiert der Ketoläther. Nach Umkristallisieren aus Petroläther, Fp = 39,2 bis 40,2 °C; Ausbeute 4,2 g (67 %).

4. α -Aminoketone

Aminoketone lassen sich ausgehend von Diazoketonen synthetisieren.

Wie L. Birköfer fand¹¹²⁾, gehen zahlreiche Diazoketone bei der katalytischen Reduktion in α -Amino-ketone über:



Bei dieser Reaktion, die im wesentlichen nur auf Diazoketone der aromatischen Reihe anwendbar ist, muß man vor Beginn der Hydrierung die berechnete Menge Eisessig zugeben, die zum Binden des Ammoniaks und des Aminoketons nötig ist, da letzteres sich sonst zum 3,6-Dihydro-pyrazin-Derivat kondensiert.

In den meisten Arbeiten werden die Diazoketone zunächst in die α -Halogenketone überführt, in denen man das Halogen-Atom nach verschiedenen Methoden durch die Amino-Gruppe ersetzt. Bewährt hat sich hier die Gabrielsche Methode der Umsetzung mit Phthalimid-kalium und anschließende Abspaltung des Phthalyl-Restes¹¹³⁾. Die Reaktionsfolge sei an Hand der Synthese der δ -Aminolävulinsäure skizziert¹¹⁴⁾.

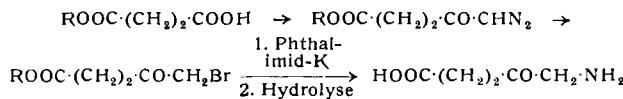
¹¹⁰⁾ W. W. Zorbach u. C. R. Tamorria, J. org. Chemistry 22, 1127 [1957].

¹¹¹⁾ R. Casanova u. Th. Reichstein, Helv. chim. Acta 33, 417 [1950]; H. Erlenmeyer u. M. Aeberli, ebenda 31, 28 [1948]; M. Aeberli u. H. Erlenmeyer, ebenda 33, 503 [1950].

¹¹²⁾ L. Birköfer, Chem. Ber. 80, 83 [1947].

¹¹³⁾ K. Dittmer, M. F. Ferger u. V. du Vigneaud, J. biol. Chemistry 164, 19 [1946].

¹¹⁴⁾ A. Neuberger u. J. J. Scott, J. chem. Soc. [London] 1954, 1820; D. Shemin, Ch. S. Russel u. T. Abramsky, J. biol. Chemistry 215, 613 [1955]; H. U. Daeniker u. J. Druey, Helv. chim. Acta 40, 2148 [1957].



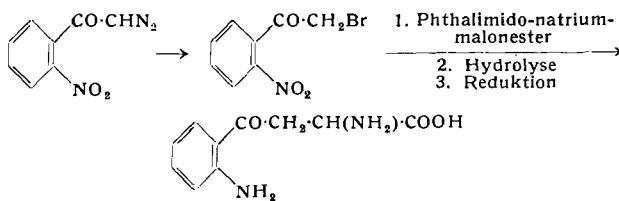
Eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung des Bromketons mit Hexamethylen-tetramin und anschließender Zersetzung der Additionsverbindung mit Bromwasserstoff-säure²²⁾.

Über die Darstellung N-mono- und disubstituierter Aminoketone wird in mehreren Arbeiten berichtet. Die bereits behandelte Zersetzung von Diazoketonen in Gegenwart von Anilin oder Piperidin führt direkt zu solchen Aminoketonen¹⁰⁾.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung der Bromketone mit sekundären Aminen¹¹⁵⁾.

5. α -Amino- γ -ketosäuren

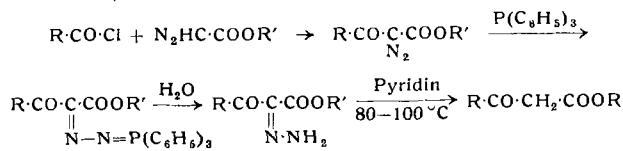
Von α -Nitro- ω -diaoacetophenon ausgehend wurde die erste Synthese des DL-Kynurenins, einer α -Amino- γ -ketosäure ausgeführt¹¹⁶⁾.



Analog wurde das 3-Hydroxy-kynurenin synthetisiert¹¹⁷⁾.

6. β -Ketosäure-ester

Unter Verwendung von Phosphazinen wurde in letzter Zeit eine neue Möglichkeit zur Synthese von β -Ketosäure-estern ausgearbeitet. Ausgangsstoffen sind die α -Diao- β -ketosäureester, die nach folgendem Schema umgesetzt werden¹¹⁸⁾:



Die aus den Diazo-Verbindungen mit Triphenylphosphin in sehr guten Ausbeuten entstehenden Triphenyl-phosphazine werden hydrolytisch in die α -Hydrazone der α , β -Diketosäureester zerlegt. Durch den Einfluß der beiden benachbarten Carbonyl-Gruppen geht die Wolff-Kishner-Reduktion dieser Verbindungen schon durch Erwärmen in Pyridin oder Chinolin auf 80–100 °C vor sich. Das Verfahren eignet sich besonders zur Darstellung von β -Ketosäureestern mit alkali- und säureempfindlichen Gruppen.

Darstellungsweisen

Trifluoracetyl-glyoxylsäure-äthylester-triphenylphosphazin-(2)¹¹⁸⁾

40 g Trifluor-diazoessigsäure-äthylester (s. Abschnitt C), gelöst in 50 cm³ Diisopropyläther, werden bei 0 °C mit einer Lösung von 55 g Triphenylphosphin in 150 cm³ absolutem Diisopropyläther versetzt. Unter Erwärmung tritt Farbvertiefung nach rot und Kristallisation ein. Nach 12 h Stehen im Eisschrank wird abgesaugt und aus Benzol-Äther umkristallisiert. Ausbeute nach Aufarbeiten der Mutterlauge: 81 g (90%). Bei allen Operationen ist Feuchtigkeit auszuschließen. Fp des Phosphazins: 141–143 °C.

¹¹⁵⁾ H. King u. T. S. Work, J. chem. Soc. [London] 1940, 1307; J. M. Griffing u. A. C. Elderfield, J. org. Chemistry 11, 123 [1946]; D. R. V. Golding u. W. H. McNeely, J. Amer. chem. Soc. 68, 1847 [1946]; vgl. auch B. R. Baker, M. V. Querry, A. F. Kadish u. J. H. Williams, J. org. Chemistry 17, 52 [1952].

¹¹⁶⁾ A. Butenandt, W. Weidel u. W. v. Derjugin, Naturwissenschaften 30, 51 [1942]; A. Butenandt, W. Weidel, R. Weichert u. W. v. Derjugin, Hoppe-Seyler Z. physiol. Chem. 279, 27 [1943].

¹¹⁷⁾ L. Musaja, H. Spada u. E. Casin, Gazz. chim. ital. 80, 171 [1950].

¹¹⁸⁾ H. J. Bestmann u. H. Kolm, unveröffentl.

Trifluoracetyl-glyoxylsäure-äthylester-hydrazon-(2)¹¹⁸⁾

40 g des Phosphazins werden in 70 cm³ 80-proz. Methanol 1 h unter Rückfluß gekocht, wobei Entfärbung eintritt. Nach 12 h Stehen wird das Lösungsmittel im Vakuum vertrieben, der Rückstand in 500 cm³ Äther gelöst und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Dazu läßt man unter gutem Rühren eine Lösung von 32 g wasserfreiem Zinkchlorid in 500 cm³ Äther tropfen, wobei die Additionsverbindung zwischen ZnCl₂ und Triphenyl-phosphinoxid ausfällt. Die ätherische Lösung wird unter weiterem Rühren mit 100 cm³ Wasser versetzt, der Niederschlag sodann abgetrennt und mit Äther gewaschen. Nach Abziehen und Ausäthern der wäßrigen Phase werden die Äther-Lösungen vereinigt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen vertreibt man den Äther; Rückstand farblose Kristalle, Ausbeute 17 g (97%); Fp nach Umkristallisieren aus Toluol: 96–100 °C.

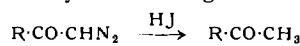
Trifluoracetessigsäure-äthylester¹¹⁸⁾

4 g des erhaltenen Hydrazons werden in 5 cm³ absol. Alkohol und 1 cm³ Chinolin 17 h auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. (Zugabe von Siedesteinen beschleunigt die N₂-Entwicklung). Anschließend wird der Äthylalkohol abdestilliert und der Rückstand bei 50 Torr über eine kleine Vigreux-Kolonne fraktioniert. Man erhält 2,2 g Trifluor-acetessigerester vom Kp₅₀ = 49 °C. Der Destillationsrückstand wird in Äther gelöst, dreimal mit 2 n H₂SO₄ und einmal mit NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Vertreiben des Äthers können weitere 0,5 g der Verbindung (am besten als Kupfersalz) isoliert werden; Gesamtausbeute 78 %.

7. Methylketone

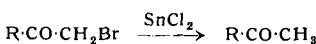
Der Ersatz der Diazo-Gruppe in den Diazoketonen der Struktur R-CO-CHN₂ gegen zwei Wasserstoff-Atome führt zu den Methylketonen. Die Verwirklichung dieser Reaktion gelingt auf verschiedenen Wegen.

Am meisten angewandt wird die Methode von *Wolf-rom*¹¹⁹⁾, die auf der Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf die Diazocarbonyl-Verbindungen beruht:

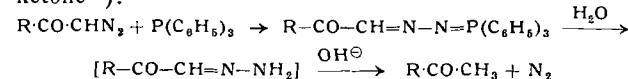


Auf diesem Wege wurden von *K. Balenovic* und *V. Thaller* optisch aktive α -Amino-methylketone dargestellt¹²⁰⁾.

Auch die katalytische Hydrierung von Diazoketonen in Gegenwart von CuO führt in gewissen Fällen zu Methylketonen, jedoch sind die Ausbeuten unbefriedigend^{112, 121)}. Bessere Ausbeuten ergibt die Reduktion der aus den Diazoketonen dargestellten α -Bromketone mit SnCl₂²³⁾.

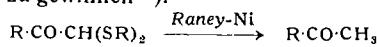


Behandelt man die aus den α -Keto-triphenyl-phosphazinen durch Hydrolyse entstehenden α -Ketoaldehyd-alhydrazone mit verd. Lauge, so wird Stickstoff abgespalten und es entstehen in 70- bis 90-proz. Ausbeute Methylketone¹⁷⁾:



Auf die Isolierung der Hydrazone kann verzichtet werden. Nach Hydrolyse der Phosphazine wird das Reaktionsgemisch sofort alkalisch gemacht oder die Hydrolyse schon in alkalischem Medium vorgenommen. Die in diesen Fällen außerordentlich leicht vor sich gehende *Wolff-Kishner*-Reduktion ist auf den Einfluß der benachbarten Carbonyl-Gruppe zurückzuführen (vgl. *W. Seibert*¹²²⁾ und *H. H. Szmant* und Mitarbeiter¹²³⁾.

Weiter ist es möglich, durch Desulfurierung der beschriebenen α -Ketoaldehyd-al-mercaptale mit *Raney-Nickel* Methylketone zu gewinnen⁹¹⁾.



¹¹⁸⁾ *M. L. Wolfrom* u. *R. L. Brown*, J. Amer. chem. Soc. 65, 1516 [1943].

¹¹⁹⁾ *K. Balenović* u. *V. Thaller*, J. org. Chemistry 21, 127 [1956]; vgl. auch *G. W. Barber* u. *M. Ehrenstein*, Liebigs Ann. Chem. 603, 89 [1957].

