

Theophil Eicher¹⁾, Siegfried Hünig und Hanspeter Hansen²⁾

Alkoxy-diazenium-Salze, III³⁾

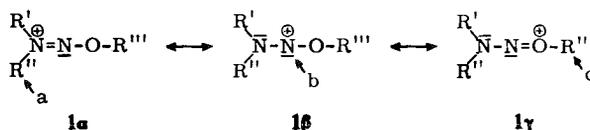
Acyldiazene durch Reaktion mit Carboxylaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 17. Februar 1969)

Alkoxy-diazenium-Salze **1** bzw. **2** reagieren nach Gl. (1) mit Carboxylaten zu Aryl- oder Alkyl-acyl-diazenen **4**. Die Reaktion besitzt große Variationsbreite und erlaubt die Vereinfachung der Peptidsynthese über phenyldiazen-aktivierte Carboxylgruppen. Aus **1** und Cyanat-Ionen entstehen 3-Hydroxy-1.2.4-triazole (**24a—c**). Die Existenz des als Zwischenstufe postulierten 1.3-Dipols **9** wird durch Abfangen mit Acetylen-dicarbonester zu Pyrazolen **27a, b** wahrscheinlich gemacht.

Die durch Alkylierung von Nitrosaminen leicht zugänglichen Alkoxy-diazenium-Ionen **1** werden am zutreffendsten als **1a** registriert⁴⁾. Für ihr reaktives Verhalten sollten jedoch auch die Grenzstrukturen **1b** und **1c** von Bedeutung sein. Tatsächlich greifen die „weichen“



Nucleophile⁵⁾ Dimethylsulfid⁶⁾ und Jodid³⁾ **1** ausschließlich nach c unter Verdrängung der O-Alkylgruppe R''' an. Für den Angriff nach b finden sich nur wenige Beispiele^{7,8)}. Die Reaktion nach a sollte in Analogie zu Weg c zur Übertragung der N-Alkylgruppe R'' auf das Nucleophil führen. Dieser Reaktionstyp⁸⁾ wird jedoch weitgehend von einer Deprotonierung der Alkylgruppe R'' überspielt, sofern diese α -Protonen besitzt. Je nach Nucleophil entstehen auf diesem Wege eine Reihe z.T. unerwarteter Folgeprodukte, denen für die Chemie der Alkoxy-diazenium-Salze die größte Bedeutung zukommt. Die vorliegende Mitteilung beschreibt diesen Reaktionstyp für Carboxylate als Nucleophil und Base⁹⁾.

1) Versuche 1963—1964.

2) Aus der Dissertat. H. Hansen, Univ. Würzburg 1967.

3) II. Mittel.: S. Hünig und H. Hansen, Chem. Ber. 102, 2109 (1969).

4) I. Mittel.: S. Hünig, G. Büttner, J. Cramer, L. Geldern, H. Hansen und E. Lücke, Chem. Ber. 102, 2093 (1969).

5) R. G. Pearson und S. Songstad, J. Amer. chem. Soc. 89, 1827 (1967); J. org. Chemistry 32, 2899 (1967).

6) A. Schmidpeter, Tetrahedron Letters [London] 1963, 1421.

7) K. Hafner, Angew. Chem. 75, 1104 (1963).

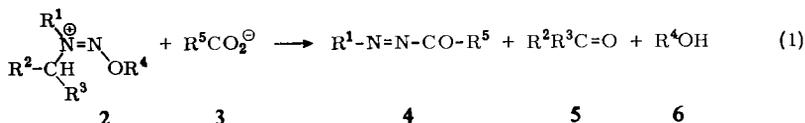
8) Diese Reaktionsweise wird später behandelt.

9) Vorläufige Mittel.: Th. Eicher, S. Hünig und H. Hansen, Angew. Chem. 79, 681 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 699 (1967).

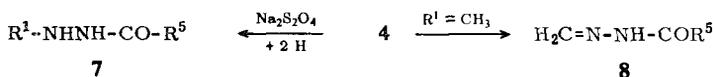
Reaktion mit Carboxylaten

a) Allgemeines

Alkoxy-diazonium-Ionen **2** reagieren mit Carboxylaten **3** überraschend glatt nach Schema (1). Die Reaktion vermittelt einen Eindruck vom hohen Energieinhalt der



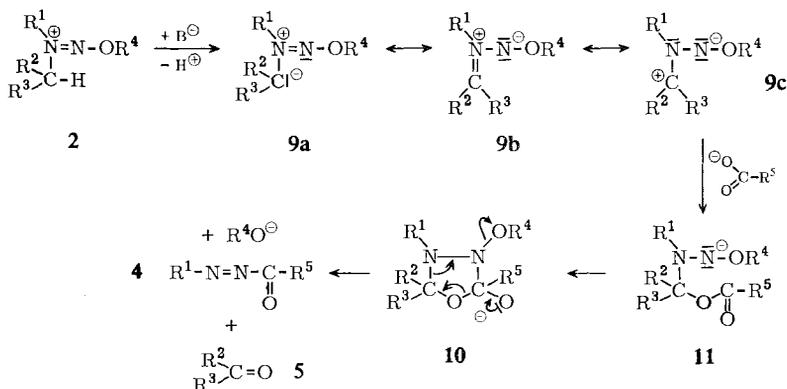
Ionen **1** bzw. **2**: Unter milden Bedingungen werden die energiearmen Carboxylat-Ionen in einem Schritt in Aryl- oder Alkyl-acyl-diazene¹⁰⁾ **4** verwandelt, denen als aktiven Acylierungsmitteln¹¹⁾ präparativer Wert zukommen kann (s. u.). Bei zu großer Labilität wird daher **4** zweckmäßig unmittelbar weiter umgesetzt, z. B. mit Natrium-dithionit zu den wohlkristallisierenden Acylhydrazinen **7** reduziert und deren Ausbeute bestimmt. Verfügt R^1 noch über α -Protonen, so wird an Stelle von **4** das isomere



Acylhydrazon gefaßt, wie das Beispiel **8** zeigt. Da die *O*-Alkylierung der Nitrosamine mit Trialkyloxonium-tetrafluoroboraten praktisch quantitativ verläuft⁴⁾, brauchen die Alkoxy-diazonium-Salze für die Reaktion mit Carboxylaten nicht isoliert zu werden¹²⁾.

