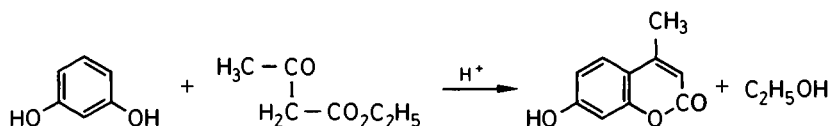


wie Furfural, technisch erhalten. Da der Aldehyd das Brückenkohlenstoffatom liefert, ist seine Konzentration für den Grad der Vernetzung verantwortlich.



4-Methyl-7-hydroxy-cumarin

10,2 ml (80 mmol) frisch destillierter Acetessigester, 8,0 g Resorcin und 9 g saurer Kationenaustauscher, z. B. Amberlite IR-120 in der H⁺-Form, im Vakuum bei 40 °C gut getrocknet, werden unter Rühren auf 140 °C erwärmt. Nach einigen min tritt eine heftige Reaktion unter Abspaltung von Ethanol ein, nach weiteren 5 min ist der Ansatz erstarrt. Man hält weitere 20 min bei 150 °C und löst nach dem Abkühlen nochmals mit heißem Alkohol unter Aufkochen. Die alkoholischen Filtrate werden zur Trockne verdampft, der Rückstand wird mit wenig kaltem 50proz. Alkohol zerrieben und abgesaugt. Man erhält 9,7 g (69% d. Th.) des Cumarins. Nach Umkristallisieren aus 70proz. Alkohol beträgt der Schmp. 181–183 °C.

Die Verwendung fester Reagenzien, die hier mit dem unlöslichen H⁺-Harz gezeigt wird, nimmt in der präparativen Chemie an Verbreitung zu.

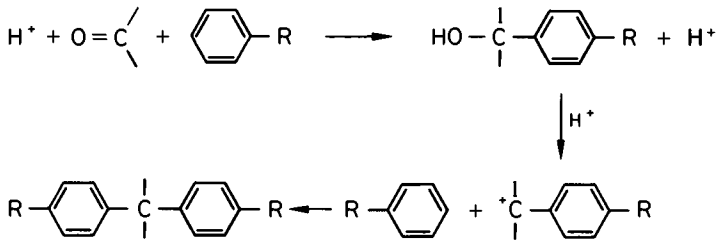
Nicht nur Säure und Base als Katalysatoren, sondern auch Reagenzien wie Ylene in der Wittig-Reaktion (S. 455), N-Bromsuccinimid (S. 198), Hydrierungskatalysatoren (S. 553) und Amine in der Merrifield-Synthese (S. 319) können an polymere Träger gebunden, in fester Form eingesetzt werden. Der Vorteil dabei ist, daß die Lösungen nach dem Abfiltrieren des festen Reagenzes weniger Nebenprodukte enthalten und so leichter aufgearbeitet werden können.

Das Eintreten einer Addition aromatischer Verbindungen an die Carbonylgruppe hängt ab.

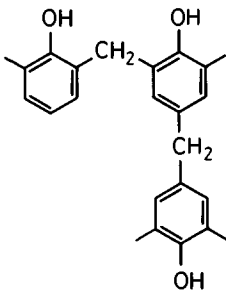
1. Von der Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffs. Diese muß in allen Fällen, außer beim Formaldehyd, durch Protonen oder Lewissäuren gesteigert werden.

2. Von der Nucleophilie der aromatischen Verbindung. Hier gelten die gleichen Betrachtungen, wie sie für die Leichtigkeit der elektrophilen Substitution am Kern – um eine solche handelt es sich auch hier – auf S. 238 angestellt wurden. Benzol und Chlorbenzol reagieren nur mit niederen Aldehyden z. B. in Gegenwart von konz. Schwefelsäure als Katalysator. Elektronen-liefernde Substituenten erleichtern die Reaktion beträchtlich. So reagieren Phenole mit Formaldehyd auch unter Basenkatalyse, mit Acetaldehyd in Gegenwart von sehr wenig HCl und mit dem reaktions-trägeren Aceton oder Acetophenon, das mit Benzol selbst nicht zur Kondensation zu bringen ist, nur bei Vorliegen einer großen HCl-Konzentration. Phenole sind auch der ganz ähnlichen Mannich-Reaktion (S. 353) zugänglich. Vergleiche damit auch die im Prinzip gleichartige Reaktion nach Friedel-Crafts (S. 259).

Die durch Säuren katalysierte Reaktion führt im 1. Schritt zu einem Alkohol, der unter der Wirkung desselben Katalysators OH abspaltet und als Carbeniumion ein zweites aromatisches Molekül substituieren kann.



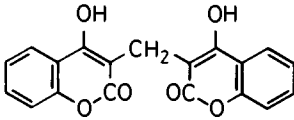
Phenole und Formaldehyd. Unter alkalischen Bedingungen sind die primären Einwirkungsprodukte, Hydroxybenzylalkohole, isolierbar, beim Phenol selbst 2,4-Di-(hydroxymethyl)phenol. Dieselbe Verbindung bildet sich u. a. aus Formaldehyd und Phenol auch unter Säurekatalyse, ist aber dort nicht faßbar. Beim Erwärmen in alkalischer oder saurer Lösung reagieren diese Benzylalkohole weiter, indem sie freie *o*- und *p*-Stellungen gleichartiger Moleküle substituieren. So entstehen die makromolekularen, über Methylenbrücken vernetzten Phenol-Formaldehydharze, in denen auch in geringem Maß Etherbindungen vorkommen können. Unter der Einwirkung geringer Säuremengen bilden sich die vorwiegend linearen Novolacke, mit Alkali die wärmehärtbaren Resole, deren vollständige Vernetzung während der Nachhärtung bei 150°C eintritt.



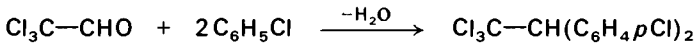
Ausschnitt aus dem Molekül eines Phenoplasten.

Bei der oben präparativ ausgeführten Cumarinsynthese nach von Pechmann-Duisberg wird die Ketogruppe des Acetessigesters (S. 401) durch Protonen, in unserem Versuch vom festen Austauscherharz stammend, aktiviert. An die Addition der besonders reaktionsfähigen 2-Stellung des Resorcins schließt sich die Abspaltung von Wasser und Alkohol zum Cumarinderivat an. Die Stammsubstanz, Cumarin, wird nach Perkin aus Salicylaldehyd und Essigsäureanhydrid erhalten. Vorkommen der Cumarine im Pflanzenreich. Zwei Moleküle des 4-Hydroxycumarins kondensieren

sich spielend leicht mit Formaldehyd zum 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxycumarin „Dicumarol“, das – als Antagonist von Vitamin K – die Blutgerinnung verhindert.



1,1-Di(*p*-chlorphenyl)-2,2,2-trichlor-ethan (Gesarol, DDT)

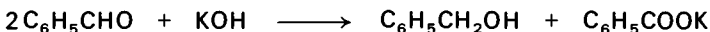


50 g Chloralhydrat (0,3 mol) werden mit 100 ml warmer konz. Schwefelsäure geschüttelt. Nach Abtrennen der Schwefelsäure im Scheidetrichter gießt man das Chloral in einen mit Thermometer und Rührer versehenen 500-ml-Weithals-Rundkolben. Nach Zugabe von 61 g Chlorbenzol (0,55 mol) und 70 ml konz. Schwefelsäure läßt man unter Rühren im Verlauf einer halben Stunde 50 ml 20proz. Oleum zutropfen, wobei die Temperatur zwischen 20 und 25 °C gehalten werden soll. Anschließend wird 4 h bei 30 °C gerührt, dann auf 500 g Eis gegossen. Das sich zunächst schmierig ausscheidende Reaktionsprodukt erstarrt binnen kurzem zu einer farblosen Masse, die man absaugt, auswäscht und in einer Porzellanschale auf siedendem Wasserbad mit Wasser digeriert, bis keine Sulfationen mehr nachweisbar sind. Nach zweitägigem Trocknen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure sind es 62–66 g eines bei 96–101 °C schmelzenden Rohprodukts (65–69% d. Th.).

Rein gewinnt man das Gesarol durch Aufkochen von 10 g Rohprodukt mit 85 ml Alkohol unter Kohlezusatz und Filtrieren durch eine vorgeheizte Nutsche. Aus dem Filtrat kristallisieren 6,5 g farbloser verfilzter Nadeln vom Schmp. 108 °C.

Die altbekannte Verbindung ist nach der Erkennung ihrer insektiziden Wirkung in größtem Umfang und mit durchschlagendem Erfolg, z. B. bei der Bekämpfung der Malaria (Moskito) eingesetzt worden, in den letzten Jahren aber wegen ihrer großen Beständigkeit, die zu einer Anreicherung im Fett vieler Organismen führt, zurückgezogen worden, obwohl ihr keine Toxizität an Säugetieren zugeschrieben werden kann.

