

Neues zur Synthese von Diazoverbindungen

Gerhard Maas*

Azide · Diazoverbindungen · Gruppenübertragungen ·
Stickstoffgruppen · Synthesemethoden

Aufgrund der vielseitigen und nützlichen Folgechemie von Diazoverbindungen ($R^1R^2C=N_2$) ist das Interesse an dieser Substanzklasse seit Jahren ungebrochen. Dabei wird auch das bereits vorhandene Methodenrepertoire zur Herstellung von Diazoverbindungen immer wieder um neue Verfahren oder um neuartige Varianten etablierter Synthesewege ergänzt. Nicht selten tragen die neuen Synthesevorschl ge der Labilität und beachtlichen chemischen Reaktivität bestimmter Typen von Diazoverbindungen Rechnung, aber auch dem Aspekt umweltfreundlicherer Methodik wurde Beachtung geschenkt.

1. Einleitung

Diazoverbindungen haben eine beachtliche Anwendungsbreite als Synthesebausteine. Die thermische oder photochemische Abspaltung von molekularem Stickstoff aus Diazoverbindungen vermittelt einen Einstieg in die Carben-Chemie,^[1] und die Übergangsmetall-katalysierte Zersetzung führt in der Regel über kurzlebige Metall-Carben-Komplexe zu einer breiten Palette carbenoider Reaktionen mit oft beachtlicher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität (z.B. Cyclopropanierung von Olefinen; C,H-, O,H- und N,H-Insertion; Bildung von Yliden und formalen Carbendimeren).^[2,3] Unter dem Einfluss von Protonen bilden sich aliphatische Diazoniumionen, was Diazoverbindungen zu Vorstufen bzw. Synthese quivalenten von Carbokationen macht.^[1] Unter Erhaltung der Diazofunktion gehen Diazoverbindungen 1,3-dipolare Cycloadditionen mit einer Vielzahl von Dipolarophilen ein.^[4]

Es  uberrascht daher nicht, dass das Interesse an Diazoverbindungen seit Jahren unvermindert anhält.^[5] Bemerkenswert ist jedoch, dass selbst mehr als 100 Jahre nach der Synthese der ersten Diazoverbindungen (Ethyl diazoacetat,^[6a] Diazomethan^[6b]) und der zwischenzeitlichen Etablierung mehrerer leistungsfähiger Synthesewege auch heute noch neue Methoden und verbesserte Varianten bekannter Verfahren publiziert werden. Hinter einem Teil dieser Studien stand die Motivation, das mit einer Reihe von Diazoverbindungen verbundene und durch die thermische Labilität und chemische Reaktivität bedingte Gefährdungspotential bzw.

dasjenige der zu ihrer Synthese benutzten Reagentien (z.B. Organoazide) zu verringern.

Obwohl insbesondere die thermische Stabilität und die Säurelabilität von Diazoverbindungen sehr stark von

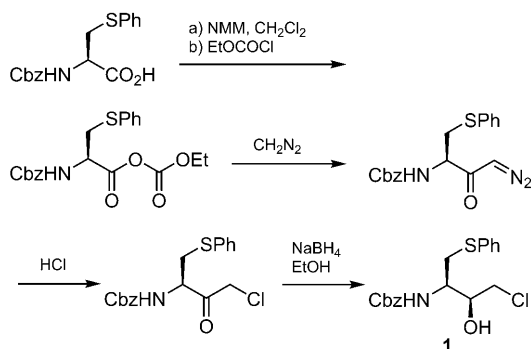
den Substituenten am Diazokohlenstoffatom abh ngen^[1] – die Bandbreite reicht von den unbeständigen einfachen Diazoalkanen und Aryl-substituierten Diazomethanderivaten bis zu gut handhabbaren zweifach Akzeptor-substituierten (Carbonyl, Phosphoryl, Sulfonyl) Diazoverbindungen –, so ist beim Arbeiten mit Diazoverbindungen generell Vorsicht geboten. Nicht umsonst werden im Chemikalienhandel nur wenige Diazoverbindungen angeboten.^[7] Mit Diazoverbindungen wird allgemein ein potentielles Explosionsrisiko assoziiert, und vereinzelt wurde über unerwartete Explosionen auch in der Literatur berichtet. Von den beiden für die Synthesechemie wohl nützlichsten Diazoverbindungen, der Stammverbindung Diazomethan ($CH_2=N_2$) und dem Ethyl diazoacetat (EDA), liegen inzwischen Studien zum Detonationsverhalten vor,^[8,9] für EDA auch zur thermischen Stabilität.^[10] Diazomethan wurde von Generationen von Synthesechemikern vor allem als Methylierungsreagens gesch tzt (vor allem für die direkte und schonende Umwandlung von Carbonsäuren in ihre Methylester und für die Methylierung von Phenolen), ist aber gleichzeitig auch die laborg ngige Diazoverbindung mit dem höchsten Gefährdungspotential.^[11] Die Anwendung erfolgt daher in der Regel unter Einhaltung entsprechender Vorsichtsmaßnahmen (submolarer Maßstab, schlifffreie Glasgefäße, verdünnte etherische Lösung bzw. Gasphasentransport in Ether- oder Argonatmosphäre).^[12] Als Ersatz für Diazomethan kann bei einer Reihe von Anwendungen das thermisch weitaus stabilere, kommerziell erhältliche (Trimethylsilyl)diazomethan ($Me_3SiCH=N_2$, Sdp. 96  C) dienen;^[13] wegen seines Preises und wohl auch wegen seiner begrenzten Reinheit scheint es sich allerdings bisher nicht völlig durchgesetzt zu haben.

Man könnte nun vermuten, dass das Risikopotential von Diazoverbindungen ihre Verwendung im industriellen Produktionsmaßstab weitgehend verhindert. Dies scheint jedoch

[*] Prof. Dr. G. Maas

Institut für Organische Chemie I, Universität Ulm
Albert-Einstein-Allee 11, Ulm (Deutschland)
Fax: (+49) 731-502-2803
E-Mail: gerhard.maas@uni-ulm.de

nicht der Fall zu sein. In einem neueren Patent wurde die Erzeugung und Weiterverarbeitung von Diazomethan in einem Batch-Prozess im multimolaren Maßstab beschrieben [KOH-Spaltung von *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid (Diazald) im Zweiphasensystem mit Phasentransferkatalysator].^[14] Auch risikominimierte kontinuierliche Prozesse wurden beschrieben.^[8,15] Als Beispiel sei eine kosteneffiziente Synthesesequenz zur Herstellung des chiralen 1-Chlor-2-butanol-Derivats **1** (Schema 1) genannt, einem Baustein zur



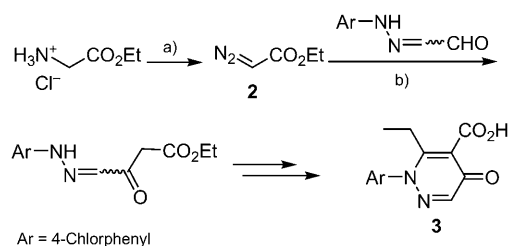
Schema 1. Industrielle Synthese des Bausteins **1** unter Verwendung von Diazomethan (Phoenix Chemicals Ltd., Merseyside, UK);^[8] NMM = *N*-Methylmorpholin, Cbz = Benzyloxycarbonyl.

Herstellung des HIV-Protease-Inhibitors Nelfinivir.^[8] Hierbei wurde Diazomethan kontinuierlich erzeugt (Diazald/DMSO, Kalilauge) und weiterverarbeitet; bei einer maximalen Produktionsrate von 50–60 Tonnen pro Jahr waren zu jedem Zeitpunkt weniger als 80 g Diazomethan in der Produktionsanlage vorhanden.