Entsprechend der Stöchiometrie der Gl. (1) wird eine *N*-Alkylgruppe oxydierend als Carbonylverbindung **5** abgespalten. Auch der aus dem cyclischen Alkoxy-diazonium-Salz **11** (Tab.) zu erwartende Glykolaldehyd ist als Glyoxal-bis-[*p*-nitrophenylhydrazon] nachzuweisen.

Alle Ergebnisse lassen auf den folgenden Reaktionsablauf schließen: Ein Carboxylat-Ion entzieht dem Kation **2** ein Proton. Das Zwitterion **9** ist wenigstens durch



¹⁰⁾ Bei den vorliegenden Systemen ist die Diazen-Nomenklatur übersichtlicher als die Azo-Nomenklatur. Vgl. auch *W. R. McBride* und *E. A. Bens*, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5546 (1959); *Phi-Knei C. Huang* und *E. A. Kosower*, ebenda **90**, 2354 (1968).

¹¹⁾ *R. B. Kelly*, *G. R. Umbreit* und *W. F. Liggett*, *J. org. Chemistry* **29**, 1273 (1964).

¹²⁾ Das Verfahren empfiehlt sich besonders bei der Alkylierung mit dem bequem zugänglichen Triäthyloxonium-tetrafluoroborat, da die entstehenden Alkoxy-diazonium-Salze häufig schlecht kristallisieren.

drei Grenzstrukturen zu beschreiben. Der Anschaulichkeit halber wird im folgenden nur die Sextettstruktur **9c** verwendet¹³⁾; **9** wirkt im Sinne eines *Mannich*-Reagenzes alkylierend auf ein weiteres Carboxylat-Ion. Das Addukt **11** vermag über **10** durch eine cyclische Bindungsverschiebung in die Produkte überzugehen. Eine Mitwirkung von Protonen beim letzten Schritt ist durchaus möglich.

Acyldiazene **4** durch Reaktion von **1** mit Carboxylaten $R^5CO_2^\ominus$

Eingesetzt		Erhalten					
$\begin{array}{c} R^1 \\ \diagdown \\ N^{\oplus} \\ \diagup \\ R^2 \end{array} = N \begin{array}{c} X^{\ominus} \\ \diagup \\ OR^4 \end{array} \quad \mathbf{1}$		$R^1-N=N-\overset{O}{\parallel}C-R^5 \quad \mathbf{4}$					
	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	%		
1a	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	4a	C ₆ H ₅	93	a)
1b	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4a		92	a)
1c	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	4a		50	a)
1d	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₂ H ₅	4b	CH ₃	55	a)
1e	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	4c	C ₆ H ₅	90	
1e				4d	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	84	
1f	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅ ^{b)}	4e	C ₆ H ₅	84	
1f	b)			4f	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	55	
1f	b)			4g	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	77	
1f	b)			4h	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	61	
1g	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅ ^{b)}	4i	C ₆ H ₅	98	
1g	b)			4j	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	62	
1g	b)			4k	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	83	
1g	b)			4l	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	64	
1h	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	CH ₃	C ₂ H ₅ ^{b)}	4m	<i>p</i> -H ₃ C-C ₆ H ₄	73	
1e				4n	CH ₃	50	a)
1i	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅ ^{b)}	4b		29	a)
1j	(CH ₃) ₃ C	CH ₃	C ₂ H ₅	4o	C ₆ H ₅	75	a)
1j				4p	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	77	a)
1i	b)			4q	(CH ₃) ₃ C	85	a)
1a				4r	Z-Gly	77	a, c)
1a				4s	Z-DL-Leu	90	a, c)
1k	CH ₃	CH ₃	CH ₃ ^{b)}	4t	C ₆ H ₅	12	d)
1l	C ₆ H ₅	-CH ₂ -CH ₂ -		4a		53	a)

a) Als Hydrazid isoliert.

b) Diazeniumsalz nicht isoliert.

c) Z = Benzyloxycarbonyl.

d) Es wird Formaldehyd-benzoylhydrazon entspr. **8** isoliert.

b) Einfluß des *N*-Alkylrestes R²-CH-R³

Während unter sonst gleichen Bedingungen aus Methyl-phenyl- und Äthyl-phenyl-alkoxydiazenium-Salz (**1a**, **1b**) mit Natriumbenzoat über 90% an Phenyl-benzoyl-diazen (**4a**) entstehen, sinkt die Ausbeute beim Isopropylderivat **1c** auf 50% ab. Zugleich muß die Reaktionszeit auf das Fünffache erhöht werden. Die einleitende Deprotonierung ist bei der Isopropylgruppe elektronisch und sterisch erschwert. Während der verlängerten Reaktionsdauer wird das Acyldiazen teilweise zersetzt.

¹³⁾ Die naheliegende Vermutung, daß sich **9** unter Ringschluß zu einem (intermediären) Aziridinderivat stabilisiert, ließ sich bisher nicht bestätigen.

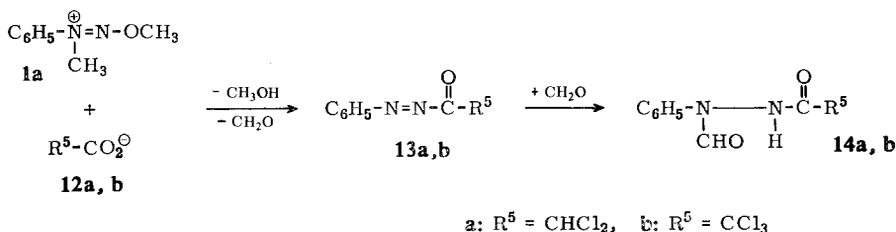
c) *Einfluß des N-Alkylrestes R¹*

Der Rest R¹, der in der entstehenden Azoverbindung wiedererscheint, beeinflusst den Reaktionsverlauf kaum. Ist R¹ = Aryl, so machen sich *p*-Substituenten praktisch nicht bemerkbar (**1a**, **1e–1h**), da sie die Elektronendichte am geladenen N-Atom von **1** kaum verändern³⁾. Als aliphatischer Rest R¹ wurde bisher nur die tert.-Butylgruppe näher untersucht (**1j**). Wie **4o** und **4p** in der Tab. zeigen, liegen die Ausbeuten – als Hydrazid **7** – in der üblichen Größenordnung von etwa 80%. Die Umsetzung scheint lediglich etwas langsamer zu verlaufen.