Cannizzaro-Reaktion des Benzaldehyds



20 g Benzaldehyd (frisch destilliert) werden mit einer kalten Lösung von 18 g Kaliumhydroxid in 12 ml Wasser in einem 100-ml-Kolben (mit Schliffstopfen) so lange kräftig geschüttelt, bis eine bleibende Emulsion entsteht. Diese läßt man mit einem Korkstopfen verschlossen über Nacht bei Zimmertemperatur (nicht kälter!) stehen. Dann gibt man so viel Wasser (knapp 40 ml) zu, daß sich die abgeschiedenen Kristalle gerade lösen¹ und

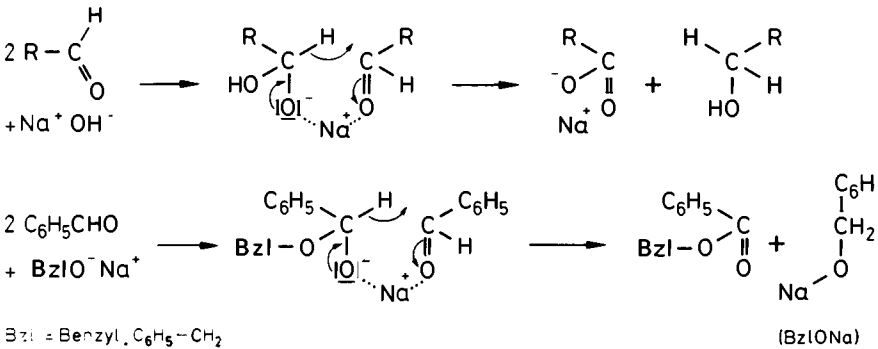
¹ Wenn man zu stark verdünnt, ist es schwer, den (im Wasser löslichen) Benzylalkohol vollständig zu isolieren.

schüttelt fünf bis sechs mal mit je 40 ml Ether aus. Die vereinigten Etherauszüge enthalten neben nicht umgesetztem Benzaldehyd den gebildeten Benzylalkohol; in der wässrigen Phase ist die Benzoesäure als Kaliumsalz gelöst.

Die etherische Lösung wird zweimal mehrere min lang mit je 5 ml technischer Bisulfitleuge (40proz. Natriumhydrogensulfitleösung) kräftig durchgeschüttelt. Dann wäscht man den Ether zur Entfernung der gelösten schwefligen Säure mit etwa 5 ml halbkonzentrierter Sodalösung (Hahn häufig öffnen!). Man trocknet mit geglühtem Natriumsulfat, dampft den Ether ab und destilliert den Rückstand im Vakuum. Siedepunkt des Benzylalkohols: 95 °C / 12 Torr. Ausbeute: 6–7 g (50–62% d. Th.).

Die wässrige alkalische Lösung säuert man mit halbkonzentrierter Salzsäure an. Die dabei ausfallende Benzoesäure wird kalt abgesaugt und direkt aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 121 °C, Ausbeute: 10 g (ca. 75% d. Th.).

Die Cannizzaro-Reaktion, Disproportionierung von 2 Molekülen eines Aldehyds zu je einem Molekül Alkohol und Säure, ist die – wahrscheinlich im Alkaliionkomplex verlaufende – Übertragung eines Hydridwasserstoffs von einem Aldehyd auf den Carbonylkohlenstoff eines anderen. In der wässrigen Lauge dürfte der Hydriddonator als hydratisiertes Anion vorliegen, aus dem die Abgabe von H^- erleichtert ist. Die Carbonylgruppe des Acceptormoleküls ist durch die Komplexbildung elektrophil aktiviert. Bei der Reaktion wird ein Äquivalent OH^- verbraucht, sie ist nicht reversibel.

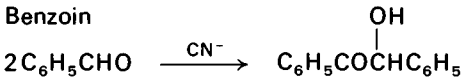


Katalytische Mengen von Benzylalkoholat rufen in gleicher Weise eine Disproportionierung des Benzaldehyds zu Benzoesäure-benzylester und Benzylalkohol(at) hervor, das so immer neu entsteht. Dieser „dehydrierenden Veresterung“ entspricht in der aliphatischen Reihe die Tischtschenko-Reaktion, bei der mit den schwächer basischen Aluminiumalkoholaten gearbeitet wird, wodurch die sonst eintretende Aldolreaktion vermieden wird. Dabei bildet sich z. B. aus Acetaldehyd und Al-ethylat Essigsäure-ethylester (mit $Al^{3+}/3$ statt Na^+ wie oben zu formulieren). Al^{3+} als Lewis-säure wirkt ähnlich bei der Meerwein-Ponndorf-Reaktion (S. 533). Dort spielt das Alalkoholat die Rolle eines Hydriddonators an eine Carbonylverbindung, die so zum entsprechenden Alalkoholat reduziert wird (S. 534).

Die Cannizzaro-Reaktion ist durchaus kein Monopol der aromatischen Aldehyde; auch Formaldehyd wird durch starkes Alkali zu Formiat und Methanol umgesetzt. Seine reduzierende Wirkung auf andere Carbonylverbindungen in Gegenwart von Basen (S. 364) ist als „gekreuzte“ Cannizzaro-Reaktion aufzufassen. Daß die höheren aliphatischen Aldehyde, vom Acetaldehyd ab, mit Alkali nicht disproportionieren, liegt daran, daß die Aldolreaktion ihr mit ihrer größeren Geschwindigkeit den Rang abläuft. Fehlt am α -C-Atom der Wasserstoff, so tritt auch in der aliphatischen Reihe die Cannizzaro-Reaktion ein.

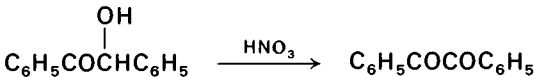
Acyloine

Benzoin; Benzil



Das Gemisch aus 10 ml Benzaldehyd (frisch destilliert) in 25 ml Alkohol und 2 g Kaliumcyanid in 5 ml Wasser wird 5 min lang am Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Dann läßt man langsam erkalten, saugt die abgeschiedenen Kristalle ab, wäscht sie mit wenig Alkohol nach und trocknet sie auf dem Wasserbad. Um ganz reines Benzoin zu erhalten, kristallisiert man eine kleine Probe des Rohprodukts aus wenig Alkohol um. Schmp. 134 °C. Ausbeute etwa 90% d. Th.

Benzil

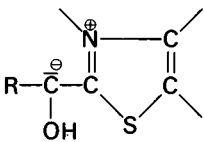
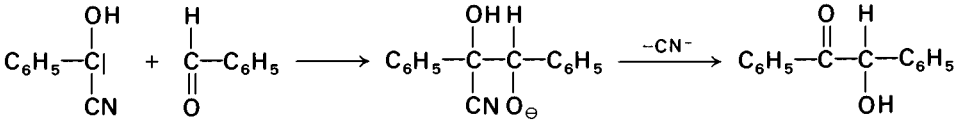
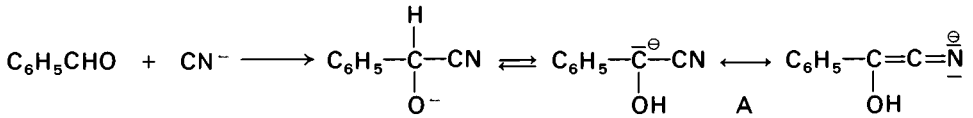


Das nach obiger Vorschrift hergestellte rohe Benzoin wird nach dem Trocknen fein pulverisiert und mit der doppelten Gewichtsmenge konz. Salpetersäure in einem Kolben mit Rückflußkühler (Gasableitung vom Kühler in den Abzugsschacht) 2 h unter häufigem Umschütteln auf einem lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt. Nach beendeter Oxidation versetzt man das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser, gießt nach dem Erstarren die verdünnte Salpetersäure ab, wäscht mehrmals mit Wasser nach, trocknet auf Ton und kristallisiert aus Alkohol um. Die abgeschiedenen Kristalle trocknet man nach dem Abfiltrieren an der Luft auf Filtrierpapier. Schmp. des Benzils 95 °C. Ausbeute etwa 80% d. Th.

In der sogenannten Acyloin- oder Benzoincondensation liegt eine weitere interessante Aldehydreaktion vor, die in der aromatischen Reihe unter der katalytischen Wirkung von Kaliumcyanid erfolgt.

Als Zwischenprodukt bildet sich dabei das Anion des Cyanhydrins. Im Cyanhydrin haben wir, analog zum Benzylcyanid (S. 408) ein acides H-Atom, das durch Basen ab-

gespalten werden kann. Das durch Mesomerie stabilisierte Anion A tritt mit dem Carbonylkohlenstoff eines zweiten Aldehydmoleküls zusammen.



Thiazoliumaddukt

R = CH₃: „aktiver“ Acetaldehyd
= CH₂OH: „aktiver“ Glykolaldehyd

Das Additionsprodukt geht unter Abspaltung von Cyanid in Benzoin über. Die katalytische Beteiligung des Cyanids ist augenfällig. In der Reaktion des Cyanhydrinansions begegnet uns eine „Umpolung“ (siehe S. 445), bei der aus dem ursprünglich elektrophilen Aldehydcarbonyl ein nucleophiles Carbanion wird. – Wie Benzaldehyd reagieren viele seiner am Ring substituierten Abkömmlinge und auch heterocyclische Aldehyde wie Furfural (zu Furoin). Verwandt ist die Cyanid-aktivierte Anlagerung von Aldehyden an aktivierte C,C-Doppelbindungen α,β -ungesättigter Ketone zu 1,4-Diketonen (H. Stetter, 1974).