Ebenso wurden sichere Verfahren zur technischen Produktion von Ethyldiazoacetat publiziert.^[16,17] So wurde Ethyldiazoacetat als 10.9-proz. Lösung in Toluol im 160-mol-Maßstab erzeugt und direkt zur Pyridazinoncarbonsäure **3** weiterverarbeitet, deren Kaliumsalz unter dem Namen Clofencet (Genesis von Monsanto) als Pflanzenwachstumsregulator zugelassen ist (Schema 2).^[17] In einem anderen Fall wurde Ethyldiazoacetat in Toluol-Lösung im 100 Kilogramm-Maßstab zur Ruthenium-katalysierten enantioselektiven Cyclopropanierung eines Styrol-Derivats eingesetzt.^[18]



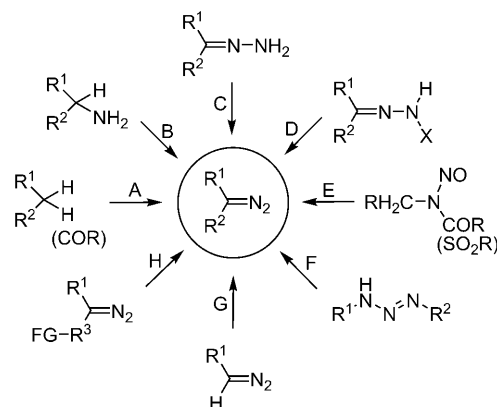
Gerhard Maas (1949) studierte Chemie in Saarbrücken und Heidelberg und promovierte 1974 bei M. Regitz (Saarbrücken, Kaiserslautern). Ein Postdoc-Aufenthalt führte ihn zu P. J. Stang nach Salt Lake City. Die Habilitation erfolgte an der Universität Kaiserslautern (1982). Seit 1994 ist er Leiter des Instituts für Organische Chemie I der Universität Ulm. Zu seinen aktuellen Arbeitsgebieten zählen Übergangsmetall-katalysierte carbenoide Reaktionen von Diazoverbindungen, die Chemie von Alkenyl- und Alkynyliminium-Salzen, Guanidinium-basierte ionische Flüssigkeiten und Cycloadditionen an Heterophosphole.



Schema 2. Herstellung von Ethyldiazoacetat (**2**) und Weiterverarbeitung zum Pyridazinon **3** (Monsanto Co., St. Louis, Missouri).^[17] a) 1. NaOAc aq., HCl, Toluol; 2. NaNO₂ aq., 15 °C; 3. Phasentrennung, Ausb. 90%; b) Toluol, SnCl₄ (6.5 Mol-%), –5 → 15 °C.

2. Synthesen

Diazoverbindungen werden hauptsächlich auf einem der folgenden Wege gewonnen (Schema 3):^[1,2,19] A) Diazogruppenübertragung auf aktivierte Methylen- oder Methinver-



Schema 3. Synthesewege zu Diazoverbindungen; FG = funktionelle Gruppe.

bindungen, B) Diazotierung α -Akzeptor-substituierter primärer aliphatischer Amine, C) Dehydrierung von Hydrazonen, D) Basenbehandlung von Sulfonylhydrazonen, E) Alkalispaltung von *N*-Alkyl-*N*-nitroso-sulfonamiden, -carboxamiden, -harnstoffen und -urethanen, F) Triazen-Fragmentierung (selten genutzt), G) elektrophile Substitution an Diazomethylverbindungen, H) Substituentenmodifikation an einer Diazoverbindung mit zusätzlicher funktioneller Gruppe.

2.1. Diazogruppenübertragung auf aktivierte Methylenverbindungen

Für die Basen-unterstützte Diazogruppenübertragung auf aktivierte Methylenverbindungen stehen neben verschiedenen Sulfonylaziden einige weitere elektronenarme Azide zur Verfügung.^[19c] Zwei Gründe dürften die Suche nach Alternativen für das über viele Jahre bevorzugt eingesetzte *p*-Tosylazid genährt haben: einmal die Verminderung des vom

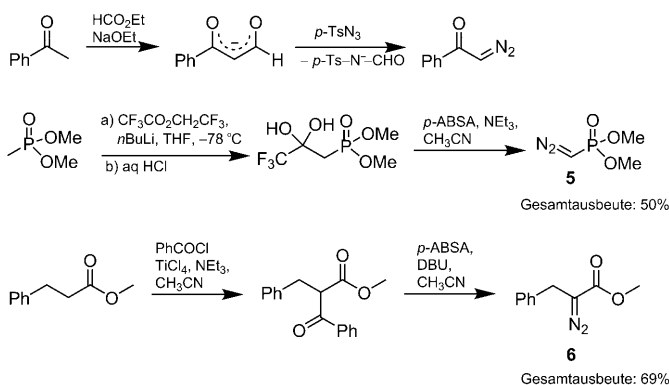
Azid-Reagens ausgehenden Gefährdungspotentials, zum anderen die Schwierigkeiten im Hinblick auf die vollständige Abtrennung des aus dem Sulfonylazid entstehenden Sulfonamids von der gewünschten Diazoverbindung. Ein ideales Azidtransfer-Reagens gibt es nicht, doch hat *p*-Tosylazid in den letzten Jahren aus dem einen oder anderen Grund verstärkt Konkurrenz vor allem von Methansulfonylazid (Mesitylazid)^[20] und *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid (Mesitylazid)^[20] und *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid^[21] bekommen. Aus einem systematischen Vergleich^[22] des Gefährdungspotentials verschiedener Sulfonylazide ($\Delta H_{\text{Zers.}}$, $T_{\text{Zers.}}$, Schlagempfindlichkeit) lassen sich die Vorteile von *p*-Dodecylbenzolsulfonylazid^[23] (Gemisch von Stellungsisomeren) erkennen, dessen Sulfonamid darüber hinaus flüssig ist und somit auch Vorteile bei der Abtrennung von kristallinen Diazoverbindungen bietet. Dennoch scheint dieses Reagens bisher kaum Eingang in die Laborpraxis gefunden zu haben.^[24] Polystyrol-gebundenes Benzolsulfonylazid ist kürzlich als ein gefahrlos zu handhabendes Diazotransfer-Reagens vorgeschlagen worden.^[25] Auch ein lösliches, Oligomer-gebundenes Benzolsulfonylazid, dessen Sulfonamid unlöslich ist und daher leicht abgetrennt werden kann, ist entwickelt worden.^[26]

Als neuestes Diazotransfer-Reagens ist Imidazol-1-sulfonylazid (**4**) eingeführt worden.^[27] Es ist aus Natriumazid, Sulfurylchlorid und Imidazol bequem zugänglich, lagerstabil – heftige Zersetzung tritt allerdings bei $> 150^\circ\text{C}$ ein – und kann in Form seines kristallinen Hydrochlorids gut gehandhabt werden. Mit diesem Reagens gelang die Diazogruppenübertragung auf Malonester, β -Ketoester und Cyanessigester, aber nicht auf Phenylsulfonyl- oder Diethoxyphosphorylessigester (Schema 4).



Schema 4. Diazogruppenübertragung mit Sulfonylazid **4**; Bedingungen: Pyridin oder K_2CO_3 , Raumtemp., 9–16 h, 59–65 % Ausbeute.

Die Diazogruppenübertragung von geeigneten Aziden auf eine Methylengruppe gelingt nicht nur, wenn diese zwei starke Akzeptorsubstituenten (Acyl, Cyano, Nitro, Sulfonyl, Phosphoryl) trägt, sondern auch für Aryl-,^[21,28] Hetaryl-^[28] und Vinylessigester.^[29] Als Methode der Wahl hat sich hier die Kombination *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid/DBU erwiesen. Für die Herstellung von α -Aryl- α -diazoketonen lässt sich die Kombination Sulfonylazid/DBU ebenfalls verwenden; in Abhängigkeit von der Art des Arylsubstituenten kann die Ausbeute jedoch stark vom verwendeten Azid, der Basenmenge und dem Solvens abhängen.^[30] Andererseits können Diazomethylketone und α -Diazocarbonsäureester in der Regel nicht durch direkte Diazogruppenübertragung auf einfache enolisierbare Ketone bzw. Carbonsäureester hergestellt werden. In diesen Fällen ist zuerst eine Aktivierung durch Einführung einer weiteren elektronenziehenden Gruppe notwendig, die im Zuge der Diazotransferreaktion wieder entfernt wird (Schema 5). Die ursprünglich von Regitz