¹²⁰⁾ *W. Gruber* u. *H. Renner*, Mh. Chem. 81, 751 [1950].

¹²¹⁾ *W. Seibert*, Chem. Ber. 80, 494 [1947].

¹²²⁾ *H. H. Szmant*, *H. F. Harnsberger*, *Th. Butler* u. *W. P. Barie*, J. Amer. chem. Soc. 74, 2724 [1952].

Darstellungsweisen

Acetophenon¹¹⁹⁾

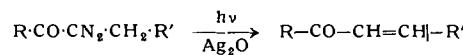
Einer Lösung von 2,2 g Diazo-acetophenon in 20 cm³ Chloroform werden 5 cm³ einer 47-proz. Jodwasserstoffsäure zugefügt. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird die durch Jod-Abscheidung dunkle Lösung mit Wasser versetzt, die Chloroform-Phase abgetrennt und nacheinander mit Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der Lösung wird das Chloroform vertrieben und der Rückstand destilliert; Fp = 200 °C; Ausbeute 1,75 g (96%).

Phenylaceton¹⁷⁾

5 g des aus 1-Phenyl-3-diazoaceton erhaltenen Triphenyl-phosphazins werden in 40 cm³ 80-proz. Methanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend gibt man 4 cm³ 2 n NaOH zu und destilliert die alkalische Lösung sofort mit Wasserdampf. Wenn kein Keton mehr übergeht (Probe mit 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin) wird das Destillat ausgeäthert, die ätherische Schicht getrocknet und das Lösungsmittel vertrieben. Der Rückstand destilliert im Vakuum (13 Torr) bei 104–106 °C; Ausbeute 3,55 g (74%).

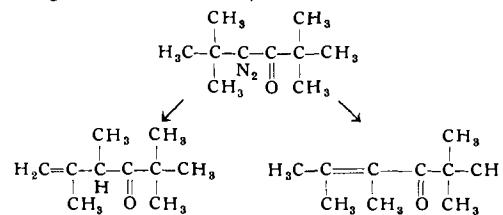
8. α, β -ungesättigte Ketone

Diazoketone der allgemeinen Formel R-CO-CN₂-CH₂-R ergeben bei der photolytischen oder der durch Silberoxyd katalysierten Zersetzung α, β -ungesättigte Ketone⁶⁾.



Als Lösungsmittel wird zweckmäßig gut gereinigtes Dioxan verwendet. Die Zersetzung mit Ag₂O geschieht bei Zimmertemperatur, da bei höheren Temperaturen die *Wolffsche* Umlagerung stärker zum Zuge kommt.

Sterisch gehinderte Diazoketone zerfallen unter Bildung ungesättigter Ketone z. B.⁷⁰⁾:



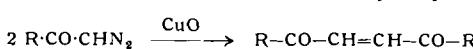
Darstellungsweise

Phenyl-vinyl-keton⁶⁾

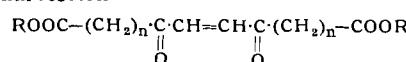
10 g Benzoyl-diazoäthan werden in 80 cm³ gereinigtem Dioxan gelöst. Zur Lösung gibt man eine Suspension von 150 mg frisch bereitetem Silberoxyd in 25 cm³ Wasser. Sehr bald setzt eine starke Gasentwicklung ein, die nach 2 h beendet ist. Man filtriert vom Silberoxyd ab und dampft die Lösung im Vakuum ein, bis zwei Schichten auftreten. Die organische Phase wird in Äther aufgenommen und nach dem Trocknen mit CaCl₂ destilliert; Kp₁₈ = 115 °C; Ausbeute 72 %.

9. 1,2-Diacyl-äthylene

Die Zersetzung von Diazoketonen mit Kupferoxyd in inertnen Lösungsmitteln führt zur 1,2-Diacyläthylenen.



Diese von *Grundmann*⁶⁾ entdeckte Reaktion ist kürzlich von *I. Ernest* und Mitarbeitern zur Synthese von Diketon-dicarbonsäureestern



herangezogen worden^{124–127)}.

Bei der gemeinsamen Zersetzung zweier Diazoketone erhält man das unsymmetrische 1,2-Diacyl-äthylen in Ausbeuten von ungefähr 20 %. Bei dreifachem Überschuß an einem Diazoketon steigt die Ausbeute auf 30–40 %¹²⁸⁾.

¹²⁴⁾ *I. Ernest*, Coll. Czechosl. Chem. Commun. 19, 1179 [1954].

¹²⁵⁾ *V. Hněsová*, *V. Smělý* u. *I. Ernest*, ebenda 27, 1459 [1956].

¹²⁶⁾ *I. Ernest* u. *J. Staněk*, ebenda 24, 530 [1959].

¹²⁷⁾ *I. Ernest* u. *Z. Linhartová*, ebenda 24, 2072 [1959].

¹²⁸⁾ *I. Ernest* u. *Z. Linhartová*, Coll. Czechosl. Chem. Commun. 24, 1022 [1959].

Darstellungsweisen

trans-1,2-Dibenzoyl-äthylen

1,0 g ω -Diazoacetophenon wird in 20 cm³ Benzin ($K_p = 70-80^\circ\text{C}$) gelöst und mit 1 g fein gepulvertem Kupferoxyd unter Rückfluß 1 h gekocht. Man filtriert noch warm vom Kupferoxyd ab und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und liefert 0,48 g der Verbindung vom $F_p = 110^\circ\text{C}$ in großen gelben Nadeln.

Dokos-11-en-10,13-dion-1,22-dicarbonsäure-dimethylester¹²⁵⁾

Zu einer Lösung von 26,8 g Diazomethan in 2000 cm³ Äther tropft man unter Röhren und Kühlen 50 g Sebacinsäuremethyl-ester-chlorid gelöst in 250 cm³ Äther. Nach 12 h Stehen wird der Äther bis auf 100 cm³ im Vakuum vertrieben. Man gibt darauf 600 cm³ absol. Benzol zu, destilliert den restlichen Äther ab und erwärmt nach Zugabe von 10 g CuO langsam auf dem Wasserbad. Bei 75 °C beginnt die Stickstoff-Entwicklung, die nach 15 min beendet ist. Vom Kupferoxyd wird noch warm abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man zweimal aus Methanol um; farblose Kristalle vom $F_p = 86-88^\circ\text{C}$; Ausbeute 18,4 g (20,3 %).

10. 1,4-Diketone

Die katalytische Hydrierung der im vorigen Abschnitt behandelten 1,2-Diacylähylene ergibt 1,4-Diketone^{124, 125, 127)}. Als Katalysator werden PtO_2 oder Pd/CaCO_3 empfohlen.

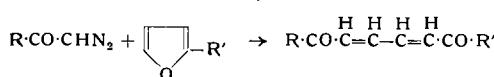
Darstellungsweise

Dokosan-10,13-dion-1,22-dicarbonsäure-dimethylester

28,5 g des oben beschriebenen ungesättigten Dimethylesters werden in 80 cm³ warmem Methanol gelöst, mit 0,5 g Adams-Katalysator versetzt und bei 20 °C und 950 Torr hydriert (Wasserstoff-Aufnahme 1960 cm³). Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengeht. Der Rückstand kristallisiert aus Methanol in farblosen Kristallen, $F_p = 79^\circ\text{C}$; Ausbeute 19,3 g (68,6 %).

11. 1,4-Diacyl-butadiene

Überraschend ist der Verlauf der Zersetzung von Diazoketonen mit Kupferpulver in Gegenwart von Furan-Derivaten^{125, 129)}. J. Novak und F. Šorm konnten die Struktur der bei dieser Umsetzung entstehenden Produkte als 1,4-Diacyl-butadiene aufklären¹²⁹⁾.



Bei der Zersetzung von Diazo-aceton in Furan ($\text{R}' = \text{H}$) entsteht Hepta-2,4-dien-6-on-al-(1). (Der Mechanismus dieser interessanten Reaktion ist noch ungeklärt).

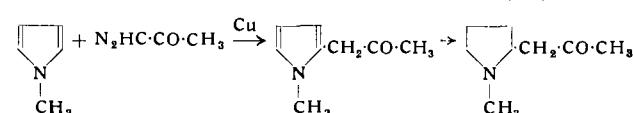
Darstellungsweise

Octa-3,5-dien-2,7-dion¹²⁹⁾

Die Lösung von 5 g Diazoaceton in 10 g α -Methylfuran tropft man so schnell in eine siedende Suspension von 0,5 g Kupferbronze in 50 cm³ des gleichen Furan-Derivates, daß das Reaktionsgemisch im Sieden bleibt. Nach beendeter Gasentwicklung wird der Katalysator abfiltriert, das überschüssige α -Methyl-furan abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Aus der Fraktion $K_{p0,5} = 65-100^\circ\text{C}$ kristallisiert ein fester Anteil, der abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert wird; $F_p = 127^\circ\text{C}$; Ausbeute 3,2 g (39 %).

12. Ketone durch Substitutionsreaktionen von α -Ketocarbenen

Zersetzt man Diazoketone in Gegenwart heterocyclischer Verbindungen, so kann es zu einer Substitution des Ringes kommen. Erstmalig hat F. Šorm über eine solche Reaktion berichtet, der aus Diazoaceton und N-Methylpyrrol N-

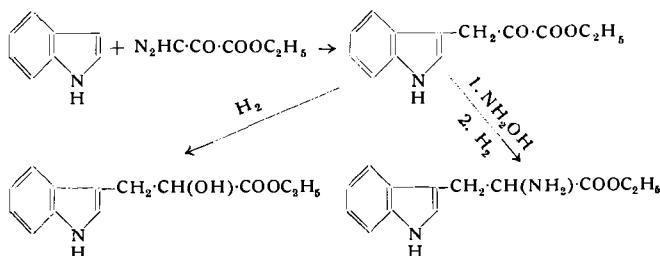


¹²⁹⁾ J. Novák u. F. Šorm, ebenda 23, 1126 [1958].

Methyl-2-acetonyl-pyrrol erhält, das durch Reduktion in racemisches Hygrin überführt wurde¹³⁰⁾.

Nachdem kürzlich bewiesen wurde, daß bei der sogenannten Heßschen Synthese gar kein Hygrin entsteht¹³¹⁾, rückt die oben geschilderte Hygrin-Synthese chronologisch auf den ersten Platz.

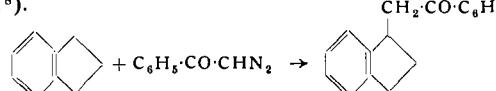
Analog reagieren Diazoketone mit Indol zu 3-substituierten Indol-Derivaten^{9, 105)} und mit Thiophen zu 2-Thienyl-ketonen⁹), z. B. mit Diazoaceton zum 2-Thienyl-aceton. Als Diazo-Komponenten wurden unter anderem auch ω -Diazo-ketosäureester verwendet¹⁰⁵⁾. Die sich aus der Verwendung von Diazo-brenztraubensäure-ester ergebenden präparativen Möglichkeiten zeigt das Formelbild.



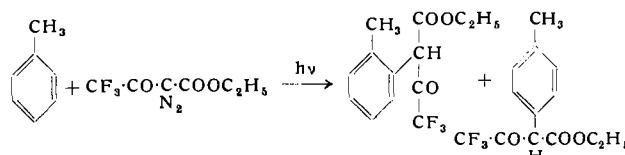
Bei der Umsetzung von Diazoketonen mit Heterocyclen muß man darauf achten, daß als Konkurrenzreaktion neben der gewünschten Substitution die schon beschriebene Dimerisierung der α -Ketocarbone zu Diacyl-äthylenen auftritt. Die Reaktion sollte daher möglichst ständig bei einem Überschuß der heterocyclischen Komponente ablaufen.