Aliphatische Aldehyde mit beweglichem Wasserstoff am benachbarten C-Atom gehen in Gegenwart des stark alkalischen Cyanids die Aldolreaktion ein, die von ihnen abgeleiteten Acyloine sind deshalb auf diesem Weg nicht zu gewinnen. Ob die auf S. 342 erwähnte Bildung des einfachsten Acyloins, des Glykolaldehyds aus Formaldehyd nach einem ähnlichen Mechanismus verläuft, ist nicht sicher. Aus Acetaldehyd, in Mischung mit Brenztraubensäure, die dabei katalytisch decarboxyliert wird, erhält man *in vitro* kleine Mengen von Acetoin, CH₃COCH(OH)CH₃ (Methylacetylcarbinol), wenn man als Katalysator Vitamin B₁ (S. 662) oder andere Thiazoliumverbindungen verwendet. Auch hier verläuft die Reaktion über ein stabilisiertes Anion, bei dem anstelle von CN⁻ der Thiazoliumring an die Aldehydgruppe addiert ist.

Thiamin-pyrophosphat (Cocarboxylase) als Coferment der Decarboxylierung von Brenztraubensäure, biologische Acetoinbildung, Acetomilchsäure und Biosynthese des Valins.

Das Enzym Transketolase kondensiert mit Hilfe des Coenzym Thiaminpyrophosphat in reversibler Reaktion den kleineren Keto-anteil von Ketosen, als „aktiven“ Glykolaldehyd mit anderen Aldosephosphaten, aus Erythrose-4-phosphat wird z. B.

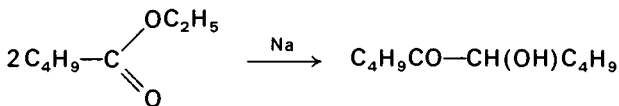
mit Xylulose-5-phosphat Fructose-6-phosphat gebildet. Die Reaktion entspricht genau der Acyloinbildung unter CN^- -Katalyse.

Primäre α -Ketoalkohole nennt man auch Ketole. Sie reduzieren wie auch die Acyloine Silberdiammin-ionen und Fehlingsche Lösung (S. 342), wobei sie, vielleicht über die im Gleichgewicht stehenden Endiole, in 1,2-Dicarbonylverbindungen übergehen.

In gärender Hefe lagert sich der „aktive Acetaldehyd“ (S. 380), ein Zwischenprodukt der Glucosevergärung, an zugesetzten „freien“ Acetaldehyd in präparativ lohnender Menge zu optisch aktivem Acetoin, an Benzaldehyd zu optisch aktivem 1-Phenyl-1-hydroxyaceton, Benzacetoin $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{—COCH}_3$, an (C. Neuberg).

Ein präparativer Weg zu den Acyloinen der Fettreihe besteht nach Bouveault und Locquin in der Einwirkung von Kalium- oder Natriumpulver auf die Ester der Fettsäuren in nicht zu konzentrierter Ether- oder Benzollösung (S. unten).

Butyroin

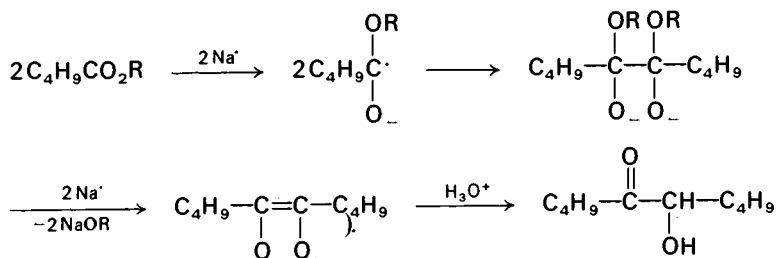


In einem trockenen, mit Rückflußkühler, Calciumchloridrohr, kräftigem Rührer und Schliffstopfen versehenen 500-ml-Dreihalskolben erhitzt man 10 g (0,43 g-Atom) von Krusten befreites Natrium in 100 ml absol. Xylol im Ölbad auf 105–110 °C, bis das Natrium geschmolzen ist. Unter möglichst kräftigem Rühren läßt man nun nach Entfernung des Ölbad langsam abkühlen. Von dem so erhaltenen Natriumpulver wird das Xylol vorsichtig abdekantiert und das Natrium unter jeweiligem Abgießen des Solvens mit dreimal 30 ml abs. Ether gewaschen. Schließlich gibt man 150 ml abs. Ether zu und versieht den Reaktionskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter.

Unter Rühren werden nun 25,0 g reiner Buttersäure-ethylester (215 mmol) im Laufe von etwa 80 min so zugetropft, daß der Ether durch die Reaktionswärme gerade im Sieden bleibt. Anschließend rührt man noch 1 h bei Raumtemperatur, bis alles Natrium verbraucht ist und sich ein voluminöser, blaßgelber Niederschlag abgeschieden hat, sowie eine weitere Stunde unter Kochen am Rückflußkühler. Sollten auch jetzt noch kleine Natriumreste vorhanden sein, so setzt man wenig Methanol zu und rührt.

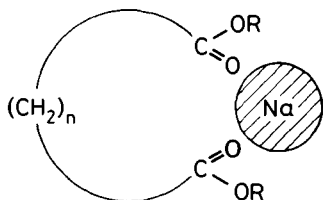
Das Reaktionsgemisch wird in einem Eisbad gekühlt und aus einem Tropftrichter langsam unter Rühren mit einer Mischung von 13 ml konz. Schwefelsäure und 45 ml Wasser versetzt. Man entfernt den Rührer, bevor das ausfallende Natriumsulfat zusammenbackt, gießt die etherische Schicht ab und digeriert den Salzkuchen unter jeweiligem Dekantieren mit dreimal 15 ml Ether. Die vereinigten Etherlösungen werden im Scheidetrichter mit 20 ml 10proz. Sodalösung gewaschen und über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand rasch im Wasserstrahlvakuum destilliert (längeres Erhitzen ist zu vermeiden, da sich sonst ein hochsiedendes Nebenprodukt bildet). Man erhält 10 g Butyroin (64% d. Th.) als blaßgelbes Öl vom Sdp. 80–86 °C / 12 Torr.

Für die Bildung eines Moleküls Butyrolin werden zwei Moleküle Buttersäureester und vier Atome Natrium benötigt. Man nimmt an, daß sich aus je einem Molekül Ester und einem Atom Natrium Radikalanionen bilden, deren Dimerisierungsprodukt durch weiteres Natrium unter Eliminierung von Natriumalkoholat zum Dianion des dem Butyrolin zugrundeliegenden Endiols reduziert wird.



Die Endiole lassen sich präparativ vorteilhaft als Bis(trimethylsilylether) abfangen.

Die besondere Bedeutung der Acyloinkondensation liegt in ihrer Anwendung auf α,ω -Dicarbonsäureester, die auch dann gut zu cyclischen Acyloinen verknüpft werden, wenn der entstehende Ring in den Bereich der kritischen „mittleren“ Ringgröße (8–14 Ringglieder) fällt (Hansley, Prelog, Stoll). Man nimmt an, daß die bei der Bildung mittlerer Ringe störenden Wechselwirkungen durch das „Zusammenrutschen“ der beiden Estergruppen auf der Oberfläche eines Natriumkügelchens überwunden werden. Tatsächlich stellt der Acyloin-Ringschluß der α,ω -Dicarbonsäureester die wirkungsvollste Methode zur Darstellung mittlerer Ringe dar.



Die Acyloine sind als α -Hydroxyketone in gewisser Weise den Ketosen verwandt. Wie diese reduzieren sie Fehlings-Lösung (analog Versuch, S. 342) und gleich ihnen werden sie durch Phenylhydrazin in Osazone übergeführt. Der Vorgang ist auf S. 388 formuliert.

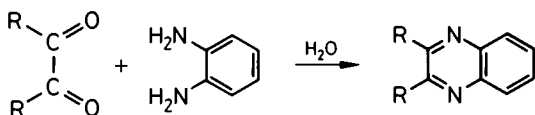
Versuch: Dibutyryl-osazon – 0,5 g Butyrolin und 0,5 g Phenylhydrazin-hydrochlorid werden mit 0,75 g wasserfreiem Natriumacetat und 10 ml 50proz. Alkohol in einem Reagenzglas 2–3 h im Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten der Lösung scheidet sich ein Öl ab, das bald kristallisiert; allenfalls kann mit etwas Wasser verdünnt werden. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt das Dibutyryl-osazon bei 140 °C.

Versuch: Benzilosazon – Man kocht 1 g Benzoin in wenig Alkohol und 0,5 ml Eisessig mit 1,5 ml Phenylhydrazin einige Zeit. Nach dem Erkalten kristallisiert das Osazon des Benzils aus. Schmp. 225 °C.

Die gleiche Verbindung entsteht aus Benzil mit Phenylhydrazin sowie durch Autoxidation von Benzaldehydphenylhydrazon. Die Bildung der Osazone aus α -Hydroxyketonen (und -aldehyden) wird auf S. 387 beschrieben.