d) *Einfluß des Carboxylat-Ions*

Die Anionen aromatischer Carbonsäuren sind durchweg sehr gut geeignet (Tab.). Erstaunlicherweise trifft dies auch auf die Salze der Pivalinsäure (**4q**) sowie *N*-geschützter Aminosäuren zu (**4r**, **4s**), während mit dem Acetat-Ion (aus Löslichkeitsgründen?) die Ausbeute an **4** stark abfällt (**4b**, **4n**). Natrium- und Kaliumsalze sind gleich gut verwendbar, während bei Lithiumsalzen die Nebenreaktionen zunehmen.

Dichlor(**12a**)- oder Trichlor(**12b**)-acetat-Ionen nehmen eine Sonderstellung ein. Bei der Reaktion mit **1a** werden nicht die erwarteten Acyldiazene **13a** und **b** isoliert, sondern farblose Verbindungen, deren Analyse und physikalische Daten



für **14a** bzw. **b** sprechen. Offenbar wirkt der induktive Acceptoreffekt von R¹ so stark, daß **13** mit Azodicarbonsäureester vergleichbar wird, dessen glatte Addition an Aldehyde wohlbekannt ist¹⁴⁾. Formiat-Ionen zersetzen das Alkoxy-diazonium-Salz, ohne an der Produktbildung beteiligt zu sein, worüber in einem anderen Zusammenhang zu berichten sein wird. Die Sonderstellung der Cyanat-Ionen wird am Schluß besprochen.

e) *Einfluß des Solvens*

Sowohl wasserhaltige als auch wasserfreie Solventien wie Acetonitril oder Methylenechlorid sind brauchbar. Auch im Zweiphasensystem kann gearbeitet werden. Das wasserfreie Solvens erlaubt die Synthese hydrolyseempfindlicher Acyldiazene (**4r**, **4s**). Da in ihnen die eingesetzten Carbonsäuresalze kaum löslich sind, muß die Reaktionszeit entsprechend ausgedehnt werden.

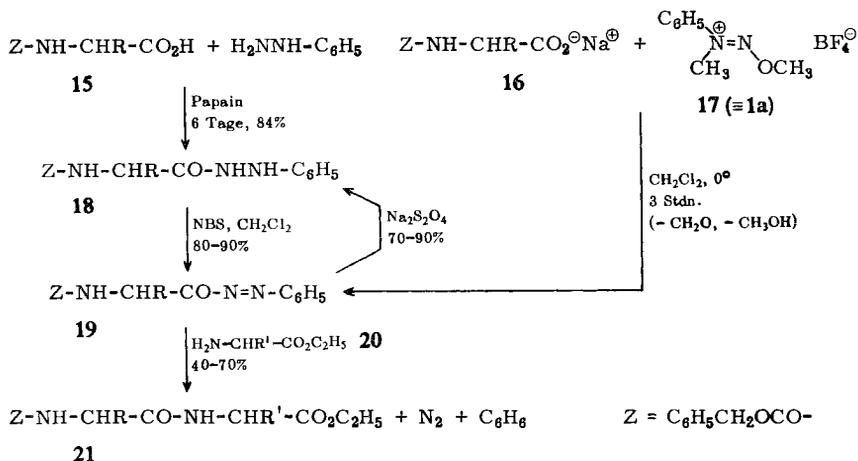
Ein Beitrag zur Peptidsynthese

Zur racemisierungsfreien Peptidsynthese verwenden *Milne* und *Kilday*¹⁵⁾ zur Aktivierung der Carboxylgruppe den Phenyl diazen-Rest (vgl. **19**), der durch den Aminosäureester **20** unter Zerfall in Stickstoff und Benzol verdrängt wird. Die Synthese leidet vor allem an der

¹⁴⁾ K. Alder und T. Noble, Ber. dtsh. chem. Ges. **76**, 54 (1943).

¹⁵⁾ H. B. Milne und W. Kilday, J. org. Chemistry **30**, 64 (1965).

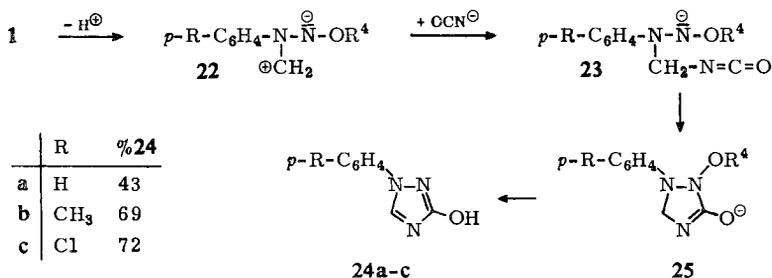
mühsamen enzymatischen Darstellung des Hydrazids **18**¹⁶⁾, während dessen Dehydrierung zu **19** und die Knüpfung der Peptidbindung zu **21** rasch und relativ glatt verlaufen. Durch Reaktion des Aminosäuresalzes **16** mit dem Alkoxy-diazonium-Salz **17** und anschließende Dithionit-Reduktion sind die Hydrazide **18** in wenigen Stunden mit gleicher Ausbeute



zugänglich (vgl. Tab., **4r**, **4s**). Man kann aber auch die Lösung des Phenyl-acyl-diazens **19** in einer „Eintopfreaktion“ unmittelbar mit **20** umsetzen. Allerdings verlangen die rohen Di-peptidester **21** eine Reinigung, welche die Ausbeute unter die des ursprünglichen Verfahrens drückt. Wahrscheinlich erzeugt der nebenher entstehende Formaldehyd störende Nebenprodukte. Wir haben nicht versucht, die Methode durch Einsatz von Malonester als aldehyd-bindendes Lösungsmittel¹⁷⁾ oder (und) Alkoxy-phenyl-benzyl-diazonium-Salz (z. B. **1d**) zu verbessern. Der aus **1d** abgespaltene Benzaldehyd sollte weniger aggressiv sein.

