

Diazogruppen-Übertragung^[1]

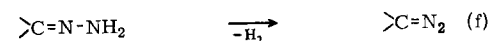
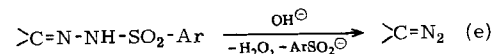
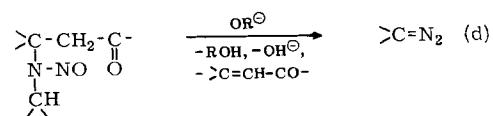
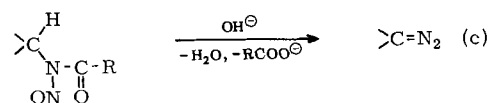
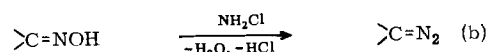
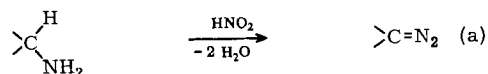
VON M. REGITZ [*]

NACH ARBEITEN MIT D. STADLER, H. SCHWALL, A. LIEDHEGENER, H. J. GEELHAAR, F. MENZ, J. HOCKER, J. RÜTER UND W. ANSCHÜTZ

Arensulfonylazide, und zwar vorzugsweise p-Tosylazid, reagieren mit Verbindungen, die aktive Methylengruppen aufweisen, in Gegenwart einer Base formal unter Austausch einer Diazogruppe gegen zwei Wasserstoffatome, wobei Diazoverbindungen neben Arensulfonylsäureamiden entstehen. Die Methode eignet sich zur Synthese der Diazoderivate von Cyclopentadienen, Cyclohexadienen, 1,3-Dicarbonyl-, 1,3-Disulfonyl- und 1,3-Ketosulfonyl-Verbindungen, von Ketonen, Carbonsäureestern und β -Iminoketonen. Folgereaktionen der Diazosynthese können zu Azoverbindungen und Heterocyclen wie 1,2,3-Triazolen, 1,2,3-Thiadiazolen und Pyrazolin-4-onen führen. Azidiniumsalze reagieren nach dem gleichen Schema, aber im sauren Bereich, was zuweilen Vorteile bringt.

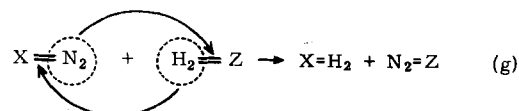
I. Einleitung

Zur Synthese aliphatischer Diazoverbindungen wurden bisher hauptsächlich zwei Wege beschritten: Einmal wandelt man, so bei der Amin-Diazotierung nach Gleichung (a) oder der Forster-Reaktion (b), Verbindungen, die am späteren Diazo-C-Atom bereits einen N-Substituenten besitzen, durch Kondensationen in Diazoverbindungen um. Ausgangsstoffe für den zweiten Weg sind Substanzen, die am



späteren Diazo-C-Atom eine funktionelle Gruppe mit zwei benachbarten N-Atomen tragen. So besitzen die Entacylierung (c) der N-Acyl-N-nitroso-alkylamine, die Alkali-Spaltungen (d) und (e) von β -(N-Alkyl-N-nitrosoamino)-ketonen bzw. Arensulfonylhydrazonen sowie die Dehydrierung (f) von Hydrazonen präparative Bedeutung^[2].

Im Gegensatz hierzu wird bei der Diazogruppen-Übertragung gemäß Reaktion (g) eine bereits vorhandene N_2 -Gruppe von einem Donator unter Austausch zweier H-Atome auf einen Acceptor abgegeben, wobei eine neue Diazoverbindung entsteht.



Aliphatische Diazoverbindungen, an die als Überträger man vielleicht zunächst denkt, scheiden aus zwei Gründen aus: Einmal reagieren sie nur in Sonderfällen gemäß Gleichung (g)^[1,3], zum anderen müssten sie nach einer konventionellen Methode (Reaktion (a) bis (f)) zunächst synthetisiert werden, womit der präparative Vorteil verlorengehe.

II. Diazogruppen-Übertragung mit Sulfonsäureaziden

Sulfonsäureazide – durch Halogen-Azid-Austausch leicht aus Sulfonsäurechloriden zugänglich – besitzen diese soeben erwähnten Nachteile nicht. Der über-

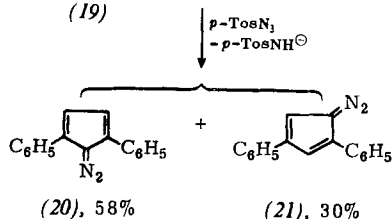
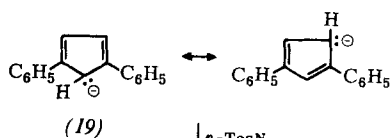
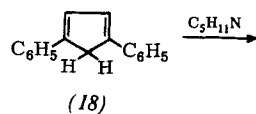
[*] Doz. Dr. M. Regitz
Institut für Organische Chemie der Universität
des Saarlandes
66 Saarbrücken 15

[**] Die Beiträge dieser Reihe sind gesammelt in fünf Bänden im Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., erschienen. Sie liegen auch in englischer Ausgabe vor. – Dieser Beitrag wird – erweitert um präparative Vorschriften – in Band VI der Reihe erscheinen.

[1] XIII. Mitteilung über Reaktionen CH-aktiver Verbindungen mit Aziden. – Aus der Habilitationsschrift von M. Regitz, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, 1965; ergänzt durch neuere Arbeiten.

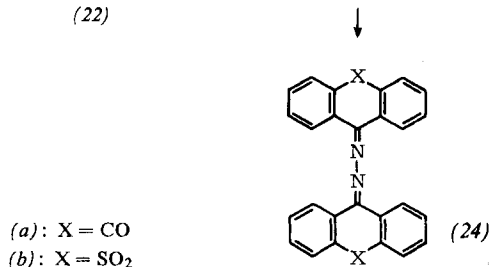
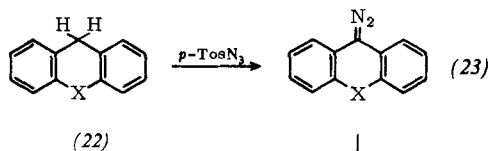
[2] Über einzelne Methoden siehe B. Eistert in: Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie. 3. Aufl., Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1949, Bd. I, S. 359; R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 (1955); F. Weygand u. H. J. Bestmann, Angew. Chem. 72, 535 (1960).

[3] D. G. Farnum u. P. Yates, Proc. chem. Soc. (London) 1960, 224.



2. Diazocyclohexadiene

Bisher wurden nur Dibenzocyclohexa-1,4-dien-Derivate (22) der Diazogruppen-Übertragung unterworfen, deren CH₂-Gruppe zusätzlich durch eine mesoständige Gruppe wie CO oder SO₂ aktiviert war (Vinylogieprinzip!).



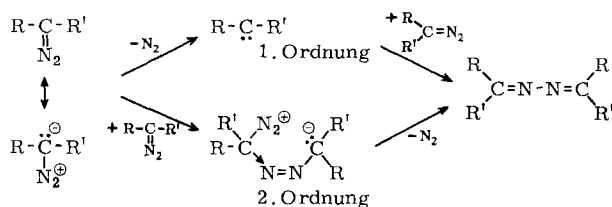
(a): X = CO
(b): X = SO₂

So entsteht 9-Diazoanthron (23a) aus Anthron (22a) und *p*-Tosylazid in Äthanol/Piperidin in 94-proz. Ausbeute [12]. Eine Verbindung, der die gleiche Struktur zugeschrieben wurde und die aus (22a) und Methansulfonsäure-azid in Pyridin/Piperidin entstand [13], erwies sich als Gemisch aus 66% Anthrachinon-azin (24a) und 27% 9-Diazoanthron (23a) [12]. Eine derartige Umwandlung einer Methylenkomponente in ein Azin ist generell nur möglich, wenn die zunächst gebildete Diazoverbindung baseninstabil ist und sich die Reaktionsbedingungen der Diazogruppen-Übertragung und des Diazozerfalls decken.

Basenkatalysierte Zerfallsreaktionen von Diazoverbindungen in Azine und Stickstoff sind bekannt. Auch (23) zerfällt in (24) wenn man es mit Pyridin/Piperidin behandelt. Pelz [13] konnte also keine Verbindung (23) isoliert haben, da diese unter den angewendeten Reaktionsbedingungen nicht stabil ist. Zwischen den beiden mechanistisch möglichen Wegen A (1. Ordnung) und B (2. Ordnung) wurde kinetisch nicht unterschieden.

[12] M. Regitz, Chem. Ber. 97, 2742 (1964).

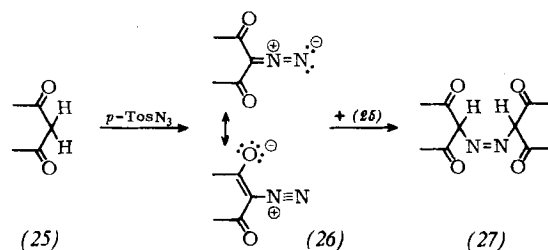
[13] W. Pelz, US-Pat. 2950273 (23. August 1960), Agfa AG.



Da die protonenaktivierende Wirkung der Arensulfonylgruppe geringer ist als die der Carbonylgruppe [14], gelingt die Diazogruppen-Übertragung auf Thioxanthen-*S*-dioxid (22b) erst mit Kaliumäthylat als Base, liefert dann aber (23b) zu 98% [12]. Erstreckt sich aber die Azidzugabe über längere Zeit (> ca. 30 min), so unterliegt bereits gebildetes 9-Diazo-thioxanthen-*S*,*S*-dioxid (23b) dem C₂H₅O[−]-katalysierten Zerfall in Stickstoff und 10,10'-Azino-bis(thioxanthen-*S*,*S*-dioxid) (24b). Weniger ergiebig ist die Umsetzung von (22b) mit *p*-Tosylazid in Äther/Tetrahydrofuran, die nur 45% (23b) liefert [10].

3. 2-Diazo-1,3-dioxo-Verbindungen

Die übliche Synthese von 2-Diazo-1,3-dioxo-Verbindungen (26) erfolgt durch Diazotieren entsprechender Amine. Da diese Amine im allgemeinen aus den β-Dicarbonylverbindungen (25) hergestellt werden, bedeutet die Diazogruppen-Übertragung auf (25) eine wesentliche Verkürzung des Synthesewegs.



Die Möglichkeit einer Keto-Enol-Tautomerie der β-Diketone ist für die Übertragungsreaktion ohne Bedeutung, da sich sowohl aus der Keto- als auch der Enolform auf Basenzusatz das gleiche mesomere Anion bildet, das mit dem Sulfonylazid reagiert. Wegen der hohen CH- bzw. OH-Acidität (Enol) von (25) genügen bereits schwache Basen wie Piperidin oder Triäthylamin zur Anionenbildung. Man zieht sie wenn möglich Alkalimetallhydroxiden oder -alkoholaten vor, da sich damit oft Nebenreaktionen vermeiden und höhere Ausbeuten erzielen lassen. Aus cyclischen trans-fixierten β-Dicarbonylverbindungen entstehen zuweilen noch Azoverbindungen (27) oder Tautomere als Folgeprodukte der Diazosynthese, auf die im Abschnitt II.B näher eingegangen wird.

a) 2-Diazo-1,3-diketone

Untersuchungen über die Struktur des Hydrindantins [15] regten die Synthese des 2-Diazo-indan-1,3-dions (30) durch Diazogruppen-Übertragung an. Als Reaktionsmedium hat sich neben Äthanol/Kaliumäthylat [16, 17] vor allem Äthanol/Triäthylamin [15] be-

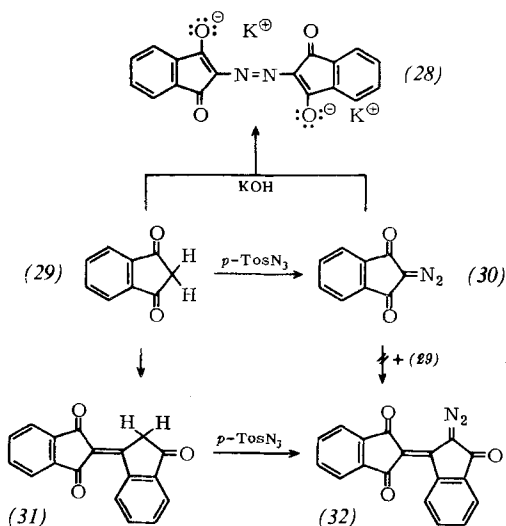
[14] S. Hünig u. O. Boes, Liebigs Ann. Chem. 579, 28 (1953).