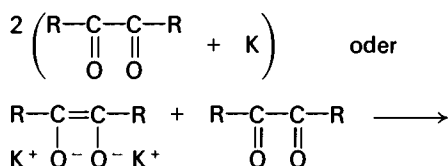
Präparativ sind die Acyloine als Zwischenglieder für die Darstellung vieler 1,2-Diketone wichtig, die daraus durch Oxidation, auf S. 379 mit Salpetersäure, entstehen. Der einfachste aromatische Vertreter dieser Gruppe ist das Benzil (analog Anisil, Furil usw.); er ist wie der aliphatische Grundkörper, das Diacetyl $\text{CH}_3\text{—CO—CO—CH}_3$ (und auch das wasserfreie Glyoxal), gelb. Zum Diacetyl gelangt man vom Ethylmethylketon aus über dessen Monoxim; bemerkenswert ist die Kondensation von Diacetyl zu p-Xylochinon (formulieren!). Die Identität eines der Aromastoffe der Butter mit Diacetyl hat A. Virtanen festgestellt.

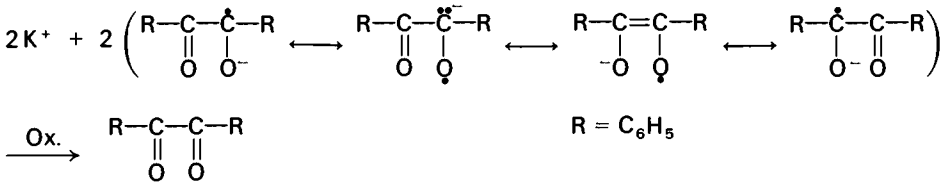
Die Nachbarstellung der beiden C=O -Gruppen ermöglicht die Kondensation der 1,2-Diketone mit *o*-Phenylendiamin zu Chinoxalinen.



Versuch: Ketyl des Benzoins – Man löst je etwa 0,1 g Benzil und Benzoin zusammen im Reagenzglas in 10 ml Alkohol und fügt in der Kälte einige Tropfen Lauge zu. Sofort entsteht eine rote Färbung, die beim Schütteln mit Luft verschwindet, nach kurzer Zeit aber wiederkehrt und durch Schütteln erneut zum Verschwinden gebracht werden kann. Dieser Wechsel läßt sich öfter wiederholen. Wenn nach Zugabe einiger weiterer Tropfen Lauge die Färbung ausbleibt, ist kein Benzoin mehr in der Lösung.

Die Reaktion kommt dadurch zustande, daß Benzoin durch Alkali ins Anion des Endiols (Stilbendiol) verwandelt wird. Das bei Ausschluß von Wasser in orangegelben Kristallen darstellbare Kaliumsalz bildet mit Benzil in einer Redoxreaktion das rote luftempfindliche Radikal Benzilkalium, welches auch durch Anlagerung von metallischem Kalium an Benzil entsteht.

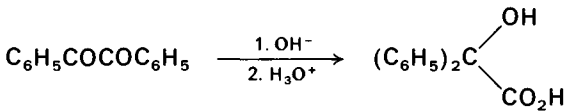




Das rote Radikalanion, von dem einige Grenzstrukturen notiert sind, gehört der Klasse der Semichinone an (S. 577). Beim Schütteln mit Luft wird es teils zu Benzil, teils zu Benzoesäure oxidiert.

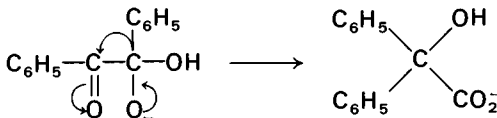
Eine wichtige Reaktion des Benzils und seiner Verwandten ist die schon von Justus Liebig entdeckte Benzilsäureumlagerung, die anschließend präparativ ausgeführt wird.

Benzilsäure



5 g Benzil werden mit 15 ml Alkohol und der Lösung von 5 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser 10 min lang auf dem Wasserbad im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wird der Kristallbrei von benzilsaurem Kalium scharf abgesaugt, mit wenig Alkohol nachgewaschen und in 20–30 ml kalten Wasser gelöst. Nach dem Filtrieren wird die klare Lösung in der Siedehitze mit verdünnter Schwefelsäure gefällt, die teilweise in Kristallen abgeschiedene freie Säure heiß abgesaugt und mit heißem Wasser gewaschen. Sie kann direkt aus viel heißem Wasser oder, nach dem Trocknen, aus Benzol umkristallisiert werden. Schmp. 150 °C; Ausbeute etwa 4 g (~75 % d. Th.).

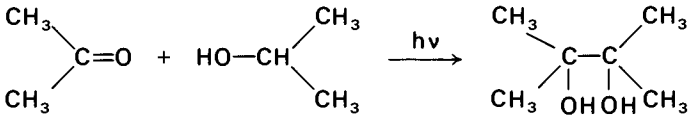
Als erstes Stadium der Umlagerung tritt ein Additionsprodukt von Benzil mit einem mol Alkalihydroxid auf, von dem aus der Platzwechsel des einen Phenylrestes erfolgt:



Phenanthrenchinon liefert in gleichlaufender Reaktion Biphenylenglykolsäure (formulieren). Die Benzilsäureumlagerung spielt auch bei anderen Verbindungen, wie z. B. beim Trichinoyl und bei den Tropolonen eine Rolle.

Photoreaktion von Ketonen

Pinakol aus Aceton und Isopropanol



325 ml eines Gemischs aus gleichen Volumina (ca. 2,2 mol) Aceton und Isopropanol werden in einem mit fließendem Wasser kühlbaren Gefäß mit eintauchender, ebenfalls gekühlter Quarzlampe (z. B. Hanau, TQ 150, No. 5600/001725) 3 Tage bei 50 °C gehalten. Dann destilliert man i. Vak. zuerst leichter flüchtige Bestandteile ab und fängt die bei 12 Torr zwischen 75–80 °C übergehende Fraktion auf. Diese wird mit einer 90% ihres Gewichts betragenden Menge Wasser homogenisiert. Man saugt das in Tafeln (pinax) auskristallisierte Hexahydrat des Pinakols ab, trocknet es an der Luft und erhält 50–60 g (~15% d. Th.) vom Schmp. 46 °C.

Ketone absorbieren ultraviolettes Licht u. a. im Bereich von 280–290 nm. Dabei werden 2 nichtbindende ($1p$)-Elektronen des Sauerstoffs in ein nichtbindendes π^* -Orbital angehoben ($n-\pi^*$ -Übergang). Nach Umkehr des zunächst antiparallelen Spins (Singulettzustand), also im Triplettzustand mit entkoppelten Elektronen, reagiert das Molekül mit Isopropanol unter Wasserstoffübertragung, und die beiden 2-Hydroxypropylradikale vereinigen sich zum Pinakol. Aceton hat Isopropanol „sensibilisiert“.

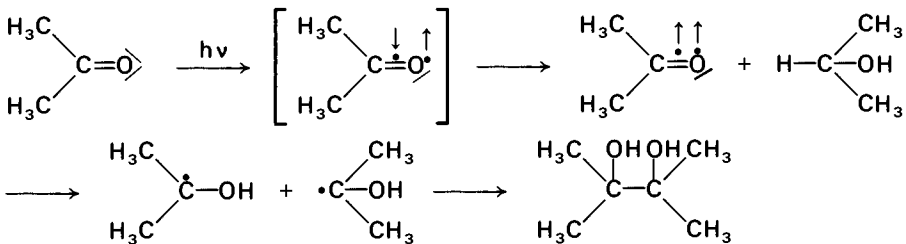
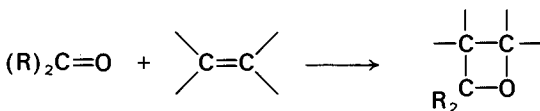


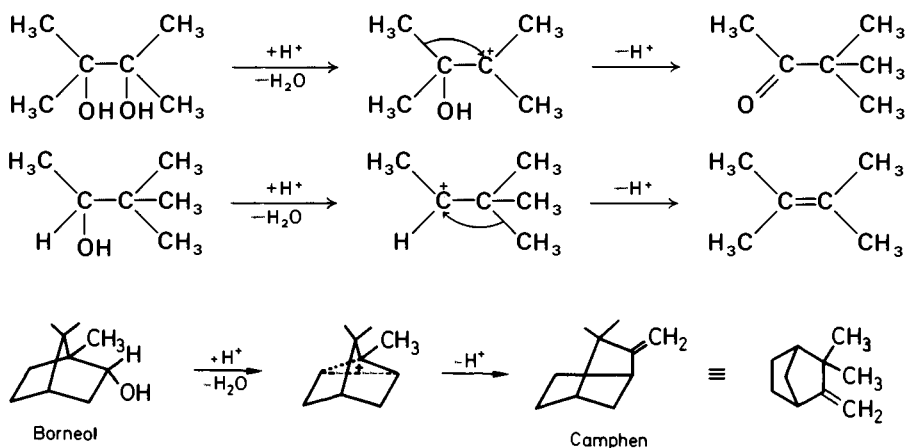
Photo-angeregte Ketone können auch die π -Elektronen von Olefinen aktivieren (sensibilisieren) und sich an die Doppelbindung unter Bildung des Oxetanrings anlagern.