Reaktion mit Cyanat-Ionen

Alkoxy-methyl-aryl-diazonium-Salze reagieren mit Kaliumcyanat in wäßriger Lösung zu 3-Hydroxy-1-aryl-1.2.4-triazolen. Offensichtlich alkyliert das durch Deprotonierung entstandene Zwitterion **22** das Cyanat-Ion — wie üblich¹⁸⁾ — am N-Atom zu **23**, das über **25** zum Triazol **24** abreagiert.



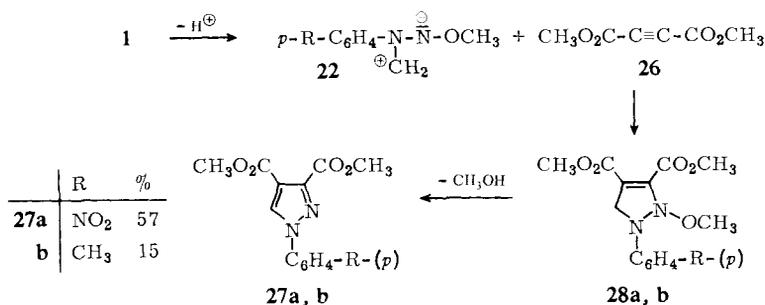
¹⁶⁾ M. Bergmann und H. Fraenkel-Conrat, J. biol. Chemistry **119**, 707 (1937).

¹⁷⁾ F. Weygand und W. Steglich, Angew. Chem. **73**, 757 (1961).

¹⁸⁾ K. H. Slotta und L. Lorenz, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 1320 (1925).

Zur Existenz der dipolaren Zwischenstufe 9 bzw. 22

Der glatte Ringschluß der Alkoxy-diazonium-Salze mit Cyanat-Ionen zu Triazol-derivaten stützt die angenommene 1.3-dipolare Zwischenstufe 22. Noch allgemeiner ist der Ringschluß mit Schiff'schen Basen oder aromatischen N-Heterocyclen zu Triazoliumsalzen¹⁹⁾, der die entsprechende Zwischenstufe 9 sehr wahrscheinlich macht. Um 9 bzw. 22 weiter zu sichern, wurde Acetylen-dicarbonsäureester 26, ein besonders kräftiges, aber nicht asymmetrisch polarisiertes Dipolarophil²⁰⁾, als Cyclisierungspartner angeboten. An Stelle der Primäraddukte 28 isoliert man verständlicherweise die Pyrazole 27, deren Konstitution durch NMR-, IR- und UV-Daten gesichert wurde. Entsprechende Cycloadditionsversuche mit Phenylsenföl und Schwefelkohlenstoff blieben bisher erfolglos.



Wir danken Frau *M. Bischoff* und Herrn *W. Brenninger* für geschickte technische Hilfe. Dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG* danken wir für die großzügige Förderung dieser Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden mit einem Gerät der Fa. Büchi im Röhrchen gemessen. Stickstoffanalysen wurden im Chemischen Institut der Universität angefertigt, C,H,N-Analysen außerdem von der Fa. Beetz, Kronach.

Lösungsmittel: Acetonitril: Vortrocknung mit Kaliumcarbonat, mehrmalige Destillation über Phosphorpentoxid und Fraktionierung unter Stickstoff über eine Kolonne bis zur spektroskop. Reinheit. Das Solvens wurde in dunklen Flaschen unter Stickstoff aufbewahrt. Methylenechlorid und Äthylenechlorid: Vortrocknen mit Calciumchlorid, anschließende Destillation über Phosphorpentoxid.

Spektren im sichtbaren und ultravioletten Bereich: Meßgerät UV-Spektrophotometer Cary 14. Die Substanzen wurden direkt in eichfähige Kölbchen eingewogen und unmittelbar vor der Messung mit Acetonitril bzw. Methanol aufgefüllt.

NMR-Spektren wurden mit dem Gerät Varian A 60 gemessen, Tetramethylsilan als innerer Standard verwendet.

¹⁹⁾ *Th. Eicher, S. Hünig und P. Nikolaus, Angew. Chem. 79, 682 (1967); Angew. Chem. internat. Edit. 6, 699 (1967).*

²⁰⁾ *A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Grashey und E. Spindler, Chem. Ber. 100, 2192 (1967).*

Methoden der Umsetzung von Alkoxy-diazonium-Salzen mit Carboxylaten

Methode A: Für stabile Acyldiazene: a mMol eines Alkoxy-diazonium-Salzes werden in b ccm Methanol/Wasser (1 : 1) in 10–20 Min. bei 5° zu c mMol eines carbonsauren Salzes in d ccm Wasser getropft. Nach einer Reaktionszeit von e Stdn. (durchschnittlich 1/2–2 Stdn.) bei etwa 5° wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt, mehrfach mit Äther extrahiert und die Ätherphase mit Natriumcarbonatlösung gewaschen. Nach Abziehen des Äthers fallen die Acyldiazene meist recht rein an.

Methode B: Für weniger stabile Acyldiazene: a mMol eines Alkoxy-diazonium-Salzes werden in b ccm Methanol/Wasser (1 : 1) bei +5° zu einer Lösung von c mMol eines carbonsauren Salzes in d ccm Wasser, das mit d ccm Methylenchlorid unterschichtet ist, getropft; Reaktionsdauer e Stdn. bei etwa 5°. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und aufgearbeitet.

Methode C: Als Solvens wird Aceton/Wasser (2 : 1) für das carbonsaure Salz verwendet. Alkoxy-diazonium-Salze werden in Aceton/Wasser (1 : 1) gelöst. Die Aufarbeitung erfolgt wie bei Methode A.

