

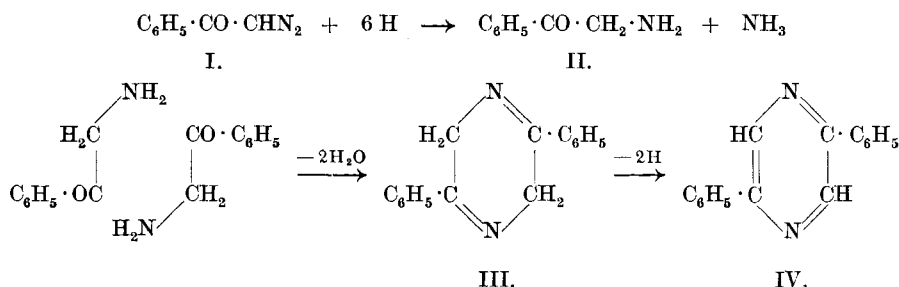
14. Leonhard Birkofer: Das Verhalten der Diazoketone bei der katalytischen Hydrierung; eine neue Synthese des Threonins.

[Aus dem Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 7. November 1944.)

Die Tatsache, daß durch katalytische Hydrierung Diaryldiazomethane in Kohlenwasserstoffe¹⁾ 2) und Diazoessigester in Essigester³⁾ 4) 5) umgewandelt werden können, ließ den Versuch aussichtsreich erscheinen, Monoacyldiazomethane ($R \cdot CO \cdot CHN_2$), d.h. Diazoketone, unter Stickstoffabspaltung zu den entsprechenden Methyl-ketonen zu hydrieren. Aus diesem Grunde wurde eine Reihe von Diazoketonen katalytisch mit Palladium hydriert.

ω -Diazo-acetophenon (I) nimmt unter diesen Bedingungen 2.3 Mol. Wasserstoff unter Ammoniakabspaltung auf. Als Reaktionsprodukt wird 2.5-Diphenyl-pyrazin (IV) isoliert (1a)⁶⁾, dessen Bildung auf der leichten Kondensation des als Zwischenprodukt auftretenden ω -Amino-acetophenons (II) zu 2.5-Diphenyl-3.6-dihydro-pyrazin (III)⁷⁾ beruht, welches letzteres bekanntlich in Gegenwart von Ammoniak sogar unter Luftabschluß sofort zu 2.5-Diphenyl-pyrazin dehydriert wird⁷⁾.



Will man eine Kondensation des entstehenden ω -Amino-acetophenons verhüten, so muß man vor Beginn des Versuches die Menge Eisessig zur Reaktionsflüssigkeit (Essigester) zugeben, die gerade zur Bindung von ω -Amino-acetophenon und auftretendem Ammoniak hinreicht. Dann fällt schon gegen Ende der Hydrierung das Acetat des Aminoacetophenons z. Tl. aus (1b).

¹⁾ H. v. Pechmann, B. 28, 859 [1895].

²⁾ H. Staudinger, A. Gaule u. J. Siegwart, Helv. chim. Acta, 4, 212 [1921].

³⁾ Th. Curtius u. R. Jay, Journ. prakt. Chem. [2], 39, 31 [1889]; R. Jay u. Th. Curtius, B. 27, 775 [1894]; A. Darapsky, B. 45, 1654 [1912].

⁴⁾ Th. Curtius, Journ. prakt. Chem. [2], 38, 440 [1888]; Th. Curtius u. R. Jay, s. Fußn. 3; A. Darapsky, s. Fußn. 3.

⁵⁾ H. Staudinger, B. 49, 1896 [1916]; H. Wienhaus u. H. Ziehl, B. 65, 1461 [1932].

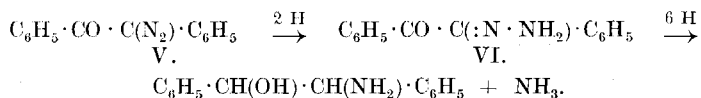
⁶⁾ Die arabischen Zahlen geben die Nummern in der Tafel an.

⁷⁾ S. Gabriel, B. 41, 1133 [1908].

Es wurde als Pikrat, Schmp. 176°, und Hydrochlorid, Schmp. 185—186°, identifiziert.

3.4-Dimethoxy- ω -diaz-acetophenon bildet bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium (II)-oxyd in Essigester unter Zusatz von Eisessig ω -Amino-3.4-dimethoxy-acetophenon (ω -Amino-acetoveratron) (2), das als Pikrat, Schmp. 180°, isoliert wurde.

Benzoyl-phenyl-diazomethan (V) (Azibenzil) wird zu 1.2-Diphenyl-aminoäthylalkohol hydriert (3a). Als Zwischenprodukt läßt sich nach Aufnahme eines Mol. Wasserstoff Benzilmonohydrazon (VI) isolieren (3b). Benzilmonohydrazon selbst wird auch zu 1.2-Diphenyl-aminoäthylalkohol hydriert (4).



Durch Zinkstaub in Eisessig dagegen wurde Azibenzil zu Desoxybenzoin reduziert⁸⁾.

Phenacetyldiazomethan bildet bei der Hydrierung ω -Aminophenylaceton. Dieses erhält man aber nur durch Zusatz der Menge Eisessig, die notwendig ist, um ω -Amino-phenylaceton und Ammoniak zu binden (5b). Es kann als Pikrat gefällt werden.

In Essigester allein kondensiert sich ω -Amino-phenylaceton sofort zu 2.5-Dibenzyl-3.6-dihydro-pyrazin, das zu 2.5-Dibenzyl-pyrazin, Schmp. 76°, dehydriert wird (5a).

Isovaleryldiazomethan wurde unter Aufnahme eines Mol. Wasserstoff zu einem Öl hydriert, das beim Destillieren verharzte. In Analogie zur Hydrierung von Azibenzil war hier ebenfalls ein Hydrazon zu erwarten. Die Spaltung mit konz. Salzsäure bestätigte diese Annahme. Man erhielt Hydrazinhydrochlorid (6a, 6b). Es wird also Isobutylglyoxalmonohydrazon gebildet.