Die Energieübertragung auf π -Elektronensysteme ist auch möglich, ohne daß der Sensibilisator selbst in Bindung tritt. Von der Photodimerisierung der Olefine ist auf S. 208 die Rede.

Pinakonumlagerungen

Bei Einwirkung sehr starker Säuren spaltet sich aus Pinakol eine der *tert*-Hydroxylgruppen ab, das intermediär entstehende Carbeniumion erfährt unter Wanderung einer benachbarten Methylgruppe als Anion die als „Pinakolin-Umlagerung“ bekannte Isomerisierung des Kohlenstoffskeletts. Das durch H^+ -Abspaltung schließlich gebildete Keton Pinakon hat man früher als „Pinakolin“ bezeichnet. Sein Reduktionsprodukt, 2,2-Dimethyl-3-butanol erleidet mit Schwefelsäure eine ebenfalls mit Gerüstumlagerung verbundene Dehydratisierung; es entsteht Tetramethylethylen („Retropinakolinumlagerung“). In beiden Fällen, die für eine große Zahl ähnlicher „Wagner-Meerwein“-Umlagerungen charakteristisch sind, ist die treibende Kraft das Bestreben, die durch OH^- -Abspaltung entstandenen Elektronenlücken zum Oktett aufzufüllen. Phenylgruppen wandern bei solchen Umlagerungen leichter als Alkylreste. In der Chemie der bicyclischen Terpene, beim Übergang vom Borneol- zum Camphen-typ spielt diese Art der Umlagerung eine klassische Rolle. – Mit schwach sauren Katalysatoren (Al_2O_3) läßt sich aus Pinakol Wasser in normaler Weise zu 2,3-Dimethylbutadien abspalten.



Kohlenhydrate

Eigenschaften der Zucker

Kohlenhydrate (Zucker) sind hydroxylhaltige Carbonylverbindungen, die ursprünglich diejenigen Stoffe umfaßten, die der Summenformel $C_n(H_2O)_n$ entsprechen, doch zählt man auch die sauerstoffärmeren (Desoxy-)Zucker, von denen es in der Natur viele gibt, zu dieser Klasse. Die Chemie der Kohlenhydrate ist durch das Verhalten einiger Hydroxycarbonylverbindungen wie Benzoin (S. 379) und Butyroid (S. 381)

voranstehend in ihren Grundzügen beleuchtet. Die Erscheinungsform als cyclische Halbacetale mit der spezifischen Reaktionsfähigkeit der so gebildeten „glykosidischen“ Hydroxylgruppe macht aber einige ergänzende Ausführungen nötig.

Als bisher erwähnte, auch für die Zuckerchemie charakteristische Reaktionen von Hydroxycarbonylverbindungen vom Typ der Ketole oder Acyloine, $-\text{COCH}(\text{OH})-$ seien genannt:

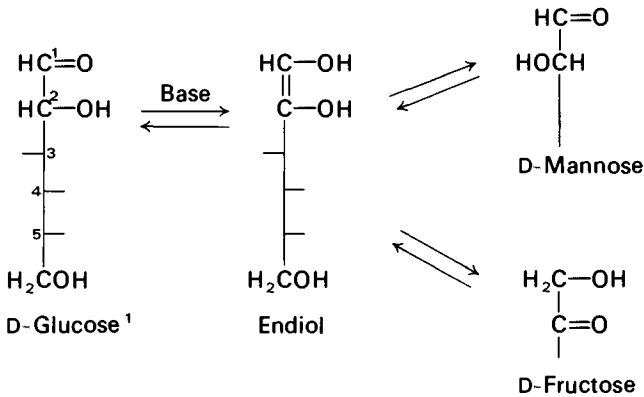
1. Leichte Oxidierbarkeit (mit Salpetersäure: Benzil aus Benzoin, S. 379, mit Diamminsilberion, Fehlings-Lösung u. a.).

2. Bildung von Osazonen (Phenylosazon des Butyroins, S. 382 des Benzoin, S. 383). Die Bezeichnung dieser Körperklasse stammt aus der Zuckerchemie (*-ose-phenylhydrazon*), wo das Phenylhydrazin in den Händen von Emil Fischer ganz wesentliche Fortschritte ermöglichte. Die Osazone sind gut kristallisierende, in Wasser schwer lösliche Derivate der in freier Form nur schwer und langsam zur Kristallisation zu bringenden Zucker. Man mache den folgenden klassischen Versuch:

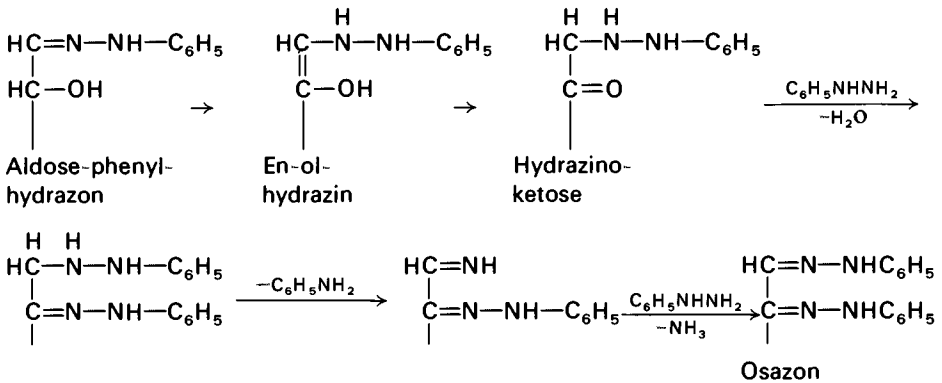
Versuch: Glucosazon – Man vermischt die Lösungen von 2 g Phenylhydrazin in 1,5 ml Eisessig und 15 ml Wasser sowie von 1 g D-Glucose in 5 ml Wasser und erwärmt auf 80 °C. Nach 20 min beginnt sich das Glucosazon in feinen gelben Nadeln abzuscheiden. Nach einstündiger Reaktionsdauer kühlt man ab, saugt die gelben Kristalle ab, wäscht sie mit Wasser und läßt sie an der Luft trocknen. Schmp. 205 °C. Das identische Osazon erhält man auf gleiche Weise aus D-Fructose oder D-Mannose.

Zum Verständnis der reduzierenden Eigenschaften, auch der Ketosen, und der Osazonbildung ist eine Betrachtung des Strukturelements nötig, in welchem eine CO- oder CN-Doppelbindung neben einer sekundären Hydroxyl- (oder Amin)-funktion steht. Die vorwiegend durch Basen (aber auch durch H^+) katalysierte Gleichgewichts-enolisierung (vgl. Keto-Enol Tautomerie auf S. 409) führt hier zu Endiol-systemen, die – wie *o*-Hydrochinone (Brenzkatechin) – leicht oxidiert werden. Die Rück-tautomerisierung kann zu vertauschten CO und CHOH-Funktionen führen, aber auch zum Stellungswechsel von H und OH in der ursprünglichen Carbonylverbindung (2-Epimerisierung nach Lobry de Bruyn – van Ekenstein). (In den Strukturformeln sind unbeteiligte OH-Gruppen oft nur als Striche angedeutet und H-Atome weggelassen).

Die Formulierung von F. Weygand sieht auch hier einen Wechsel von „en“ und „on“-Formen vor und vermeidet die früher für möglich gehaltene direkte oxidierende Wirkung des Phenylhydrazins. Den Grund dafür, daß sich die Reaktionsfolge nicht über C-3 usw. fortsetzt, kann man in einer sehr wirksamen Stabilisierung der Osazone durch eine innermolekulare Wasserstoffbrücke sehen. Da bei der Osazonbildung der stereochemische Unterschied am C-2 der Aldose verschwindet und die Reaktionsfolge ebenso am Ketoncarbonyl der 2-Ketose einsetzen kann, liefern z. B. D-Glucose, D-Mannose und D-Fructose ein und dasselbe Osazon. Bei der Hydrolyse mit verdünnten Säuren geht es in ein 1,2-Diketon (Oson) über.



Osazonbildung

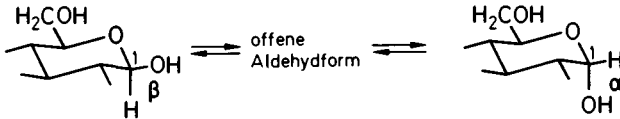
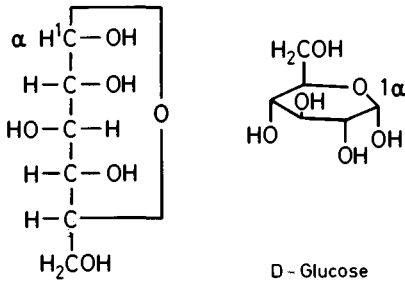


Die bis hier benutzten Formeln der Zucker sind nur bedingt richtig, weil die Carbonylgruppen nicht in freier Form, sondern überwiegend als Halbacetale vorliegen. Der günstige Abstand des am C-5 befindlichen OH-Rests zur Aldehydfunktion der Aldosen bedingt eine innermolekulare Addition an die CO-Gruppe, wobei ein O-haltiger 6-Ring, eine Aldopyranose entsteht. In untergeordneter Menge ist auch ein 5-Ring (Furanose) am Gleichgewicht beteiligt, in dem die offene Carbonylverbindung nur in winziger Menge vertreten ist. Sie ist zwar verantwortlich für einige Reaktionen wie die mit Cyanid (S. 354), Hydroxylamin und Phenylhydrazin, und sie wird bei der „Mutarotation“ durchlaufen, doch bestimmt die durch den Ringschluß entstandene „glykosidische“ Hydroxylgruppe am ursprünglichen Carbonylkohlenstoff weitgehend die Chemie der Kohlenhydrate.