[15] M. Regitz, H. Schwall, G. Heck, B. Eistert u. G. Bock, Liebigs Ann. Chem. 690, 125 (1965).

[16] M. Regitz u. G. Heck, Chem. Ber. 97, 1482 (1964).

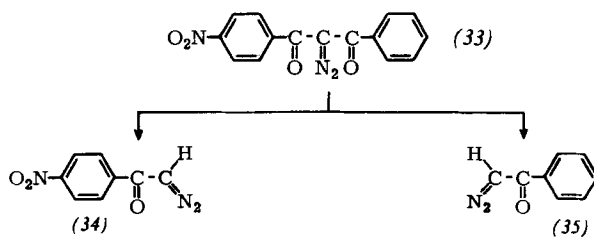
[17] A. Schönberg u. K. Junghans, Chem. Ber. 98, 820 (1965), verwenden Methanol/Natriummethylat.

währt, das (30) in 85-proz. Ausbeute liefert; in wäßrig-äthanolischer Kalilauge dagegen entsteht 2-Diazo-1',3,3'-trioxo-1,2'-bis-indanylidene (32) [16].



Der Diazogruppen-Übertragung auf 1',3,3'-Trioxo-1,2'-bis-indanylidene (31) geht unter dem Einfluß der Base zunächst die Selbstkondensation des Indan-1,3-dions voraus ((29) → (31)). Da (29) mit (30) zum Dikaliumsalz (28) kuppelt, ist die Bildung von 2-Diazo-1',3,3'-trioxo-1,2'-bis-indanylidene (32) über 2-Diazoindan-1,3-dion (30) ausgeschlossen.

Diazogruppen-Übertragungen auf β -Diketone vom Typ des Benzoylacetons oder Dibenzoylmethans werden zweckmäßig in Methylenchlorid/Piperidin ausgeführt. Im Gegensatz zu den im allgemeinen recht hohen Ausbeuten (siehe Tab. 1) fällt p -Nitro-dibenzoyl-



einen Eindruck von der Variationsbreite der 2-Diazo-1,3-diketon-Synthesereaktion.

b) Diazomalonester und α -Diazo- β -oxocarbonsäureester

Zur Herstellung von Diazomalonsäure-diäthylester (39) eignet sich die Diazogruppen-Übertragung in Äther/Diäthylamin (Ausb. 75%) [20] oder Acetonitril/Triäthylamin (Ausb. 95%) [18], wobei ein fast reines Rohprodukt anfällt. Es kann – unter Umgehung einer zuweilen gefahrvollen Destillation – durch Tieftemperaturkristallisation aus Äther gereinigt werden, ein Verfahren, das sich vorzüglich zur Reinigung flüssiger Diazoverbindungen eignet [18,42]. Die Geschwindigkeit der triäthylamin-katalysierten Übertragungsreaktion nimmt mit der Polarität der Lösungsmittel, also in der Reihenfolge Acetonitril > Methylenchlorid > Äther ab. Nur Spuren Diazomalonsäure-diäthylester (39) (3%) entstehen aus Natrium-malonester (36) und p -Tosylazid; vielmehr bildet sich unter Verdrängung einer Äthoxygruppe das Natriumsalz (40) (97%), das beim Ansäuern N -(p -Tosyl)-diazomalonsäureäthylester-amid (41) liefert [18,21].

Tabelle 1. Synthetisierte 2-Diazo-1,3-diketone.

	Lösungsmittel, Base	Ausb. (%)	Fp (°C)	IR-Diazobande (KBr) (cm ⁻¹)	Lit.
2-Diazo-5,5-dimethylcyclo-hexan-1,3-dion	Äthanol/Triäthylamin Äther/Triäthylamin	73 bzw. 78	108	2257 2193 2146	[19] [20]
2-Diazo-4,5-benzo-indan-1,3-dion	Äthanol/Triäthylamin	91	149–150	2141	[15]
5-Diazobarbitursäure	Äthanol-Wasser/Kaliumhydroxid	67	276–279	2193	[21]
3-Diazo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-2,4-dion	Dimethylformamid/Triäthylamin	86	226	2155	[19]
Dibenzoyl-diazomethan	Äthanol/Piperidin Äther Triäthylamin Methylenchlorid/Piperidin	81 82 70	107	2119 2137	[18]
Benzoyl-2-pyridylcarbonyl-diazomethan	Methylenchlorid/Piperidin	76	87	2174 2137 2119	[18]
Acetyl-benzoyl-diazomethan	Äthanol/Triäthylamin	71	63–64	2273 2212 2114	[18]

diazomethan (33) nur in 29-proz. Ausbeute an. Dies beruht vorzugsweise auf der Acylspaltung von (33) durch Piperidin oder Kaliumhydroxid in beiden möglichen Richtungen, also unter Bildung von p -Nitrobenzoyl-diazomethan (34) und Benzoyl-diazomethan (35) [18]. Man verhindert diese Spaltung, indem man p -Nitro-dibenzoylmethan mit p -Tosylazid in Äthanol unter Zusatz katalytischer Mengen Triäthylamin umsetzt (Ausb. an (33): 80%) [18]. Tabelle 1 vermittelt

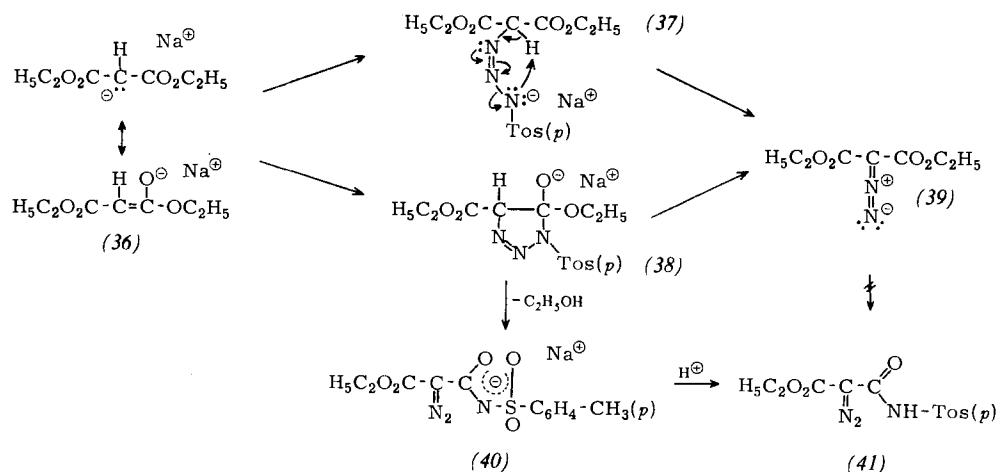
Diazomalonsäure-diäthylester (39) kann nicht Zwischenstufe der Reaktion sein, da er unter gleichen Bedingungen nicht mit Natrium- p -tosylamid zu (41) reagiert. Es muß vielmehr eine cyclische Stufe, nämlich das Triazolin (38), durchlaufen werden, aus dem sich durch Ringöffnung zwischen Azo- und Sulfonamid-Stickstoff unter Abspaltung von Äthanol (40) bildet [22]. Das Auftreten von Spuren Diazomalon-

[18] M. Regitz u. A. Liedhegener, Chem. Ber. 99, 3128 (1966).

[19] M. Regitz u. D. Stadler, Liebigs Ann. Chem. 687, 214 (1965).

[20] M. Rosenberger, P. Yates, J. B. Hendrickson u. W. Wolf, Tetrahedron Letters 1964, 2285.

[21] M. Regitz, Liebigs Ann. Chem. 676, 101 (1964).



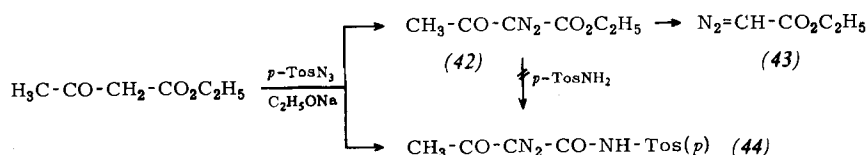
ester (39) wäre analog zu deuten, jedoch unter Eliminierung von Natrium-*p*-tosylamid; sie können aber auch nach einem über das Triazen (37) ablaufenden Mechanismus entstanden sein [18, 23].

Acetessigsäure-äthylester reagiert mit *p*-Tosylazid in Äthanol/Natriumäthylat nur in 31-proz. Ausbeute zu α -Diazo-*N*-(*p*-tosyl)-acetessigsäure-amid (44) neben einer beträchtlichen Menge α -Diazo-acetessigsäure-äthylester (42), der noch mit Diazoessigsäure-äthylester (43) verunreinigt ist [18, 21]. (43) entsteht offensichtlich durch Acylspaltung von (42).

Für die Bildung von (42) und (44) gilt eine analoge mechanistische Betrachtung wie beim Malonsäure-

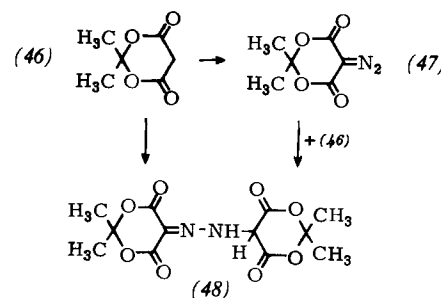
auch beim Malonester bewährten Bedingungen, d. h. mit Acetonitril/Triäthylamin. Einige Beispiele findet man in Tabelle 2 [18, 24].

Bei der Diazogruppen-Übertragung auf einen cyclischen Malonester, und zwar 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion („Meldrumsäure“) (46) in Äthanol/Triäthylamin, entsteht neben dem erwarteten Diazoderivat (47) (53 %) noch dessen Azokupplungsprodukt mit (46), und zwar in der tautomeren Hydrazoneform (48) (20 %) [19]. Für diese Folgereaktion, die die Ausbeute an (47) stark reduziert, ist in erster Linie die Nucleophilie des Carbanions von (46) verantwortlich.



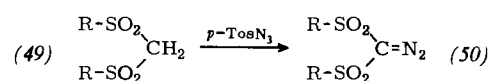
diäthylester, zumal auch (42) mit Natrium-*p*-tosylamid nicht zum Diazoderivat (44) reagiert. Für eine cyclische Zwischenstufe der Verdrängungsreaktion (Triazolinbildung gemäß (36) \rightarrow (38); CO-CH₃ statt CO₂C₂H₅) spricht ferner, daß bei der Umsetzung des Acetessigsäure-tert.butylesters neben dessen Diazoderivat nur Spuren (44) entstehen, offensichtlich infolge der sterischen Behinderung der Triazolinbildung.

Ohne Nebenreaktionen verläuft dagegen die Synthese von α -Diazo- β -oxocarbonsäureestern (45) unter den



4. Diazomethylen-disulfone

Die Acidität der Methylene-disulfone (49) gestattet ihre Umwandlung in Diazoderivate (50) mit *p*-Tosylazid bereits in wäßriger äthanolischer Kalilauge; das weniger saure Diamid (49f) muß allerdings zuvor mit Methylolithium in Äther in seine Lithiumverbindung übergeführt werden, ehe es in der üblichen Weise zu Diazomethionsäure-bis(äthylanilid) (50f) reagiert [10]. Einige Daten findet man in Tabelle 3.



- (a): R = C₆H₅ (d): R = C₆H₃F₂- (2,4)
 (b): R = C₆H₄-CH₃(p) (e): R = C₂H₅
 (c): R = C₆H₃(CH₃)₂- (2,4) (f): R = N(C₂H₅)C₆H₅

Tabelle 2. α -Diazo- β -oxocarbonsäureester (45)
CH₃-CO-CN₂-CO₂R.

R	Ausb. (%)	IR-Diazobande (Film) (cm ⁻¹)
Äthyl	84	2217, 2141
i-Propyl	90	2222, 2137
n-Butyl	92	2212, 2132
tert. Butyl	92	2212, 2132
Phenyl	92	2132

[22] Zur basenkatalysierten Ringöffnung von Triazolinien siehe R. Huisgen, G. Szeimies u. L. Möbius, Chem. Ber. 99, 475 (1966).