α -Ketocarbone greifen sauerstoff-haltige Ringsysteme in anderer Weise an, wie man an dem oben beschriebenen Beispiel des Furans sieht.

Eine weitere Substitutionsreaktion beobachteten W. Treibs und M. Quarg bei der Umsetzung von Diazo-acetophenon in Hydrinden in Gegenwart von Cu-Pulver. Sie erhielten neben 5-Benzoyl-azulen (vgl. Azulen) Phenacylinden⁸⁾.



Bei der Photolyse des Trifluoracetyl-diazoessigesters in aromatischen Lösungsmitteln findet eine elektrophile Substitution des aromatischen Kernes statt^{50, 132)}.



Das Auftreten eines Norcaradien-Derivates oder eine Substitution der CH_3 -Gruppe wurde nicht beobachtet.

Darstellungsweise

Indolyl-brenztraubensäure-äthylester¹⁰⁵⁾

In ein Gemisch von 5 g Indol, 15 cm³ Cyclohexan und 1 g Cu-Pulver gibt man bei 85-95 °C in kleinen Portionen 4,5 g kristallinen Diazobrenztraubensäure-äthylester. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung wird sofort abgekühlt und das braune Reaktionsgemisch in Äther gelöst. Der Äther-Extrakt wird an neutralem Al_2O_3 chromatographiert (Entwickeln mit Äther). Man fängt Fraktionen von 60 cm³ auf. Die ersten beiden Fraktionen enthalten Indol ($F_p = 52^\circ\text{C}$), die 4. und 5. ergeben 3,15 g rohen Indolyl-brenztraubensäure-äthylester (49 % bezogen auf das umgesetzte Indol); farblose Nadeln aus Essigester-Cyclohexan (1:3). Die Verbindung ist in Lösung unbeständig.

¹³⁰⁾ F. Šorm, ebenda 12, 245 [1947].

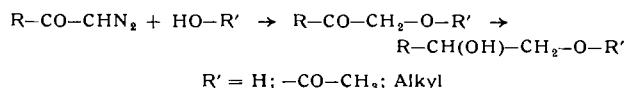
¹³¹⁾ R. Lukeš, J. Klouček, J. Kovář u. K. Bláha, Coll. Czechosl. Chem. Commun. 24, 2433 [1959].

¹³²⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann u. K. Koch, unveröffentl.

c) Glykole und Aminoalkohole

1. Glykole

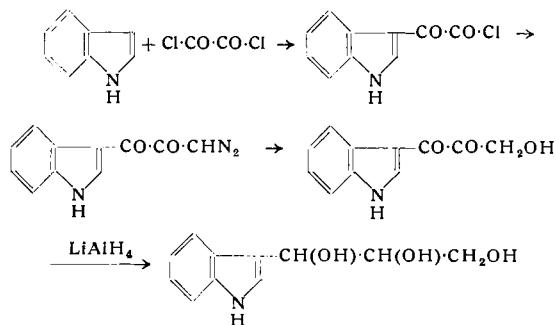
Die Aldehyd-Synthese von *Grundmann* stellt in ihrer Zwischenstufe zugleich ein Verfahren zur Gewinnung von Glykolen dar^{24). Ganz ähnlich erhielten *P. Ruggli* und *K. Knecht* Derivate des m-Phenyl-diglykols^{133).}}



Die Reduktion der Ketol-Derivate kann katalytisch¹³³⁾, mit Na- oder Al-Amalgam oder mit Aluminium-isopropylat geschehen^{24).}

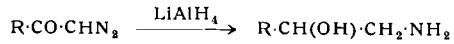
K. Balenovic und Mitarbeiter beschrieben die Darstellung von Glykolen durch Reduktion der von ihnen nach der Methode von *Kröhne* gewonnenen α -Ketoaldehyde^{81).}

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang die Synthese des Indolyl-(3)-glycerins^{134).}

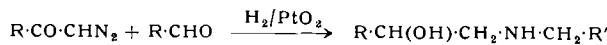


2. Amino-alkohole

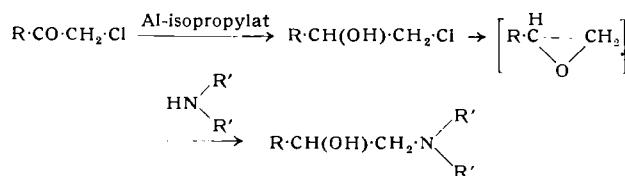
Die Synthese von α -Amino-alkoholen mit endständiger Amino-Gruppe gelingt leicht durch Reduktion der schon beschriebenen α -Amino-ketone. Zum Teil gute Ausbeuten liefert die direkte Reduktion der Diazo-ketone mit LiAlH_4 ^{121).}



Auch bei der katalytischen Reduktion werden in einigen Fällen α -Amino-ketone gebildet, jedoch treten hierbei oft erhebliche Nebenreaktionen auf (Hydrazen-Bildung, Methylketon-Bildung usw.)^{112, 121).} Dagegen erhält man N-substituierte α -Amino-alkohole in wesentlich besseren Ausbeuten, wenn man während der katalytischen Reduktion einen Aldehyd zusetzt^{121):}



Zur Darstellung von α -N-Dialkyl-amino-alkoholen wurden die aus den Diazoketonen gewonnenen α -Halogenketone mit Aluminium-isopropylat zu den Halogenhydrinen reduziert und diese durch direkte Kondensation mit sekundären Aminen in die gewünschten Verbindungen überführt^{23, 135).}

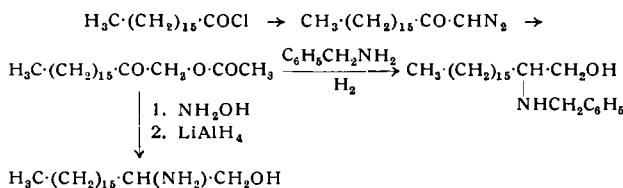


¹³³⁾ *P. Ruggli* u. *K. Knecht*, Helv. chim. Acta 27, 1108 [1944].

¹³⁴⁾ *F. Lingens* u. *H. Hellmann*, Angew. Chem. 69, 97 [1957].

¹³⁵⁾ *S. Winstein*, *Th. L. Jacobs*, *G. B. Linden*, *D. Seymour*, *E. F. Levy*, *B. F. Day*, *J. H. Robson*, *R. B. Henderson* u. *W. H. Florsheim*, J. Amer. chem. Soc. 68, 1831 [1946]; *R. B. Turner* u. *A. C. Cope*, ebenda 68, 2214 [1946]; *R. B. Turner*, *J. Mills* u. *A. C. Cope*, ebenda 68, 2220 [1946]; *R. E. Lutz* u. *R. J. Rowlett*, eben da 70, 1359 [1948].

Die Synthese enantiomerer Sphingine, d. h. von α -Amino-alkoholen mit endständiger OH-Gruppe, gelang *M. Prostenik* und Mitarbeitern^{136).}



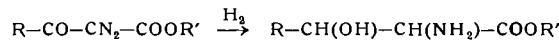
Darstellungsweise

1-Phenyl-äthanolamin¹²¹⁾

Zu einer Lösung von 0,76 g LiAlH_4 in absol. Äther tropft man unter gutem Rühren 1,15 g Diazoacetophenon in 20 cm³ des gleichen Lösungsmittels. Nach kurzem Stehen wird die Reaktionsmischung mit Eiswasser zersetzt, alkalisch gemacht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der ätherischen Lösung wird die Base mit 2-proz. Salzsäure entzogen. Die salzaure Lösung wird im Vakuum eingedampft, wobei das Hydrochlorid auskristallisiert; Ausbeute 1,21 g (93 %); $\text{Fp} = 176-177^\circ\text{C}$.

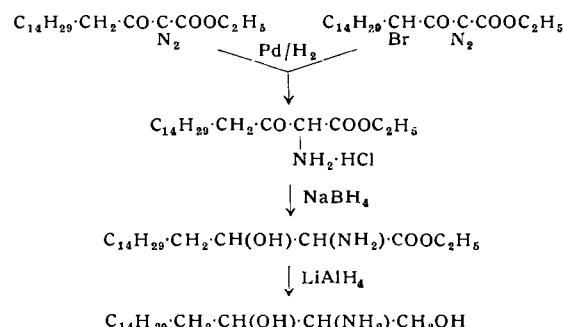
3. α -Amino- β -hydroxysäuren

Die Reduktion der aus Säurechloriden und Diazoessigester entstehenden α -Diazo- β -ketosäureester führt zu α -Amino- β -hydroxysäure-estern:



So erhielt *Birkofe* bei der Reduktion von Acetyl-diazo-essigester ($\text{R} = \text{CH}_3$) in wäßrigem Alkohol bei Anwesenheit von Schwefelsäure und PtO_2 ein Gemisch von *DL*-Threonin und *DL*-Allo-threonin^{112).} Dagegen verläuft die Reduktion des Benzoyl-diazoessigsäure-methylesters ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) in 70-proz. Eisessig stereospezifisch zu *DL*-Allophenylserin-methylester^{137).}

Weiter ist die Reduktion des 2-Diazo-palmityl-essigesters bzw. des 2-Diazo-3-oxo-4-brom-stearinsäure-äthylesters zu *DL*-2-Amino-3-oxostearinsäure-äthylester beschrieben, der durch NaBH_4 in die entspr. α -Amino- β -hydroxysäure und weiter in *DL*-2-Amino-1,3-octadecandiol überführt wurde^{138).}



Es entstehen *DL*-threo und *DL*-erythro-Form nebeneinander.

Darstellungsweise

DL-Allo-phenyl-serin-methylester-hydrochlorid¹³⁷⁾

Zu einer Lösung von 10 g Benzoyl-diazoessigsäureäthylester in 100 cm³ 70-proz. Eisessig gibt man 0,5 g 5-proz. Pd-Tierkohle und hydriert bei 3 atm Wasserstoff-Druck bis zur theoretischen Wasserstoffaufnahme (ca. 5 h). Nach Entfernung des Katalysators wird die Reaktionslösung auf 35 cm³ eingeengt, auf 5 °C abgekühlt, mit konz. NH_3 -Lösung lackmus-alkalisch gemacht und 10-mal mit je 150 cm³ Äther extrahiert. In die getrocknete ätherische Lösung leitet man HCl ein, wobei das Hydrochlorid ausfällt.

¹³⁶⁾ *D. E. Sunko* u. *M. Prostenik*, J. org. Chemistry 18, 1523 [1953]; *D. Keglovic*, *A. Kisić*, *N. Kravica-Feretić* u. *M. Prostenik*, Croatica chem. Acta 31, 41 [1959].

¹³⁷⁾ *J. H. Looker* u. *D. N. Thatcher*, J. org. Chemistry 22, 1233 [1957].

¹³⁸⁾ *J. Sally*, *F. Dutka* u. *G. Fodor*, Helv. chim. Acta 37, 778 [1954].