Man kann die Ringe in der Tollens'schen Weise eckig oder in perspektivisch ebener

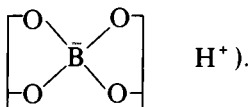
¹ Die Zugehörigkeit aller Monosaccharide zur D- oder L-Reihe wird in der offenen Formel durch die Stellung der OH-Gruppe am untersten unsymmetrisch besetzten C-Atom, hier C-5, nach rechts (D) oder links (L) ausgedrückt.

Form darstellen; wirklichkeitsnäher, wenn auch unübersichtlicher ist die Sesselform, bei der C-1 bei D-Glucose die rechte untere Spitze einnimmt und der Acetalsauerstoff in dem vom Betrachter abgewandten Ringteil sitzt.



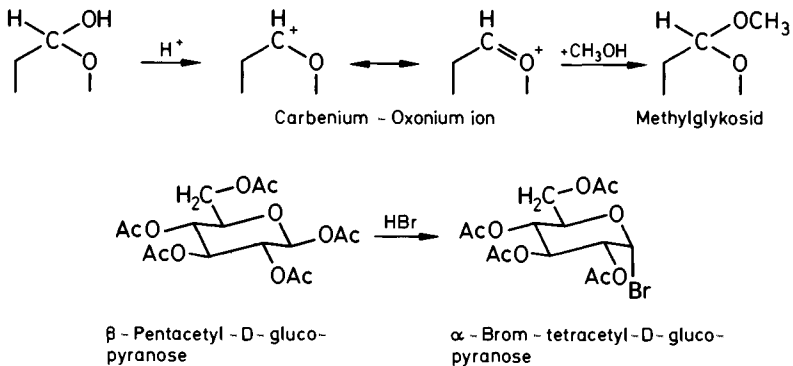
Mutarotation

Die wässrige Lösung von aus Methanol kristallisierte D-Glucose (α -Anomer) zeigt nach 0 min eine spezifische Rotation von $\alpha_D = +112^\circ$, die im langsamen, durch Säuren oder Basen beschleunigten Verlauf auf $+52^\circ$ absinkt. Aus Eisessig kristallisierte D-Glucose (β -Anomer) zeigt die spezifische Drehung $\alpha_D = +19^\circ$, die in Wasser auf $+52^\circ$ ansteigt. Diese bei allen Zuckern zu beobachtende Änderung der Drehung (Mutarotation) rührt davon her, daß sich α - und β -Form, die sich durch Stellung der (glykosidischen) OH-Gruppen an C-1 unterscheiden, über die offene Aldehydform ineinander umlagern (siehe Formel). Im Gleichgewicht überwiegt die β -Form (64,5%), d. i. die energieärmere, in welcher *alle* Substituenten *äquatorial* stehen, während die α -Form eine *axiale* OH-Gruppe an C-1 enthält. Dort sind die OH-Gruppen an C-1 und C-2 *cis*-ständig, was nach Böeseken zu einer stärkeren Erhöhung der Leitfähigkeit von wässriger Borsäurelösung durch α - als durch β -Glucose führt (Erhöhung der Säurestärke von Borsäure durch Bildung des Tetraesterkomplexes



Bei Ketosen spielt sich die Ringbildung zwischen C-2 und dem 5-OH ab; sie liegen als analoge Furanosen vor.

Reaktivität der glykosidischen Hydroxylgruppe



Die halbacetalische OH-Gruppe an C-1 von Aldosen und am C-2 von Ketosen ähnelt in ihrem Verhalten einer *tert* Alkoholgruppe, d. h. sie läßt sich leicht durch andere Nucleophile substituieren. Der Grund ist die auch für die Säurelabilität von Acetalen verantwortliche Ausbildung eines mesomerie-stabilisierten Carbenium-Oxoniumions. Durch Methanol und Chlorwasserstoff bildet sich das kristallisierte α -Methylglucopyranosid¹ neben wenig β -Anomerem. In den Glykosiden ist die Mutarotation aufgehoben. Durch Acetanhydrid werden alle OH-Gruppen der D-Glucose acetyliert, in der β -Pentacetyl-D-glucose (Präparat S. 395) läßt sich die O-Acetylgruppe am C-1 mit HBr in Eisessig durch Br⁻ ersetzen, man isoliert die schwerer lösliche Tetraacetyl- α -bromglucose (S. 395). Die so entstandenen, an den O-Atomen geschützten Bromderivate der Monosaccharide sind wertvolle Komponenten für die Synthesen von Glykosiden, z. B. auch von Disacchariden und Oligosacchariden. In ihnen läßt sich das Halogen durch andere Nucleophile ersetzen.

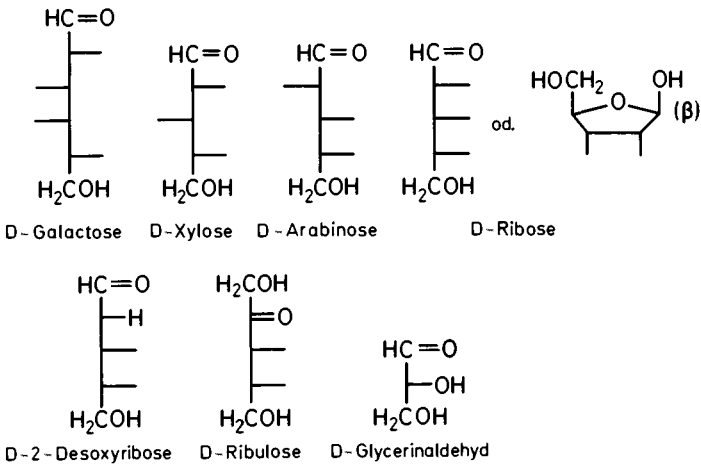
Die Konfiguration von Glucosiden an C-1 läßt sich besonders leicht nach Acetylierung der übrigen OH-Gruppen im ¹H-NMR-Spektrum bestimmen. Das Acetalproton steht in den β -Glucosiden axial und koppelt mit dem transkoplanar angeordneten 2-H (Winkel zwischen beiden H 180°) zu einem Dublett mit der besonders großen Kopplungskonstanten von J = 7–8 Hz. In den α -Glucosiden steht das 1-H dagegen äquatorial und zum 2-H in einem Winkel von nur 60°, das Dublett hat dann eine Kopplungskonstante von nur ca. 3 Hz.

In den ¹³C-NMR-Spektren von Pyranosiden erscheint das C-1 mit axialem —OR bei höherem Feld als das mit äquatorialem.

Einige weitere Monosen. – Außer den schon genannten Aldohexosen D-Glucose und D-Mannose sowie der 2-Ketose Fructose seien noch die D-Galactose, ein Be-

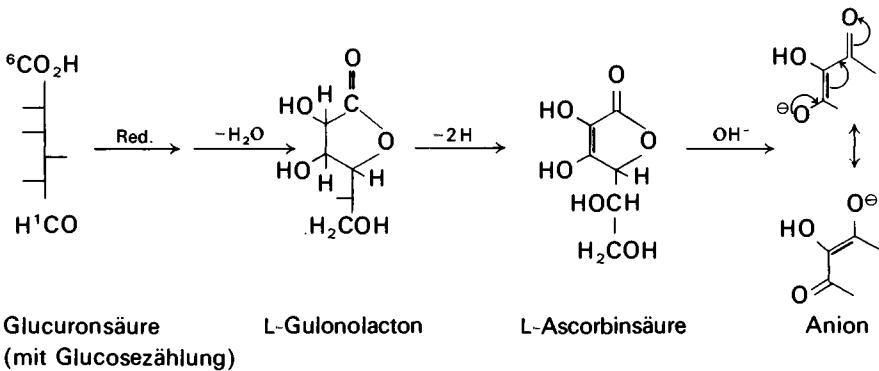
¹ Zuckerderivate, in denen die am ursprünglichen Carbonylkohlenstoff sitzende OH-Gruppe durch alkoholische, N- oder S-haltige Reste ersetzt ist, nennt man (α - oder β -)Glykoside. Soll ein bestimmtes Glykosid benannt werden, so wird der Name des Zuckers eingesetzt: β -Glucosid aus Glucose, α -Mannosid, β -Ribosid usw. Zur genauen Bezeichnung kann man noch die Pyranose- oder Furanose-Form berücksichtigen: α -Methylglucopyranosid.

standteil des Milchzuckers, die Aldopentosen D-Xylose, Baustein des hochmolekularen Xylans (Holz, Stroh, Kleie), D-Arabinose, D-Ribose (β -glykosidischer Bestandteil der Ribonucleinsäuren RNS), der Desoxyzucker D-2-Desoxyribose (in DNS) und als Ketopentosen die im „Pentosephosphat-Zyklus“ als Phosphorsäureester beteiligten D-Xylulose und D-Ribulose genannt. Die einfachste optisch aktive Aldose ist $C_3H_6O_3$. Ihre rechtsdrehende Form ist als d-Glycerinaldehyd von E. Fischer der Stereochemie aller Zucker zugrunde gelegt worden. Später konnte gezeigt werden, daß sie (zufällig) wirklich die D-Konfiguration besitzt. Beteiligung an der Aldolase-reaktion siehe auf S. 342. Es existieren auch Monosen mit mehr als 6 C-Atomen. Nur erwähnt sei hier die Klasse der Aminozucker: Glucosamin, Neuraminsäure, Muraminsäure.