[23] M. Regitz, Angew. Chem. 78, 684 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 681 (1966).

[24] J. Hocker, Diplomarbeit, Universität Saarbrücken, 1966.

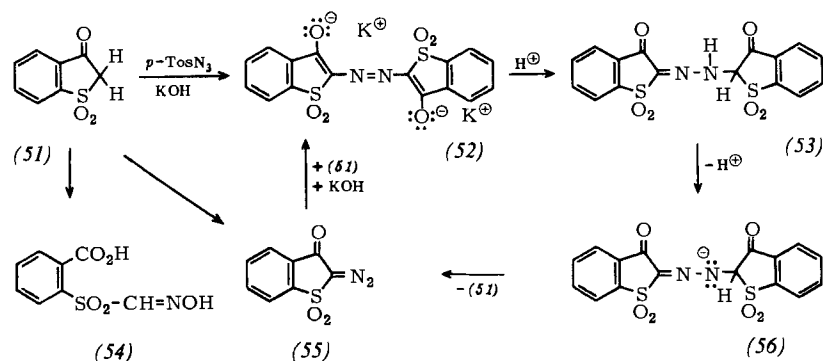
Tabelle 3. Synthetisierte Diazomethylen-disulfone.

	Fp (°C)	Farbe	Ausb. (%)	IR-Diazobande (KBr) (cm ⁻¹)
(50a)	99	hellgelb	70	2130
(50b)	121–122	gelbgrün	75	2117
(50c)	135–136	gelbgrün	85	2109
(50d)	164	fast farblos	84	2145
(50e)	88–90	fast farblos	46	2135
(50f)	97	gelbgrün	50	2118

Eine Synthese der erst neuerdings auf andere Weise zugänglich gewordenen α -Diazo-sulfone $R-SO_2-CN_2-R'$ [25] gelang am (2,4-Dinitrobenzyl)-*p*-tolylsulfon nicht [26, 27].

5. α -Diazo- β -oxo-sulfonyl-Verbindungen

α -Diazo- β -oxosulfone waren eine bis vor kurzem unbekannte Substanzklasse, die erst durch die Diazo-gruppen-Übertragung erschlossen wurde. Nachdem Versuche, das Sulfonyl-Analoge (55) des 2-Diazo-indan-1,3-dions (30) durch die Forster-Reaktion (Gl. b) zu synthetisieren, bereits bei der Oximierung des β -Oxosulfons scheiterten ((51) \rightarrow (54)), wurde (51) mit *p*-Tosylazid in äthanolischer Kalilauge umgesetzt. Wie bei „Meldrumsäure“ (s. Abschn. II.A.



3.b) kuppelt auch hier die zunächst entstandene Diazoverbindung (55) sofort mit der Ausgangssubstanz (51) zum Dikaliumsalz des 3,3'-Dihydroxy-2,2'-azothionaphten-1,1',1'-tetroxids (52) [28], das beim Ansäuern in das Hydrazon (53) übergeht.

Die Versuche wären wohl an dieser Stelle abgebrochen worden, hätte nicht eine völlig unerwartete Reaktion ihren Fortgang ermöglicht. Beim Versuch, das in den üblichen Lösungsmitteln schwer lösliche Hydrazon (53) aus Äthylenglykol oder Dimethylformamid umzukristallisieren, trat „Entkupplung“ [29] zum β -Oxosulfon (51) und dem gesuchten α -Diazo-Derivat (55) ein. Wahrscheinlich wird bei der Reaktion eine anionische Zwischenstufe (56) durchlaufen, wobei das polare Lösungsmittel als Protonen-Überträger fungiert. In Übereinstimmung mit dieser Annahme unterbleibt die Reaktion in Tetralin, auch beim Erwärmen auf 200 °C [28].

[25] J. Strating u. A. M. van Leusen, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 81, 966 (1962).

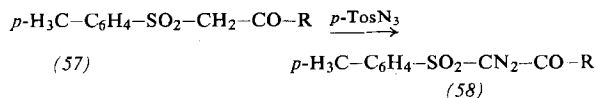
[26] M. Regitz, unveröffentlichte Versuche, Saarbrücken 1964.

[27] A. M. van Leusen, P. M. Smid u. J. Strating, Tetrahedron Letters 1965, 337.

[28] M. Regitz, Chem. Ber. 98, 36 (1965).

[29] B. Eistert u. K. Schank, Chem. Ber. 96, 2304 (1963).

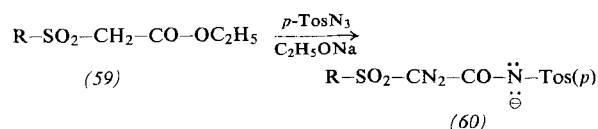
Offenkettige β -Oxosulfone wie *p*-Tosylacetone (57a) oder *p*-Tosylacetophenon (57b) reagieren dagegen glatt mit *p*-Tosylazid in Äthanol/Wasser/Triäthylamin zu den Diazoderivaten (58a) und (58b) [27]. *p*-Tosyl-(59a) und (1,1-Dimethyläthansulfonyl)-essigsäure-



(a): R = CH₃ (70%)

(b): R = C₆H₅ (60%)

äthylester (59b) dagegen sind der Diazo-gruppen-Übertragung nur in Gegenwart von Natriumäthylat in Äthanol/Äther zugänglich, reagieren dann aber unter Verdrängung der Alkoxygruppe zu den Natrium-



(a): R = C₆H₄-CH₃(*p*) (70%)

(b): R = C(CH₃)₃ (60%)

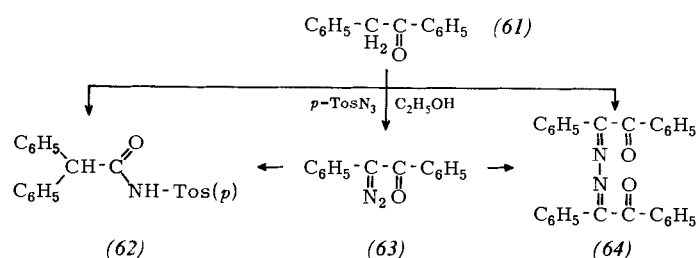
Na⁺

salzen (60a) und (60b) von *N*-(*p*-Tosyl)- α -diazo- α -sulfonyl-carbonsäureamiden [27] (zur analogen Reaktion der β -Oxo-carbonsäureester siehe Abschn. II.A. 3.b).

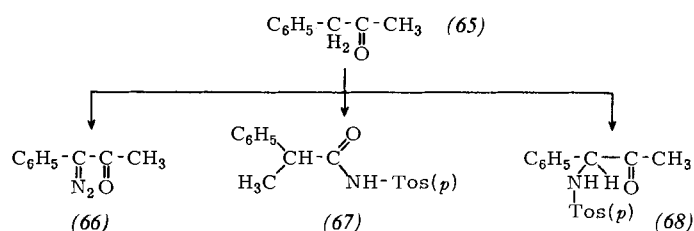
6. α -Diazo-carbonyl-Verbindungen

a) aus (Arylmethyl)-ketonen

Carbonylverbindungen des Typs $R-CH_2-CO-R'$ reagieren nur dann mit Sulfonsäure-aziden im gewünschten Sinne, wenn ihre CH₂-Gruppe zusätzlich durch einen aromatischen Rest aktiviert wird [14]. Desoxybenzoin (61) liefert bei der Umsetzung mit *p*-Tosylazid in Äthanol/Kaliumäthylat bei 5 bis 10 °C neben 23 % Benzoyl-phenyl-diazomethan („Azibenzil“) (63) noch dessen Zerfallsprodukt, das Benzil-mono-amin (64) (24%) und *N*-(*p*-Tosyl)-diphenyllessigsäureamid (62) (25%). Verbindung (62) ist formal ein Wolff-Umlagerungsprodukt von (63) mit *p*-Tosylamid, wurde aber nur zum Teil aus (63) gebildet [30, 31]. Beide unerwünschten Nebenreaktionen können – bei 0 bis 5 °C und kurzer Reaktionszeit – vermieden werden. Das zunächst ausfallende instabile Additionsprodukt des *p*-Tosylazids an das Anion von (61), dem

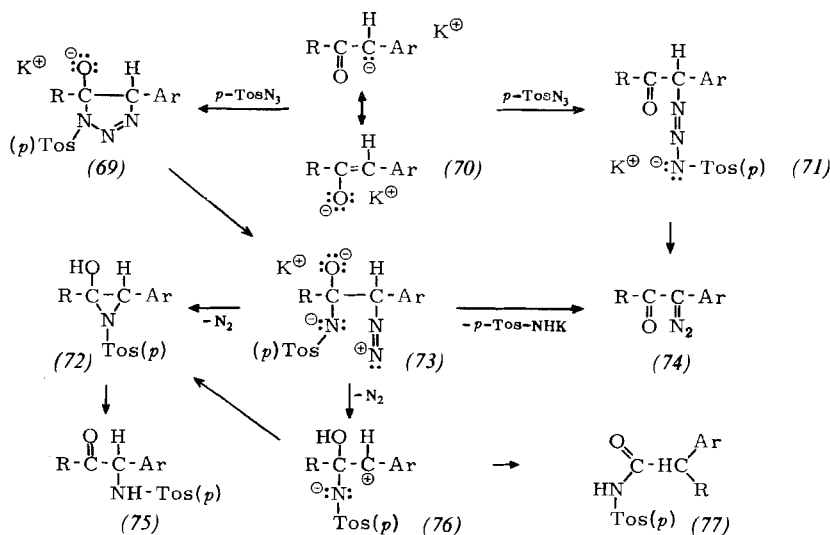


wahrscheinlich Struktur (69) (R = Ar = Phenyl) zukommt, zerfällt bei Zugabe eines zweiten Äquivalents Base im gewünschten Sinne in „Azibenzil“ (63) (70 %) und Kalium-*p*-tosylamid [22]. Die saure Zersetzung dagegen führt unter N₂-Abspaltung zu 80 % *N*-(*p*-Tosyl)-diphenylessigsäure-amid (62). Gleiches Verhalten zeigen Benzyl- α - und Benzyl- β -naphthylketon, die Phenyl- α - (bzw. - β -)naphthoyl-diazomethan, und *N*-(*p*-Tosyl)-phenyl- α - (bzw. - β -)naphthyl-essigsäure-amid liefern [30, 31]. Die „Diazosynthese“ beim Phenylacetone (65) verläuft normal zu (66), bei der sauren Hydrolyse des Reaktionsgemisches dagegen



entstehen *N*-(*p*-Tosyl)- α -phenylpropionsäure-amid (67) und α -(*p*-Tosyl)amino- α -phenylacetone (68) nebeneinander.

Eine mechanistische Deutung dieser Ergebnisse ist folgende: Für die Struktur der TosN₃-Addukte, ausgehend vom mesomeren Anion (70), sind zwei Möglichkeiten, (69) und (71), denkbar. Struktur (71) scheidet aber schon deshalb aus, weil sie die Bildung der Umlagerungsprodukte nicht erklärt. Die 1,2,3-Triazolin-



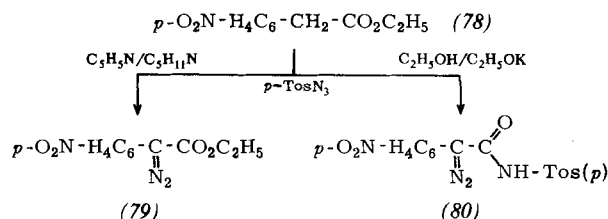
[30] M. Regitz, Tetrahedron Letters 1964, 1403.
[31] M. Regitz, Chem. Ber. 98, 1210 (1965).

salze (69) dagegen können unter Ringöffnung über das hypothetische Diazonium-Betain (73) einerseits α -Diazo-ketone (74) bilden (unter Eliminierung von Kalium-*p*-tosylamid), andererseits ist nach N₂-Abspaltung zum Carbonium-Ion (76) eine anionotrope Umlagerung zu den *N*-(*p*-Tosyl)-carbonsäure-amiden (77) möglich. Die Bildung des Aminoketons (68) könnte man sich nach einem „Kurzschluß-Mechanismus“ denken, der über (72) zum Isomeren (75), R = CH₃, Ar = C₆H₅, führt [31].