Auch [β -Phenyl-propionyl]-diazomethan geht beim Hydrieren nach Aufnahme eines Mol. Wasserstoff in das entsprechende Hydrazon über. Da die ölige Verbindung sich durch Destillieren ebenfalls nicht reinigen ließ, wurde ihre Hydrazonnatur durch Spalten mit konz. Salzsäure bewiesen. Es bildete sich Hydrazinhydrochlorid (7a).

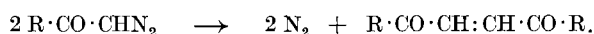
Der zu den hydroaromatischen Diazoketonen gehörende Diazocampher nimmt ebenfalls nur ein Mol. Wasserstoff auf unter Bildung von Campherchinonhydrazon (8).

Da unter den genannten Bedingungen keine Methylketone in nennenswerter Menge entstehen, wurde versucht, beim Eintropfen des Diazoketons in die Hydrierlösung eine Stickstoff-Abspaltung zu bewerkstelligen, um eine Hydrierung des als Zwischenverbindung auftretenden Radikals $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}$: zum Methylketon zu erzielen. Als Mittel zur Stickstoff-Abspaltung eignet sich beim ω -Diaz-acetophenon Salzsäure. Es entstehen auf diese Weise etwa 30% Acetophenon (1c).

⁸⁾ Th. Curtius u. H. Lang, Journ. prakt. Chem. [2] 44, 549 [1891].

Um brauchbare Ausbeuten an Methylketon zu erzielen, muß die Hydrierung des Radikals $R \cdot CO \cdot CH_2$ zum Methylketon rascher vor sich gehen als die Anlagerung von Chlorwasserstoff. Phenacetyl-, [β -Phenyl-propionyl]-, Isovaleryl- und Stearoyl-diazomethan können auf die eben genannte Art nicht zum Methylketon hydriert werden. Es entwickelt sich nur Stickstoff ohne Wasserstoff-Aufnahme, und es wird unter Bildung der Chlormethylketone Chlorwasserstoff angelagert.

Nach Ch. Grundmann⁹⁾ erleiden Diazoketone unter Stickstoff-Abspaltung Zersetzung, wenn man sie in einem inerten Lösungsmittel mit feingepulvertem Kupfer(II)-oxyd erhitzt. Es konnten so die symmetrischen Diacyläthylene erhalten werden.



Läßt man nun bei Siedetemperatur des entsprechenden Lösungsmittels (z. B. Benzol, Benzin, Toluol), in dem neben Kupfer(II)-oxyd Palladium als Hydrierkatalysator suspendiert ist, unter Durchleiten von Wasserstoff das Diazoketon langsam eintropfen, so wird das auftretende freie Radikal, ehe es sich dimerisiert, zum Methylketon hydriert. Auf diese Weise konnten das Phenacetyl- und das [β -Phenyl-propionyl]-diazomethan zu 50% in Phenyl-(5c) bzw. Benzylaceton (7b) übergeführt werden. Stearoyl- und Isovaleryldiazomethan gingen nur zu etwa 5—10% in Heptadecyl-(9) bzw. Isobutyl-methyl-keton (6c) über. 90% des Isovaleryldiazomethans verwandelten sich in Diisovaleryläthan(6c). Hier verläuft die Dimerisierung des Radikals wesentlich rascher als seine Hydrierung zum Methylketon. ω -Diazoo-acetophenon wird unter diesen Bedingungen nur zu 1.2-Dibenzoyl-äthan hydriert (1d)¹⁰⁾.

Über die katalytische Hydrierung der untersuchten Diazoketone ($R \cdot CO \cdot CHN_2$) kann unter den angewandten Versuchsbedingungen folgendes zusammenfassend ausgesagt werden:

1) Ist R ein aliphatischer oder ein alicyclischer Rest, so bilden sich in der Hauptsache ohne Abspaltung von Stickstoff Hydrazone. (Isovaleryldiazomethan \rightarrow Isobutylglyoxal-monohydrazon, Diazocampher \rightarrow Campherchinonhydrazon, [β -Phenyl-propionyl]-diazomethan \rightarrow β -Phenäthyl-glyoxal-monohydrazon.)

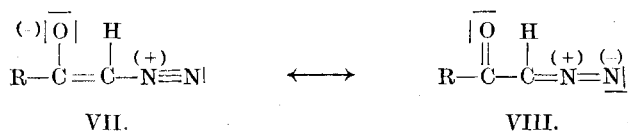
2) Bei R = Phenyl oder Benzyl bilden sich unter Abspaltung eines Stickstoffatoms (als Ammoniak) Aminoketone, die weitere Umwandlungen erleiden können. (ω -Diazoo-acetophenon \rightarrow ω -Amino-acetophenon, Phenacetyldiazomethan \rightarrow Aminomethyl-benzyl-keton, Azibenzil \rightarrow 1.2-Diphenyl-äthanolamin.)

3) Hydriert man in Anwesenheit von Kupfer(II)-oxyd oder Chlorwasserstoff, so werden unter Abspaltung beider N-Atome Methylketone und 1.4-Diketone gebildet.

⁹⁾ Ch. Grundmann, A. 536, 29 [1938].

¹⁰⁾ Über die katalytische Hydrierung von Dibenzoyläthylen zu Dibenzoyläthan vergl. C. Weygand u. W. Meusel, B. 76, 498 [1943].