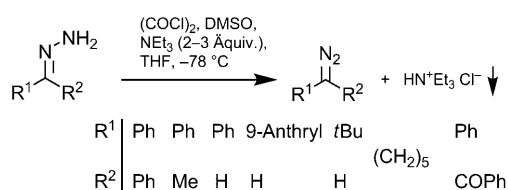
Schema 5. Entformylierende und entacylierende Diazogruppenübertragungen; *p*-ABSA = *p*-Acetamidobenzolsulfonylazid, DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, Ts = *p*-Toluolsulfonyl.

hierfür entwickelte Strategie der „entformylierenden Diazogruppenübertragung“^[31] wurde später von Danheiser und Mitarbeitern um die effizientere Aktivierung mit der Trifluoracetylgruppe (Reaktion der Carbonylverbindung mit $\text{LiHMDS}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$) ergänzt.^[24,32] Als Beispiel für die Danheiser-Methode ist in Schema 5 eine kurze Synthese von Diazomethylphosphonsäuredimethylester (**5**, Seyferth-Gilbert-Reagens) gezeigt,^[33] der vor allem für die Umwandlung von Aldehyden in terminale Alkine von Bedeutung ist. Einfacher und preiswerter ist eine von Taber und Mitarbeitern entwickelte Benzoylierungsmethode, die durch die TiCl_4 -unterstützte Benzoylierungsvariante an Eleganz und Anwendungsbreite gewonnen hat und die effiziente Herstellung verschiedener α -Diazocarbonsäureester wie **6** ermöglicht.^[34]

Kürzlich wurde auch über Diazogruppenübertragungen in 1-Butyl-3-methylimidazolium-basierten ionischen Flüssigkeiten berichtet.^[35] In $[\text{bmim}]\text{X}$ ($\text{X} = \text{BF}_4$, OH , Br) konnten zahlreiche acyclische und cyclische 1,3-Diketone sowie β -Ketoester mit Tosyl- oder Mesitylazid ohne Zusatz einer Hilfsbase – vermutlich übernimmt das Anion der ionischen Flüssigkeit diese Funktion – schnell und effizient in die entsprechende 2-Diazo-1,3-dicarbonyl-Verbindung umgewandelt werden, wobei der Zusatz katalytischer Mengen einer Aminbase, vorzugsweise von DMAP, eine geringfügige weitere Beschleunigung ergab. Die Extraktion der Diazoverbindung aus der ionischen Flüssigkeit gelang am effektivsten für $[\text{bmim}]\text{Br}$. Auch die debenzoylierende Diazogruppenübertragung auf 2-substituierte 3-Oxo-3-phenylpropionsäureester gelang in guten Ausbeuten ($[\text{bmim}]\text{Br}$, 2 Äquiv. 4-Nitrobenzolsulfonylazid, 1 Äquiv. DBU, 25°C , 2 h). Die ionische Flüssigkeit lässt sich als Reaktionsmedium wiederverwenden, doch wird dieser Vorteil, wie so oft bei der Anwendung von ionischen Flüssigkeiten in der Synthese, auch hier wieder dadurch verspielt, dass die organischen Reaktionsprodukte mit einem vielfachen Volumen eines organischen Lösungsmittels aus dem Reaktionsmedium extrahiert werden müssen.

2.2. Diazoverbindungen aus Hydrazonen

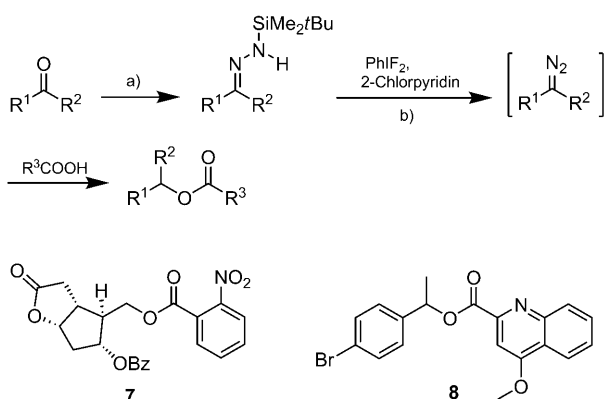
Die Synthese von Diazoverbindungen durch Dehydrierung von Hydrazonen (Schema 3, Weg C) kann mit einer Vielzahl von Oxidationsmitteln bewerkstelligt werden,^[36] wobei aber Schwermetallreagentien – allen voran gelbes Quecksilber(II)-oxid, Mangandioxid, Silber(I)-oxid und Bleitetraacetat – eindeutig bevorzugt werden. Eine neue metallfreie Alternative bietet hier die Dehydrierung mit dem aus DMSO/Oxalylchlorid erzeugten Chlordimethylsulfoniumchlorid (Swern-Reagens) in Gegenwart von Triethylamin.^[37] Auf diese Weise können neben 2-Diazo-1,2-diphenylethanon verschiedene Aryl- oder Alkyl-substituierte Diazomethanderivate in meist sehr guter Ausbeute hergestellt werden; selbst das instabile Diazocyclohexan ist noch in moderater Ausbeute erhältlich (Schema 6). Bei geschickter



Schema 6. Diazoverbindungen durch metallfreie Hydrazondehydrierung.

Wahl des Lösungsmittels [Diethylether/Dichlormethan (9:1) statt THF] können die instabilen Diazoalkane anschließend ohne Isolierung in guten Ausbeuten zur Veresterung von Carbonsäuren verwendet werden.

Metallfrei verläuft auch eine weitere neuartige Diazoalkan-Synthese, bei der *N*-*tert*-Butyldimethylsilylhydrazon von Aldehyden oder Ketonen mit Difluoriodbenzol oxidiert werden (Schema 7).^[38] Ist beim Oxidationsschritt auch eine

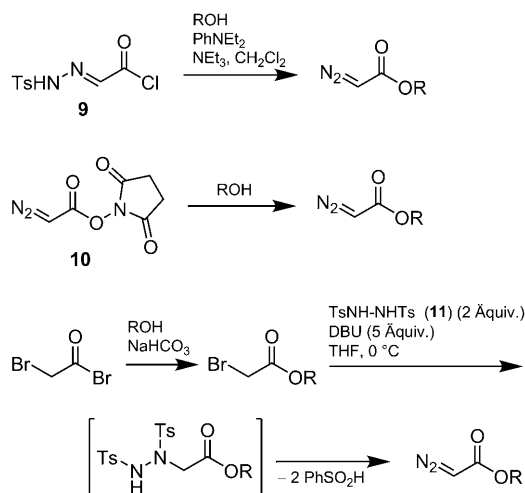


Schema 7. Veresterung von Diazoalkanen, die in situ durch Oxidation von *N*-Silylhydrazonen mit Difluoriodbenzol hergestellt wurden.
a) (*t*BuMe₂Si)NH-NH(SiMe₂tBu), Sc(OTf)₃ (0.01 Mol-%), 0 → 23 °C;
b) Standardbedingungen der Oxidation/Veresterung: 1.5 Äquiv. Hydrazon, 2.3 Äquiv. PhIF₂, 5 Äquiv. 2-Chlorpyridin, 1 Äquiv. Carbonsäure, CH₂Cl₂, −78 → 23 °C.

Carbonsäure anwesend, so wird das entstehende Diazoalkan sofort unter Bildung des Carbonsäureesters verbraucht. Die mäßige Atomökonomie dieser Methode wird somit dadurch kompensiert, dass die instabilen Diazoalkane zu keinem Zeitpunkt in nennenswerten freien Konzentrationen vorhanden sind. Außerdem tolerieren die milden und etwa neutralen Reaktionsbedingungen der Veresterung zahlreiche funktionelle Gruppen in Diazoalkan und Carbonsäure, sodass auch ungewöhnliche Carbonsäureester wie **7** und **8** auf diese Weise in hoher Ausbeute erhalten werden können.