Einige substituierte „Azibenzile“ wurden unter den zuvor dargelegten Bedingungen synthetisiert, nur im Fall des 4-Nitrophenyl-benzoyldiazomethans (Ausb. 80 %) wurde Triäthylamin statt Kaliumäthylat verwendet [32].

b) aus Arylessigsäureestern

Die Diazogruppen-Übertragung auf *p*-Nitrophenyl-essigsäure-äthylester (78) bestätigt die bei β -Oxocarbonsäureestern und Malonestern gemachten Erfahrungen (siehe Abschn. II.A. 3.b): In Äthanol/Kaliumäthylat entsteht unter Verdrängung des Äthoxyrestes *N*-(*p*-Tosyl)-diazo-(*p*-nitrophenyl)essigsäure-amid (80) (Ausb. 61 %), in Pyridin/Piperidin dagegen der Diazoester (79) (Ausb. 72 %); Diazo-(2,4-dinitrophenyl)essigsäure-methylester wird analog synthetisiert (Ausb. 88 %) [31].

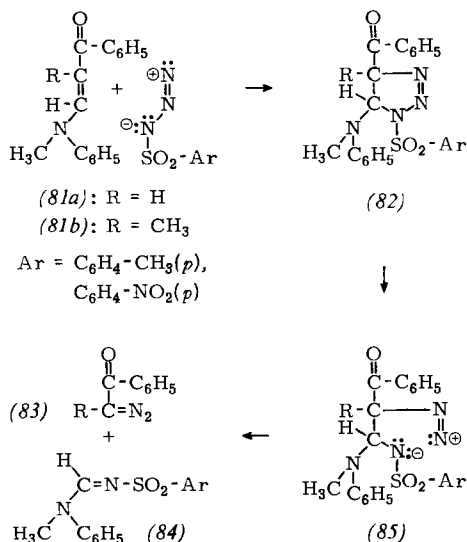


Das aus (78) und Methansulfonsäureazid in Methanol/Kaliumhydroxid erhaltene Produkt, das als (79) angesehen wurde [13], stellt in Wirklichkeit *N*-(Methansulfonyl)-diazo-(*p*-nitrophenyl)essigsäure-amid ((80) mit CH₃SO₂ statt *p*-Tos) dar [31].

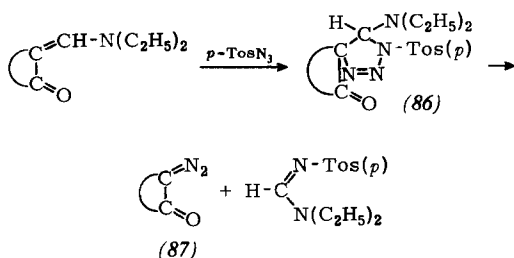
[32] W. Jugelt, Z. Chem. 5, 455 (1965).

c) aus α -En- β -amino-ketonen

α -En- β -amino-ketone vom Typ (81) – aus Benzoyl-acetaldehyden und *N*-Methylanilin zugänglich – bilden beim Erwärmen mit Sulfonsäure-aziden in Chloroform α -Diazoketone (83) und Formamidine (84) [33]. Ihr Entstehen legt ein 1,2,3-Triazolin (82) [34], das sich unter Ringöffnung zum Diazonium-Betain (85) isomerisiert, als Zwischenstufe nahe.



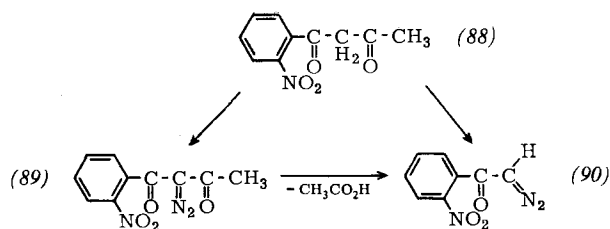
Dieses Prinzip läßt sich zur Synthese von α -Diazocycloalkanonen (87) (Diazocyclohexanon und Diazocampher) verwenden (der Zerfall des Triazolin-Adduktes (86) wurde allerdings etwas anders formu-



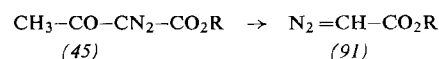
liert [20]. Das gleiche Verfahren wurde auch zur Synthese des α -Diazobutyaldehyds aus α -Äthyl- β -dimethylamino-acrylaldehyd verwendet [35].

d) aus 1,3-Diketonen oder β -Oxo-aldehyden

Die Diazogruppen-Übertragung auf *o*-Nitrobenzoyl-aceton (88) kann wahlweise zu Acetyl-*o*-nitrobenzoyl-diazomethan (89) (Methylenchlorid/Piperidin) oder unter zusätzlicher Acetylsplattung zu *o*-Nitrobenzoyl-diazomethan (90) (Äthanol/Wasser/Piperidin) gelenkt werden [18].



Dieses Prinzip gestattet die Synthese solcher α -Diazocarbonyl-Verbindungen, deren zugrundeliegende Methylenkomponenten die zur N₂-Übertragung mit Sulfonsäure-aziden notwendige Protonenaktivität nicht besitzen. Die Reaktion verläuft aber nur dann zufriedenstellend und einheitlich, wenn beide für die Acetylsplattung in Frage kommenden Acylreste sehr verschiedene Reaktivität besitzen (eine unspezifische Splattung siehe Abschn. II.A. 3.a). Arylcarbonyl-acetyl-diazomethane (vgl. Abschn. II.A. 3.a) reagieren so bei der Splattung mit wäßriger Kalilauge überwiegend zu Arylcarbonyl-diazomethanen [23, 36], aber nicht ausschließlich. Die Acetylsplattung von α -Diazo-acetessigestern (45) (zur Synthese siehe Abschn. II.A. 3.b) unter solvolytischen Bedingungen, die die Estergruppe

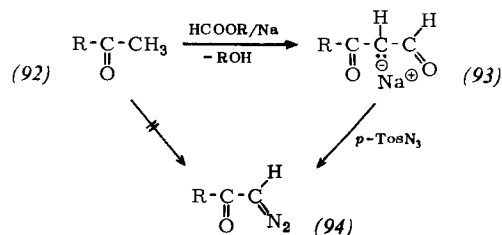


intakt lassen (siehe Tab. 4) führt zu recht hohen Ausbeuten an Diazoessigestern (91) und kann mit der üblichen Amin-Diazotierung konkurrieren [24]. Im Fall des Diazoessigsäure-tert.butylesters [37] ist sie den konventionellen Synthesen [38, 39] überlegen.

Tabelle 4. Durch Acetylsplattung von α -Diazo-acetessigestern hergestellte Diazoessigester (91) N₂CH-CO₂R.

R	Reaktionsbedingungen	Ausb. (%)
Äthyl	Acetonitril/Wasser/Kaliumhydroxid; 2 Std.	61
Propyl	Methanol/Natriummethylat; 1 min	55
i-Propyl	Methanol/Natriummethylat; 1 min	55
tert. Butyl	Acetonitril-Wasser/Kaliumhydroxid; 4 Std.	68
	Methanol/Natriummethylat; 30 min	69

Geeigneter für die α -Diazoketon-Synthese sind β -Oxo-aldehyde. Die formal darin enthaltene Formylgruppe ist für die Diazogruppen-Übertragungsreaktion stärker protonen-aktivierend [14] und zugleich leichter sol-



[33] R. Fusco, G. Bianchette, D. Pocar u. R. Ugo, Chem. Ber. 96, 802 (1963).

[34] Die Orientierung der Addition an Azide ist analog der an Enoläther. Siehe R. Huisgen, L. Möbius u. G. Szeimies, Chem. Ber. 98, 1138 (1965); R. Huisgen u. G. Szeimies, Chem. Ber. 98, 1153 (1965).

[35] J. Kucera u. Z. Arnold, Tetrahedron Letters 1966, 1109.

[36] M. Regitz u. A. Liedhegener, unveröffentlichte Versuche, Saarbrücken 1966.

[37] M. Regitz, J. Hocker u. A. Liedhegener, Org. Syntheses, im Druck.

[38] H. Reimlinger u. L. Skatteböl, Chem. Ber. 93, 2162 (1960).

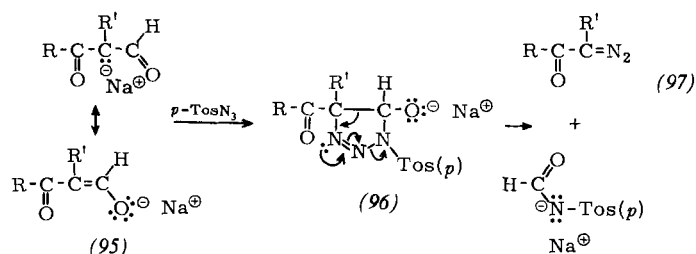
[39] E. Müller u. H. Huber-Emden, Liebigs Ann. Chem. 660, 54 (1962).

volytisch abzuspalten als die Acetyl- oder eine Aryl-carbonylgruppe. So erhält man aus den Natriumsalzen (93) mit *p*-Tosylazid in Äthanol direkt α -Diazocarbonyl-Verbindungen (94). Methylcarbonyl-Verbindungen (92), die der Diazogruppen-Übertragung nicht direkt zugänglich sind (vgl. Abschn. II.A. 6.a), lassen sich also nach Einführung der Formylgruppe durch Claisen-Kondensation zu (93) glatt in ihre Diazoderivate (94) umwandeln^[40–42]. Die Variationsbreite des Synthesepinzips erkennt man aus Tabelle 5.

Tabelle 5. Zur Bildung von Diazomethyl-carbonyl-Verbindungen $R-CO-CH=N_2$ (94) durch „entformylierende“ Diazogruppen-Übertragung.

R	(94) Ausb. (%)	Fp (°C) bzw. Kp (°C/Torr)	IR-Diazobande (KBr, Film) (cm ⁻¹)
Äthoxy	69	45/12	2114
i-Propyl	52	72–73/19	2198, 2105
tert. Butyl	83	69/15	2227, 2110
Phenyl	73	48–49	2105
4-Methoxyphenyl	75	90–91	2179, 2105
4-Nitrophenyl	58	114–115	2165, 2110
2-Furyl	53	68/0,1	2114
2-Thienyl	69	64–66	2110
3-Pyridyl	34	71–73	2112
Ferrocenyl	84	68	2110

Während die „entformylierende“ Diazogruppen-Übertragung bisher nur die Synthese von Diazomethyl-carbonyl-Verbindungen (94) gestattet, erlaubt die analoge Reaktion der Natriumsalze α -alkyl- α -acyl-substituierter Acetaldehyde (95) die Synthese von Verbindungen des Typs (97)^[41].



Als Zwischenstufe ist schon deshalb das Cycloadditionsprodukt (96) zu vermuten, da durch seinen Zerfall die Bildung des Natriumsalzes von *N*-(*p*-Tosyl)-

Tabelle 6. Durch „entformylierende“ Diazogruppen-Übertragung gewonnene α -Diazoketone $R-CO-CN_2-R'$ (97).

R	R'	(97) Ausb. (%)	Kp (°C/ Torr)	IR-Diazobande (Film) (cm ⁻¹)
Methyl	Methyl	60	56–59/25	2128, 2075
Äthyl	Methyl	75	[*]	2128
n-Propyl	Äthyl	65	81–82/22	2075
n-Butyl	n-Propyl	68	102/12	2075
			58/0,4	
Äthoxy	Methyl	87	68/41	2083
Phenyl	Methyl	77	[*]	2075, 2169

[*] Die flüssigen Diazoverbindungen wurden aus Äther bei –70 °C umkristallisiert.

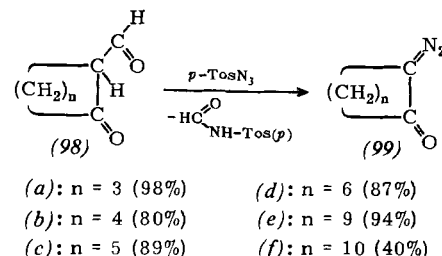
[40] F. Menz, Diplomarbeit, Universität Saarbrücken, 1966.

[41] F. Menz, Dissertation, Universität Saarbrücken.

[42] M. Regitz, F. Menz u. J. Rüter, Tetrahedron Letters 1966, 739.