Zur Erklärung der Unterschiede im Reaktionsverlauf seien die beiden mesomeren Grenzformeln¹¹⁾ VII und VIII herangezogen:



Die Form VII mit der Gruppierung $\text{N}\equiv\text{N}^{\overline{(+)$ ähnelt in ihrem Bau dem Benzoldiazonium-Ion $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}\equiv\text{N}^{\overline{(+)$. Benzoldiazoniumchlorid, $(\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}\equiv\text{N}^{\overline{(+)}})\text{Cl}^{\overline{(-)}}$, wird durch katalytische Hydrierung in Anilin und Ammoniak übergeführt. In Analogie zu diesem Reaktionsablauf ist anzunehmen, daß sich diejenigen Diazoketone, die bei der Hydrierung Aminoketone und Ammoniak bilden, von der Form VII ableiten. Nun wird das Auftreten der Form VII wahrscheinlich durch negativierende Gruppen begünstigt. Wie die Versuche beweisen, verläuft auch die Hydrierung gerade bei den Diazoketonen zum Aminoketon, die einen Phenylrest, also eine negativierende Gruppe tragen. Fehlt jedoch diese Gruppe oder kommt ihr Einfluß nicht mehr zur Auswirkung (z.B. bei $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CO}\cdot\text{CHN}_2$), so gehen solche Diazoketone in Hydrazone über und leiten sich offenbar von der Form VIII ab.

Die Ergebnisse der Diazoketonhydrierung machten wahrscheinlich, daß Verbindungen der Formel $\text{R}\cdot\text{CO}\cdot\text{C}(\text{N}_2)\cdot\text{CO}_2\cdot\text{R}'$ durch katalytisch erregten Wasserstoff in die entsprechenden α -Amino- β -oxy-säuren übergeführt werden, zumal ein aktivierender Einfluß der Gruppe $-\text{CO}_2\cdot\text{R}'$ zu erwarten ist¹²⁾. Es müßte somit durch katalytische Hydrierung von Acetyl-diazoessigester Threonin zugänglich sein¹³⁾.

Aus Acetyldiazoessigester in wässr. Alkohol bei Anwesenheit von Schwefelsäure und Platinoxid entsteht in der Tat durch Hydrierung ein Gemisch von α -Amino- β -oxy-buttersäuren (10) in 40-proz. Ausbeute. Aus diesem Gemisch werden 2 Fraktionen erhalten, die, wie aus den Schmelzpunkten¹⁴⁾ zu schließen ist, je aus einer Mischung von *d,l*-Threonin und *d,l*-Allothreonin bestehen, wobei in der ersten Fraktion das Threonin und in der zweiten das Allothreonin überwiegt. Auch der Schmelzpunkt des hergestellten Mono-

¹¹⁾ Vergl. B. Eistert, Neuere Methoden der präparativen organ. Chemie I, 379, [1943], Verlag Chemie, Berlin.

¹²⁾ L. Birkofer, B. 75, 429 [1942].

¹³⁾ Andere Threoninsynthesen wurden von folgenden Autoren ausgearbeitet: E. Abderhalden u. K. Heyns, B. 67, 530 [1924]; H. E. Carter, Journ. biol. Chem. 112, 769 [1935/36]; M. L. Wood, R. J. Madden u. H. E. Carter, Journ. biol. Chem. 117, 1 [1937]; H. D. West u. H. E. Carter, Journ. biol. Chem. 119, 103 [1937]; H. D. West u. H. E. Carter, Journ. biol. Chem. 119, 109 [1937]; H. Adkins u. E. W. Reeve, Journ. Amer. Soc. 60, 1328 [1938].

¹⁴⁾ H. Adkins u. E. W. Reeve, Journ. Amer. Soc. 60, 1328 [1938], geben für *d,l*-Threonin 228—229° und für *d,l*-Allothreonin 252—253° als Schmelzpunkte an; nach H. D. West u. H. E. Carter, Journ. biol. Chem. 119, 109 [1937], schmilzt *d,l*-Threonin bei 227—229° und *d,l*-Allothreonin bei 237—239°.

Tafel. Verhalten von Diazoketonen bei der katalytischen Hydrierung.

Nr.	Verbindung	Lösungs- mittel	Kataly- sator	T.	Mol. H ₂	Isolier- t	Ausb. % d. Th.
1a	C ₆ H ₅ ·CO·CHN ₂	Est.	PdO	ZT	2,3	2,5-Diphenyl-pyrazin	70
1b	„	Est. (Eg)	PdO	ZT	2,4	C ₆ H ₅ ·CO·CH ₂ ·NH ₂	55
1c	„	Est.	PdO, HCl	ZT	—	C ₆ H ₅ ·CO·CH ₃	30
1d	„	tl.	PdO, CuO	ST	—	[C ₆ H ₅ ·CO·CH ₂] ₂	30
2	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·CHN ₂	Est (Eg)	PdO	ZT	2,4	(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃ ·CO·CH ₂ ·NH ₂	54
3a	C ₆ H ₅ ·CO·C(N ₂)·C ₆ H ₅	Est.	PdO	ZT	2	C ₆ H ₅ ·CH(OH)·CH(NH ₂)·C ₆ H ₅	50
3b	„	Est.	PdO	ZT	1	C ₆ H ₅ ·CO·C(N·NH ₂)·C ₆ H ₅	63
4	C ₆ H ₅ ·CO·C(N·NH ₂)·C ₆ H ₅	Est.	PdO	ZT	2,3	C ₆ H ₅ ·CH(OH)·CH(NH ₂)·C ₆ H ₅	60
5a	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CO·CHN ₂	Est.	PdO	ZT	1,8	2,5-Dibenzyl-pyrazin	63
5b	„	Est. (Eg)	PdO	ZT	1,8	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CO·CH ₂ ·NH ₂	53
5c	„	Bzn., Bzl.,					
6a	(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CO·CHN ₂	Est.	PdO, CuO	ST	—	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CO·CH ₃	48
6b	„	Est.	PdO	ZT	1	H ₂ N·NH ₂ ·2HCl	—
6c	„	Est. (Eg)	PdO	ZT	1	H ₂ N·NH ₂ ·2HCl	—
	„	Bzl.	PdO, CuO	ST	—	(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CO·CH ₃	5
7a	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CH ₂ ·CO·CHN ₂	Est.	PdO	ZT	1	[(CH ₃) ₂ CH·CH ₂ ·CO·CH ₂] ₂	90
7b	„	Bzn., tl.	PdO, CuO	ST	—	H ₂ N·NH ₂ ·2HCl	—
8	Diazocampher	A.	PdO	ZT	1	C ₆ H ₅ ·CH ₂ ·CH ₂ ·CO·CH ₃	50
9	C ₁₇ H ₃₅ ·CO·CHN ₂	Bzn., tl.	PdO, CuO	ST	—	Campherinonhydrazon	84
10	(CH ₃ ·CO·C(N ₂)·CO ₂ ·C ₂ H ₅)	A.	PtO ₂ , H ₂ SO ₄	ZT	3,4	C ₁₇ H ₃₅ ·CO·CH ₃	10
						CH ₃ ·CH(OH)·CH(NH ₂)·CO ₂ H	39