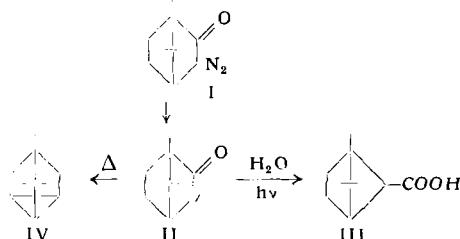
Darstellungsweise

Benzocyclobutene-carbonsäure⁴¹⁾

Die beschriebene Belichtung wird in einer Glaswanne ausgeführt, die durch eine Quarzplatte abgedeckt wird und mit Rührer, Thermometer und Kühlslange versehen ist. Über der Wanne befindet sich ein S-700-Quarzbrenner mit Reflektor. 8 g 2-Diazoindanon (Darstellung s. Abschnitt C) werden in 660 cm³ Tetrahydrofuran/Wasser (5:1) gelöst und bei 20 °C in 5 bis 6 h zu etwa 80 % ansbelichtet. Das Tetrahydrofuran destilliert man auf dem Wasserbad ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und wäscht ihn mehrere Male mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung. Der Bicarbonat-Auszug scheidet beim Ansäuern mit Salzsäure ein gelbbraunes Öl ab, das in Äther aufgenommen und getrocknet wird. Nach Vertreiben des Äthers im Vakuum hinterbleibt ein zähflüssiger Rückstand, der mit Petroläther ($K_p = 40-60$ °C) durch Erwärmen unter Rückfluß mehrere Male ausgezogen wird. Nach Abdampfen des Petroläthers erhält man die schwach gelbliche, kristalline Rohsäure, die aus Wasser in farblosen Nadeln kristallisiert; $F_p = 75$ °C; Ausbeute 25 %.

3. Bicyclo[1.1.2]hexan-Derivate

Bestrahlt man Diazo-campher (I) mit UV-Licht in Gegenwart von Wasser, so tritt wiederum infolge Wolffscher Umlagerung Ringverengung zum Bicyclo[1.1.2]hexan-Derivat (III) ein¹⁴⁴⁾.



Bei der Bildung des gleichen Ketocarbens (II) durch thermische Zersetzung des Diazo-campfers erfolgt keine Wolffsche Umlagerung. Es kommt zu einer Substitutionsreaktion unter Bildung von Pericyclocamphanon (IV)¹⁴⁵⁾.

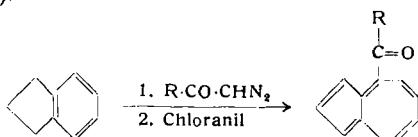
Darstellungsweise

1.6.6-Trimethyl-bicyclo[1.1.2]hexan-carbonsäure-(2)¹⁴⁴⁾

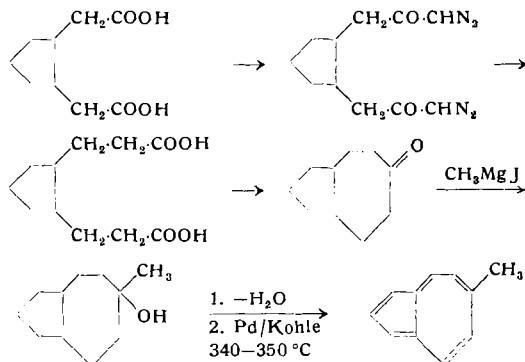
1,8 g Diazocampher werden in einem Gemisch von 70 cm³ Dioxan und 10 cm³ Wasser bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung mit einer gekühlten Labortauchlampe belichtet. Anschließend wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Natriumbicarbonat-Lösung aufgenommen und vom ungelösten Harz filtriert. Beim Ansäuern der Carbonat-Lösung fällt die gesuchte Säure aus; farblose Nadelchen aus Essigester; Ausbeute 1,3 g; $F_p = 111$ °C.

4. Azulene

Zersetzt man Diazoketone in siedendem Hydrinden in Gegenwart von Kupferpulver, so kommt es neben der erwähnten Substitution des Lösungsmittels zu einer Ringverengung. Wird das Reaktionsprodukt mit Chloranil dehydriert, so entstehen in 5-Stellung substituierte Azulene-ketone⁸⁾.



Um Explosionen zu vermeiden, muß man die Reaktions-temperatur so hoch wählen, daß das zugetropfte Diazoketon sofort zersetzt wird. Einen Weg zur Synthese von Methyl-azulen beschreiben Pl. A. Plattner und A. Studer, bei dem sie ausgehend von der cis-Cyclopentan-1,2-diessigsäure die Arndt-Eistertsche Methode verwenden¹⁴⁶⁾.



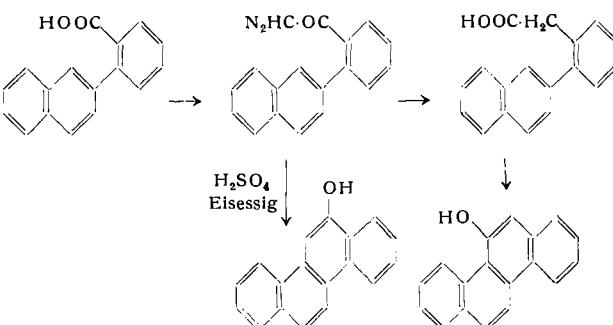
Darstellungsweise

5-Benzoyl-azulen⁸⁾

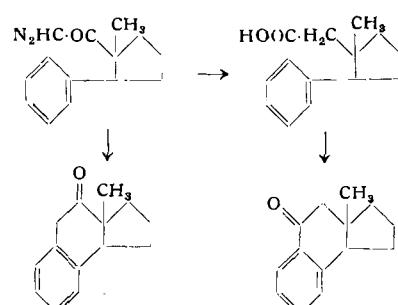
Zu 250 cm³ unter Rückfluß zum Sieden erhitztem Hydrinden und etwas Cu-Pulver tropft man langsam die Lösung von 3 g Diazaceton in 50 cm³ Hydrinden. Nach beendeter Stickstoff-Entwicklung gibt man in die Reaktionslösung bei etwa 120–130 °C nach und nach Chloranil bis zur bleibenden Grünfärbung. Die abgekühlte Lösung wird über Al_2O_3 chromatographiert und mit Äther-Cyclohexan-Gemisch eluiert. Der Rückstand des violettblauen Durchlaufes wird aus tiefstendendem Petroläther umkristallisiert; schwarz-violette Nadeln; $F_p = 122-123$ °C.

5. Kondensierte aromatische und hydroaromatische Systeme

Eine Cyclisierungsreaktion, die zur Darstellung polykondensierter Kohlenwasserstoffe herangezogen werden kann, fanden J. W. Cook und R. Schoental, als sie auf das aus α -Chrysensäure gewonnene Diazoketon eine Mischung von Eisessig und Schwefelsäure einwirken ließen. Es bildete sich 2-Chrysenol. Die unter Zuhilfenahme der Arndt-Eistert-Reaktion geglückte Synthese des 1-Chrysenols sei gleichzeitig mit angeführt¹⁴⁷⁾:



Analoge Reaktionsfolgen wurden später zur Synthese hydroaromatischer Verbindungen mit angulärer Methyl-Gruppe herangezogen¹⁴⁸⁾.



g) Heterocyclische Verbindungen

1. Acetidone (β -Lactame) und 1,2-Diaza-cyclobutanone

Die bei der Photolyse von Diazoketonen infolge Wolffscher Umlagerung primär entstehenden Ketene lassen sich

¹⁴³⁾ L. Horner, K. Muth u. G. Schmetzer, Chem. Ber. 92, 2953 [1959].

¹⁴⁴⁾ L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 88, 935 [1955].

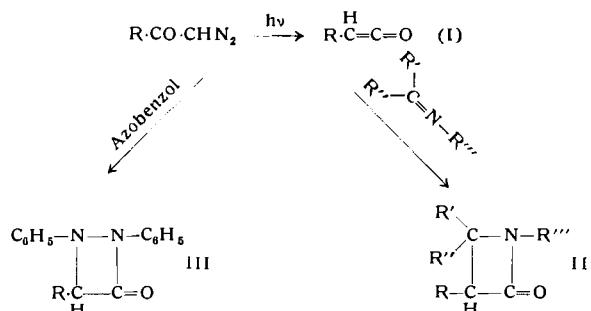
¹⁴⁵⁾ J. Bredt u. W. Holz, J. prakt. Chem. 95, 133 [1917].

¹⁴⁶⁾ Pl. A. Plattner u. A. Studer, Helv. chim. Acta 29, 1432 [1946].

¹⁴⁷⁾ J. W. Cook u. R. Schoental, J. chem. Soc. [London] 1945, 288.

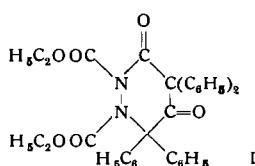
¹⁴⁸⁾ M. S. Newman, G. Eglington u. H. M. Grotta, J. Amer. chem. Soc. 75, 349 [1953].

mit Schiffschen Basen abfangen. Dabei kommt es zur Bildung von β -Lactamen (II)¹⁴⁹⁾.



Bei Belichtung in Gegenwart von Azobenzol lagert sich an dieses das Keton an. Man erhält 1,2-Diazo-1,2-diphenylcyclobutanon (III)^{54, 150)}.

Beim Belichten von Azibenzil in Gegenwart von Azodicarbonsäure-ester entsteht ein Produkt, das aus 2 Mol Diphenylketen und 1 Mol Azo-Verbindung gebildet wurde und wahrscheinlich die Struktur I besitzt¹⁵⁰⁾.



Im allgemeinen zeigen photolytisch erzeugte Carbene mit elektrophilen Substituenten geringe oder gar keine Bereitschaft, die beschriebenen Additionen einzugehen¹⁴⁹⁾.

Darstellungsweisen

1.3.4-Triphenyl-acetidon¹⁴⁹⁾

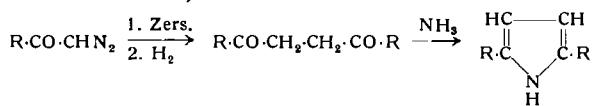
Je 10 mMol Diazo-acetophenon und Benzalanilin werden in 100 cm³ Benzol mit einer gekühlten Labortauchlampe bis zur beendeten Stickstoff-Entwicklung belichtet. Das Benzol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Chloroform an Al₂O₃ (Wölm neutral, Säule 15×3 cm) chromatographiert, bis die obere braune Zone das letzte Drittel der Säule erreicht hat. Das Eluat wird vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand mit 20 cm³ heißem Methanol digeriert und abgesaugt. Ausbeute 2,22 g (74%); Fp = 134 °C (nach Umkristallisieren aus Butanol).

1.2.3.3-Tetraphenyl-1,2-diaza-cyclobutan-(4)⁸⁹⁾

4,4 g Azibenzil und 3,5 g Azobenzol werden in 170 cm³ absol. Äther bis zur Beendigung der Stickstoff-Entwicklung belichtet. Der nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibende gelbliche Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 4,5 g farblose Kristalle; Fp = 173 °C.

2. Pyrrole

Mit der beschriebenen Möglichkeit, aus Diazoketonen 1,4-Diketone darzustellen, ergibt sich durch Umsetzung dieser Verbindungen mit Ammoniak ein direkter Weg in die Pyrrol-Reihe, der von *I. Ernest* und Mitarbeitern verwirklicht wurde¹²⁴⁾.