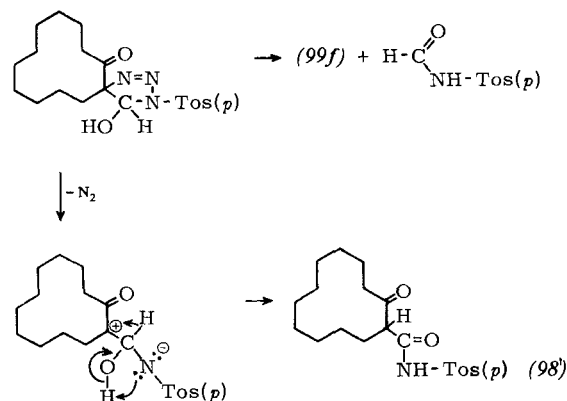
ameisensäure-amid neben (97) erklärt würde. Einige Beispiele zu diesem Reaktionstyp enthält Tabelle 6.

α -Formyl-cycloalkanone (98), die die gleichen Strukturmerkmale wie (95) (bzw. die freien α -Alkyl- α -acyl-acetaldehyde) besitzen, reagieren offensichtlich nach dem gleichen Mechanismus zu α -Diazocycloalkanonen (99); als Reaktionsmedium hat sich Triäthylamin/Methylenchlorid bewährt^[42,43]. Die Reaktion



ist der in Abschnitt II.A. 6.c) behandelten Umsetzung von Enaminen nahe verwandt. Eine Kondensation der α -Formyl-cycloalkanone mit Diäthylamin zu Enaminen, die dort der Azid-Addition zum Triazolin (86) vorausgeht, ist hier aus Konstitutionsgründen undenkbar.

Ein weiterer Hinweis für das Auftreten einer Triazolinstufe bei der Reaktion (98) \rightarrow (99) ist in der Tatsache zu sehen, daß bei der Synthese des 2-Diazo-cyclododecan-1-ons (99f) noch etwa 50 % Cyclododecanon- α -carbonsäure-*p*-tosylamid (98')



entstehen. Plausibel erscheint ein konkurrierender Zerfall des Addukts, einmal im Sinne der Diazoketon-Bildung zu (99f), andererseits unter N₂-Abspaltung zu einem Carbonium-Ion, das dann unter Hydridverschiebung in das β -Keto-carbonsäureamid übergeht. Die gleiche Reaktionsverzweigung wurde, wenn auch in untergeordnetem Maße, bei der Synthese des 2-Diazo-cyclohexanons (99b) beobachtet^[43].

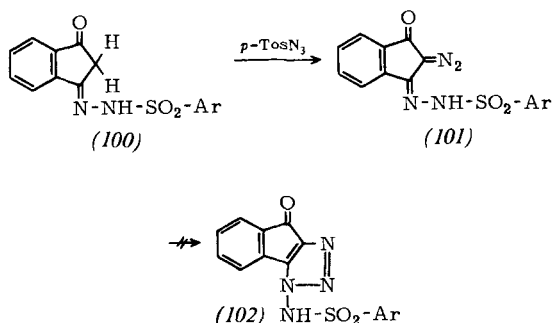
7. α -Diazo-imine und α -Diazo-imoniumsalze

α -Diazo-imine gelten allgemein als nicht existent, seit L. Wolff^[44] aus acyclischen α -Diazo- β -diketonen und Ammoniak oder primären Aminen nicht α -Diazo- β -iminoketone, sondern deren cyclische Isomere, 1,2,3-Triazole, erhielt.

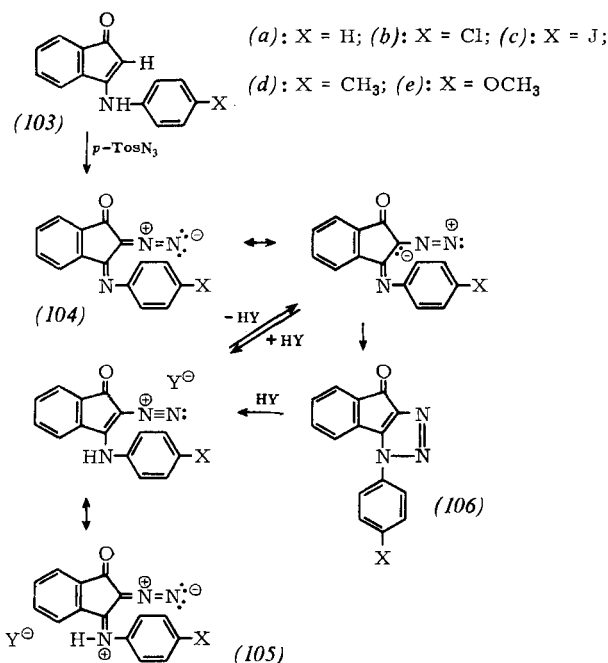
[43] J. Rüter, Diplomarbeit, Universität Saarbrücken, 1966.

[44] L. Wolff, Liebigs Ann. Chem. 325, 129 (1902); 394, 23 (1912).

Echte α -Diazo-imine, nämlich 3-(Arensulfonylhydrazono)-2-diazo-indan-1-one (101), die keine Neigung zur Cyclisierung zu (102) zeigen, wurden bei der Diazogruppen-Übertragung auf 3-(Arensulfonylhydrazono)-indan-1-one (100) erhalten [16].



Unter den gleichen Bedingungen (Äthanol/Kaliumäthylat) reagieren die 3-Amino-indenone (103a) und (103b) ebenfalls zu stabilen Diazoverbindungen (104a) bzw. (104b), während (103c) bis (103e) direkt die 1-Aryl-4-oxoindeno[2,3-d]-1,2,3-triazole (106c) bis (106e) liefern [45]. Betrachtet man den Triazol-Ringschluß des Diazoimins unter dem Aspekt der 1,3-dipolaren Cycloaddition des $\text{C}=\text{N}_2$ -Dipols an die Azomethin-Bindung, so wird die Triazolbildung verständlich, da Substituenten mit-E-Effekt die Nucleophilie des Imino- N -Atoms zweifellos erhöhen. Sowohl die Diazoimine

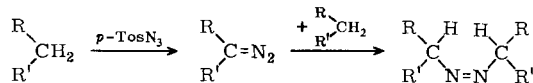


(104a) und (104b) als auch die Triazole (106c) bis (106e) addieren Mineralsäuren wie HCl, HBr, HClO_4 (die Triazole unter Ringöffnung), wobei Salze der 3-Arylimino-2-diazo-indan-1-one (105a) bis (105e) entstehen. Bei deren Deprotonierung mit wäßrigem Kaliumhydroxid lassen sich auch die Diazoverbindungen (104c) und (104e) fassen, während (104d) sofort zum Triazol (106d) cyclisiert.

[45] M. Regitz, Tetrahedron Letters 1965, 3287; Angew. Chem. 77, 735 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 710 (1965).

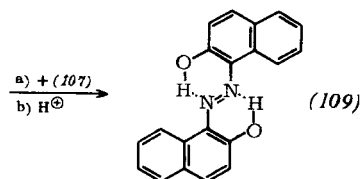
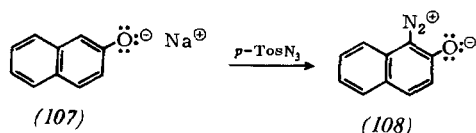
B. Synthese von Azoverbindungen oder ihren Tautomeren

Die Verknüpfung zweier methylen-aktiver Moleküle zu einer Azoverbindung durch Reaktion mit p -Tosylazid erfolgt präparativ zwar einstufig, umfaßt aber als Einzelschritt eine Diazogruppen-Übertragung und eine anschließende Azokupplung (Gl. h) (für beide Schritte ist ein basisches Medium erforderlich).

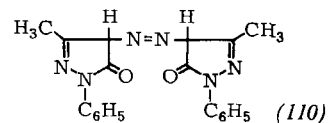


Naturgemäß erfolgt die Azosynthese aus der Methylenkomponente mit nur einem halben Äquivalent Sulfonylazid. Voraussetzung für den zweiten Reaktionsschritt, die eigentliche Kupplung, sind ausgeprägt elektrophile Eigenschaften der Diazokomponente, die im allgemeinen dann zu finden sind, wenn die N_2 -Gruppe von stark elektronenanziehenden Substituenten flankiert wird.

Natrium- β -naphtholat (107) liefert mit einem halben Äquivalent p -Tosylazid in Äther 2,2'-Dihydroxy-1,1'-azonaphthalin (109) neben etwas (108) [46]. Die Diazoverbindung (108) entsteht selbst dann nur zu 9%



neben (109), wenn mit einem p -Tosylazid-Überschuß gearbeitet wurde. Eine Reihe weiterer Beispiele sind bekannt, so die Synthese des 3,3'-Dimethyl-1,1'-diphenyl-4,4'-azopyrazol-5-ons (110) unter Verwendung von Phenylazid/Piperidin [13].



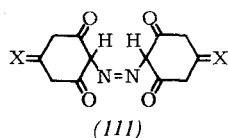
trans-Fixierte β -Dicarbonylverbindungen, welche die im Abschnitt II.A.3.b erwähnten Voraussetzungen zur Azosynthese erfüllen, lassen sich glatt in α,α' -Azo-Verbindungen umwandeln [19,47]. So wurden die 2,2'-Azo-cyclohexan-1,3-dione (111a) bis (111c) durch Erhitzen der β -Diketone mit p -Tosylazid in Äthanol/Piperidin erhalten, Bedingungen, die für eine Azokupplung recht sonderbar anmuten.

[46] J. M. Tedder u. B. Webster, J. chem. Soc. (London) 1960, 4417. — Dort weitere Beispiele.

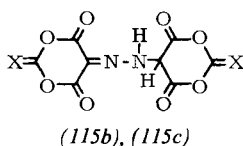
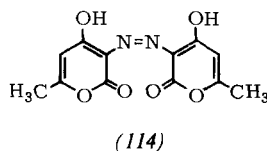
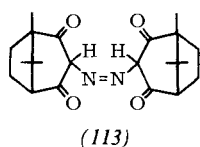
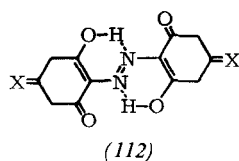
[47] M. Regitz u. D. Stadler, Angew. Chem. 76, 920 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 748 (1964).

Die Azoverbindungen (111) und auch (113) liegen zumindest in Methylchlorid und Chloroform als Dienol-Chelate (112) vor^[19,48]. Neben einer hohen Extinktion im sichtbaren Bereich (für (111b): $\lambda_{\max} = 425 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 18650$, CH_2Cl_2) zeigen ihre NMR-Spektren in CDCl_3 keine Signale für das Proton zwischen den beiden Carbonylgruppen. Es treten vielmehr bei sehr tiefem Feld Singulets für die gemäß (112) chelatisierten OH-Protonen auf (für (111b): $\delta = 12,44 \text{ ppm}$), die in ihrem Flächenverhältnis den anderen im Molekül vorhandenen Protonen entsprechen.

3,3'-Azo-(2,4-dioxo-1,8,8-trimethyl-bicyclo[3,2,1]octan) (113) wird unter gleichen Bedingungen gebildet.



(a): X = H_2 (70 %)
(b): X = $(\text{CH}_3)_2$ (70 %)
(c): X = $(\text{CH}_2)_5$ (74 %)

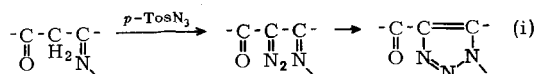


Heterocyclen enthaltende Azoverbindungen wie 4,4'-Dihydroxy-6,6'-dimethyl-3,3'-azo-2-pyron (114) oder die Hydrazone (115b) und (115c) entstehen nach dem gleichen Prinzip. (115b) und (115c) leiten sich von nicht enolisierenden β -Dicarbonyl-Verbindungen ab^[49]; es ist somit verständlich, daß hier die energiereiche nichtkonjugierte Azoform (gemäß (111)) umgangen wird. [Weitere Beispiele findet man in den Abschnitten II. A.5 und II. D.]

C. Synthese von Heterocyclen

1. 1,2,3-Triazole

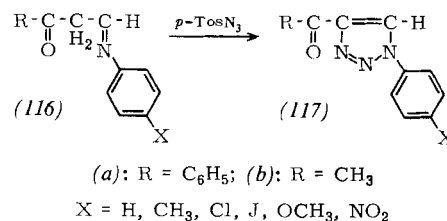
Diazogruppen-Übertragungen auf β -Imino-ketone liefern im allgemeinen direkt 1,2,3-Triazole (Gl. i).