Abkürzungen: Est. = Essigsäureäthylester; Eg. = Eisessig; tl. = Toluol; Bzn. = Benzol; Bzl. = Benzol; A. = Alkohol; T. = Temperatur; ZT = Zimmertemperatur; ST = Siedetemperatur des Lösungsmittels.

benzoyl-Derivates(170—174)¹⁵⁾ beweist, daß eine Mischung von *d,l*-Threonin und *d,l*-Allothreonin vorliegt.

Als Nebenprodukt tritt 2.4-Dimethyl-pyrrol-dicarbonensäure-(3.5)-diäthylester auf, der nach L. Knorr¹⁶⁾ aus Acetessigester und Isonitrosoacetessigester durch Reduktion entsteht.

Knorr nimmt an, daß bei dieser Reaktion der Isonitrosoester zum Aminoester reduziert, und letzterer mit Acetessigester zum Pyrrolester kondensiert wird. Da die Bildung des Pyrrolesters bei der katalytischen Hydrierung von Acetyldiazooessigester offenbar nach dem Knorrschen Schema verläuft, ist erwiesen, daß neben dem Aminoacetessigester, der als normales Zwischenprodukt bei der Synthese des α -Amino- β -oxy-buttersäureesters auftritt, noch Acetessigester entsteht. Der Acetyldiazooessigester wird also in geringem Prozentsatz unter Stickstoff-Abspaltung zum Acetessigester hydriert.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung der Diazoketone.

Die Gewinnung des Diazomethans erfolgte aus Nitrosomethylharnstoff nach dem Verfahren von F. Arndt¹⁷⁾. Wie Ch. Grundmann¹⁸⁾ fanden wir, daß die Darstellung über die Gasphase geeigneter ist. Zur Überführung in das Diazoketon läßt man 1 Mol. Säurechlorid unter Eiskühlung langsam in die Menge Diazomethanlösung tropfen, die aus 4 Mol. Nitrosomethylharnstoff entstanden ist¹⁹⁾. So wird praktisch alles Säurechlorid in Diazoketon verwandelt ohne Bildung von Chlormethylketon.

Wir fanden, daß das schon früher²⁰⁾ aus Phenacetylchlorid und Diazomethan hergestellte ölige Diazophenylaceton (Phenacetyldiazomethan), bei 100 bis 105°/4 Torr unter N₂-Abspaltung siedet. Das von uns aus Dihydrozimtsäurechlorid und Diazomethan dargestellte [β -Phenyl-propionyl]-diazomethan bildet ebenfalls ein Öl, das sich nicht destillieren läßt.

Isovaleryldiazomethan: 16 g Isovaleriansäurechlorid wurden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung in eine äther. Diazomethanlösung aus 55 g Nitrosomethylharnstoff getropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde der Äther im Wasserbad (Temp. 40°) im Vakuum abgesaugt und das zurückgebliebene gelbe Öl destilliert. Sdp.₄ 60—62°; Ausb. 14.3 g (85% d. Th.).

C₆H₁₀ON₂ (126.1). Ber. C 57.10, H 8.00, N 22.22.

Gef. C 57.34, 57.35, H 8.16, 8.33, N 22.32, 22.36.

Diazocampher: Campher wurde mit SeO₂ in Eisessig zu Campherchinon oxydiert²¹⁾, und dieses durch Kochen mit Hydrazinhydrat in Campher-

¹⁵⁾ E. Abderhalden u. W. Stenger, Ztschr. physiol. Chem. **251**, 171 [1938], finden für Monobenzoyl-*d,l*-threonin 178° und für Monobenzoyl-*d,l*-allothreonin 176° als Schmelzpunkte.

¹⁶⁾ A. **236**, 318 [1886]; L. Knorr u. K. Hess, B. **45**, 2629 [1912].

¹⁷⁾ F. Arndt u. J. Amende, Ztschr. angew. Chem. **43**, 444 [1930]; F. Arndt u. H. Scholz, ebenda **46**, 47 [1933]; vergl. auch Organic Syntheses **15**, 3.

¹⁸⁾ A. **524**, 31 [1936]. ¹⁹⁾ F. Arndt u. B. Eistert, B. **68**, 200 [1935].

²⁰⁾ W. Bradley u. G. Schwarzenbach, Journ. chem. Soc. London, **1928**, 2904.

²¹⁾ W. C. Evans, J.M. Ridgion u. J. L. Simonsen, Journ. Chem. Soc. **1934**, 137.

chinonhydrazon übergeführt²²⁾. Aus dem Hydrazon wurde durch Oxydation mit Quecksilberoxyd der Diazocampher²²⁾ hergestellt.

Acetyldiazoessigester: Zu 26 g Diazoessigester (2 Mol.) wurden 9 g Acetylchlorid gegeben und bei Zimmertemp. bis zum Aufhören der N₂-Entwicklung (4 Tage) stehen gelassen. Hierauf wurde der Acetyldiazoessigester im Vak. destilliert; Sdp.₁₂ 84°²³⁾.

C₈H₈O₃N₂ (156.1). Ber. N 17.95. Gef. N 18.16.

Hydrierungen.