Methode D: Für instabile Acyldiazene: a mMol eines Alkoxy-diazonium-Salzes werden in b ccm absol. Acetonitril oder Methylenchlorid zur Suspension von c mMol eines carbonsauren Salzes in d ccm desselben Lösungsmittels bei 0–5° getropft. Vom ausgefallenen Alkalitetrafluorborat wird nach e Stdn. abgetrennt und das Solvens abgezogen (nur wenn vorher Acetonitril verwendet wurde), mit Methylenchlorid aufgenommen, mit Hydrogencarbonat ausgeschüttelt und aufgearbeitet.

E) Reduktion der Acyldiazene zum entsprechenden Hydrazid: Die Lösung des Acyldiazens (10 mMol) in 15 ccm Aceton wird unter Kühlen und Rühren zu 5.00 g Natriumthionit in 15 ccm Wasser und 35 ccm Aceton getropft. Unter Erwärmung tritt Entfärbung ein. Es wird 30 Min. nachgerührt, i. Vak. auf das halbe Volumen eingengt und mit 50 ccm Wasser versetzt. Der Niederschlag wird wie üblich aufgearbeitet.

Ist das entstehende Hydrazid leicht in Wasser löslich, so wird nach der Reduktion das Lösungsmittel i. Vak. vollständig entfernt und der Rückstand mit Methylenchlorid oder Benzol extrahiert.

1-Phenyl-2-benzoyl-diazen (4a) (Methode D)

a) Aus **1a**: a = 10 mMol 2-Methoxy-1-methyl-1-phenyl-diazonium-Salz (**1a**), b = 20 ccm, c = 100 mMol Kaliumbenzoat, d = 50 ccm, e = 1 Stde.; Ausb. 2.00 g (96%). Das Acyldiazien wurde sofort zum Hydrazid reduziert und so charakterisiert. Ausb. 1.60 g (93%), Schmp. 164–165° (Äthanol)²¹⁾.

Nachweis des entstandenen Formaldehyds: Die das Acyldiazien enthaltende Methylenchlorid-Phase wurde zweimal mit Wasser extrahiert, die Wasserextrakte wurden vereinigt und mit einer Lösung von 20 mMol Dimedon in 50 ccm Äthanol versetzt. Nach ca. 1 Min. begann die Ausscheidung des Adduktes. Nach 2 Stdn. wurden 2.57 g (96%), Schmp. 189–190° (Äthanol), erhalten.

b) Aus **1b** (Methode D): a = 20 mMol 2-Äthoxy-1-äthyl-1-phenyl-diazonium-Salz (**1b**), b = 30 ccm, c = 104 mMol Natriumbenzoat, d = 50 ccm, e = 1 Stde. Nach der Reduktion zum Hydrazid Ausb. 3.90 g (92%), Schmp. 166–167° (Äthanol).

Zum Nachweis des Acetaldehyds wurde unter Verlängerung der Reaktionszeit auf 15 Stdn. mit Dimedon umgesetzt, sonst wurden aber dieselben Bedingungen wie im vorhergehenden Versuch angewandt. Ausb. an Addukt 3.05 g (54%), Schmp. 141–142° (Äthanol).

²¹⁾ E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **190**, 126 (1878).

c) Aus **1c** (Methode D): a = 18.5 mMol 2-Methoxy-1-isopropyl-1-phenyl-diazenium-Salz (**1c**), b = 35 ccm, c = 185 mMol Natriumbenzoat, d = 90 ccm, e = 5 Stdn. Nach der Reduktion zum Hydrazid Ausb. 1.96 g (50%), Schmp. 164–165° (Äthanol).

Zum Nachweis des Acetons wurde die organische Phase mit 2 × 20 ccm Wasser extrahiert. Aus den wäbr. Phasen wurde das Aceton über eine 35-cm-Vigreux-Kolonnen direkt in eine Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in Äthanol/Phosphorsäure übergeführt; Ausb. an Hydrazon 1.25 g (28%), Schmp. 123–124°.

d) Aus **11** (Methode C): a = 5 mMol 3-Phenyl- Δ^2 -1,2,3-oxadiazolinium-Salz (**11**), b = 15 ccm Aceton/Wasser (1:1), c = 50 mMol Kaliumbenzoat, d = 50 ccm, e = 3 Stdn. Nach der Reduktion zum Hydrazid Ausb. 0.556 g (53%). Das Produkt erwies sich als identisch mit den vorstehend erhaltenen Produkten (IR).

Zum Nachweis des entstandenen Glykolaldehyds wurde die wäbr. Lösung auf 10 ccm eingengt und mit 1 ccm Eisessig sowie einer gesättigten Lösung von p-Nitro-phenylhydrazin in Äthanol versetzt. Nach 1/2 Stde. auf dem Wasserbad und Abkühlen wurden 20 mg (1.2%) Glyoxal-bis-[p-nitro-phenylhydrazon] vom Schmp. 310° (Äthanol) isoliert und durch Vergleich mit einer authent. Probe identifiziert²²⁾.

1-Phenyl-2-acetyl-diazen (**4b**) (Methode D)

a) Aus **1d**: a = 20 mMol 2-Äthoxy-1-phenyl-1-benzyl-diazenium-Salz (**1d**), b = 60 ccm, c = 366 mMol Natriumacetat, d = 130 ccm, e = 1/2 Stde. Nach der Reduktion wurde der eingedampfte Rückstand dreimal mit siedendem Äthanol extrahiert, der Alkohol abgezogen und der Rückstand zweimal mit je 100 ccm siedendem Benzol extrahiert. Nach Einengen auf 25 ccm Ausb. 1.65 g (55%) Hydrazid, Schmp. 128–129° (Benzol). Der Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat²³⁾ ergab keine Depression.