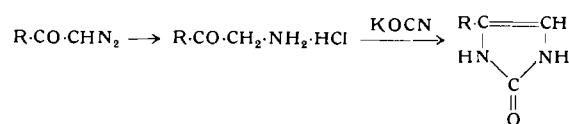


3. Imidazole

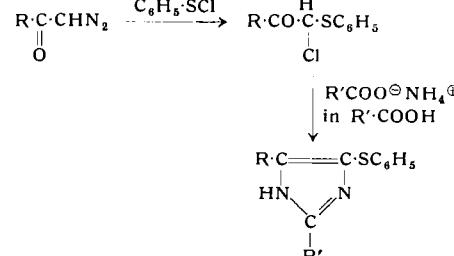
Aus den nach der Phthalimid-Methode aus Diazoketonen gewonnenen α -Aminoketonen erhielten *V. du Vigneaud* und Mitarbeiter durch Umsetzung mit Kaliumcyanat Imidazolone-(2)¹¹³⁾.

¹⁴⁹⁾ *W. Kirmse u. L. Horner*, Chem. Ber. 89, 2759 [1956]; vgl. auch die Bildung von β -Lactamen bei der thermischen Zersetzung von Diazoketonen in Gegenwart von Anilen, *R. Pfleger u. A. Jäger*, Chem. Ber. 90, 2460 [1957].

¹⁵⁰⁾ *L. Horner u. E. Spietschka*, Chem. Ber. 89, 2765 [1956].



Das gleiche heterocyclische Ringsystem bildet sich bei der Einwirkung von flüssigen Carbonsäuren, in die man NH₃ eingeleitet hat, auf α -Chlor- α -phenylmercapto-ketone¹⁵¹⁾:



Eine eindeutige Aufklärung des Ablaufes dieser Reaktion steht noch aus.

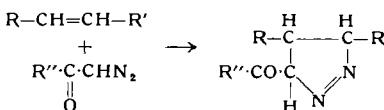
Darstellungsweise

2-Äthyl-4-(5)-methyl-5-(4)-phenylmercapto-imidazol¹⁵¹⁾

In 50 cm³ Propionsäure werden 4,5 g NH₃ eingeleitet, 6 g α -Chlor- α -phenylmercapto-aceton zugefügt und das Gemisch 2 h unter Rückfluß gekocht. Dabei scheidet sich Ammoniumchlorid ab und die Lösung färbt sich dunkelrot. Das abgekühlte Reaktionsprodukt wird mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, zur Abtrennung des gebildeten Diphenyldisulfids mit etwas Tierkohle behandelt und filtriert. Im Filtrat fällt man die Base durch Zugabe von wässriger Ammoniak-Lösung bis zur deutlichen alkalischen Reaktion und filtriert ab. Die Reinigung ist durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von einem Teil Alkohol und zwei Teilen Wasser unter Zusatz von Tierkohle oder durch Sublimation möglich; Fp = 199 °C. Ausbeute 2,1 g (32,3 %).

4. Pyrazole

Diazoverbindungen vermögen sich an polarisierte Doppelbindungen unter Bildung von Pyrazolin-Derivaten anzugelagern¹⁴⁰⁾.

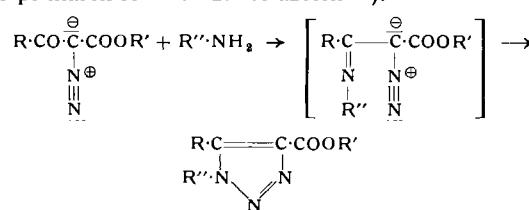


Die schon von *L. Wolff*¹⁵²⁾ gefundene Synthese von Pyrazolen aus Diazoketonen und β -Ketosäureestern bzw. β -Diketonen beruht nach Ansicht von *R. Huisgen*⁴⁾ ebenfalls auf einer Anlagerung der Diazoverbindung an die Enol-Form der β -Diketo-Verbindung, der eine Wasserabspaltung folgt.

5. Triazole

Diazoketone, die von zwei Carbonyl-Gruppen flankiert werden, gestatten infolge der erhöhten Mesomeriefähigkeiten einige Reaktionen, welche die Diazo-methylketone der Struktur R-CO-CHN₂ nicht eingehen. Auf zwei dieser Umsetzungen sei hier und im folgenden Kapitel eingegangen.

α -Diazo- β -ketosäure-ester vereinigen sich mit Ammoniak oder primären Aminen zu Triazolen¹⁵³⁾.



¹⁵¹⁾ *H. J. Bestmann u. E. Singer*, unveröffentl.

¹⁵²⁾ *L. Wolff*, Liebigs Ann. Chem. 325, 179 [1902].

¹⁵³⁾ *L. Wolff*, ebenda 325, 152 [1902]; *L. Wolff u. R. Krüche*, ebenda 394, 48 [1912].

Als Amin-Komponenten wurden unter anderem substituierte Hydrazine und Hydroxylamin verwendet.

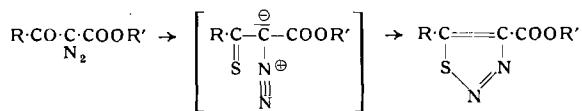
Darstellungsweisen

1-Benzyl-5-methyl-triazin-carbonsäure-äthylester¹⁵³⁾

7 g Acetyl-diazoessigsäure-äthylester werden mit 10 g Benzylamin in 20 cm³ Eisessig 12 h auf 90–100 °C erwärmt. Beim Eingießen der Reaktionslösung in kalte Sodalösung scheidet sich der Ester kristallin ab. Er kann aus Alkohol umkristallisiert werden; Ausbeute 4 g; Fp = 79–80 °C.

6. Thiadiazole

Während bei der Einwirkung von H₂S auf Diazo-methylketone Hydrazone von α -Ketoaldehyden entstehen^{84, 85)}, führt die Umsetzung mit Diazoketonen der Struktur R–CO–CN₂–CO–R' zu Thiadiazolen¹⁵⁴⁾.



Daß Thiadiazole echte heterocyclische Verbindungen sind und keine Diazo-thioketone, wurde durch IR-spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen¹⁵⁵⁾. Es fehlt die für die Diazo-Gruppe charakteristische Bande bei 4,7 bis 4,9 μ ¹⁵⁶⁾.

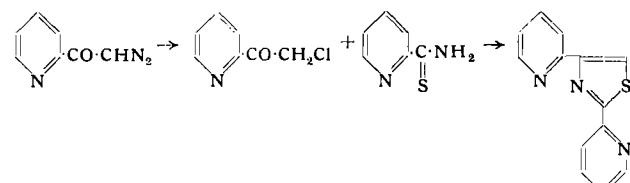
Darstellungsweise

Phenyl-thiodiazol-carbonsäure-äthylester^{154b)}

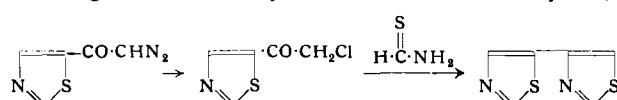
Durch eine Lösung von 4 g Benzoyl-diazoessigsäure-äthylester und 5 cm³ einer 4-proz. Ammoniumsulfat-Lösung in 20 cm³ Alkohol leitet man 24 h Schwefelwasserstoff. Nach Entfernung des ausgefallenen Schwefels läßt man das Lösungsmittel verdunsten und nimmt den Rückstand in Äther auf. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterbleibt ein Öl, das beim Abkühlen kristallisiert und aus wenig Alkohol umkristallisiert werden kann; farblose Nadeln oder Tafeln; Fp = 42 °C.

7. Thiazole

Die leichte Überführbarkeit der Diazoketone in α -Halogenketone hat sie oft zur präparativen Ausgangsbasis für die Synthese von Thiazolen werden lassen. Dieser heterocyclische Ring läßt sich auf verschiedene Weise aus α -Halogen-ketonen gewinnen. H. Erlenmeyer und Mitarbeiter erhielten das 2,4-Di-(α -pyridyl)-thiazol¹⁵⁷⁾.



Analog verläuft die Synthese des 4,5-Dithiazolyls¹⁵⁸⁾.



Als Thioamid-Komponente wurde auch Thioharnstoff verwendet^{155, 159, 160)}. Diazoketone reagieren aber direkt mit Thioharnstoff oder Thioamiden unter Bildung von

¹⁵⁴⁾ a) L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 329, 169 [1902]; — b) 333, I [1904]; — c) H. Staudinger u. J. Siegwart, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1918 [1916].

¹⁵⁵⁾ W. Kirmse, u. L. Horner, Liebigs Ann. Chem. 614, 4 [1958].

¹⁵⁶⁾ E. Fahr, ebenda 617, 11 [1958].

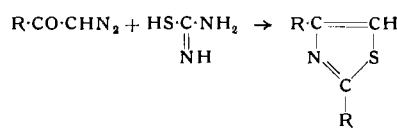
¹⁵⁷⁾ R. Menasse, G. Klein u. H. Erlenmeyer, Helv. chim. Acta 38, 1289 [1955].

¹⁵⁸⁾ H. Erlenmeyer u. J. Ostertag, ebenda 31, 26 [1948]; dazu auch J. Eckstein, E. Brogle, E. Sorkin u. H. Erlenmeyer, ebenda 33, 1353 [1950].

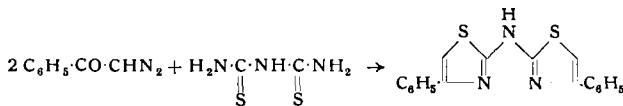
¹⁵⁹⁾ J. Walker, J. chem. Soc. [London] 1940, 1304.

¹⁶⁰⁾ D. G. Markes u. A. Burger, J. Amer. chem. Soc. 70, 3329 [1948]; 71, 2031 [1949].

Thiazol-Derivaten, so daß man die Stufe der α -Halogenketone überspringen kann¹⁶¹⁾.



Aus Diazo-acetophenon und Thiobiuret konnte so das Bis-(4-phenyl-2-thiazolyl)-amin dargestellt werden¹⁶¹⁾.



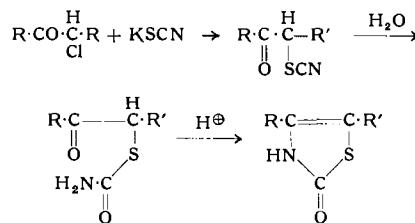
Darstellungsweise

2-Amino-4-phenyl-thiazol¹⁶¹⁾

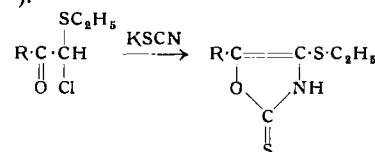
1,46 g Diazoacetophenon und 2,4 g Thioharnstoff werden in 20 cm³ absol. Alkohol 1 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird ein Teil des Lösungsmittels abdestilliert, etwas Wasser zugegeben, erwärmt und mit Tierkohle filtriert. Beim Abkühlen kristallisiert das Thiazol aus.

8. Oxazolthione

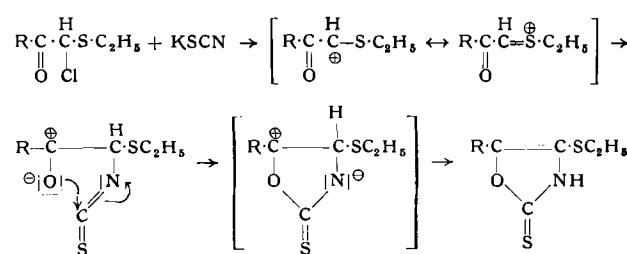
Nach Untersuchungen von A. Hantzsch¹⁶²⁾ entstehen bei der Umsetzung von α -Halogenketonen mit Kaliumrhodanid und anschließender Cyclisierung in saurem wäßrigem Medium Thiazolone.



Die Übertragung dieser Reaktion auf die aus Diazoketonen und Sulfenylchloriden entstehenden α -Chlor- α -äthylmercapto-ketone gelingt nicht. Bei ihrer Umsetzung mit Kaliumrhodanid erhält man überraschenderweise Oxazolthione-(2)¹⁶³⁾.