2.3. Diazoacetylierung von Alkoholen

α-Diazoessigsäureester sind auf verschiedenen Wegen gut zugänglich, insbesondere durch Diazotierung von Glycineestern (vgl. Schema 2), durch Spaltung von 2-Diazo-3-oxocarbonsäureestern im basischen Medium sowie durch Diazoacetylierung von Alkoholen. Für die letztgenannte Strategie werden häufig die aktivierten Carbonsäurederivate **9**^[39] und **10**^[40] (Schema 8) eingesetzt. Fukuyama und Mitarbei-

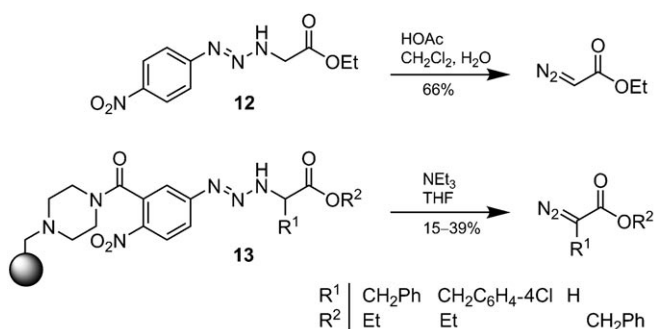


Schema 8. α-Diazoessigsäureester durch Diazoacetylierung von Alkoholen.

ter^[41] haben kürzlich eine neue Diazoacetylierungsmethode vorgestellt, bei der aus α-Bromessigestern und *N,N'*-Ditosylhydrazin (**11**), einem kristallinen, thermisch stabilen und lagerfähigen Reagens, in Gegenwart einer Base in einem Schritt ein α-Diazoessigsäureester gebildet wird (Schema 8). Bemerkenswert ist hierbei die leichte zweifache Eliminierung von Toluolsulfinsäure aus dem zunächst gebildeten α-Hydrazinoessigsäureester. Primäre und sekundäre, gesättigte und ungesättigte Alkohole wurden erfolgreich eingesetzt. Die Methode eignet sich auch, um α-Bromketone in α-Diazo-ketone umzuwandeln, wie am Beispiel von 2-Diazo-1-phenyl-1-ethanon (ω-Diazoacetophenon) gezeigt wurde.

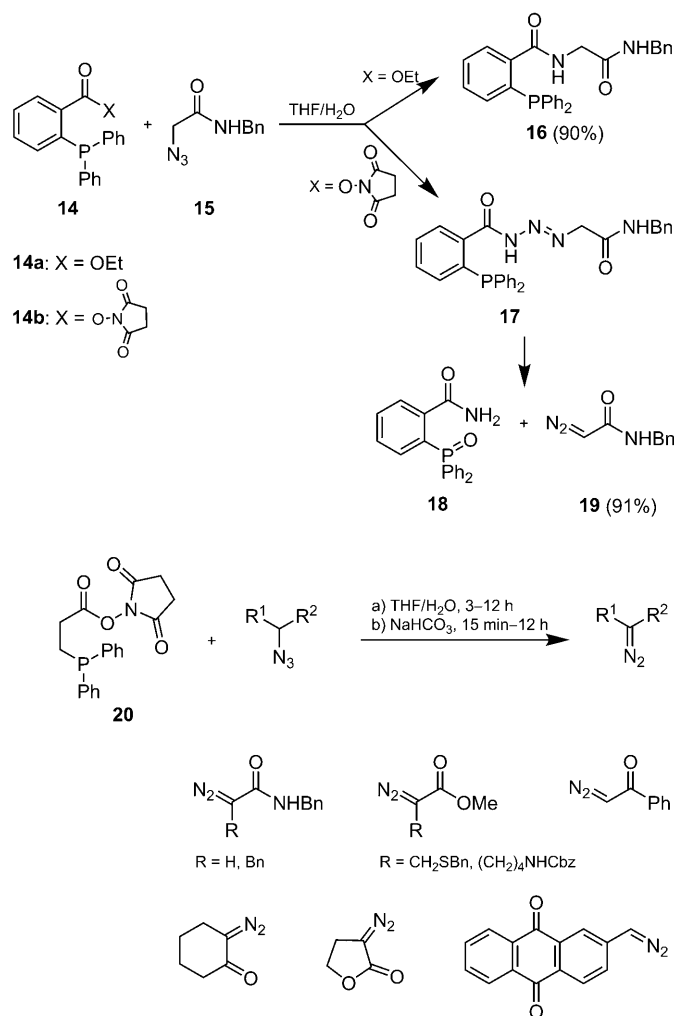
2.4. Diazoverbindungen aus Triazenen

Aus Triazenen, die durch Kupplung von aromatischen Diazoniumsalzen mit primären Aminen hergestellt werden können, lassen sich in bestimmten Fällen ebenfalls Diazoverbindungen erhalten (Schema 3, Weg F). So gehen das Triazen **12** und die analogen, an ein Merrifield-Harz gebundenen Triazene **13** unter dem Einfluss einer Säure^[42] oder einer Base^[43] die Fragmentierung zu einem α -Diazocarbonylsäureester und einem aromatischen Amin ein (Schema 9). Wegen der begrenzten Anwendungsbreite und der mäßigen Ausbeuten hat diese Methode allerdings bisher keine präparative Bedeutung erlangt.



Schema 9. α -Diazoesigsäureester durch Fragmentierung von Triazenen.

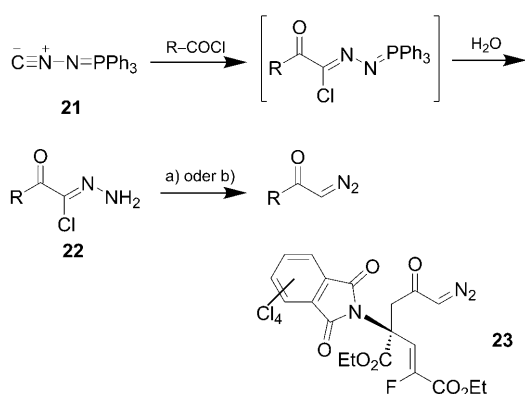
Mehr Erfolg verspricht hingegen die konzeptuell neuartige Umwandlung von Aziden in Diazoverbindungen, deren Schlüsselschritt die Fragmentierung eines Acyltriazens ist (Schema 10).^[44] Hierbei werden bestimmte Anforderungen sowohl an das Phosphanreagens wie an die Reaktionsbedingungen gestellt, um bekannte Konkurrenzreaktionen, wie die Umwandlung des Azids in ein primäres Amin (Staudinger-Reaktion) oder die Bildung eines Carbonsäureamids (Staudinger-Ligation) zu vermeiden. So reagiert der Carbonsäureethylester **14a** mit dem Azid **15** eindeutig zum Produkt der Staudinger-Ligation **16**, während sich im Fall des Succinimidylesters **14b** glatt das Acyltriazen **17** bildet, das dann in das Carboxamid **18** und das α -Diazocetamid **19** zerfällt (langsam in THF/H₂O, schnell in Gegenwart von NEt₃ oder gesättigtem wässrigem NaHCO₃). Als Phosphanreagens der Wahl hat sich der 3-Diphenylphosphanylpropionsäureester **20** erwiesen, mit dem sich verschiedene, auch funktionalisierte α -Diazooester und -amide, acyclische und cyclische α -Diazocarbonylverbindungen, 2-Diazomethyl-9,10-anthracinon und selbst 9-Diazo-fluoren in meist guter Ausbeute aus den entsprechenden Aziden gewinnen lassen. Ausgehend von Benzylazid bildet sich ebenfalls das erwartete Benzyltriazen. Dieses geht zwar keine Fragmentierung zu Phenyl diazomethan ein, jedoch reagiert es – wohl über die Zwischenstufe des Benzyl diazonium-Ions – mit Boc-Phenylalanin in der Wärme zum Benzylester (Boc-Phe-OBn, 50% Ausbeute) und kann diesbezüglich als Substitut für das instabile Phenyl diazomethan angesehen werden.



Schema 10. Phosphan-vermittelte Umwandlung von Aziden in Diazoverbindungen.