Der Versuch zur Darstellung von **4b** wurde mit 10 mMol Alkoxy-diazenium-Salz wiederholt und auf Benzaldehyd aufgearbeitet. Nach Abziehen des Methylenchlorids wurde in 150 ccm Äthanol gelöst, erwärmt und mit 50 ccm 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung versetzt: 2.06 g (72%) Dinitrophenylhydrazon, Schmp. 237–238° (Essigester).

b) Aus **1i** (Methode B): a = 20 mMol 2-Äthoxy-1-methyl-1-phenyl-diazenium-Salz (**1i**), b = 30 ccm, c = 220 mMol Natriumacetat, d = 100 ccm, e = 0.5 Stdn.; Ausb. 2.45 g (83%) rohes **4b**. Nach der Reduktion wurde das anfallende Öl mit Methylenchlorid extrahiert, die wäbr. Phase zur Trockne gebracht und der Rückstand mit 3 × 100 ccm Benzol heiß extrahiert. Es wurde auf 30 ccm eingengt. Ausb. 0.86 g (29%) Hydrazid, Schmp. 128–129° (Benzol).

1-[p-Methoxy-phenyl]-2-benzoyl-diazen (**4c**) (Methode B): a = 10 mMol 2-Methoxy-1-methyl-1-[p-methoxy-phenyl]-diazenium-Salz (**1e**), b = 20 ccm, c = 100 mMol Natriumbenzoat, e = 1.5 Stdn.; Ausb. 2.18 g (90%), Schmp. 60–65° (Petroläther).

C₁₄H₁₂N₂O₂ (240.0) Ber. C 69.99 H 5.03 Gef. C 70.08 H 5.05

Nach Methode D in Acetonitril Ausb. 1.00 g (84%).

1-[p-Methoxy-phenyl]-2-[p-nitro-benzoyl]-diazen (**4d**) (Methode B): a = 10 mMol **1e**, b = 20 ccm, c = 100 mMol Natrium-p-nitro-benzoat, d = 100 ccm, e = 1 Stde.; Ausb. 2.31 g (84%), Schmp. 148–150° (Aceton).

C₁₄H₁₁N₃O₄ (285.2) Ber. C 58.95 H 3.88 N 14.73 Gef. C 59.41 H 3.94 N 14.60

Nach Methode D in Acetonitril Ausb. 2.30 g (84%).

²²⁾ E. Fischer und K. Lauchsteiner, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2552 (1892).

²³⁾ E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. **190**, 130 (1878).

1-p-Tolyl-2-benzoyl-diazen (4e) (Methode A): a = 50 mMol 2-Äthoxy-1-methyl-1-p-tolyl-diazonium-Salz (**1f**), b = 20 ccm, c = 150 mMol Natriumbenzoat, d = 70 ccm, e = 2 Stdn.; Ausb. 5.45 g (84%), Schmp. 51–51.5° (Äthanol, –78°).

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224.2) Ber. N 12.49 Gef. N 12.60

1-p-Tolyl-2-p-toluoyl-diazen (4f) (Methode A): a = 50 mMol **1f**, b = 20 ccm, c = 158 mMol Natrium-p-methyl-benzoat, d = 70 ccm, e = 1.5 Stdn.; Ausb. 6.53 g (55%), Schmp. 64–65° (Äthanol).

$C_{15}H_{14}N_2O$ (238.2) Ber. N 11.78 Gef. N 11.88

1-p-Tolyl-2-[p-chlor-benzoyl]-diazen (4g) (Methode A): a = 28 mMol **1f**, b = 20 ccm, c = 150 mMol Natrium-p-chlor-benzoat, d = 70 ccm, e = 2 Stdn. Das Öl kristallisiert beim Stehenlassen. Ausb. 5.53 g (77%), Schmp. 63.5–64.5° (Äthanol).

$C_{14}H_{11}ClN_2O$ (258.7) Ber. Cl 13.70 N 10.82 Gef. Cl 13.58 N 10.60

1-p-Tolyl-2-[p-nitro-benzoyl]-diazen (4h) (Methode C): a = 20 mMol **1f**, b = 40 ccm, c = 100 mMol Kalium-p-nitro-benzoat, d = 100 ccm, e = 25 Min.; Ausb. 3.36 g (61%), Schmp. 131–132° (Äthanol).

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269.2) Ber. N 15.61 Gef. N 15.44

1-[p-Chlor-phenyl]-2-benzoyl-diazen (4i) (Methode A): a = 14.7 mMol 2-Äthoxy-1-methyl-1-[p-chlor-phenyl]-diazonium-Salz (**1g**), b = 20 ccm, c = 140 mMol Natriumbenzoat, d = 50 ccm, e = 1.5 Stdn.; Ausb. 3.50 g (98%), Schmp. 73.5–74° (Äthanol). Das Öl kristallisiert beim Stehenlassen.

$C_{13}H_9ClN_2O$ (244.6) Ber. Cl 14.49 N 11.45 Gef. Cl 14.51 N 11.56

Nach Methode C wurde dieselbe Ausb. erhalten.

1-[p-Chlor-phenyl]-2-p-toluoyl-diazen (4j) (Methode A): a = 29 mMol **1g**, b = 20 ccm, c = 130 mMol Natrium-p-methyl-benzoat, d = 70 ccm, e = 1³/₄ Stdn. Nach Abziehen des Solvens hinterblieben schmierige, schwarzrote Kristalle, die in 30 ccm heißem Äthanol gelöst wurden; nach dem Erkalten kristallisierten 4.67 g (62%) **4j**, Schmp. 93–94° (Äthanol), identisch mit einem nach l.c.²⁴⁾ dargestellten Präparat.

1-[p-Chlor-phenyl]-2-[p-chlor-benzoyl]-diazen (4k) (Methode A): a = 29 mMol **1g**, b = 20 ccm, c = 150 mMol Natrium-p-chlor-benzoat, d = 50 ccm, e = 2 Stdn.; Ausb. 6.81 g (83%), Schmp. 132–133°.

$C_{13}H_8Cl_2N_2O$ (279.1) Ber. Cl 25.41 Gef. Cl 25.40

1-[p-Chlor-phenyl]-2-[p-nitro-benzoyl]-diazen (4l) (Methode C): a = 20 mMol **1g**, b = 40 ccm, c = 100 mMol Kalium-p-nitro-benzoat, d = 150 ccm, e = 10 Min.; Ausb. 3.78 g (64%), Schmp. 157–158° (Äthanol). Beim Umkristallisieren tritt teilweise Zersetzung unter Gasentwicklung ein.