Die Hydrierungen wurden alle unter Atmosphärendruck ausgeführt; das gelöste Diazoketon ließ man jeweils langsam zum vorhydrierten Katalysator tropfen.

ω-Diazo-acetophenon: a) in neutralem Medium: 5 g Diazoketon wurden mit 0.5 g PdO in etwa 100 ccm reinem, entsäuertem und getrocknetem Essigester hydriert; H₂-Aufn. 2000 ccm (23°, 752 Torr) = 2.3 Mol. Beim Öffnen des Hydriergefäßes machte sich starker NH₃-Geruch bemerkbar. Nach dem Einengen der Lösung im Vak. hinterblieb ein braunrotes, zähes Öl, das beim Verreiben mit absöl. Alkohol fest wurde. Aus Alkohol gelborangefarbene Blättchen vom Schmp. 196—197°²⁴⁾: 2.5-Diphenyl-pyrazin. Ausb. 2.8 g (70.5% d. Th.).

C₁₆H₁₂N₂ (232.1). Ber. C 82.73, H 5.21, N 12.07.

Gef. C 82.98, H 5.37, N 11.94, 11.93.

b) unter Zusatz von Eisessig: 5 g Diazoketon wurden mit 0.4 g PdO in 60 ccm Essigester hydriert. Zur Bindung des entstehenden ω-Amino-acetophenons und Ammoniaks wurde mit 5 g Eisessig versetzt. H₂-Aufn. 2090 ccm (21°, 753 Torr) = 2.4 Mol. Nach der Aufnahme von etwa 1200 ccm H₂ fielen weiße, seidenglanzende Nadeln aus. Diese wurden mit dem Katalysator abfiltriert, in Wasser gelöst und mit wäßr. Pikrinsäurelösung versetzt: ω-Amino-acetophenon-pikrat; Schmp. 176°²⁵⁾.

C₁₄H₁₂O₈N₄ (364.1). Ber. C 46.14, H 3.32. Gef. C 46.24, H 3.07.

Bereits beim Umkrystallisieren aus Essigester oder aus Alkohol verwandelte sich das ω-Amino-acetophenon-acetat in 2.5-Diphenyl-pyrazin; Misch-Schmp. mit authent. Präparat 196°. Durch Einwirkung von Salzsäure erhält man aus dem ω-Amino-acetophenon-acetat das Hydrochlorid, Schmp. 185—186°²⁶⁾. Ausb. 55%.

c) unter Zusatz von Salzsäure: 0.3 g PdO wurden in Essigester vorhydriert, darauf 5.2 ccm konz. Salzsäure (2.3 g HCl) zugegeben und eine Lösung von 4.6 g Diazoacetophenon in 30 ccm Essigester langsam zutropfen

²²⁾ J. Bredt u. W. Holz, Journ. prakt. Chem. 95, 147 [1917].

²³⁾ L. Wolff, A. 325, 136 [1902], gibt als Sdp.₁₂ 102—103° an; H. Staudinger, J. Becker u. H. Hirzel, B. 49, 1978 [1917].

²⁴⁾ Nach L. Wolff, B. 20 [1887], Anm. S. 432, Schmp. 196°.

²⁵⁾ C. Goedeckemeyer, B. 21, 2687 [1888]; Schmp. 175°.

²⁶⁾ C. Goedeckemeyer, a. a. O. Fußn. 25; Schmp. 188.5° und 186°.

gelassen (N_2 -Entwicklung und H_2 -Verbrauch, erkennbar am zunächst unveränderten Niveau des Standeylinders der Hydrierapparatur). Am Ende der Hydrierung wurde mehr Stickstoff entwickelt als Wasserstoff verbraucht. H_2 -Aufn. 470 ccm (23° , 752 Torr) statt 706 ccm (0° , 760 Torr). Wichtig ist, daß das Diazoketon langsam zutropft, da sonst die N_2 -Entwicklung den Wasserstoffverbrauch wesentlich übersteigt. Es wurde vom Katalysator abfiltriert und in Vak. eingedampft. Der Rückstand, mit Ligroin versetzt, schied ein Öl ab. Daraus schieden sich nach 12-stdg. Stehen bei 0° lange farblose Nadeln ab, nach ihrem Schmelzpunkt²⁷⁾ Chloracetophenon. Die Ligroinschicht des Filtrats wurde eingedampft, der Rückstand (Acetophenon) im Vak. destilliert. Sdp.₁₃ 84° ; Ausb. 1.14 g (30% d. Th.).

Phenylhydrazon aus dem farblosen Destillat: Acetophenon-phenylhydrazon; Schmp. und Misch-Schmp. $102-105^\circ$ ²⁸⁾.

d) in der Hitze unter Zusatz von CuO: In eine Suspension von 0.3 g PdO und 0.5 g CuO in 30 ccm Toluol wurde H_2 eingeleitet. 20 Min. nach Beginn wurde zum Sieden erhitzt und nach weiteren 10 Min. wurden während etwa $1\frac{1}{2}$ Stdn. 3 g Diazoketon in 25 ccm Toluol eingetropft, eine weitere Stunde erhitzt und darauf im Wasserstoffstrom erkalten gelassen. Aus dem zähen Toluol-Rückstand krystallisierte beim Verreiben mit Methanol Dibenzoyläthan. Aus Alkohol Schmp. 143° ²⁹⁾; Ausb. 1 g (30% d. Th.).

3.4-Dimethoxy- ω -diazoo-acetophenon: 3 g der Verbindung wurden mit 0.3 g PdO in 30 ccm Essigester unter Zusatz von 2 g Eisessig hydriert. H_2 -Aufn. 780 ccm (22° , 749 Torr) = 2.4 Mol. Als etwa 2 Mol. H_2 verbraucht waren, fiel ein weißer Niederschlag aus. Er wurde nach Beendigung der Hydrierung mit dem Katalysator abfiltriert, in wenig Wasser gelöst und die Lösung mit wäbr. Pikrinsäurelösung versetzt. Das ausgefallene ω -Amino-3.4-dimethoxy-acetophenon-pikrat bildet aus Wasser gelbe Nadelchen vom Schmp. 180° ³⁰⁾; Ausb. 3.32 g (54% d. Th.).