2.5. Ein Isocyanphosphoranimin als CN₂-Baustein

Eine Standardmethode zur Synthese von α -Diazomethylketonen ist die Acylierung von Diazomethan oder Trimethylsilyldiazomethan mit einem Carbonsäurechlorid (entsprechend Schema 3, Weg G). Wegen der eingangs geschilderten Vorbehalte gegen die beiden Diazoverbindungen findet die Methode jedoch kaum Anklang, wenn es um eine Vergrößerung der Reaktionsansätze geht. Eine Lösung könnte hier die Verwendung von *N*-Isocyanaminotriphenylphosphoran (**21**) als CN₂-Baustein sein (Schema 11).^[45] Das Additionsprodukt aus **21** und einem Säurechlorid liefert nach Hydrolyse ein Hydrazidoylechlorid **22**, das bequem in ein Diazoketon umgewandelt werden kann. Von Verfahrensschemikern wurde die Synthese von **21** aus Ameisensäurehydrazid und PPh₃/CCl₄ inzwischen optimiert, und das Diazoketon **23** konnte im 30-mmol-Maßstab in 86% Gesamtausbeute hergestellt werden.^[46]



Scheme 11. α -Diazoketone durch Acylierung von *N*-Isocyanimino-triphenylphosphoran. Bedingungen: a) *p*TsCl (0.28 Äquiv.), NEt₃ (1.5 Äquiv.), CH₂Cl₂, 12 h;^[45] b) wasserfreies ZnBr₂ (20 Mol-%), HNIPr₂ (1.3 Äquiv.), CH₂Cl₂, 35 min.^[46]

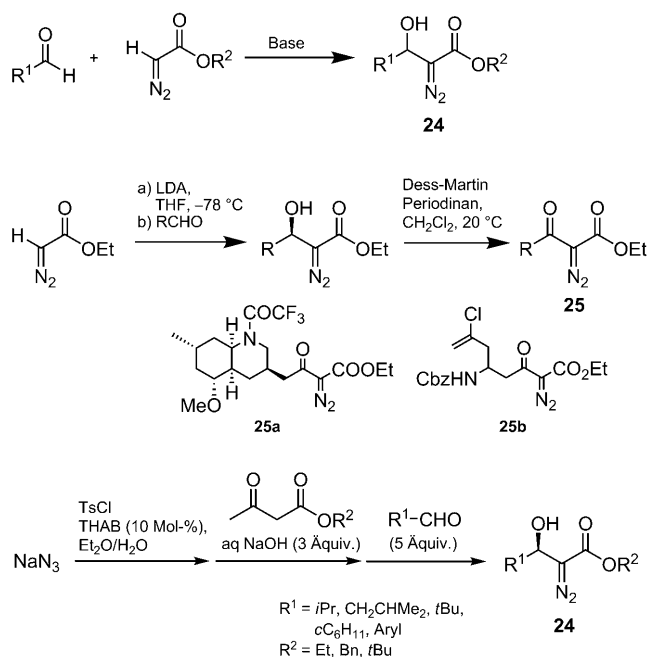
2.6. Elektrophile Substitution an der Diazofunktion

In der Kategorie der elektrophilen Substitutionsreaktionen am Diazokohlenstoffatom^[19] (Schema 3, Weg G) hat in den letzten Jahren die Aldol-artige C,C-Verknüpfung von Diazoessigsäureestern mit Aldehyden und Iminen die stärkste Aufmerksamkeit gefunden. Die schon längere Zeit bekannte nucleophile Anlagerung von Diazocarbonylverbindungen an Aldehyde und Ketone wird üblicherweise in Gegenwart starker Basen (Butyllithium, LDA, KHMDS, KOH, NaH) durchgeführt.^[19c,47] In neueren Arbeiten wurde die Synthese der β -Hydroxy- α -diazocarbonsäureester **24** mit anderen Basen katalysiert (DBU,^[48a] DBU in Wasser,^[48b] Tetramethylguanidin auf Silica,^[48c] quaternäres Ammoniumhydroxid als Phasentransferkatalysator,^[49,50] MgO-Nanopartikel,^[51] Magnesium-Lanthan-Mischoxid in Wasser^[51]). Asymmetrische katalytische Varianten sind ebenfalls bekannt. So wurden bei der Verknüpfung von Ethyldiazoacetat mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden unter Katalyse mit dem chiralen Komplex aus [Zr(O*t*Bu)₄] und (*S*)-6,6'-Br₂-Binol *ee*-Werte bis 87 % erzielt.^[52a] Noch höhere Enantioselektivitäten (87–98 % *ee*) wurden mit einer Magnesium-katalysierten asymmetrischen Variante erreicht (10 Mol-% Bu₂Mg, 5 Mol-% (*S,S*)-ProPhenol, 5 Mol-% *cis*-Cyclopentan-1,2-diol, THF, –20 °C).^[52b]

Die Aldol-artige Synthese von β -Hydroxy- α -diazocarbonsäureestern und deren milde und selektive Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan^[53a] oder 2-Iodoxybenzoesäure (IBX)^[53b] lassen sich zu einer Synthese von 2-Diazo-3-oxocarbonsäureestern **25** kombinieren, mit der sich auch höher funktionalisierte Zielverbindungen wie **25a,b**^[53a] herstellen lassen. Die Herstellung von **25** ist dabei sogar in einem Schritt möglich (Aldehyd, Ethyldiazoacetat, DBU, IBX, DMSO).^[53b]

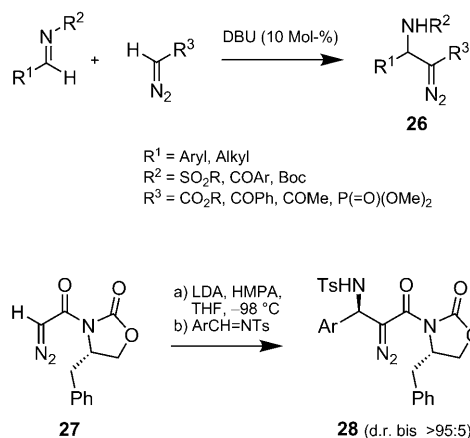
Ein unkonventioneller Zugang zu den Diazoestern **24** wurde von Nishida und Mitarbeitern beschrieben.^[50] Sie kombinierten in einem Eintopfverfahren drei Reaktionsschritte (Herstellung von Tosylazid, Diazogruppenübertragung auf einen Acetessigester und alkalische Spaltung zu einem Diazoessigester, Aldol-Reaktion mit einem Aldehyd), die alle durch denselben Phasentransferkatalysator unter-

stützt wurden (Schema 12). In Gegenwart eines chiralen quaternären Cinchonidinchlorids als Phasentransferkatalysator der Aldol-Reaktion wurden für **24** *ee*-Werte bis 81 % (R¹ = R² = *t*Bu) erzielt.



Scheme 12. Synthese und Umwandlung von β -Hydroxy- α -diazocarbonsäureestern; THAB = Tetrahexylammoniumbromid.

Die zur Bildung von **24** analoge Umsetzung von nucleophilen Diazoverbindungen mit Iminen (Aldiminen, Ketiminen) ist neueren Datums; sie gelingt nur mit den genügend elektronenarmen *N*-Acyl- und *N*-Sulfonyliminen. Auf diese Weise konnten α -Aminodiazoalkane, β -Amino- α -diazocarbonsäureester, -ketone und -phosphonsäureester **26** hergestellt werden (Schema 13).^[47,48a,54] Mit dem chiralen Diazoamid **27** gelang die auxiliargesteuerte hoch diastereoselektive Synthese von α -Tosylaminodiazoamiden **28**.^[55] Auch die enantioselektive Verknüpfung von *tert*-Butyldiazoacetat mit

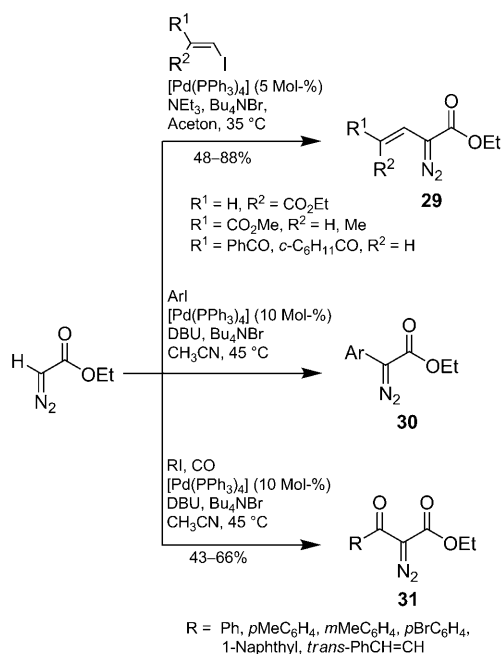


Scheme 13. Synthese von β -Amino- α -diazocarbonsäureestern.