$C_{13}H_8ClN_3O_3$ (289.7) Ber. Cl 12.21 N 14.52 Gef. Cl 12.19 N 14.36

1-[p-Nitro-phenyl]-2-p-toluoyl-diazen (4m) (Methode A): a = 16.6 mMol 2-Äthoxy-1-methyl-1-[p-nitro-phenyl]-diazonium-Salz (**1h**), b = 20 ccm, c = 160 mMol Natrium-p-methyl-benzoat, d = 50 ccm, e = 2 Stdn. Es wurde mit Äther ausgeschüttelt; nach Abziehen des Solvens 3.25 g (73%), Schmp. 132–134° (n-Butanol).

1-[p-Methoxy-phenyl]-2-acetyl-diazen (4n) (Methode B): a = 10 mMol 2-Methoxy-1-methyl-1-[p-methoxy-phenyl]-diazonium-Salz (**1e**), b = 20 ccm, c = 100 mMol Natriumacetat,

²⁴⁾ S. Hünig und W. Kniese, unveröffentl. Versuche.

$d = 50$ ccm, $e = 1$ Stde. Die nach der Reduktion erhaltene Lösung wurde zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Methylenchlorid ausgezogen: 0.852 g (50%) *Hydrazid*, Schmp. 133–134° (Äthanol).

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180.2) Ber. C 59.98 H 6.71 Gef. C 59.96 H 6.76

1-tert.-Butyl-2-benzoyl-diazen (4o) (Methode D, Methylenchlorid): $a = 40$ mMol *2-Äthoxy-1-methyl-1-tert.-butyl-diazonium-Salz (1j)*, $b = 40$ ccm, $c = 42$ mMol *Natriumbenzoat*, $e = 3$ Stdn. Nach der Reduktion wurde das Solvens völlig abgezogen und der Rückstand zweimal mit 100 ccm Methylenchlorid extrahiert. Ausb. 6.50 g (75%) *Hydrazid*, Schmp. 94–96° (Wasser).

Äquiv.-Gew.: $HClO_4$ (Eisessig) Ber. 192.2; Gef. 192.6, 193.0.

NMR ($CDCl_3$): τ 8.90 (s, 9H); 5.02 (s, 1H); 2.40 (m, 5H); 1.50 (s, 1H).

1-tert.-Butyl-2-[p-chlor-benzoyl]-diazen (4p) (Methode D, Methylenchlorid): $a = 20$ mMol **1j**, $b = 40$ ccm, $c = 20$ mMol *Natrium-p-chlor-benzoat*, $d = 50$ ccm, $e = 3$ Stdn. Aufarbeitung wie bei **4o**. Ausb. 3.42 g *Hydrazid* (77%), Schmp. 134–136° (Äthanol).

$C_{11}H_{15}ClN_2O$ (226.7) Ber. C 58.27 H 6.66 N 12.35

Gef. C 58.06 H 6.58 N 12.47 Äquiv.-Gew. 226 ($HClO_4$ in Eisessig)

1-Phenyl-2-pivaloyl-diazen (4q) (Methode B): $a = 20$ mMol **1i**, $b = 20$ ccm, $c = 127$ mMol *Natriumpivaloat*, $d = 70$ ccm, $e = 1$ Stde. Nach der Reduktion 3.40 g (85%) *Hydrazid*, Schmp. 133–133.5° (Benzol/Petroläther), identisch mit authent. ¹⁾ Vergleichspräparat.

1-Phenyl-2-[N-benzyloxycarbonyl-glycyl]-diazen (4r) (Methode D, Methylenchlorid): $a = 6.5$ mMol **1a**, $b = 50$ ccm, $c = 6.5$ mMol *N-Benzyloxycarbonyl-glycin*, Na-Salz, $d = 100$ ccm, $e = 2.5$ Stdn. in der Dunkelheit. Nach der Reduktion zum *Hydrazid*¹⁶⁾ 1.47 g (77%), Schmp. 135–138°.

1-Phenyl-2-[N-benzyloxycarbonyl-DL-leucyl]-diazen (4s) (Methode D, Methylenchlorid): $a = 10$ mMol **1a**, $b = 120$ ccm, $c = 10$ mMol *N-Benzyloxycarbonyl-DL-leucin*, Na-Salz, $d = 150$ ccm, $e = 2.5$ Stdn. in der Dunkelheit. Nach der Reduktion zum *Hydrazid* 3.07 g (90%), Schmp. 177–179° (Äthanol).

$C_{20}H_{25}N_3O_3$ (355.5) Ber. C 67.58 H 7.09 N 11.82 Gef. C 67.93 H 7.13 N 12.13

Formaldehyd-benzoylhydrazon (4t): 14.25 g *2-Methoxy-1,1-dimethyl-diazonium-Salz (1k)* (80 mMol) in 25 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol wurden bei 5° zu einer Lösung von 43.2 g (300 mMol) *Natriumbenzoat* in 90 ccm Wasser getropft. Es schied sich unter Gasentwicklung ein orangefarbenes Öl aus. Nach 1 Stde. wurde mit 300 ccm Wasser verdünnt, mit 3×100 ccm Äther extrahiert, die Ätherlösung mit Hydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingengt: 1.44 g (12%) *Formaldehyd-benzoylhydrazon*, Schmp. 165–167° (Äthanol)²⁵⁾.

1-Phenyl-1-formyl-2-dichloracetyl-hydrazin (14a): Die Lösung von 3.20 g (13.9 mMol) *2-Methoxy-1-methyl-1-phenyl-diazonium-tetrafluorborat (1a)* in 30 ccm Methanol/Wasser (1:1) wurde mit 50 ccm Methylenchlorid unterschichtet. Dann tropfte man unter Rühren (0°) in 1 Stde. eine Lösung von 15.9 g (105 mMol) *Natriumdichloracetat* in 40 ccm Wasser zu, rührte 30 Min. nach, trennte die wäßr. Schicht ab und zog das organische Solvens i. Vak. ab. Man erhielt ein rotes Öl, das im Eisbad kristallisierte. Es wurde mit 10 ccm Benzol digeriert und zweimal gewaschen. Ausb. 0.80 g (26%), Schmp. 121–123° (Benzol/Petroläther).