$C_{16}H_{16}O_{10}N_4$ (424.1). Ber. C 45.27, H 3.80, N 13.21. Gef. C 45.55, H 4.07, N 13.48.

Benzoyl-phenyl-diazomethan (Azibenzil): a) 2.5 g Azibenzil wurden mit 0.3 g PdO in Essigester hydriert. H_2 -Aufn. 540 ccm (19° , 753 Torr) = 2 Mol. Nach Aufnahme von 1 Mol. fiel ein weißer, seidenglänzender Niederschlag aus, der nach Beendigung des Versuches durch Essigesterzusatz in Lösung gebracht wurde. Während der Hydrierung starke NH_3 -Entwicklung. Nach Abdampfen des Essigesters wurde der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert: 1.2-Diphenyl-aminoäthylalkohol; Schmp. 165° ³¹⁾. Ausb. 1.2 g (50% d. Th.).

$C_{14}H_{15}ON$ (213.1). Ber. C 78.83, H 7.09, N 6.57. Gef. C 78.84, H 7.12, N 6.42.

b) 3 g Azibenzil wurden mit 0.3 g PdO in Essigester hydriert. H_2 -Aufn. 330 ccm (19° , 754 Torr) = 1 Mol. Der Essigester-Rückstand, aus Benzol

²⁷⁾ W. Städel, B. 10, 1830 [1877]; Schmp. 58—59°.

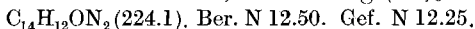
²⁸⁾ G. Reddelien, B. 46, 2712 [1914]; Schmp. 104—105°.

²⁹⁾ Nach S. Kapf u. C. Paa1, B. 21, 3053 [1888], Schmp. 144—145°.

³⁰⁾ A. Pictet u. A. Gams, B. 42, 2943 [1909]; Schmp. 177°.

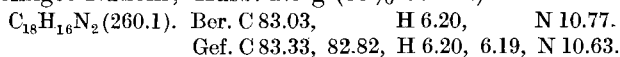
³¹⁾ Nach E. Erlenmeyer jun. A. 307, 134 [1899], Schmp. 163°.

umkrystallisiert, lieferte Benzilmonohydrazon, Schmp. 151°³²); Misch-Schmp. mit reinem Produkt 151°, Ausb. 1.9 g (63% d. Th.).



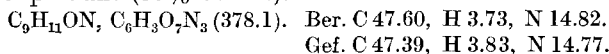
Benzilmonohydrazon: 1.8 g Hydrazon wurden in Essigester mit 0.2 g PdO hydriert. H₂-Aufn. 460 ccm (20°, 752 Torr) = 2,3 Mol. Während der Hydrierung fiel wie bei Azibenzil das 1.2-Diphenyl-aminoäthanol aus. Schmp. aus Alkohol oder Benzol 165°; Ausb. 60% d. Theorie.

Phenacetyldiazomethan: a) In neutralem Medium: 4.5 g Diazoketon wurden mit 0.3 g PdO in Essigester hydriert. H₂-Aufn. 1280 ccm (23°, 761 Torr) = 1.8 Mol. (Ammoniak-Entwicklung). Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vak. wurde der Rückstand mit wenig Methanol übergossen. Während mehrtägigem Stehenlassen bildeten sich Krystalle. Aus Methanol-Wasser (1:1) Schmp. 76°: 2.5-Dibenzyl-pyrazin. Blaß strohgelbe, zu Drusen vereinigte Nadeln; Ausb. 2.3 g (63% d. Th.).

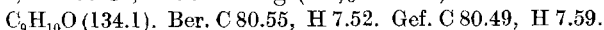


b) Unter Zusatz von Eisessig: 3.2 g Diazoketon wurden mit 0.3 g PdO in 35 ccm Essigester unter Zusatz von 2.4 g Eisessig (2 Mol.) hydriert. H₂-Aufn. 860 ccm (25°, 756 Torr) = 1.8 Mol. Gegen Ende der Hydrierung fiel ein weißer Niederschlag aus, der mit dem Katalysator abfiltriert wurde. Er war leicht löslich in Alkohol und Wasser, unlöslich in Äther.

Die braunrote Hydrierlösung wurde mit Wasser versetzt, 3-mal ausgeäthert und die wäßr. Phase mit Pikrinsäure gefällt: ω-Amino-phenyl-aceton-pikrat. Flocken aus Wasser + Alkohol (2:1); nach mehrtägigem Stehenlassen bei 0° gelbe Drusen. Zersetzt sich allmählich nach Sintern ab 86°. Ausb. 4 g Rohprodukt (53% d. Th.).



c) In der Hitze unter Zusatz von CuO: Der Versuch wurde wie bei ω-Diazo-acetophenon unter d) durchgeführt mit 0.3 g PdO und 0.5 g CuO in 25 ccm Benzin (Sdp. 70—80°) + 10 ccm Benzol. Die 3 g Diazoketon waren in 22 ccm Essigester gelöst. Das nach dem Abdampfen der Lösungsmittel (im Vak.) zurückgebliebene Öl wurde im Vak. destilliert: Benzyl-methyl-keton. Sdp.₁₂ 95—97°; helles Öl, Ausb. 1.2 g (48% d. Th.).



Phenylhydrazon: Schmp. 83.5°³³).

Isovaleryldiazomethan: a) In neutralem Medium: 3 g Diazoketon wurden mit 0.3 g PdO in Essigester hydriert. H₂-Aufn. 650 ccm (23°, 752 Torr) = 1 Mol. Das Hydrierungsprodukt reduzierte Fehlingsche Lösung sehr stark; beim Erwärmen mit NaOH entwickelte sich Stickstoff. Beim Versetzen mit konz. Salzsäure schied sich Hydrazin-dihydrochlorid ab. Schmp. und Misch-Schmp. mit authent. Präparat 197°³⁴).