N-Acylaldiminen unter dem Einfluss chiraler Säuren wurde beschrieben [3,3'-disubstituierte 1,1'-Binaphthyl-2,2'-dicarbonsäure^[56a] oder von 3,3'-Di-(9-anthryl)-1,1'-bi(2-naphthol) abgeleiteter Phosphorsäurediester;^[56b] *ee*-Werte von 85 bis 97 %].

2.7. Palladium-katalysierte C,C-Verknüpfung an der Diazofunktion

Auch die Übergangsmetall-katalysierte C,C-Verknüpfung hat inzwischen Einzug in die Synthese von Diazoverbindungen gehalten. Die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung der Diazofunktion von kommerziell erhältlichem Diazoessigester mit Aryl- und Vinyljodiden liefert die entsprechenden substituierten Diazoacetate **29** und **30**, in Gegenwart von Kohlenmonoxid werden 2-Diazo-3-oxocarbonsäureester **31** erhalten (Schema 14).^[57] Es ist zu erwarten, dass dieses, in der



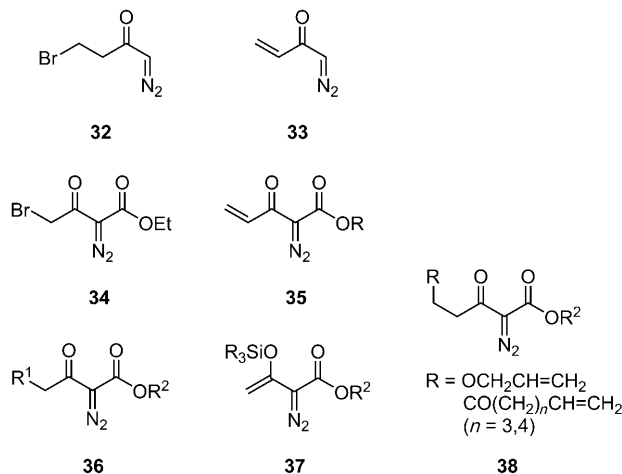
Schema 14. Umwandlung von Diazoverbindungen durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen.

Diazochemie neuartige Synthesekonzept noch zahlreiche Anwendungen und Erweiterungen finden wird. Die Kreuzkupplung unter Verwendung von Arylboronsäuren und Arylboroxinen verläuft hingegen nicht unter Erhaltung der Diazofunktion.^[58]

2.8. Weitergehende Funktionalisierung von Diazoverbindungen

Wegen ihrer chemischen Reaktivität wird die Diazofunktion im Allgemeinen erst gegen Ende einer Synthese in das Zielmolekül eingeführt. Dennoch gibt es eine Reihe von Möglichkeiten, um eine Diazoverbindung unter Erhaltung der Diazogruppe weiter zu funktionalisieren. Neuere Beispiele für Manipulationen am nucleophilen Diazokohlen-

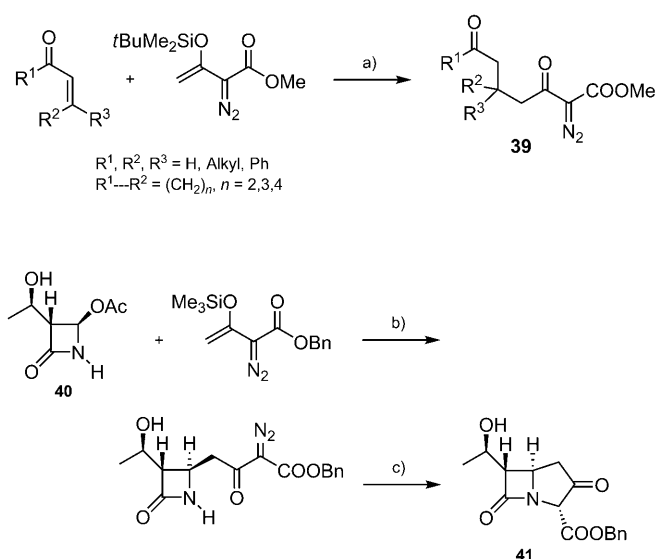
stoffatom wurden bereits in den Abschnitten 2.6 und 2.7 gegeben. Funktionalisierungen sind aber auch an von der Diazogruppe weiter entfernten Reaktionszentren möglich. Die so gebildeten mehrfach funktionalisierten Diazoverbindungen sind insbesondere in Hinblick auf ihre intra- oder intermolekulare carbenoide Folgechemie attraktive Bausteine. Wie die Beispiele **32–38** zeigen (Schema 15), sind es vor allem Diazocarbonylverbindungen, die in den letzten Jahren zur weiteren Funktionalisierung herangezogen wurden.



Schema 15. Diazoverbindungen für weitergehende Funktionalisierungen.

Die Diazoketone **32** und **33** gehen mit sekundären Aminen die Umwandlung in entsprechende Aminodiazoketone ein, deren katalytische Zersetzung über intermediäre Ammoniumylide zu Stickstoffheterocyclen führt.^[59,60] Analoge Reaktionsfolgen wurden mit den ungesättigten 3-Oxo-2-diazoestern **35** durchgeführt.^[61] In **34** wurde die Brommethylcarbonyl-Einheit für nucleophile Substitutionen und die 1,3-Thiazol-Ringbildung genutzt.^[62]

Acetessigester (**36**, $\text{R}^1 = \text{H}$) und seine 4-substituierten Derivate können durch Aldol-Reaktionen mit Aldehyden und Ketonen in 5-Hydroxy-2-diazo-3-oxoester überführt werden; die Transformation gelingt in Gegenwart von Aminbasen (DBU,^[62a] DABCO^[62b]) oder über Bor-^[63] bzw. Titanenolate^[64,65] von **36**. Eine vergleichbare Reaktion zwischen einem α -Diazoketon und einem α,β -ungesättigten Aldehyd ist ebenfalls bekannt [1. 8-Diazo-9-oxodec-5-ensäureethylester, KHMDS, -78°C ; 2. 2,4-Decadienal, LiBr, -78°C ; 3. *t*BuPh₂SiCl, DMAP].^[66] Mit der Silylenolether-Funktion von **37** ($\text{SiR}_3 = \text{SiMe}_2\text{tBu}$) lassen sich Mukaiyama-Aldol-Reaktionen mit aromatischen und aliphatischen Aldehyden, Mukaiyama-Michael-Reaktionen mit α,β -Enonen, sowie Mannich-Reaktionen mit aromatischen Aldiminen durchführen;^[67] die Reaktionen werden von einigen Metalltriflaten [$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ und $\text{La}(\text{OTf})_3$;^[67a] am besten aber $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ^[67b]] effektiv und effizient katalysiert. Als Beispiel sei die Synthese der Diketodiazoester **39** (Schema 16) genannt. Ursprünglich war für die Mukaiyama-Aldol-Reaktion von **37** mit Aldehyden oder Ketonen eine stöchiometrische Menge von Titan(IV)-chlorid als Lewis-Säure eingesetzt worden.^[68]



Schema 16. Lewis-Säure-vermittelte Reaktionen von Silyloxy-substituierten Diazoestern mit Elektrophilen. a) 1. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0.5–3 Mol-%), CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$; 2. HCl_{aq} . b) 1. ZnI_2 (0.5. Äquiv. bezogen auf **40**), 2. Hydrolyse. c) $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_4]$ (kat.).