$C_9H_8Cl_2N_2O_2$ (247.1) Ber. C 43.75 H 3.27 Cl 28.69 N 11.34

Gef. C 44.11 H 3.47 Cl 29.0 N 11.28

IR (KBr): 1675, 1711/cm ($C=O$).

NMR (CH_3CN): τ 0.45, 1.40 (s), zusammen 2H; 2.61 (s, 5H); 3.68 (s, 1H).

²⁵⁾ R. L. Hinman, J. Amer. chem. Soc. **79**, 414 (1957).

1-Phenyl-1-formyl-2-trichloroacetyl-hydrazin (14b): 4.74 g (20 mMol) **1a** (Tetrafluoroborat) wurden wie vorstehend bei **14a** mit 20.0 g (105 mMol) *Natriumtrichloroacetat* umgesetzt und aufgearbeitet. Es wurden 4.20 g rotes Öl erhalten. Reinausb. 1.85 g (33%), Schmp. 138–142°, aus Benzol/Petroläther Schmp. 144–145°.

$C_9H_7Cl_3N_2O_2$ (281.5) Ber. C 38.40 H 2.50 Cl 37.78 N 9.95
Gef. C 38.64 H 2.95 Cl 37.26 N 9.79

IR (KBr): 1680, 1743/cm (C=O).

NMR (CF₃CO₂H): τ 2.98 (s, 5H); 1.77 (s, 1H); 0.25 (s, 1H).

3-Hydroxy-1-phenyl-1.2.4-triazol (24a): 3.90 g **1a** (Tetrafluoroborat) (15.4 mMol) in 20 ccm Wasser/5 ccm Aceton wurden in 5 Min. zu 1.25 g (15.4 mMol) *Kaliumcyanat* in 20 ccm Wasser gegeben. Es trat leichte Erwärmung, Gasentwicklung und Bildung eines Niederschlages ein. Reaktionszeit 1.5 Stdn. Nach Umkristallisieren aus Eisessig 1.07 g (43%), Schmp. 270–272°, mit authent. Vergleichspräparat identisch²⁶⁾.

3-Hydroxy-1-p-tolyl-1.2.4-triazol (24b): Analog aus 2.53 g *2-Methoxy-1-methyl-1-p-tolyl-diazenium-tetrafluoroborat* (10 mMol) in 20 ccm Wasser und 5 ccm Aceton mit 0.81 g *KOCN* (10 mMol) in 10 ccm Wasser. Aus Äthanol 1.21 g (69%), Schmp. 288–292°.

$C_9H_9N_3O$ (175.2) Ber. C 61.69 H 5.18 N 23.99 Gef. C 61.80 H 5.18 N 24.13

3-Hydroxy-1-[p-chlor-phenyl]-1.2.4-triazol (24c): Zu 5.88 g *KOCN* (73.5 mMol) in 50 ccm Wasser wurden innerhalb von 10 Min. 20.0 g *2-Methoxy-1-methyl-1-[p-chlor-phenyl]-diazenium-tetrafluoroborat* (73.5 mMol) in 100 ccm Wasser/Aceton (1:1) gegeben. Reaktionszeit 4 Stdn. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit 5 × 50 ccm Wasser und anschließend mit kaltem Äthanol gewaschen, bis die Waschflüssigkeit nur noch blaßgelb war. Nach Umkristallisieren aus Äthanol 10.3 g (72%) farblose Kristalle, Schmp. 295–298°. Die Substanz beginnt bei 200° zu sublimieren.

$C_8H_6ClN_3O$ (195.6) Ber. C 49.11 H 3.09 N 21.48 Gef. C 49.47 H 3.13 N 21.84

1-[p-Nitro-phenyl]-pyrazol-dicarbonsäure-(3.4)-dimethylester (27a): 2.84 g (20 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* und 1.42 g (5 mMol) *2-Äthoxy-1-methyl-1-[p-nitro-phenyl]-diazenium-tetrafluoroborat (1h)* wurden in 5 ccm Äthylchlorid gelöst bzw. suspendiert. Dazu ließ man 1.42 g (10 mMol) *Äthyläisopropylamin* in 1 ccm Äthylchlorid tropfen. Reaktionszeit 30 Min. bei 0°. Es wurde noch 30 Min. bei 0° gehalten und dann abgesaugt. Ausb. 0.85 g (57%), Schmp. 182–191°, aus Äthylchlorid Schmp. 192–195°.

UV (CH₃CN): λ_{max} 300 nm ($\epsilon = 2000$).

NMR (CF₃CO₂H): τ 6.38, 6.32 (2s, 6H); 2.25 (m, 4H); 1.66 (s, 1H).

$C_{13}H_{11}N_3O_6$ (305.3) Ber. N 13.77 Gef. N 13.55

1-p-Tolyl-pyrazol-dicarbonsäure-(3.4)-dimethylester (27b): Zu 1.25 g (5 mMol) *2-Äthoxy-1-methyl-1-p-tolyl-diazenium-tetrafluoroborat (1f)* und 2.84 g (20 mMol) *Acetylendicarbonsäure-dimethylester* in 2 ccm Äthylchlorid wurden bei 0° 1.42 g (10 mMol) *Äthyläisopropylamin* in 0.5 ccm Äthylchlorid getropft. Reaktionszeit 30 Min. Beim Kühlen mit Eis fiel der größte Teil *Amin · HBF₄* aus und wurde abgesaugt. Vom Filtrat wurde das Solvens abgezogen. Nach 4 Tagen hatten sich 0.20 g leicht braune Kristalle abgeschieden (15%). Aus Isopropylamin/Wasser Schmp. 84–86°.

UV (CH₃CN): λ_{max} 237 nm ($\epsilon = 1710$).

NMR (CF₃CO₂H): τ 7.60 (s, 3H); 6.10, 5.99 (2s, 6H); 2.16 (m, 4H); 1.61 (s, 1H).

$C_{14}H_{14}N_2O_4$ (274.3) Ber. N 10.21 Gef. N 10.19

²⁶⁾ O. Widman, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 2612 (1893).