Während Verbindungen des Typs R–CO–CH₂–X nach dem S_N2-Mechanismus mit KSCN unter Bildung von Rhodaniden reagieren, erhält man bei der nach dem S_N1-Mechanismus ablaufenden Umsetzung von α -Halogen-thioäthern Senföle, die sich bei benachbarter Carbonyl-Gruppe sofort cyclisieren¹⁶⁴⁾.



¹⁶¹⁾ C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. 71, 367 [1949].
¹⁶²⁾ A. Hantzsch u. J. H. Weber, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 3118 [1887]; A. Hantzsch u. L. Arripides, Liebigs Ann. Chem. 249, 18 [1888]; A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 2537 [1927]; 61, 1776 [1928].

¹⁶³⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann u. F. Steden, Chem. Ber. 91, 2537 [1958].

¹⁶⁴⁾ F. Weygand, F. Steden u. H. J. Bestmann, unveröffentl.

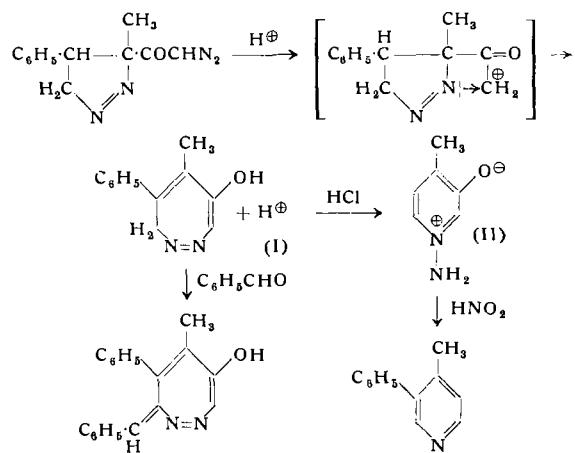
Darstellungsweise

5-Methyl-4-äthylmercapto-oxazolthion-(2)¹⁶³⁾

Zu einer warmen Lösung von 8 g Kaliumrhodanid in 50 cm³ Aceton werden 10 g α -Chlor- α -äthylmercapto-aceton gegeben. Es tritt sofort eine heftige Reaktion ein und KCl fällt aus. Man läßt 48 h stehen, filtriert, wäscht mit Aceton nach und vertreibt das Lösungsmittel im Vakuum. Der kristalline Rückstand wird in Äther aufgenommen, vom ungelösten KCl filtriert und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wird mehrere Male aus Ligroin umkristallisiert; farblose Nadeln; Fp = 107–108 °C; Ausbeute 9 g (72%).

9. 1,2-Diaza-cycloheptatrien und Pyridin-Derivate

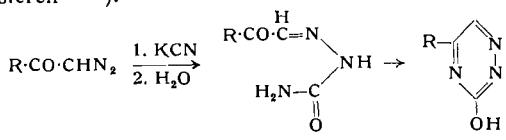
Die Zersetzung des aus α -Methyl-zimtsäurechlorid und Diazomethan erhaltenen Diazoketons 3-Diazoacetyl-3-methyl-4-phenyl- Δ^1 -pyrazolin mit Eisessig führte zu einer neuen heterocyclischen Verbindung, die man in ein Pyridin-Derivat überführen kann. Den Verlauf dieser bisher ohne präparative Einzelheiten bekanntgegebenen Reaktionen zeigen die Formeln¹⁶⁵⁾.



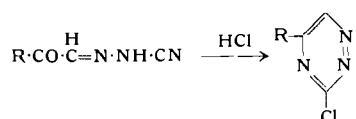
Die Umlagerung des 1,2-Diaza-cycloheptatrien-Derivates I in das Zwitterion II gelingt durch Auflösen in 20-proz. Salzsäure und anschließende Freisetzung der Base II aus dem ausgefallenen Hydrochlorid. II kann dann mit salpetriger Säure in Alkohol in das 3-Hydroxy-4-methyl-5-phenyl-pyridin überführt werden.

10. Triazine

Setzt man Diazoketone mit Kaliumcyanid um, so bekommt man, wie schon beschrieben, die Cyanhydrzone der α -Ketoaldehyde, die mit Wasser die entspr. Semicarbazone und mit H₂S die Thiosemicarbazone liefern. Diese Verbindungen lassen sich in alkalischem Medium zu as-Triazinen cyclisieren^{16, 83)}.



Mit HCl erhält man aus den Cyanhydrazonen Chlor-triazole:



Darstellungsweisen

Benzylglyoxal-monothiosemicarbazone⁸³⁾

Zu einer Lösung von 1-Phenyl-3-diazo-aceton in der zum Lösen gerade notwendigen Menge Alkohol gibt man eine konz. wäßrige Lösung von KCN in 50-proz. Überschuß. Das ausgefallene Kalium-

¹⁶⁵⁾ J. A. Moore, J. Amer. chem. Soc. 77, 3417 [1955]. Anm. b. d. Korrektur: vgl. hierzu die Veröffentlichungen von J. A. Moore u. Mitarb., ebenda 81, 6026, 6029, 6041, 6045 [1959].

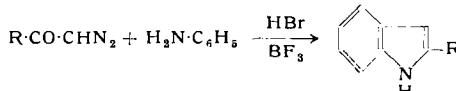
salz wird nach einigen Stunden abgesaugt, in wenig Wasser gelöst und durch die Lösung wird so lange H₂S geleitet, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Man saugt ab und kristallisiert aus Alkohol um; Fp = 162,5–163,5 °C; Ausbeute 70%.

3-Mercapto-5-benzyl-as-triazin

Das erhaltene Thiosemicarbazone wird in einer wäßrigen Kaliumcarbonat-Lösung 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen neutralisiert man mit Essigsäure, gibt etwas Tierkohle zu, filtriert und säuert mit Salzsäure an. Die ausgefallene Substanz wird aus Alkohol umkristallisiert; Fp = 169–170 °C.

11. Indole

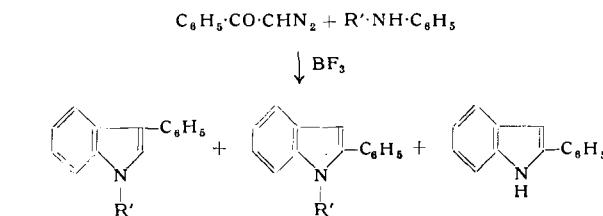
Erhitzt man Diazoketone mit Anilin und Anilinhydrochlorid oder Anilin-BF₃ auf 180–200 °C, so erhält man in Ausbeuten von 65–93% 2-substituierte Indole, falls die Diazoketone aus aromatischen Säuren gewonnen wurden (R = aromatisch)¹⁶⁶⁾:



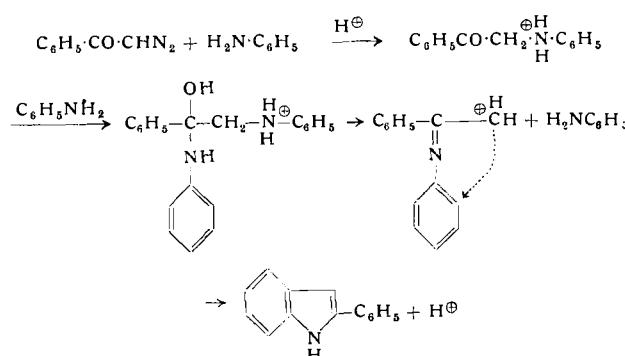
Bei Verwendung aliphatischer Diazoketone (R = aliphatisch) ist die Ausbeute geringer.

Von den mit Diazomethan gewonnenen aromatischen Diazo-äthylketonen kommt man in Ausbeuten von 33–35% zu 3-Methyl-2-aryl-indolen.

Die Umsetzung mit sekundären aromatischen Aminen in Gegenwart von BF₃ ergibt ein Gemisch von N-Alkyl-2- und -3-arylindolen und 2-Arylindolen.



Unter Berücksichtigung der Arbeiten mit ¹⁴C und ⁸⁹Br¹⁶⁷⁾ möchten wir den Ablauf der Reaktion unter Anlehnung an die Formulierung von Blades und Wilds folgendermaßen interpretieren: (statt H⁺ kann auch BF₃ stehen).



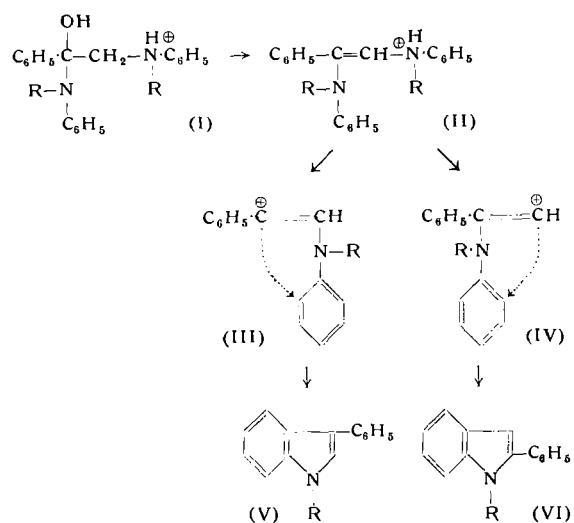
Der erste Schritt besteht in der Bildung von Phenacyl-anilinium-salzen (vgl. die besprochene Darstellung von Phenacyl-pyridinium-bromid aus Diazoacetophenon und Pyridinium-hydrobromid⁸²) sowie die Reaktion des gleichen Diazoketons mit Anilin in Gegenwart von Cu¹⁰). Darauf folgt die Anlagerung von 1 Mol Anilin an die Carbonyl-Gruppe. Durch Abspaltung von Wasser und Anilin entsteht das Anil des Phenacylkations, das seinerseits einem elektrophilen Ringschluß in o-Stellung zur N=C-Gruppierung unter Eliminierung eines Protons eingreift. Es kommt zur Bildung eines 2-Aryl-indols.

Bei der Umsetzung mit sekundären aromatischen Aminen sind die ersten beiden Schritte gleich. Die Wasserabspaltung aus dem

¹⁶⁶⁾ C. E. Blades u. A. L. Wildes, J. org. Chemistry 21, 1013 [1956].

¹⁶⁷⁾ F. Weygand u. E. Richter, Chem. Ber. 88, 499 [1955].

Anlagerungsprodukt von Anilin an die Carbonyl-Gruppe (I) kann hier aber nicht zum Anilin führen, sondern ergibt das Endiamin (II):



Es ist leicht ersichtlich, daß II auf zwei Wegen unter Abspaltung von Anilin in ein Carbenium-Kation übergehen kann (III und IV). Aus diesen beiden Kationen entstehen durch Ringschluß in *o*-Stellung zum Stickstoff-Substituenten entweder 3-Aryl-indole (II → III → V) oder 2-Aryl-indole (II → IV → VI).

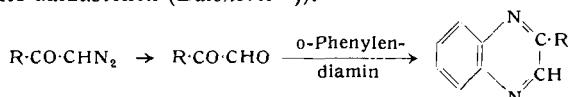
Darstellungsweise

2-Substituierte Indole aus Diazoketonen¹⁶⁶⁾

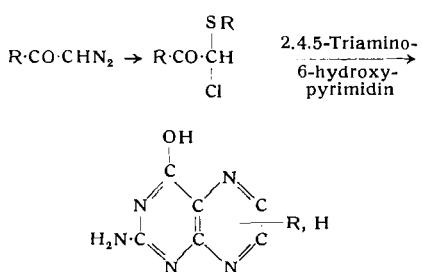
1 g Diazoketon und äquimolare Mengen entweder von BF_3 -Ätherat oder Anilinium-hydrobromid werden in 10 cm³ frisch destilliertem Anilin 1 h auf 175–200 °C erhitzt. Anschließend wird mit einem Überschuß von Natriumcarbonat versetzt und das Anilin mit Wasserdampf vertrieben. Der Rückstand wird durch Umkristallisieren oder Sublimation gereinigt.