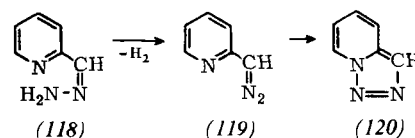
Sieht man von den Ausnahmen am Indansystem (Abschn. II.A.7) ab, so gehorchen die Anile *trans*-fixierter β -Diketone wie Cyclohexan-1,3-dion, 5,5-Dimethyl-

cyclohexan-1,3-dion und 5,5-Pentamethylen-cyclohexan-1,3-dion dem Schema (i)^[50]. Lediglich einige Triazole sind noch durch das Diazo-Isomere verunreinigt, wie das Auftreten schwacher Diazobanden im IR-Spektrum der Rohprodukte erkennen läßt.

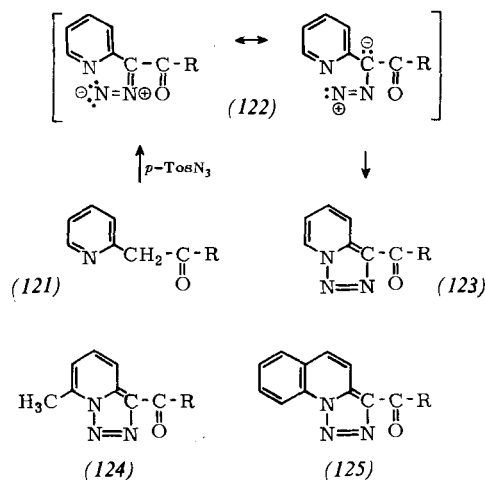
Auch die Anile offenkettiger β -Dicarbonyl-Verbindungen lassen sich durch Diazogruppen-Übertragung in Äthanol/Kaliumäthylat zu 1,2,3-Triazolen cyclisieren. So liefern Benzoyl- (oder Acetyl-)acetaldehyd-anile (116a) bzw (116b) in hohen Ausbeuten (60 bis 90%) 1-Aryl-4-benzoyl- (bzw. acetyl-)1,2,3-triazole (117a) bzw. (117b)^[40].



Das α -Pyridinaldehyd-hydrazone (118) liefert bei der Dehydrierung nicht α -Pyridyl-diazomethan (119), sondern das cyclische isomere 1,2,3-Triazolo[3,4-a]pyridin (120)^[51,52].



Ein analoger Ringschluß wurde bei der Diazogruppen-Übertragung auf Alkyl- bzw. Aryl-(2-pyridyl)methylketone (121) in Äthanol/Kaliumäthylat gefunden^[50,53]. Ohne die Diazostufe (122) fassen zu können, ent-



standen in hohen Ausbeuten 3-Acyl-[1,2,3]triazolo[3,4-a]pyridine (123), deren 7-Methyl-Derivate (124) und 3-Acyl-[1,2,3]triazolo[3,4-a]chinoline (125). (Beispiele siehe Tab. 7.)

[50] M. Regitz, Angew. Chem. 77, 428 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 431 (1965).

[51] J. H. Boyer, R. Borgers u. L. T. Wolford, J. Amer. chem. Soc. 79, 678 (1957).

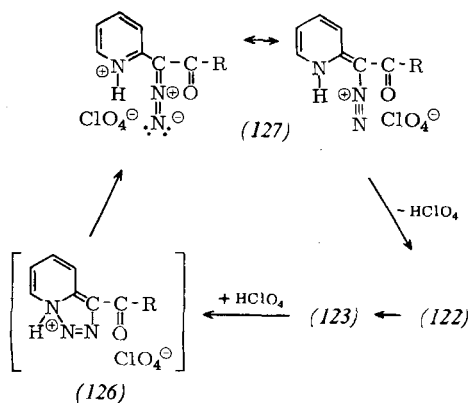
[52] J. D. Bower u. G. R. Ramage, J. chem. Soc. (London) 1957, 4506.

[53] M. Regitz u. A. Liedhegener, Chem. Ber. 99, 2918 (1966).

Tabelle 7. Hergestellte 3-Acyl-[1,2,3]-triazolo[3,4-*a*]pyridine und -chinoline.

	R	Ausb. (%)	Fp (°C)	UV-Absorption (Methanol) λ_{\max} (m μ) ($\epsilon \cdot 10^3$)
(123)	Methyl	50	157–158	247 (3,8) Schulter; 254 (4,4); 287 (11,2) 305 (13,65)
	tert. Butyl	90	95–96	248 (3,75) Schulter; 256 (4,35); 288 (10,95) 307 (13,3)
	2-Furyl	94	215	222 (15,0); 282 (9,15); 292 (10,0); 332 (25,1)
	Phenyl	88	111–112	217 (17,7); 256 (8,85); 292 (10,65) Schulter; 319 (19,25)
(124)	Methyl	84	147–148	219 (16,6); 245 (2,2); 252 (2,5); 309 (17,15)
	2-Furyl	77	183	226 (13,1); 281 (10,05); 291 (9,95); 339 (26,0)
	3-Pyridyl	75	160	227 (15,35); 269 (5,4); 278 (5,35); 291 (6,4); 329 (21,6)
(125)	Propyl	88	137–138	229 (15,1); 253 (17,0); 262 (11,25) Schulter; 281 (7,35) Schulter; 291 (11,95); 302 (15,25); 323 (16,3); 336 (13,85)
	2-Thienyl	85	213	301 (10,0) Schulter; 314 (14,85); 337 (32,1); 353 (29,95)
	3-Pyridyl	65	213	239 (23,95); 296 (9,3) Schulter; 309 (14,35) Schulter; 332 (26,15); 344 (22,85)
	Phenyl	85	167–168	249 (22,1); 295 (11,7) Schulter; 307 (15,75); 330 (23,45); 340 (19,9) Schulter

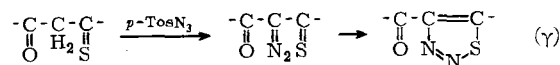
In Abschnitt II.A. 7 wurde bereits die Ringspaltung von Indeno[1,2-*d*][1,2,3]triazolen mit Mineralsäuren zu Salzen der isomeren Diazo-imine erwähnt. Sie tritt auch beim Behandeln der 3-Acyl-[1,2,3]triazolo[3,4-*a*]pyridine (123) mit Perchlorsäure in Dioxan ein und führt über die hypothetische Verbindung (126) zu den gelb-orange Perchloraten (127) der bei der Diazogruppen-Übertragung auf (121) nicht faßbaren Diazostufe (122) [53]. Diese Tatsache ist insofern verständ-



lich, als die Salze (127) bereits in Äthanol unter HClO_4 -Abgabe wieder zu den Triazolen (123) cyclisieren, ohne daß es möglich ist, die zunächst erwarteten Diazoverbindungen (122) zu fassen.

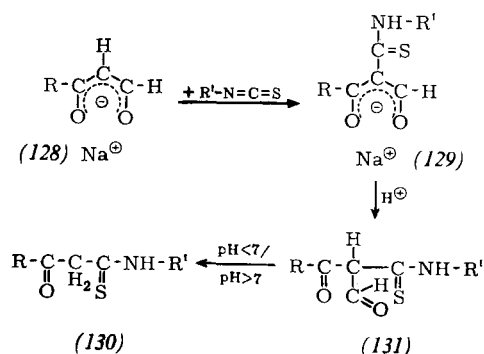
2. 1,2,3-Thiadiazole

Diazogruppen-Übertragung und intramolekulare Cycloaddition lassen sich gemäß Gleichung (γ) auch zur Synthese von 1,2,3-Thiadiazolen verwenden. Der Ring-

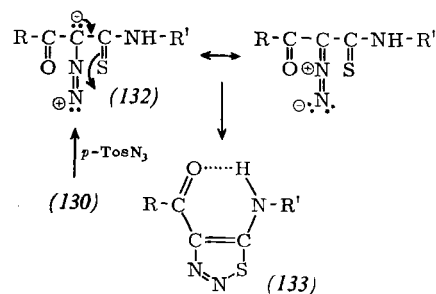


schluß findet, wie seit langem bekannt, auch statt, wenn man 2-Diazo-1,3-dioxo-Verbindungen mit Schwefelwasserstoff/Ammoniumhydrogensulfid behandelt [54].

β -Thioxo-carbonyl-Verbindungen (130) sind kürzlich beschrieben worden [55,56]. Eine geeignete Variante dieses Verfahrens, die Umsetzung der Natriumsalze von β -Oxo-aldehyden (128) (statt der Natriumsalze von 1,3-Diketonen) mit Isothiocyanaten in Acetonitril führt über die Natriumsalze (129) in hohen Ausbeuten zu Formyl-acyl-thioessigsäureamiden (131). Diese lassen sich direkt oder nach Formyl-Spaltung zu (130) zur Diazogruppen-Übertragung einsetzen [57].



Die Diazogruppen-Übertragung erfolgt auf Acyl-thioessigsäureamide (130) mit *p*-Tosylazid in Äthanol (Variante A) oder Methylenchlorid/Triäthylamin (Variante B) und liefert in hohen Ausbeuten 4-Acyl-5-aryl(bzw. alkyl)amino-1,2,3-thiadiazole (133) [57] (Beispiele siehe Tab. 8). In Einzelfällen wurden die gleichen Thiadiazole durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazocarbonyl-Verbindungen an Isothiocyanate erhal-



[54] H. Wieland u. S. Bloch, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1488 (1906); H. Staudinger, J. Becker u. H. Hirzel, Ber. dtsch. chem. Ges. 49, 1978 (1916).

[55] G. Barnikow, H. Kunzek u. D. Richter, Liebigs Ann. Chem. 695, 49 (1966).

[56] G. Barnikow, Z. Chem. 6, 109 (1966); J. prakt. Chem. [4] 32, 259 (1966).

[57] M. Regitz u. A. Liedhegener, Liebigs Ann. Chem., im Druck. — Dort wird auch das Keto-Enol-Gleichgewicht von Benzoylthioessigsäure-anilid (130), $\text{R} = \text{R}' = \text{C}_6\text{H}_5$, untersucht.

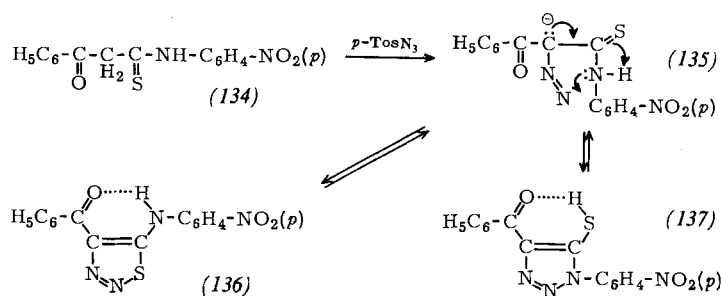
ten, wenn auch in bescheidener Ausbeute^[58]. In keinem Falle gelang die Isolierung des Diazo-Isomeren (132), da die Cycloaddition (132) → (133) offensichtlich schneller verläuft als die Übertragungsreaktionen (130) → (132).

Tabelle 8. Synthetisierte 4-Acyl-5-alkyl(od. aryl)amino-1,2,3-thiadiazole.

R	R'	Variante			Fp (°C)	UV-Absorption (CH ₂ Cl ₂) λ _{max} (mμ) (ε · 10 ³)
		A	B	C		
C ₆ H ₅ 2-Thienyl	C ₆ H ₅	93	77	82	189–190	248 (13,6); 348 (17,4)
	C ₆ H ₅	90	89	80	128	242 (10,8); 282 (8,5) Schulter; 319 (12,8) Schulter; 361 (20,3)
CH ₃	C ₆ H ₅	87	—	43	117–118	327 (17,5)
CH ₃	C ₆ H ₄ —OCH ₃ (p)	76	—	50	109–111	332 (14,7)
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ —CH ₂	—	—	61	88–90	249 (9,4); 297 (11,8); 318 (12,9)
OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	68	58	—	90–92	282 (8,8) Schulter; 317 (17,1)
OC ₂ H ₅	C ₆ H ₄ —CH ₃ (o)	85	91	—	108–109	282 (9,0) Schulter; 320 (15,3)
OC ₂ H ₅	C ₆ H ₄ —OCH ₃ (o)	98	98	—	132–134	282 (7,1) 330 (19,4)
OC ₂ H ₅	C ₆ H ₄ —NO ₂ (p)	82	—	—	172–174	272 (5,6); 354 (26,8)

Auch die formylierten Acyl-thioessigsäureamide (131) liefern Thiadiazole (133) bei der Diazogruppen-Übertragung in Acetonitril/Diäthylamin (Variante C) (siehe auch Abschnitt A.6.c) und d)). Hier wird aber nachweisbar die Formylgruppe als Diäthylformamid vor der Übertragungsreaktion abgespalten ((131) → (130))^[57].