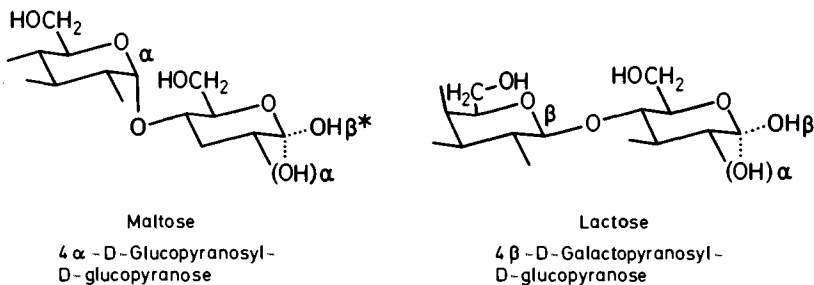
Die Reduktion von Monosacchariden führt zu Zuckeralkoholen, von denen der von D-Glucose abgeleitete Sorbit am bekanntesten ist. Die Oxidation erfolgt am leichtesten (zum Beispiel mit Hypobromit) an der Aldehydfunktion. Dabei entstehen die Aldonsäuren, z. B. aus Mannose Mannonsäure usw. Die Uronsäuren sind Produkte der selektiven (enzymatischen) Oxidation der primären Alkoholfunktion, sie enthalten noch die Möglichkeit der Bildung von Glykuroniden, glykosidartigen Konjugaten. Solche werden von mannigfachen Substanzen, z. B. dem Bilirubin oder von Steroidhormonen, auch von Pharmaka, in der Leber gebildet und stellen gut lösliche Ausscheidungsformen im Harn dar. Schließlich sind noch die durch Oxidation beider Enden (z. B. mit Salpetersäure) erhältlichen Zuckersäuren zu erwähnen. Die auf S. 396 aus Galactose hergestellte Galactarsäure wird als Schleimsäure bezeichnet.

Aus Glucuronsäure geht biosynthetisch über L-Gulonolacton die L-Ascorbinsäure hervor, die als das den Scorbut verhindernde Vitamin C erkannt wurde (A. Szent-Györgyi). Das stark reduzierende Endiol verdankt seine beachtliche Acidität ($pK_A \sim 4,5$) der Nachbarschaft einer CO-Gruppe zur Doppelbindung, die die Bildung des mesomeren Anions zuläßt.

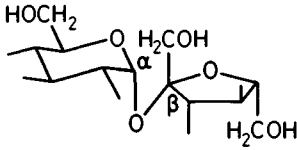


Disaccharide, Polysaccharide

Disaccharide bestehen aus 2 Monosacchariden, indem ein Baustein mit einer seiner Hydroxylgruppen die glykosidische Hydroxylgruppe einer zweiten Monose ersetzt hat. Dabei kann die Glykosidbindung α - oder β -Konfiguration haben. Fortsetzung dieses Bauprinzips führt über Trisaccharide, ... Oligosaccharide zu den aus „vielen“ (mehrere hundert) Einheiten bestehenden Polysacchariden. Die wichtigsten Disaccharide sind Maltose (Malzzucker), die durch Einwirkung der α -Glykosid-spaltenden Enzyme (α -Amylasen) auf Stärke oder Glykogen als Hydrolyseprodukte entsteht. Sie besteht aus 2 Molekülen D-Glucose, die durch α (1 \rightarrow 4) Verknüpfung verbunden sind. In der Lactose (Milchzucker), die im Präparat S. 395 mit Säure gespalten wird, tritt als glykosidisch gebundener Baustein D-Galactose auf, die nach β (1 \rightarrow 4) verknüpft ist. Von besonderer Art ist die Verknüpfung der Bausteine D-Glucose (α -) und D-Fructose (β -) im verbreitetsten Disaccharid, der Saccharose (Rohrzucker, engl. Sucrose): hier ist die Bindung durch Kondensation der beiden glykosidischen OH-Gruppen geschaffen, Saccharose reduziert deshalb *nicht* Fehlingsche Lösung. Sie ist durch Säuren besonders leicht zu hydrolysieren (S. 394), ebenso durch das Hefeenzym Saccharase (Invertin, gibt „Invertzucker“, eine 1 : 1 Mischung beider Zucker, wie sie auch im Honig vorliegt. Dünnschichtchromatographie auf S. 394).

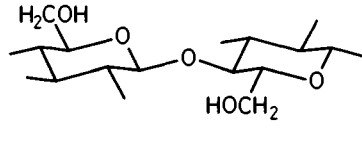


* Maltose und Lactose reduzieren und kommen in α - und β -Formen vor, welche Mutarotation zeigen.



Saccharose

α -D-Glucopyranosyl- β -
D-fructofuranosid



Cellobiose *

4 β -D-Glucopyranosyl-
D-glucopyranose

Unter den Polysacchariden ist die Cellulose als Holzbestandteil, rein in Baumwolle und anderen Samenhaaren, als Pflanzenfaser (Leinen) und Pflanzengerüstsubstanz am weitesten verbreitet. Sie besteht aus 10 000–20 000 β -1,4-verknüpften D-Glucoseeinheiten, die im Präparat S. 396 acetolytisch so getrennt werden, daß das Disaccharid Cellobiose, an allen OH-Gruppen acetyliert, als Octa-acetat kristallisiert anfällt. Die Acetylreste werden durch Umesterung mit Na-ethylat als Essigester abgespalten.

In der Stärke (Reservepolysaccharid der Pflanzen) und im Glykogen (Muskel, Leber) sind hunderte von D-Glucosemolekülen α -glykosidisch verknüpft, wobei durch Miteinbeziehung der 6-ständigen OH-Gruppen mehr oder weniger stark verzweigte Makromoleküle vorliegen. Durch *Bacillus macerans* werden helicale Bereiche der Stärke transglykosidierend in ringförmige aus 6–8 ringförmigen Glucoseeinheiten bestehende Cyclodextrine umgewandelt, die wegen ihrer Eigenschaft interessant sind, in wässriger Lösung mit zahlreichen in die Höhlung passenden Molekülen kristallisierte Einschlußverbindungen zu bilden (F. Cramer). Die Polysaccharide werden als Glykane bezeichnet. Dextran ist ebenfalls ein Glucan, doch sind die α -Glucoseeinheiten in 1,6-Stellung verknüpft (durch Epichlorhydrin vernetztes Dextran-gel zur Chromatographie [S. 85] Sephadex®).

Hexosamine sind in den Heteroglycanen wie Hyaluronsäure, Heparin Murein, Chitin enthalten.

Xylan, eine aus β (1 → 4)-verknüpften Xylosebausteinen bestehende „Hemicellulose“, die im Holz, reichlich in Stroh, Maiskolben und Kleie vorkommt, wird durch Hydrolyse mit Schwefelsäure in die Pentosemoleküle gespalten, die einer Dehydratisierung zu Furfural unterliegen (Präparat S. 647). Hexosen geben beim Erhitzen mit Säuren in ähnlicher Weise 5-Hydroxymethylfurfural. Auf der Spaltung der beiden Furanderivate durch Anilin unter Bildung von Polymethinfarbstoffen (siehe S. 649) beruht eine Methode der Sichtbarmachung von Zuckern im Papier- oder Dünnschichtchromatogramm.

Zur gaschromatographischen Trennung werden die Monosaccharide mit Trimethylchlorsilan oder Bistrimethylsilylamin $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-\text{NH}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (Hexamethyldisilazan) in die flüchtigen Trimethylsilylether übergeführt, wobei sämtliche Hydro-

* In der vorliegenden Formel ist der rechte Glucosebaustein wie in Zellulose selbst um die Längsachse um 180° gedreht.

xylgruppen in das Strukturelement $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ übergeführt werden können (Versuch unten).

Versuch: Reduzierende Wirkung – Man erhitzt je 20–50 mg Traubenzucker, Fructose (Lävulose) und Rohrzucker, wie bei den Aldehydreaktionen auf S. 342 beschrieben, mit ammoniakalischer Silbernitrat- und Fehling'scher Lösung. Eine weitere Probe Rohrzucker wird mit wenig 2N Salzsäure einige Minuten im Reagenzglas gekocht, nach Abkühlen mit 2N Natronlauge neutralisiert. Wiederholung der Fehling'schen Probe.