³²) Nach Th. Curtius u. K. Thun, Journ. prakt. Chem. 44, 176 [1891], Schmp. 151°.

³³) B. Treukler, A. 248, 110 [1888]: Schmp. 83°.

b) Unter Zusatz von Eisessig: Die Hydrierung verlief wie unter a).

c) In der Hitze unter Zusatz von CuO: Versuchsausführung wie bei ω -Diazo-acetophenon unter d), S. 90, mit 0.5 g PdO und 0.75 g CuO in Benzol und 5.5 g Diazoketon in 25 ccm Benzol. Nach dem Abdampfen des Benzols gingen zwischen 113° und 116° 0.2–0.3 g Isobutyl-methyl-keton als farbloses Öl über.

Semicarbazon: Schmp. aus Äther 130°³⁵⁾.

Zum Schluß wurde bei 4 Torr weiterdestilliert. Bei 94–96° ging ein hellgelbes Öl, Diisovaleryläthan, über. Ausb. 3.9 g (90% d. Th.).

$C_{13}H_{22}O_2$ (198.2). Ber. C 72.66, H 11.18.

Gef. C 72.87, H 11.32 (2-mal dest. Präp.).

Disemicarbazon: Zu 120 mg Diketon wurden eine wäbr. Lösung von 200 mg Semicarbazid-hydrochlorid + 250 mg Natriumacetat und soviel Alkohol gegeben, daß eine etwa 20-proz. alkohol. Lösung vorlag, und mehrmals geschüttelt. Nach ungefähr 30 Minuten bildete sich ein Niederschlag, der sich beim Stehen über Nacht vervollständigte. 2-mal aus Alkohol: Weiße Nadeln, Schmp. 211°.

$C_{14}H_{28}O_2N_6$ (312.2). Ber. C 53.81, H 9.04, N 26.92.

Gef. C 53.93, 53.96, H 9.02, 9.01, N 27.09

Stearoyldiazomethan: a) In neutralem Medium: 3 g Diazoketon nahmen in Essigester mit 0.3 g PdO 280 ccm (19°, 760 Torr) = 1.1 Mol. H₂ auf. Nach dem Abdampfen des Essigesters hinterblieb ein weißes, paraffinartiges Produkt. 8-mal aus Alkohol: Schmp. und Misch-Schmp. mit reinem Heptadecyl-methyl-keton 53°³⁶⁾. Aus den auf 5 ccm eingeengten Mutterlaugen der ersten 3 Umkrystallisationen fiel noch eine geringe Menge Heptadecyl-methyl-keton aus. Das Filtrat hiervon wurde zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester umkrystallisiert. Schmp. 68–69°; Misch-Schmp. mit Stearoyldiazomethan 69°.

b) In der Hitze unter Zusatz von CuO: Versuchsausführung s. unter ω -Diazo-acetophenon d), S. 90. Angewandt 3 g Diazoketon in 30 ccm Toluol. Katalysatoren: 0.3 g PdO und 0.5 g CuO in 25 ccm Benzin. Nach Abdampfen des Lösungsmittels gingen bei 2 Torr nur einige Tropfen Heptadecyl-methyl-keton über. Schmp. 53°³⁶⁾.

$C_{19}H_{38}O$ (282.3). Ber. C 80.76, H 13.57. Gef. C 80.61, H 13.57.

[β -Phenyl-propionyl]-diazomethan: a) In Essigester: 3 g Diazoketon wurden mit 0.3 g PdO hydriert. H₂-Aufn. 390 ccm (25°, 754 Torr) = 0.9 Mol. Das Reaktionsprodukt reduzierte Fehlingsche Lösung und gab beim Spalten mit konz. Salzsäure Hydrazin-dihydrochlorid vom Schmp. 197°³⁴⁾.

b) In der Hitze unter Zusatz von CuO: Analog dem Versuch mit ω -Diazo-acetophenon unter d) durchgeführt mit 0.3 g PdO und 0.5 g CuO in 20 ccm Benzin und 2.4 g Diazoketon in 10 ccm Toluol + 15 ccm Benzin. Das

³⁴⁾ Chem. Kalender 1933, Bd. II, S. 18; Schmp. 198°.

³⁵⁾ H. Wieland, B. 58, 2016 [1925]; Schmp. 129–130°.

³⁶⁾ Nach K. Krafft, B. 12, 1672 [1879], Schmp. etwa 55.5°.

nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebene farblose ölige Benzylacetone ging bei 112⁰/15 Torr über. Ausb. 1 g (50% d. Th.).

$C_{10}H_{12}O$ (148.1). Ber. C 81.03, H 8.17. Gef. C 80.96, H 7.92.

Zur Identifizierung wurden die Bisulfitverbindung und das Semicarbazon, Schmp. 141—142⁰ ³⁷⁾, hergestellt.

Diazocampher: 6 g wurden mit 0.6 g PdO in etwa 50 ccm absol. Alkohol hydriert. H₂-Aufn. 730 ccm (26⁰, 758 Torr) = 0.87 Mol. Der Abdampfückstand erstarrte beim Übergießen mit Äther zu einem weißen Krystallbrei. Aus Äther lange, weiße Nadeln von Campherchinonhydrazon, Schmp. 182⁰; Ausb. 5 g (83.5% d. Th.). Der Misch-Schmp. mit Campherchinonhydrazon (Schmp. 180⁰) ergab keine Erniedrigung.

$C_{10}H_{16}ON_2$ (180.1). Ber. C 66.62, H 8.95, N 15.55. Gef. C 66.85, H 8.93, N 15.92.

3 g Campherchinonhydrazon wurden in etwa 25 ccm Benzol mit 4.5 g HgO 8 Stdn. gekocht. Nach Abzentrifugieren vom Quecksilber wurde die tief orange gelbe Benzollösung im Vak. eingedampft und der in langen Nadeln krystallisierende Diazocampher aus Petroläther umkrystallisiert; Schmp. 74⁰, Misch-Schmp. mit authent. Diazocampher 74—75⁰.