An dieser Stelle sei daran erinnert, dass die ersten durch Lewis-Säure vermittelten Reaktionen von Diazoestern des Typs **37** mit Elektrophilen der Synthese von Diazo-funktionalisierten β -Lactamen dienten,^[69] aus denen durch Rhodium-katalysierte intramolekulare carbenoide N,H-Insertion das Carbapenam-Gerüst erzeugt werden konnte.^[69a] Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Acetoxyazetidin-2-on **40** wurde so eine praktische Synthese für das Carbapenam **41** realisiert, das eine Vorstufe für das Antibiotikum Thienamycin ist (Schema 16).^[69a]

Die Verknüpfung von Acetessigsäureethylester mit den basischen Pyridincarbaldehyden ließ sich ebenfalls über die Silylenolether-Route realisieren, wobei der Aldol-Schritt Bortrifluorid-vermittelt vollzogen wurde [1. **36** ($\text{R}^1 = \text{H}$), TMSOTf , NEt_3 , -78°C ; 2. PyrCHO , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$; pyr = 2-, 3- oder 4-Pyridyl].^[64] In analoger Weise ließ sich Benzaldehyddiallylacetal als elektrophiler Reaktionspartner einsetzen.^[70] Auch die Stereoselektivität der Aldol-Reaktionen war bereits ein Thema: Mit $\text{AgF}/(R)$ -Binap als chiraalem Katalysator konnte eine mäßige Enantioselektivität der Mukaiyama-Aldol-Reaktion von Diazoacetoacetaten erreicht werden.^[67c] Hoch diastereoselektiv verlief hingegen die Addition des Lithiumenolats von **36** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Allyl}$) an chirale N-Sulfinylimine.^[71]

Die Diazofunktion von **37** toleriert auch die Reaktion mit Thioaroylketen-S,N-acetalen in Gegenwart von Quecksilber(II)-acetat, die zur Bildung von 3-(3-Amino-5-arylthiophen-2-yl)-2-diazoacetessigestern führt.^[72]

Ungesättigte 3-Oxo-2-diazo-carbonsäureester wie **38** gehen in mäßigen bis guten Ausbeuten eine Ruthenium-katalysierte Olefin-Kreuzmetathese ein.^[70,73] Dies ist insofern bemerkenswert, als derselbe Katalysator (Ruthenium-Carben-Komplex Grubbs II) Diazoessigester unter N_2 -Abspaltung in die entsprechenden Maleinsäureester (formale Carben-dimere) umwandelt.

3. Fazit und Ausblick

Mehr als 100 Jahre nach der ersten Synthese von Diazomethan und Diazoessigester hat die Chemie der Diazoverbindungen nichts an Dynamik verloren. Daran partizipiert auch die kontinuierliche Weiterentwicklung des Methoden-repertoires zur Herstellung dieser vielseitig verwendbaren Verbindungsklasse. Bei den Entwicklungen der letzten Jahre notiert man das Bemühen, die Herstellung von Diazoverbindungen sicherer zu machen (etwa durch Verwendung stabilerer Azide für die Diazogruppenübertragung oder den Ersatz von Diazomethan bei der Diazomethylierung von Acylchloriden) und Verfahren umweltfreundlicher zu gestalten (etwa durch Ersatz von Schwermetallverbindungen bei der Hydrazon-Dehydrierung). In Hinblick auf die facettenreiche, vor allem die carbenoide Folgechemie von Diazoverbindungen wurden effektive Methoden entwickelt, um die strukturelle und funktionelle Komplexität insbesondere von Diazocarbonylverbindungen unter Erhaltung der Diazofunktion zu erhöhen. Eine vermutlich schwer zu lösende Problematik bei der Herstellung der Diazofunktion bleibt die mangelnde Atomökonomie und/oder Kosteneffizienz einiger Synthesewege; bemerkenswerterweise schneiden vor allem die beiden ältesten Methoden – die Alkalisplaltung von N-Alkyl-N-nitrosoharnstoffen und die Amindiazotierung zur Herstellung von Diazoessigestern – unter beiden Aspekten gut ab. Nicht in diesem Kurzaufsatz besprochen wurde die Entwicklung von Verfahren, bei denen labile Diazoverbindungen erzeugt und in situ weiterverarbeitet werden (siehe dazu aber Schema 7),^[74,75] unter dem Aspekt erhöhter Syntheseeffizienz und verminderten Gefährdungspotentials könnten solche Methoden, ebenso wie einige der hier vorgestellten Neuentwicklungen, auch zu erhöhter Akzeptanz von Diazoverbindungen in der industriellen Praxis beitragen.

Eingegangen am 25. Mai 2009

Online veröffentlicht am 29. September 2009

- [1] M. Regitz, G. Maas, *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*, Academic Press, Orlando, **1986**.
- [2] M. P. Doyle, M. A. McKervey, T. Ye, *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, New York, **1998**.
- [3] Ausgewählte Übersichtsartikel: a) A. Padwa, K. E. Krumpe, *Tetrahedron* **1992**, 48, 5385–5453; b) A. Padwa, M. D. Weingarten, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 223–269; c) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 911–935; d) H. M. L. Davies, R. E. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861–2903; e) A. G. H. Wee, *Curr. Org. Synth.* **2006**, 3, 499–555; f) V. F. Ferreira, *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 177–193.
- [4] a) M. Regitz, H. Heydt in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Hrsg.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, S. 393–558; b) G. Maas in *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 59: *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. Pearson), Wiley, New York, **2002**, S. 539–621.
- [5] Z. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6577–6605.
- [6] a) T. Curtius, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2230–2231; b) H. von Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, 27, 1888–1891.
- [7] In den Katalogen namhafter Lieferanten finden sich hauptsächlich Ethyldiazoacetat (gelöst in Toluol oder Dichlor-