Bei der Diazogruppen-Übertragung auf *N*-(4-Nitrophenyl)-benzoylthioessigsäureamid (134) in Äthanol entstanden neben 55% Thiadiazol (136) noch 21% isomeres 1-(4-Nitrophenyl)-4-benzoyl-5-mercapto-1,2,3-triazol (137), das sich



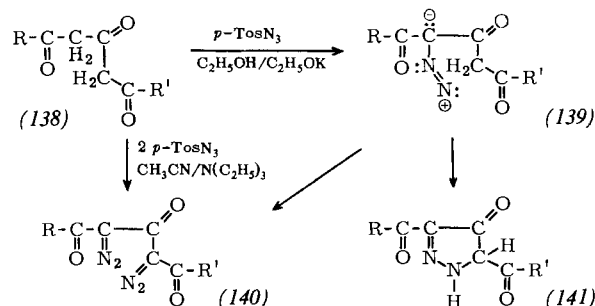
beim Erhitzen bis zum Schmelzpunkt wahrscheinlich über das Diazo-Isomere (135) zum Thiadiazol (136) isomerisiert. Die bisherigen Versuche lassen den Schluß zu, daß (135) nach zwei Richtungen hin cyclisieren kann, wobei die recht hohe Ausbeute an (137) im vorliegenden Fall durch besondere NH-Aktivität (*p*-ständige NO₂-Gruppe) bedingt sein dürfte. Experimente haben aber auch gezeigt, daß (136) unter den Bedingungen der Diazogruppen-Übertragung (Äthanol/Triäthylamin) – wenn auch nur in sehr bescheidenem Ausmaß – über (135) zum Triazol (137) isomerisiert^[57]. Thiadiazol und isomeres Triazol sind also offensichtlich über ein Diazoisomeres durch Dimroth-Umlagerung^[59] miteinander verbunden.

[58] D. Martin u. W. Mucke, Liebigs Ann. Chem. 682, 90 (1965).

[59] O. Dimroth, Liebigs Ann. Chem. 364, 183 (1909); ibid. 373, 336 (1910). – Weitere Beispiele für Dimroth-Umlagerungen von 1,2,3-Thiadiazolen siehe: J. Goerdeler u. G. Gnad, Chem. Ber. 99, 1618 (1966).

3. 3,5-Diacyl-pyrazolin-4-one und 2,4-Bisdiazo-1,3,5-triketone

1,3,5-Tricarbonyl-Verbindungen (138) liefern bei der Diazogruppen-Übertragung in Äthanol/Kaliumäthylat weder Monodiazo-Verbindungen (139) noch 2,4-Bisdiazo-1,3,5-triketone (140). Es entstehen vielmehr cyclische Isomere von (139), die 3,5-Diacyl-pyrazolin-4-one (141)^[60], eine bisher kaum bekannte Substanzklasse.



Ihr Entstehen läßt sich so deuten, daß das zunächst gebildete (139) in einer intramolekularen Azokuppelung (siehe auch Abschn. II.A. 5 und B) zum Pyrazolin-4-on (141) (Tautomerieverhältnisse ungeklärt!) cyclisiert, noch ehe eine zweite Diazogruppe eingeführt wird ((139) → (140)). (Beispiele siehe Tab. 9).

Acetondicarbonsäure-diäthylester (142) reagiert nach demselben Schema, aber unter gleichzeitigem Austausch einer Äthoxygruppe gegen einen *p*-Tosylamid-Rest zu (143) (siehe auch^[18]). Im Fall des 1-Benzol-sulfonyl-acetylacetons (144) kann die Monodiazo-

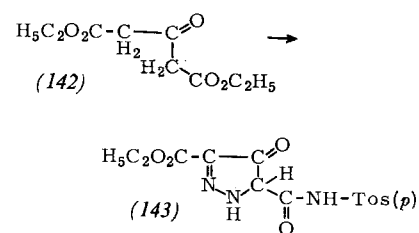


Tabelle 9. Synthetisierte 3,5-Diacyl-pyrazolin-4-one.

R	R'	Ausb. (%)	Fp (°C)
Benzoyl	Benzoyl	88	263
4-Methoxybenzoyl	Benzoyl	79	236
Acetyl	Benzoyl	61	265
2-Pyridylcarbonyl	Benzoyl	77	228
3-Pyridylcarbonyl	Benzoyl	63	271
4-Pyridylcarbonyl	Benzoyl	91	267
4-Chlorbenzoyl	4-Chlorbenzoyl	81	293

Verbindung (145) isoliert und dann dem Ringschluß zum Pyrazolin-4-on (147) unterworfen werden. Dergleichen gelingt hier eine Zweifachübertragung zur Bisdiazo-Verbindung (146)^[60]. Sie ist auch bei den

[60] H. J. Geelhaar, Diplomarbeit, Universität Saarbrücken, 1966.

1,3,5-Triketonen (138) möglich, wenn man *p*-Tosylazid vorlegt und erst dann (138) in Acetonitril/Triäthylamin zutropft. (Beispiele siehe Tab. 10).

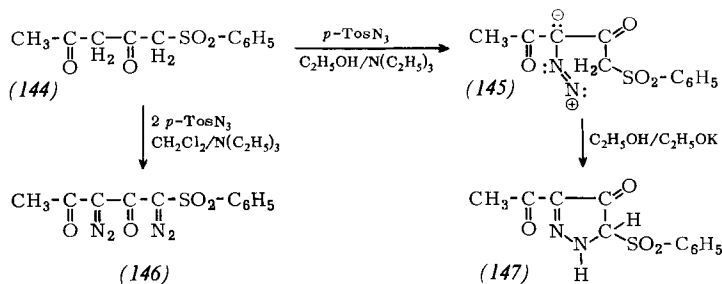
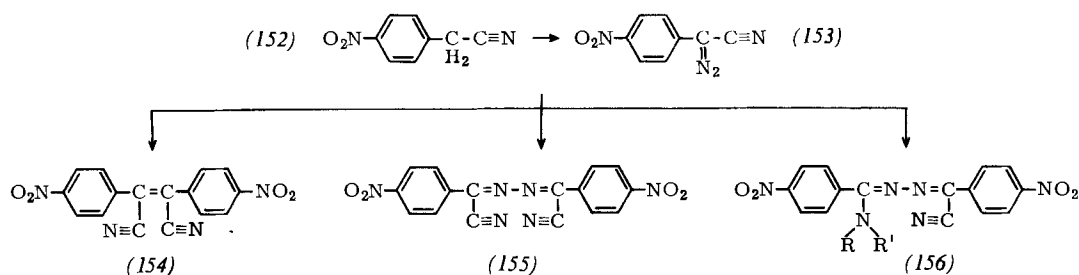


Tabelle 10. Hergestellte 2,4-Bisdiazo-1,3,5-triketone (140).

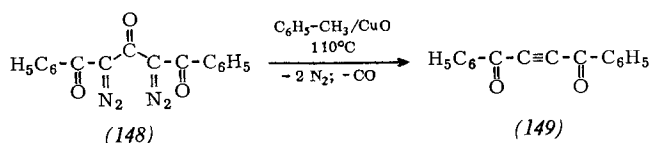
R	R'	(140) Ausb. (%)	Fp (°C)	IR-Diazobande (KBr) (cm ⁻¹)
Phenyl	Phenyl	57–67	107–109 (Zers.)	2146, 2114
4-Chlorphenyl	4-Chlorphenyl	52	137 (Zers.)	2160, 2137
4-Methoxyphenyl	4-Methoxyphenyl	21	111 (Zers.)	2146, 2110
4-Methoxyphenyl	Phenyl	14	107 (Zers.)	2155, 2119
4-Chlorphenyl	Phenyl	28	115 (Zers.)	2151, 2114
Methyl	Phenyl	37	84 (Zers.)	2151

Recht komplex ist dagegen das Verhalten von 4-Nitrobenzylcyanid (152): Zunächst entsteht offensichtlich immer Cyan-4-nitrophenyl-diazomethan (153), das sehr basen-instabil ist. So entsteht bei Verwendung von

Triäthylamin oder sperrigen sekundären Aminen wie Diisopropylamin hauptsächlich das „Carben-Dimere“, nämlich α,α' -Dicyan-4,4'-dinitrostilben (154). Kaliumäthylat in Äthanol oder Kaliumhydroxid in Methanol führen unter teilweiser Erhaltung des Stickstoffs zu α,α' -Dicyan-4,4'-dinitrobenzaldehyd-azin (155). Ammoniak, primäre Amine (Methyl-, Äthyl-, *i*-Propyl- oder Äthanolamin) und sterisch ungehinderte sekundäre Amine (Dimethylamin, Piperidin oder Morpholin) werden direkt in das Reaktionsprodukt eingebaut; unter Verdrängung einer Cyangruppe entstehen α -Amino- α' -cyan-4,4'-dinitrobenzaldehyd-azine (156) [48].

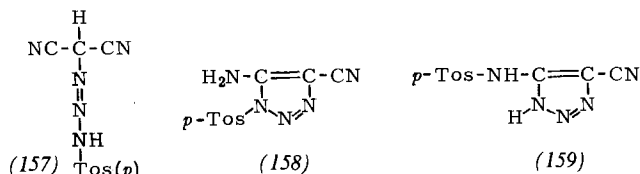
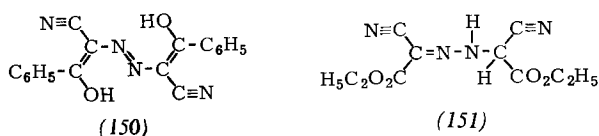


Allerdings läßt sich der gleichzeitige Pyrazolin-4-on-Ringschluß nicht ganz verhindern. Bemerkenswert erscheint die Thermolyse des 2,4-Bisdiazo-1,3,5-trioxo-1,5-diphenylpentans (148) in Toluol, die als Hauptprodukt Dibenzoyl-acetylen (149) zu 65 % liefert [61].



D. Reaktionen an cyan-aktivierten Methylengruppen

Der Diazogruppen-Übertragung auf α -Cyanacetophenon und Cyansigsäure-äthylester in Äthanol/Kaliumäthylat folgt sofort die Azokupplung zum Azo-enol (150) bzw. zum Hydrazon (151) [13, 19, 48] (siehe hierzu Abschn. II.B).



Formel (158) scheidet schon deshalb aus, weil die Dissoziationskonstanten des Adduktes (Wasser/Aceton (9:1), 20 °C, $\text{p}K_1 = 3,2$, $\text{p}K_2 = 7,8$ [64]) mit ihr nicht zu vereinbaren sind. Ferner sind stickstoffhaltige *N*-acylierte Heterocyclen sehr leicht hydrolytisch

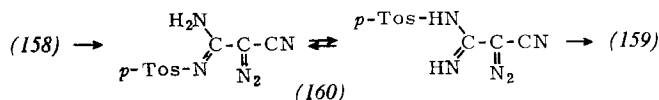
[61] H. J. Geelhaar, Dissertation, Universität Saarbrücken, 1967.

[62] J. P. Fleury, D. van Assche u. A. Bader, Tetrahedron Letters 1965, 1399.

[63] W. Anschütz, Diplomarbeit, Universität Saarbrücken, 1966.