12. Chinoxaline und Pteridine

Die Synthese homologer α -Keto-aldehyde eröffnet durch die Kondensationsfähigkeit dieser Verbindungen mit *o*-Diaminen die Möglichkeit Chinoxalin- und Pteridin-Derivate darzustellen (Balenović⁸⁰).



Für die Synthese dieser Heterocyclen ist es nicht nötig, mit den freien α -Ketoaldehyden zu arbeiten. Ihre aus den Diazoketonen wesentlich leichter zugänglichen Derivate, wie zum Beispiel die α -Chlor- α -äthylmercapto-ketone, ergeben die gleichen Kondensationsprodukte¹⁶⁸:

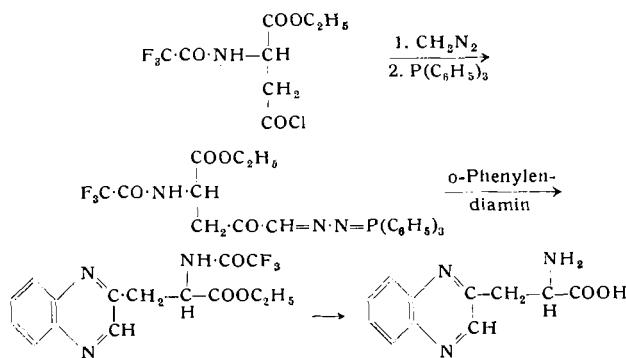


Bei der Umsetzung der α -Keto- α -halogenthioäther mit 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin zu Pteridin-Derivaten entstand immer ein Gemisch der Isomeren mit dem Rest R in 6- und 7-Stellung¹⁶⁸.

Auch die besprochenen α -Keto-triphenyl-phosphazine vermögen sich mit *o*-Diaminen direkt zu heterocyclischen

¹⁶⁸⁾ F. Weygand u. H. J. Bestmann, ebenda 88, 1992 [1955].

Verbindungen umzusetzen¹⁶⁹), wie an der Synthese des optisch aktiven Chinoxalyl-alanins gezeigt sei¹⁷⁰.



Die Kondensation der Phosphazine mit Triamino-hydroxypyrimidin zu Pteridin-Derivaten führt wiederum zu einem Gemisch der 6- und 7-Isomeren. Als Reaktionsprodukte entstehen bei diesen Umsetzungen immer Hydrazin und Triphenyl-phosphinoxid.

Darstellungsweisen

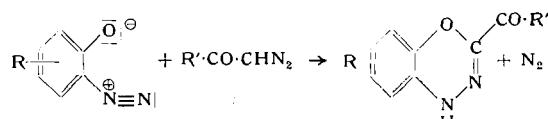
6- und 7-Methylpteridin¹⁶⁸⁾

a) Zu einer Lösung von 1,4 g 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidin-sulfat-hydrat und 1,2 g Natriumacetat in 50 cm³ Wasser gibt man unter Röhren 1 g 1-Chlor-1-äthylmercapto-aceton. Als bald fällt unter Freisetzung von Äthylmercaptan (Geruch) ein Niederschlag aus, der nach 5 h abzentrifugiert wird. Nach Umfüllen aus 0,1 n NaOH mit Essigsäure wird die Verbindung in 250 cm³ siegender Natriumacetat-Lösung gelöst und mit etwas Bleicherde Frankonit KL behandelt. Nach Einstellen auf $\text{pH} = 3-4$ mit Salzsäure in der Hitze läßt man langsam abkühlen. Seidig glänzende Mikrokristalle; Ausbeute 34 %.

b)¹⁶⁹⁾ 4 g 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidinsulfat werden mit gesättigter Bariumhydroxyd-Lösung auf $\text{pH} = 7$ gebracht. Dazu gibt man das gleiche Volumen Alkohol, in dem 4 g Methylglyoxal-triphenyl-phosphazin gelöst sind. Die Reaktionslösung wird dann mit 3,3 cm³ Eisessig versetzt und 4 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird heiß filtriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Den Filterkuchen löst man in wenig 2 n NaOH und filtriert in 500 cm³ Wasser. Darauf erhitzt man zum Sieden und säuert mit 2 n HCl auf $\text{pH} = 3$ bis 4 an. Der Niederschlag wird abzentrifugiert und mit Alkohol und Äther gewaschen; Ausbeute 1,3 g.

13. Benzo-1,3,4-oxadiazine-4(H)

Mit Chinon-diaziden setzen sich Diazoketone zu Benzo-1,3,4-oxadiazinen-4(H) um¹².



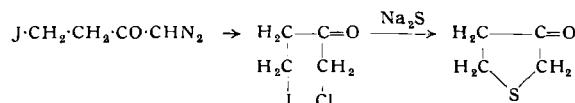
Darstellungsweise

2-Benzoyl-6,8-dinitro-benzo-1,3,4-oxadiazin-4(H).

1,8 g diazotierter Pikrinsäure werden in einer Lösung von 1,25 g Diazoo-acetophenon in 8 cm³ Dioxan bis zum Abschluß der Stickstoff-Entwicklung auf 60–70 °C erhitzt. Beim Aufbewahren im Kühlschrank kristallisiert 1,52 g aus und aus der Mutterlauge weitere 0,27 g (78 %); aus Eisessig orangegelbe verfilzte Nadeln; $\text{Fp} = 209$ °C (Zers.).

14. Thiophanon-(3)

Ausgehend von der Jod-propionsäure synthetisierten P. Karrer und H. Schmidt das Thiophanon-(3)¹⁷¹.



Auf die Isolierung des Diazoketones wurde verzichtet, die Ausbeuten beim Ringschluß betragen 22 %.

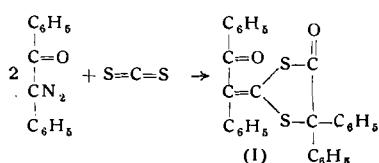
¹⁶⁹⁾ F. Weygand, H. J. Bestmann, H. Leube u. G. Apel, unveröffentl.

¹⁷⁰⁾ F. Weygand u. G. Apel, unveröffentl.

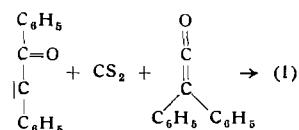
¹⁷¹⁾ P. Karrer u. H. Schmidt, Helv. chim. Acta 27, 116 [1944].

15. 1,3-Dithia-cyclopentan und -penten-Derivate

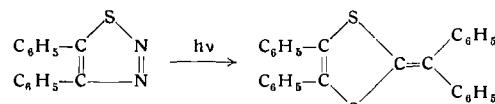
Azibenzil bildet mit siedendem Schwefelkohlenstoff in sehr guter Ausbeute eine Verbindung der Summenformel $C_{29}H_{20}O_2S_2$ ¹⁷²⁾, deren Struktur von *P. Yates* und *B. Christensen* als Derivat des 1,3-Dithia-cyclopentans aufgeklärt wurde¹⁷³⁾.



Es ist wahrscheinlich, daß die Verbindung I durch Anlagerung von 1 Mol CS_2 an je ein Mol nicht umgelagertes α -Ketocarben und ein Mol des durch *Wolffsche* Umlagerung entstandenen Diphenylketens zustande kommt.



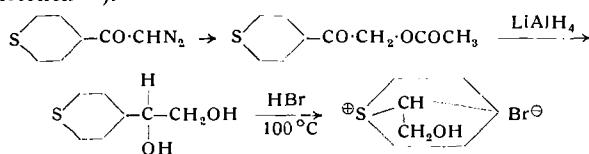
Bei der Photolyse von Thia-diazolen, die man, wie erwähnt, durch H_2S -Einwirkung auf Diazoketone mit zwei benachbarten Carbonyl-Gruppen erhält, entstehen Derivate des 1,3-Dithia-cyclopentens (1,4-Dithiafulvene)¹⁵⁵⁾.



Die neuen Verbindungen bilden mit starken Säuren farblose Salze, die ein tropylion-analoges Kation besitzen.

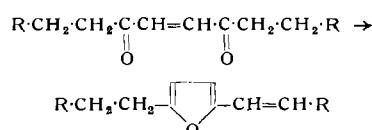
16. Derivate des Bicyclo[2.2.1]hepta-1-thionium-bromids

Zu Derivaten des in der Überschrift genannten bicyclischen Systems kommt man unter Zuhilfenahme von Diazoketonen¹⁷⁴⁾.



17. Furan-Derivate

Bei Untersuchungen über die Zersetzung von Diazoketonen zu Diacyl-äthylenen fanden *J. Ernest* und Mitarbeiter eine neue Reaktion dieser Verbindungsklasse. α,β -Unge- sättigte-1,4-Diketone gehen durch Einwirkung von Mineralsäure unter Wasserabspaltung und Isomerisierung in ungesättigte 2,5-disubstituierte Furan-Derivate über¹⁷⁵⁾.



Die katalytische Wirkung von HCl ist größer als die anderer Mineralsäuren.

Darstellungsweise

5-Phenäthyl-2-styryl-furan¹⁷⁶⁾

1 g des aus 1-Diazo-4-butanon-(2) (Diazoketon aus der Hydrozimtsäure) durch Zersetzung mit CuO in Benzol gewonnenen 1,3-

¹⁷²⁾ *J. Meyer*, ebenda 8, 38 [1925]; vgl. auch *H. Staudinger* u. *J. Siegwart*, ebenda 3, 833 [1920].

¹⁷³⁾ *P. Yates* u. *B. G. Christensen*, Chem. and Ind. 1958, 1441.

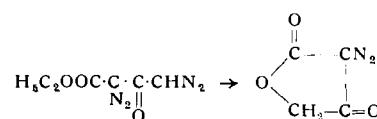
¹⁷⁴⁾ *W. E. Cockburn* u. *A. F. McKuy*, J. Amer. chem. Soc. 76, 5703 [1954].

¹⁷⁵⁾ *J. Ernest* u. *J. Stanek*, Coll. Czechosl. chem. Commun. 24, 530 [1959].

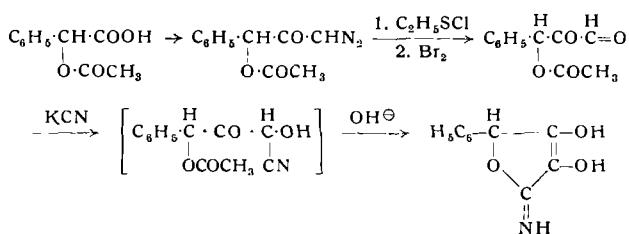
Diphenyloct-4-en-3,6-dions wird in 75 cm^3 99,8-proz. Essigsäure gelöst, die 0,178 g Chlorwasserstoff enthält. Man läßt 90 min bei 20°C stehen und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der hellgelbe, ölige Rückstand wird in Äther gelöst und mit Salzsäure ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand an Al_2O_3 der Aktivität III chromatographiert. Beim Eluieren mit Cyclohexan erhält man nach Vertreiben des Lösungsmittels ein farbloses Öl, das schnell erstarrt. $F_p = 50-51^\circ\text{C}$; Ausbeute 715 mg (70%).