- methan), *tert*-Butyldiazoacetat, (Trimethylsilyl)diazomethan, 2-Diazoacetessigsäureethylester, 2-Diazodimedon sowie einige Spezialitäten.
- [8] L. D. Proctor, A. J. Warr, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 884–892.
- [9] J. D. Clark, A. S. Shah, J. C. Peterson, L. Patelis, R. J. A. Kersten, A. H. Heemskerk, *Thermochim. Acta* **2002**, *386*, 73–79. Nach diesen Studien kann Ethyldiazoacetat nicht als explosive Substanz eingestuft werden.
- [10] J. D. Clark, A. S. Shah, J. C. Peterson, L. Patelis, R. J. A. Kersten, A. H. Heemskerk, M. Grogan, S. Camden, *Thermochim. Acta* **2002**, *386*, 65–72.
- [11] Diazomethan (Sdp. -23°C) ist thermisch, photochemisch und gegenüber Säuren labil; es kann sich an Metalloberflächen und rauen Glasoberflächen zersetzen. Ferner ist es hautreizend, toxisch und kanzerogen.
- [12] Das Diazald-Verfahren mit entsprechender Glasapparatur (Aldrich) erlaubt das Arbeiten im Maßstab bis zu 200–300 mmol, siehe: T. H. Black, *Aldrichimica Acta* **1983**, *16*, 3–10; siehe auch Aldrich Technical Information Bulletin No. AL-180.
- [13] a) T. Aoyama, T. Shiori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4461–4462; b) R. Anderson, S. B. Anderson in *Advances in Silicon Chemistry*, Vol. 1 (Hrsg.: G. L. Larson), Jai Press, Greenwich, **1991**, S. 304–325; c) T. Shioiri, T. Aoyama, T. Snowden, *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* **2001**.
- [14] T. G. Archibald, D.-S. Huang, M. H. Pratton, J. C. Barnard (Aerojet-General Corporation, Rancho Cordova, CA), US 5817778, **1998**.
- [15] T. G. Archibald, J. C. Barnard, R. F. Harlan (Aerojet-General Corporation), US 5854405, **1998**.
- [16] J. D. Clark, A. S. Shah, J. C. Peterson, *Thermochim. Acta* **2002**, *392–393*, 177–186.
- [17] J. D. Clark, J. D. Heise, A. S. Shah, J. C. Peterson, S. K. Chou, J. Levine, A. M. Karakas, Y. Ma, K.-Y. Ng, L. Patelis, J. R. Springer, D. R. Stano, R. H. Wettach, G. A. Dutra, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 176–185.
- [18] J. H. Simpson, J. Godfrey, R. Fox, A. Kotnis, D. Kacsur, J. Hamm, M. Totelben, V. Rosso, R. Mueller, E. Delaney, R. P. Deshpande, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3569–3574.
- [19] a) B. Eistert, M. Regitz, G. Heck, H. Schwall, *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. 10/4, Thieme, Stuttgart, **1968**, S. 473–893; b) M. Böhshar, J. Fink, H. Heydt, O. Wagner, M. Regitz, *Methoden Org. Chemie (Houben-Weyl)*, Vol. E14b, Thieme, Stuttgart, **1990**, S. 961–1371; c) H. Heydt, *Science of Synthesis*, Vol. 27, Thieme, Stuttgart, **2004**, S. 843–915.
- [20] D. F. Taber, R. E. Ruckle Jr., M. J. Hennessy, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4077–4078.
- [21] H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, Jr., K. R. Romines, J. S. Baum, *Org. Synth.* **1992**, *70*, 93–100.
- [22] F. W. Bollinger, L. D. Tuma, *Synlett* **1996**, 407–413.
- [23] G. G. Hazen, L. M. Weinstock, R. Connell, F. W. Bollinger, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 947–956.
- [24] Siehe z.B.: R. L. Danheiser, R. F. Miller, R. G. Brisbois, *Org. Synth.* **1996**, *73*, 134–139.
- [25] a) G. M. Green, N. P. Peet, W. A. Metz, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2509–2511; b) Polymer-gebundenes Tosylazid: W. R. Roush, D. Feitler, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1391–1392.
- [26] A. M. Harned, W. M. Sherrill, D. L. Flynn, P. R. Hanson, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12093–12099.
- [27] E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3797–3800.
- [28] H. M. L. Davies, R. J. Townsend, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6595–6603.
- [29] H. M. L. Davies, T. J. Clark, H. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3817–3824.
- [30] D. F. Taber, N. Tian, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3307–3310.
- [31] a) M. Regitz, J. Rüter, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 1263–1270; b) M. Regitz, F. Menz, *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2622–2632.
- [32] R. L. Danheiser, R. F. Miller, R. G. Brisbois, S. Z. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959–1964.
- [33] D. G. Brown, E. J. Velthuisen, J. R. Commerford, R. G. Brisbois, T. R. Hoye, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2540–2541.
- [34] D. F. Taber, R. B. Sheth, P. V. Joshi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2851–2854.
- [35] D. B. Ramachary, V. V. Narayana, K. Ramakumar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2704–2709.
- [36] T. L. Holton, H. Shechter, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4725–4729, zit. Lit.
- [37] M. I. Javed, M. Brewer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1789–1792.
- [38] M. E. Furrow, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12222–12223.
- [39] a) H. O. House, C. J. Blankley, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 53–60; b) verbesserte Prozedur: E. J. Corey, A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3559–3562.
- [40] A. Ouhia, L. René, J. Guilhem, C. Pascard, B. Badet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1641–1642.
- [41] T. Toma, J. Shimokawa, T. Fukuyama, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195–3197.
- [42] R. J. Baumgarten, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 484–485.
- [43] M. Schroen, S. Bräse, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12186–12192.
- [44] E. L. Myers, R. T. Raines, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2395–2399; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2359–2363.
- [45] E. Aller, P. Molina, A. Lorenzo, *Synlett* **2000**, 526–528.
- [46] M. M. Bio, G. Javadi, Z. J. Song, *Synthesis* **2005**, 19–21.
- [47] Y. Zhao, J. Wang, *Synlett* **2005**, 2886–2892.
- [48] a) N. Jiang, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1285–1287; b) F. Xiao, Y. Liu, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1147–1149; c) P. R. Likhari, S. Roy, M. Roy, M. S. Subhas, M. Lakshmi Kantam, *Synlett* **2008**, 1283–1286.
- [49] R. Varala, R. Enugala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 877–880.
- [50] a) K. Hasegawa, S. Arai, A. Nishida, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1390–1401; b) K. Hasegawa, N. Kimura, S. Arai, A. Nishida, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6363–6368.
- [51] a) M. Lakshmi Kantam, L. Chakrapani, T. Ramani, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6121–6123; b) M. Lakshmi Kantam, V. Balasubrahmanyam, K. B. Shiva Kumar, G. T. Venkanna, F. Figueras, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1887–1890.
- [52] a) W. Yao, J. Wang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1527–1530; b) B. M. Trost, S. Malhotra, B. A. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1674–1675.
- [53] a) P. Li, M. M. Majireck, I. Korboukh, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3162–3164; b) M. O. Erhunmwunse, P. G. Steel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8675–8677.
- [54] a) N. Jiang, Z. Qu, J. Wang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2989–2992; b) Y. Zhao, N. Jiang, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8339–8342; c) Y. Zhao, N. Jiang, S. Chen, C. Peng, X. Zhang, Y. Zou, S. Zhang, J. Wang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6546–6552; d) S. Chen, Y. Zhao, J. Wang, *Synthesis* **2006**, 1705–1710.
- [55] Y. Zhao, Z. Ma, X. Zhang, Y. Zou, X. Jin, J. Wang, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6103–6106; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5977–5980.
- [56] a) D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360–9361; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054–10055.
- [57] C. Peng, J. Cheng, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8708–8709.
- [58] a) C. Peng, Y. Wang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566–1567; b) C. Peng, W. Zhang, G. Yan, J. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667–1670.
- [59] a) B. N. Naidu, F. G. West, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16565–16574; b) J. A. Vanecko, F. G. West, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2949–2952.

- [60] J. S. Clark, D. Hodgson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3312–3324.
- [61] a) A. Padwa, L. S. Beall, C. K. Eidell, K. J. Worsencroft, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2414–2421; b) G. Chelucci, A. Saba, R. Valenti, A. Bacchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3449–3453; c) A. Saba, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2895–2898; d) D. Muroi, A. Saba, N. Culeddu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2609–2614.
- [62] a) A. Padwa, M. M. Sá, M. D. Weingarten, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2371–2386; b) Funktionalisierung des von **32** abgeleiteten 3-Azido-2-diazo-3-oxoesters: M. M. Sá, G. P. Silveira, A. J. Bortoluzzi, A. Padwa, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5441–5447.
- [63] a) M. A. Calter, P. M. Sugathapala, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3837–3840.
- [64] M. A. Calter, C. Zhu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1415–1419.
- [65] a) G. Deng, X. Tian, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 587–590; b) M. Liao, S. Dong, G. Deng, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4537–4540; c) G. Deng, X. Tian, Z. Qu, J. Wang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2897–2900; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2773–2776.
- [66] D. F. Taber, R. J. Herr, D. M. Gleave, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 194–198.
- [67] a) M. P. Doyle, K. Kundu, A. E. Russell, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5171–5174; b) L. Yu, Z. Yu, J. Noel, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1605–1608; c) K. Kundu, M. P. Doyle, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 574–577.
- [68] S. Karady, J. S. Amato, R. A. Reamer, L. M. Weinstock, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8277–8280.
- [69] a) S. Karady, J. S. Amato, R. A. Reamer, L. M. Weinstock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6765–6767; b) P. J. Reider, R. Rayford, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 379–382; c) P. J. Reider, E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2293–2296.
- [70] D. M. Hodgson, D. Angrish, S. P. Erickson, J. Kloesges, C. H. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5553–5556.
- [71] C. Dong, F. Mo, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1971–1974.
- [72] D. J. Lee, K. Kim, Y. J. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 873–876.
- [73] a) D. M. Hodgson, D. Angrish, A. H. Labande, *Chem. Commun.* **2006**, 627–628; b) D. M. Hodgson, D. Angrish, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2509–2514.
- [74] In-situ-Erzeugung und Weiterverarbeitung von Diazoalkanen aus Tosylhydrazon-Salzen (Bamford-Stevens-Reaktion): J. R. Fulton, V. K. Aggarwal, J. de Vicente, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479–1492 (Aufsatz).
- [75] Anwendung der Mikroreaktortechnologie zur Synthese und Weiterverarbeitung von Diazomethan: a) W. F. Ferstl, M. S. Schwarzer, S. L. Löbbecke, *Chem. Ing. Tech.* **2004**, *76*, 1326–1327; b) M. Struempel, B. Ondruschka, R. Daute, A. Stark, *Green Chem.* **2008**, *10*, 41–43.