Acetyldiazoessigester: 3 g wurden mit 0.5 g PtO₂ in 70-proz. alkohol. Lösung bei Anwesenheit von 0.9435 g Schwefelsäure (zum Binden des zu erwartenden Ammoniaks) hydriert; H₂-Aufn. 1630 ccm (24⁰, 758 Torr) = 3.4 Mol. Der ausgefallene weiße Niederschlag wurde mit etwas Wasser gelöst und der Alkohol im Vak. unter N₂ bei 40—50⁰ Badtemp. abgedampft. Durch Eingießen in Wasser schieden sich etwa 0.3 g 2.4-Dimethylpyrrol-dicarbon säure-(3.5)-diäthylester ab; Schmp. aus 60-proz. Alkohol 136⁰.

$C_{12}H_{17}O_4N$ (239.1). Ber. C 60.22, H 7.17, N 5.86. Gef. C 60.57, H 7.10, N 5.74.

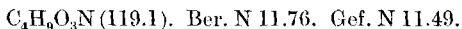
Die vom Pyrrolester abfiltrierte, wäßr. schwefelsaure Lösung wurde mit 10 g Ba(OH)₂ + 8H₂O alkalisch gemacht, zur Verseifung des α -Amino- β -oxybuttersäureäthylesters 24 Stdn. bei 28⁰ stehen gelassen und danach bei 40⁰ (Wasserbadtemp.) im Vak. unter Stickstoff das Ammoniak abdestilliert (Dauer 40—50 Min.). Die Ba-Ionen wurden mit Schwefelsäure ausgefällt, das Bariumsulfat abzentrifugiert und 3-mal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Lösungen wurden im Vak. bei 40⁰ eingedampft und der bräunliche, zähe Rückstand durch Verreiben mit Alkohol zur Krystallisation gebracht. Ausb. 0.9 g.

Zur weiteren Reinigung wurde in 10 ccm Wasser mit Tierkohle gekocht, das farblose Filtrat eingedampft und aus 1.5 ccm Wasser unter Zusatz von absol. Alkohol (etwa 9 ccm) umkrystallisiert. Bei 0⁰ krystallisierte die α -Amino- β -oxybuttersäure aus; Sintern ab 180⁰, bei 220⁰ vollständig geschmolzen. Stark positive Ninhydrinreaktion; beim Kochen mit einer wäßr. Kupfercarbonat-Suspension entstand ein blauer Kupferkomplex.

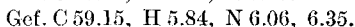
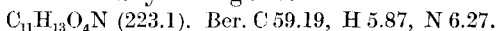
$C_4H_9O_3N$ (119.1). Ber. N 11.76. Gef. N 11.67, 11.50.

³⁷⁾ Nach A. Klages, B. 37, 33 [1904], Schmp. 142⁰.

Aus der Mutterlauge wurde noch eine zwischen 235° und 243° schmelzende Fraktion erhalten.



Zur Identifizierung wurden 0.3 g α -Amino- β -oxy-buttersäure in 1.7 ccm *n* NaOH gelöst und 1.5 g Benzoylchlorid sowie 12 ccm 2*n* NaOH in 4 Anteilen kalt zugegeben. Die Lösung wurde stets ganz schwach alkalisch gehalten. Nach dem Ansäuern mit 5*n* HCl wurde 2 Stdn. stehen gelassen und dann abgesaugt. Die Benzoesäure wurde durch Auskochen des Niederschlages mit Petroläther entfernt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus 30-proz. Alkohol weiße glitzernde Blättchen vom Schmp. 170—174°³⁸⁾. NH₂-Bestimmung nach van Slyke negativ.



Für die wertvolle Mithilfe bei der Ausführung der Versuche danke ich meiner Frau bestens.

15. Kurt Maurer †*) und Günther Drefahl: Oxydationen mit Stickstofftetroxyd, III. Mittel.**): Methodisches zur Darstellung von α -Methyl-galakturonsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Rostock.]

(Eingegangen bei der Redaktion der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft am 31. Oktober 1944.)

Das Hauptvorkommen der Galakturonsäure bilden die in der Natur weit verbreiteten Pektine, auf deren hydrolytischem oder fermentativem Abbau die meisten Darstellungsmethoden beruhen.¹⁾²⁾ Unter Umgehung des mühsamen Pektinabbaues kann man Galakturonsäure sehr einfach aus Galaktose darstellen, wenn man das von uns entdeckte Verfahren der Oxydation von Glykosiden mit Stickstofftetroxyd anwendet, dessen Prinzip eine spezifisch an den endständigen CH₂-OH-Gruppen angreifende Oxydationswirkung unter Erhaltung der glykosidischen Bindung darstellt³⁾. Wir geben im folgenden eine gut reproduzierbare Vorschrift zur Herstellung von krystallisierter α -Methyl-galakturonsäure.

Schon früher wurde beobachtet, daß sich nach der Oxydation von α -Methylgalaktosid in Chloroform mittels Stickstofftetroxyds ein Teil der Methylgalakturonsäure sofort krystallisiert abschied. Nach Wiederaufnahme der Versuche konnten diese Krystalle nicht mehr erhalten werden. Wir haben daher einen

³⁸⁾ E. Abderhalden u. W. Stenger, Ztschr. physiol. Chem. **251**, 176 [1938].

*) Prof. Dr. Kurt Maurer ist am 9. April 1945 in Jena einem Fliegerangriff zum Opfer gefallen.

***) II. Mittel.: Journ. makromol. Chem. **1**, 25 [1943].

¹⁾ F. Ehrlich, B. **62**, 1974, [1929].

²⁾ K. P. Link, Journ. biol. Chem. **94**, 307 [1931]; **100**, 385 [1933].

³⁾ B. **75**, 1489 [1942].