18. Tetronsäure-Derivate

Behandelt man den bereits erwähnten 1,3-Bis-diazo-acetessigester mit verd. H_2SO_4 , so wird nur die endständige Diazo-Gruppe angegriffen. Es entsteht unter gleichzeitigem Ringschluß die Diazo-tetronsäure, die so leicht zugänglich ist⁵¹⁾.



Unter Anwendung der Synthese homologer α -Ketoaldehyde gelang die Darstellung des 4-Phenyl-2-hydroxy-tetronimids⁹²⁾, einer Verbindung, die von *Dahn* auf ganz anderem Wege gefunden wurde¹⁷⁶⁾.



Darstellungsweisen

1,3-Bis-diazo-acetessigsäure-äthylester⁵¹⁾

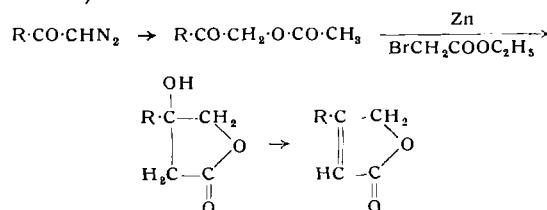
5 g Diazo-malonsäure-äthylesterchlorid in 10 cm^3 absol. Äther werden langsam in eine gut gekühlte Lösung von Diazomethan (aus 16 g Nitrosomethyl-harnstoff) eingetropft. Nach 2-stündigem Stehen wird der Äther im Vakuum verdampft. Es hinterbleibt ein Öl, das bald kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Äther bei -40°C feine gelbe Nadeln; $F_p = 53^\circ\text{C}$.

Diazotetronsäure⁵¹⁾

5 g 1,3-Bis-diazo-acetessigsäure-äthylester werden in 40 cm^3 2n H_2SO_4 eingetragen, worauf leicht erwärmt wird. Nach beendetem Stickstoff-Entwicklung wird einige Male mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchlorid-Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der kristalline Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert; Ausbeute 2,65 g (76,5%); $F_p = 93^\circ\text{C}$.

19. Butenolide

Die Synthese von Butenoliden, ausgehend von Diazoketonen, ist oft bearbeitet worden. Sie gelingt durch eine *Reformatski*-Reaktion des Bromessigesters mit Ketolacetaten^{177, 178)}.

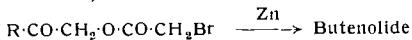


¹⁷⁶⁾ *H. Dahn*, *J. S. Lavendel*, *E. F. Hoegger*, *R. Fischer* u. *E. Schenker*, Experientia 10, 245 [1954]; *H. Dahn*, *J. S. Lavendel*, *E. F. Hoegger* u. *E. Schenker*, Helv. chim. Acta 37, 1309 [1954].

¹⁷⁷⁾ *P. A. Plattner*, *L. Ruzicka* u. *A. Furst*, Helv. chim. Acta 26, 2274 [1943]; *R. C. Linville* u. *C. Elderfield*, J. org. Chem. 6, 270 [1941]; *L. Ruzicka*, *P. A. Plattner* u. *A. Furst*, Helv. chim. Acta 24, 76 [1941].

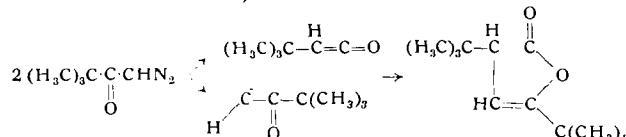
¹⁷⁸⁾ *E. R. Marshall*, *J. A. Kuck* u. *R. C. Elderfield*, J. org. Chemistry 7, 444 [1942].

Man kann auch die Diazoketone mit Bromessigsäure zu den Bromacetoxy-ketolen umsetzen, die dann mit Zink behandelt werden¹⁷⁹⁾.



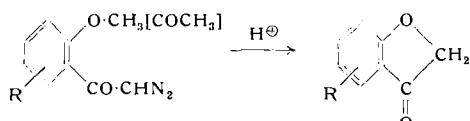
Die Umsetzung der Ketol-bromacetate mit Zn gelingt nur bei Zusatz von Bromessigester. Da die Ausbeuten sogar dann am besten sind, wenn man 0,75 Äquivalente des genannten Esters zugibt, erscheint es fraglich, ob bei der Reaktion tatsächlich ein intramolekularer Ringschluß eintritt.

Die Photolyse des Diazomethyl-tert.-butylketons (I) führt zur Bildung des α,γ -Di-tert.-butyl- Δ^3,γ -butenolids, dessen Entstehung man sich durch Anlagerung eines durch Umlagerung gebildeten Ketens an ein nicht umgelagertes α -Ketocarben denken kann²⁰⁾:

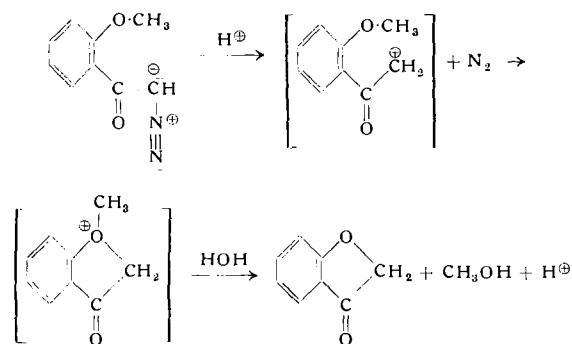


20. Cumaron-Derivate

o-Methoxy und o-Acetoxy-diazo-acetophenone gehen bei der Einwirkung von Protonen in Cumaron-Derivate über^{179,180)} (vgl. B. Eistert³⁾).



Der Mechanismus dieser Reaktion, die schon durch katalytische Mengen Salzsäure bewirkt wird, ist von A. K. Bose und P. Yates geklärt worden¹⁸¹⁾.



Ist die phenolische OH-Gruppe durch eine Acetyl-Gruppe geschützt, so entsteht an Stelle von Methanol Essigsäure.

Darstellungsweise

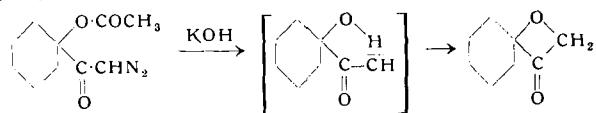
Cumaron¹⁸¹⁾

Zu einer Suspension von 1,0 g o-Methoxy- ω -diazo-acetophenon in 5 cm³ Wasser tropft man unter Rühren 0,1 cm³ einer 0,1 n Salzsäure ein. Nach einer Stunde gibt man nochmals 0,1 cm³ HCl zu und wartet 3 h, bis die stetige Gasentwicklung beendet ist. Dann wird der Niederschlag abgesaugt. Ausbeute 0,65 g (86,5 %); Fp = 97 °C, nach Sublimation 100–101,5 °C.

21. 1-Oxa-spiro[3.5]nonan-3-on

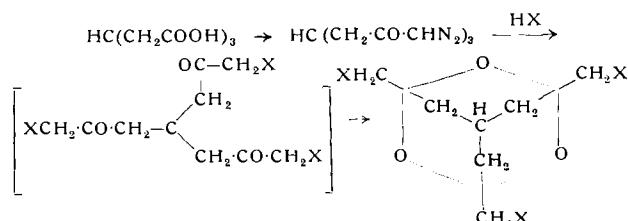
In gewisser Analogie zu der eben besprochenen Bildung von Cumaron-Derivaten steht die Cyclisierung bei der Behandlung des 1-Acetoxy-1-diazoacetyl-cyclohexans mit al-

koholischer KOH¹⁸²⁾. Man erhält dabei das 1-Oxa-spiro[3.5]nonan-3-on.



22. 2,4,9-Trioxa-adamantan-Derivate

H. Stetter und H. Stark gelangten in einer eleganten Synthese zum 2,4,9-Trioxa-adamantan-Ringsystem¹⁸³⁾.

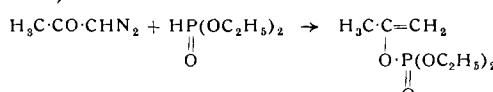


Die bei der Umsetzung des Tris-diazoacetons mit HBr entstehende Verbindung vom Fp = 128–129 °C ist leicht flüchtig, gibt keine Carbonyl-Reaktionen und zeigt im IR-Spektrum keine Carbonyl-Bande, so daß ihr die Trioxa-adamantan-Struktur zugeordnet werden muß.

h) Verschiedene Reaktionen

1. Umsetzung von Diazoketonen mit Diäthylphosphit

Bei der Einwirkung von Diäthylphosphit auf Diazoacetin in Gegenwart von Triäthylamin und anschließender Zersetzung der gebildeten Additionsverbindung mit Silberoxyd entsteht der Enol-phosphorsäure-diäthylester des Acetons¹⁸⁴⁾.



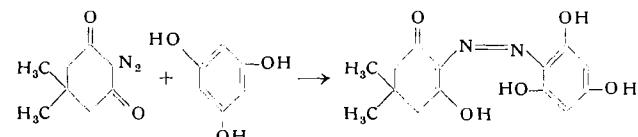
Darstellungsweise

Phosphorsäure-diäthylester-isopropenylester¹⁸⁴⁾

Zu dem Gemisch einer Lösung von 8,4 g Diazoaceton und 13,8 g Diäthylphosphit gibt man langsam unter Rühren 5 cm³ Triäthylamin. Nach 2-stündigem Erwärmen auf 70 °C wird eine Aufschämmung von frisch bereitetem Ag₂O in wenig Dioxan zugesetzt, wobei sofort Stickstoff-Entwicklung einsetzt. Sobald kein Gas mehr entweicht, wird nochmals Silberoxyd nachgegeben und das Reaktionsprodukt kurz zum Sieden erhitzt. Nach Schütteln mit Kohle filtriert man, destilliert das Lösungsmittel ab und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. K_{p11} = 94–95 °C; Ausbeute 8 g (41 %).

2. Kupplungsreaktionen von Diazoketonen

Kupplungsreaktionen, wie sie aromatische Diazo-Verbindungen ergeben, waren von Diazoketonen bislang nicht bekannt. Erst in jüngster Zeit gelang Th. Severin eine solche Reaktion^{19,185)}. Bei der Umsetzung von Diazodimedon mit Phloroglucin in alkalischer Lösung bildet sich rasch quantitativ eine Azoverbindung.



Gleiche Reaktionen ergeben Diazo-acetylacetin, Diazo-acetessigester und andere aliphatische Diazo-Verbindungen mit stark kupplungsfähigen Phenolen.

Eingegangen am 17. Februar 1960 [A 29]

¹⁷⁹⁾ P. A. Plattner u. H. Heussner, Helv. chim. Acta 28, 1044 [1945].
¹⁸⁰⁾ F. W. Bruchhausen u. H. Hoffmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1584 [1941]; A. Seetharamiah, J. chem. Soc. [London] 1948, 894; P. Pfeiffer u. E. Endres, Chem. Ber. 84, 247 [1951].

¹⁸¹⁾ A. K. Bose u. P. Yates, J. Amer. chem. Soc. 74, 4703 [1952].

¹⁸²⁾ J. R. Marshall u. J. Walker, J. chem. Soc. [London] 1952, 467.

¹⁸³⁾ H. Stetter u. H. Stark, Chem. Ber. 92, 732 [1959].

¹⁸⁴⁾ N. Kreutzkamp u. H. Kayser, Chem. Ber. 89, 1614 [1956].

¹⁸⁵⁾ Th. Severin, Chem. Ber. 92, 1517 [1959].