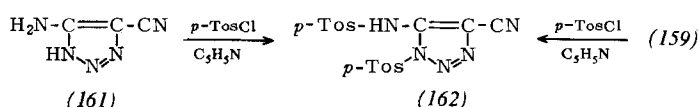
[64] D. van Assche, Dissertation, Universität Straßburg, 1966.

spaltbar^[65,66], während obiges Addukt stabil ist. (158) kann allenfalls Zwischenstufe der Bildung von (159) sein: Azid-Additionen gemäß (158) an Malonsäure-dinitril sind lange bekannt^[67,68]. (158) sollte nun leicht durch Dimroth-Umlagerung (siehe auch Abschn. II.C. 2) in (159) übergehen, zumal die stark elektronenanziehende *p*-Tosylgruppe die Ringaufspaltung zum Diazo-Isomeren (160) begünstigt. Der an-



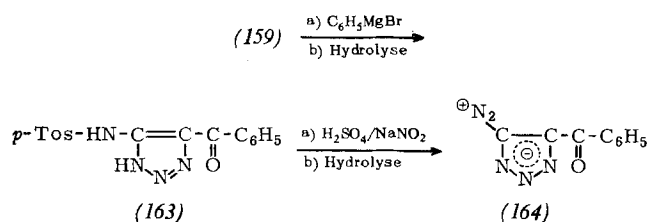
schließende Ringschluß ((160) → (159)) des elektronenarmen endständigen Diazo-*N*-Atoms erfolgt nun mit dem nucleophileren Amidin-*N*-Atom, d.h. mit dem nicht tosylierten Stickstoff.

Die Dissoziationskonstanten des Addukts stehen mit Formel (159) im Einklang^[63]; die cyclische Struktur wird durch die Tosylierungsreaktionen (161) → (162) und (159) → (162) belegt. (162) besitzt weiterhin die

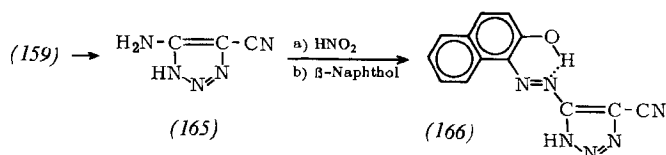


erwartete hohe Acidität (*pK*_s = 3,3 in Aceton/Wasser (1:1) bei 40 °C) und gibt die ringständige *p*-Tosylgruppe bei alkalischer Hydrolyse wieder ab^[63].

(159) reagiert mit Phenylmagnesiumbromid zu (163); dessen Tosyl-Spaltung und Diazotierung liefert das Diazonium-Betain (164)^[48]. Die Spaltung von (159)



mit Naphthalin-Natrium in Tetrahydrofuran liefert das entsprechende Aminotriazol (165), das direkt mit salpetriger Säure diazotiert und mit β-Naphthol zur Azoverbindung (166) gekuppelt wurde^[63].



Führt man die Umsetzung des Malonsäure-dinitrils in Gegenwart einer schwächeren Base wie Triäthylamin

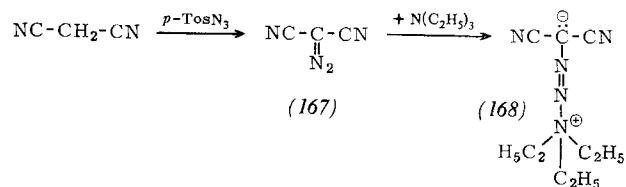
[65] H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 (1956); Angew. Chem. 74, 407 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 351 (1962).

[66] H. A. Staab u. K. Wendel, Liebigs Ann. Chem. 694, 91 (1966); Chem. Ber. 93, 2902 (1960).

[67] J. R. E. Hoover u. A. R. Day, J. Amer. chem. Soc. 78, 5832 (1956).

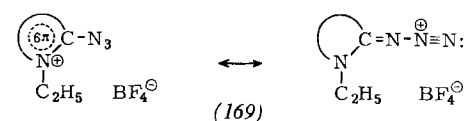
[68] A. Dornow u. J. Helberg, Chem. Ber. 93, 2001 (1960).

durch, so entsteht offensichtlich Diazo-malonsäure-dinitril (167), das aber dann die Base zum Betain (168) addiert^[64].

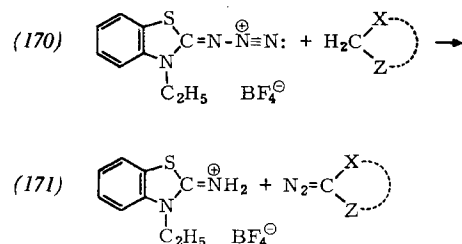


III. Diazogruppen-Übertragung mit Azidinium-Salzen

Eine wesentliche Bereicherung um präparative Möglichkeiten bedeuten die Diazogruppen-Übertragungen mit Azidinium-Salzen. Es handelt sich dabei um Salze – vorzugsweise um Tetrafluorborate – mesomerer Kationen der allgemeinen Formel (169), die sich u.a. vom Benzothiazol, Benzimidazol, Pyridin oder Chinolin ableiten können^[69]. Die relativ kurzweilige asymmetrische Valenzschwingungsbande der N₂-Gruppe



(2175 cm⁻¹) erlaubt, die Azidinium-Salze als *N*-Diazonium-Salze (bzw. Diazonium-amidine) aufzufassen^[70] und so ihre N₂-Überträger-Eigenschaften zu verstehen. Für 3-Äthyl-2-azido-benzothiazolium-fluorborat (170) verläuft die Übertragungsreaktion summarisch nach:



Aus dem Azidinium-Salz (170) entsteht also ein mesomerie-stabilisiertes Amidinium-Salz (171)^[71], das für den glatten Reaktionsablauf mitverantwortlich sein dürfte. Die Umsetzung erfolgt in wäßrig-alkoholischer Lösung oder Suspension bei 0 bis 80 °C und pH-Werten von 0 bis 8. Da die Reaktion nur im sauren oder neutralen Bereich vonstatten geht, in dem Sulfonsäureazide keine Reaktivität entfalten, ist sie besonders für kupplungsaktive Diazoverbindungen geeignet. So gelingt die glatte Synthese von 2-Diazo-2,3-dihydrothionaphthen-3-on-1,1-dioxid (55) (68 %) ^[72], α-Cyan-α-diazo-acetophenon (88 %) ^[71] und 4-Diazo-3-methyl-

[69] H. Balli u. F. Kersting, Liebigs Ann. Chem. 647, 1 (1961).

[70] H. Balli, Liebigs Ann. Chem. 647, 11 (1961).

[71] H. Balli u. V. Müller, Angew. Chem. 76, 573 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 644 (1964).

[72] H. Balli, Marburg, persönliche Mitteilung (9. Juni 1964).

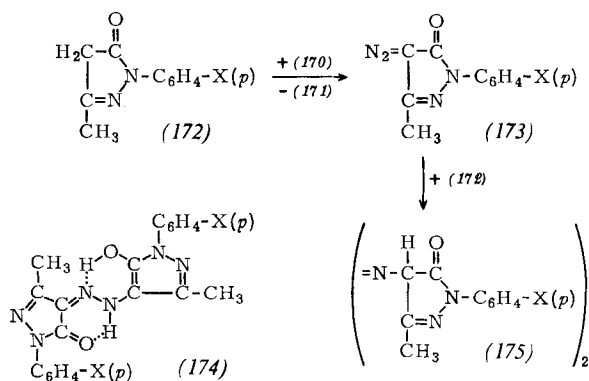
1-phenylpyrazol-5-on (96%)^[71], während die in basischem Medium ablaufende *p*-Tosylazid-Übertragung nur Kupplungsprodukte liefert (siehe die Abschnitte II.A. 5, B und D). Schließlich bewährte sich die Methode auch zur Synthese von α -Diazo- α -nitro-carbonyl-Verbindungen^[73]. Neben (Diazo-nitromethyl)-phenylketon (Ausb. 23%) wurde auch Diazo-nitroessigsäuremethylester (Ausb. 18%) erstmals synthetisiert. Tabelle 11 zeigt weitere präparative Beispiele.

Tabelle 11. Ergebnisse der Diazogruppen-Übertragung mit 3-Äthyl-2-azido-benzothiazolium-tetrafluorborat.

Diazoverbindung	Fp (°C)	Ausb. (%)
5-Diazo-barbitursäure	278	84
2-Diazo-indan-1,3-dion	149	84
2-Diazo-5,5-dimethylcyclohexan-1,3-dion	108	77
2,4-Bisdiazo-cyclohexan-1,3-dion	83	31
1,3,5-Trisdiazo-cyclohexan-2,4,6-trion	220	95
4-Diazo-3-phenyl-isoxazolon	74	77
1-Diazo-2-oxo-1,2-dihydronaphthalin	94	21

Die einschränkende Reaktionsbedingung – sauer bis neutral – scheint auch die Grenze der präparativen Möglichkeiten der N_2 -Übertragung mit Azidinium-Salzen abzustecken. Sie dürfte erreicht sein, wenn die Protonaktivität einer Methylenverbindung so gering ist, daß keine Anionen-Bildung mehr eintritt.

2-Azido-3-äthyl-benzothiazolium-tetrafluorborat (170) reagiert im Molverhältnis 1:2 mit 1-Aryl-3-methyl-pyrazolon-5-onen (172) direkt zu Azopyrazolonen (175) ^[74] (siehe auch Abschn. II.B), für die auf-

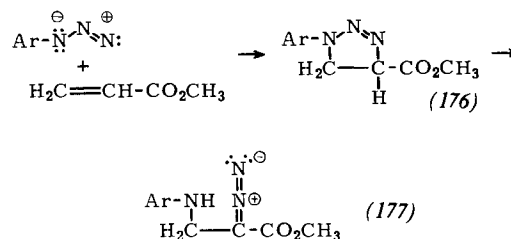


(a): X = H (97%) (b): X = Cl (85%) (c): X = COOH (80%)
(d): X = CO₂C₂H₅ (85%) (e): X = NO₂ (77%) (f): X = SO₃Na (58%)

grund spektroskopischer Daten die chelatisierte Hydrazono-Enolform (174) abgeleitet wird. Die Reaktion verläuft in Dimethylformamid/Wasser (1:1) und bei pH = 8. Zwischenstufe ist das Diazopyrazolon (173), das dann mit (172) zum Farbstoff kuppelt. (Der Mehrstufen-Mechanismus ist durch kinetische Messungen gesichert.) Im stärker sauren Bereich dagegen (pH = 3 bis 4) bleibt die Übertragungsreaktion auf der Diazostufe (173) stehen.

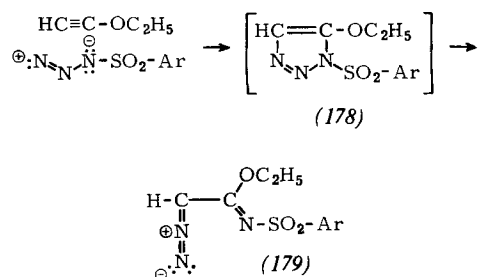
IV. Ringöffnung von Azid-Addukten an Kohlenstoff-Mehrfachbindungen

Acrylsäure-methylester addiert Azide bei Raumtemperatur zu den farblosen 1,2,3-Triazolinen (176), die durch Basenkatalyse (Triäthylamin) in die bisher unbekannten β -Arylamino- α' -diazocarbonsäureester (177) umgewandelt werden^[75]. Fumarsäure- und



Crotonsäureester sowie einige α,β -ungesättigte Ketone reagieren analog, nur findet die Ringöffnung bereits unter den Bedingungen der Cycloaddition, also ohne Basenzusatz, statt.

Auch bei der Bildung von α -Diazo-*N*-arensulfonyl-acetimid säureäthylestern (179) aus Äthoxyacetylen und Benzolsulfonsäure-aziden könnte eine cyclische Stufe (178) durchlaufen werden^[76]. Beide Reaktionen gehen nicht von CH-aciden Verbindungen aus; sie seien trotzdem hier erwähnt, da die Diazogruppe in (177) und (179) aus Aziden stammt.



Mein verehrter Lehrer, Herr Professor Dr. B. Eistert, hat unsere Arbeiten stets mit wohlwollendem Interesse verfolgt und in selbstloser Weise gefördert. Ich danke ihm an dieser Stelle auch seitens meiner Mitarbeiter recht herzlich. Unser Dank gilt auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 29. September 1966,
ergänzt am 9. Juni 1967 [A 589]

[73] *H. Balli u. R. Löw*, *Tetrahedron Letters* 1966, 5821.

[74] H. Balli u. R. Gipp, Liebigs Ann. Chem. 699, 133 (1966).

[75] R. Huisgen, G. Szeimies u. L. Möbius, Chem. Ber. 99, 475 (1966).

[76] P. Grünanger, P. V. Finzi u. C. Scotti, Chem. Ber. 98, 623 (1965).