Versuch: Dünnschichtchromatographie – Die verfügbaren Zucker werden in verdünnten wässrigen Lösungen einzeln und in Mischung aufgetragen, ferner eine verdünnte wässrige Lösung von Bienenhonig (ca. 1proz.) sowie die aus dem Spaltansatz von Saccharose (unten) entnommene Probe, die man in 10 ml Wasser aufgelöst hat. Auf Silicagelplatten chromatographiert man z. B. mit einer Mischung aus 5 Vol. Isopropanol, 3 Vol. *n*-Butanol und 2 Vol. 0,1 M wässriger Borsäure über Nacht. Zur Sichtbarmachung kann man mit einer Lösung von 1,0 g Anilin und 1,8 g Phthalsäure in 100 ml wassergesätt. *n*-Butanol besprühen und bei 100 °C trocknen, besonders einfach lassen sich Kohlenhydrate durch Besprühen der Platte mit 2N Schwefelsäure und anschließendes Erhitzen auf 100–120 °C aufgrund der durch Verkohlung entstehenden dunklen Flecke nachweisen. Fructose hat hier R_F ca. 0,3, Glucose R_F ca. 0,4.

Versuch: Pentatrimethylsilyl-glucose – 1,3 g Glucose, die über Phosphorpentoxid bei 80 °C im Vakuum getrocknet sind, werden in 10 ml trockenem Pyridin aufgeschlämmt und mit 10 ml Hexamethyldisilazan versetzt. Der Ansatz wird 90 min auf 105 °C erwärmt, wobei er schon nach wenigen Minuten klar wird. Die Lösung wird im Wasserstrahlvakuum auf dem Dampfbad soweit wie möglich abgedampft (das Silazan siedet bei 125 °C/760 Torr) und das Öl im Hochvakuum in einem Kugelrohr destilliert. Das zwischen 120–130 °C/0,2 Torr übergehende farblose flüssige Produkt wiegt 3,4 g (89% d. Th.).

Zur Zerlegung werden einige Tropfen der silylierten Glucose in 1 ml Eisessig, dem wenige Tropfen Wasser zugesetzt sind, kurz über freier Flamme aufgekocht. Als Nachweis für den zurückgewonnenen Zucker dient die Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel, z. B. mit Aceton/Wasser (9:1 Vol) als Laufmittel. Nach dem Trocknen wird das Chromatogramm, auf das man auch unzerlegtes Trimethylsilylprodukt aufgetragen hat, wie oben mit 2N Schwefelsäure sichtbar gemacht. Glucose hat hier R_F 0,65, das lipophilere Derivat 0,85.

D-Glucose aus Saccharose

Die Mischung von 750 ml Alkohol, 30 ml rauchender Salzsäure und 30 ml Wasser wird auf 45–50 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur trägt man unter stetem Umschütteln portionsweise 250 g reinen, fein gepulverten Rohrzucker („Staubzucker“) ein, der vollständig in Lösung gehen muß. Hier entnimmt man ca. 0,5 ml der Lösung, die man zur späteren Dünnschichtchromatographie in einem Schälchen im Exsikkator über festem KOH eindampft. Beim Erkalten des Ansatzes scheidet sich die gebildete D-Glucose – die D-Fructose bleibt gelöst – als zähes Harz ab, in das man nun einige dg wasserfreier

Glucose einimpft. Häufiges Reiben mit dem Glasstab befördert die Kristallisation, die mehrtägiges Stehen erfordert. Dann ist die Abscheidung zu einem fast farblosen, fein kristallinen Pulver geworden, das man absaugt und alsbald wieder in 20–25 ml heißem Wasser löst; in der Wärme fügt man absol. Alkohol bis zur Trübung hinzu (120–150 ml) und läßt unter Umrühren und Animpfen erkalten. Nach längerem Stehen wird abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und im Vakuumexsikkator scharf getrocknet. Ausbeute 50–60 g. Schmp. 146 °C.

β -Pentacetyl-D-glucose und Tetracetyl- α -brom-D-glucose

25 g fein gepulverte wasserfreie D-Glucose werden in der Reibschale mit 12 g entwässertem Natriumacetat gemischt und in einem 0,5-l-Rundkolben mit 125 g reinem Essigsäureanhydrid unter häufigem Schütteln auf dem Wasserbad erhitzt, so daß nach etwa 30 min klare Lösung eingetreten ist. Nach weiteren 2 h gießt man die Lösung in dünnem Strahl unter Rühren in 1 l Eiswasser. Die ausfallende Kristallmasse wird möglichst sorgfältig zerkleinert und, wenn nach einigen Stunden die Hauptmenge des überschüssigen Essigsäureanhydrids zersetzt ist, abgesaugt, hierauf noch mehrere Stunden unter Wasser aufbewahrt. Schließlich wird wieder abgesaugt, scharf abgepreßt und aus etwa 120 ml Alkohol umkristallisiert. Die so gewonnene Pentacetylglucose ist für die weitere Verarbeitung genügend rein. Ausbeute 35–40 g.

Tetracetyl- α -brom-D-glucose. 25 g der peracetylierten Glucose werden in fein gepulvertem Zustand mit 50 g bei 0 °C gesättigter Eisessig-Bromwasserstofflösung¹ unter Kühlung mit Eis übergossen, durch kräftiges Schütteln in Lösung gebracht und 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Man gießt hierauf unter Rühren in 850 ml Eiswasser, schüttet das Wasser von dem ausgefällten Niederschlag ab, der nach gründlichem Zerreiben in einer Schale mit Eiswasser abgesaugt und ausgewaschen wird. Dann bringt man das Rohprodukt mit 150 ml Ether in Lösung, läßt im Scheidetrichter das ausgeschiedene Wasser ab, trocknet die Lösung mit geglühtem Natriumsulfat und dampft sie bis zur Hälfte ein. Hierauf läßt man in Eis-Kochsalz auskristallisieren, saugt nach einigem Stehen die schneeweißen Kristalle ab und wäscht sie mit stark vorgekühltem Ether nach. Gesamtausbeute 15 g. Nach scharfem Trocknen im Vakuumexsikkator ist das Präparat haltbar. Schmp. 88–89 °C.

D-Galactose aus Lactose. Schleimsäure

In 250 ml Wasser, dem man 3 ml konzentrierte Schwefelsäure zugemischt hat, werden 100 g Milchzucker 2 h lang am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Zum Schluß kocht man noch einige Minuten mit Tierkohle und fällt, ohne zu filtrieren, die Schwefelsäure mit der berechneten Menge Bariumhydroxid ($\text{Ba}(\text{OH})_2 + 8\text{H}_2\text{O}$); das sind ungefähr 15 g, die man in heiß gesättigter wässriger Lösung unter gutem Schütteln der Zuckerlösung in diese einfließen läßt. Die Reaktion darf nicht alkalisch werden. Wenn die Lösung frei von Schwefelsäure (und Barium) ist, wird sie abgesaugt und nach Zugabe von 3 ml Eisessig im Vakuum bei 40–50 °C Badtemperatur auf 60 ml eingeengt. Der entstehende Sirup wird noch warm mit 100 ml Eisessig zur klaren Lösung vermischt, aus der nach dem

¹ Darstellung siehe beim Präparat S. 192. Bromwasserstoff ist auch in Stahlflaschen verfügbar.

Erkalten beim Reiben mit dem Glasstab oder nach dem Einimpfen einiger Galactosekristalle dieser Zucker auskristallisiert. Man läßt der Kristallisation einen Tag lang Zeit, saugt auf einer Filterplatte scharf ab, wäscht mit wenig kaltem Eisessig, dann mit wenig kaltem Methylalkohol und schließlich mit Ether. Ausbeute 20–25 g. Schmp. 165 °C.

Die Reinheit der dargestellten Galactose prüfe man durch Bestimmung der spezifischen Drehung im Polarimeter. Eine wässerige Lösung, die in 10 ml 1 g Substanz enthält, soll im dm-Rohr um +8,15° drehen. Dann ist $[\alpha]_D^{20} = +81,5^\circ$.

Da die Galactose Mutarotation zeigt, beschleunigt man durch Zufügen von einem Tropfen Ammoniak die Einstellung des Gleichgewichts.

Schleimsäure. 25 g Galactose werden mit 300 ml Salpetersäure von der Dichte 1,15 auf dem Wasserbad bis auf etwa 50 ml unter Umrühren eingedampft.

Nach dem Erkalten wird die breiige Masse mit 50 ml Wasser verrührt, einige Stunden stehen gelassen, abgesaugt und mit wenig Wasser nachgewaschen. Ausbeute 15–16 g. Das Präparat dient für eine Synthese des Pyrrols auf S. 644.

Octacetyl-cellobiose und Cellobiose aus Cellulose

Octacetyl-cellobiose. In ein auf etwa –10 °C gebrachtes Gemisch von 75 ml Eisessig und 75 ml Essigsäureanhydrid läßt man 8 ml konzentrierte Schwefelsäure einlaufen, zweckmäßig in einer weithalsigen Schliff-Flasche. In diese Lösung trägt man, ohne weiter zu kühlen, aber unter gutem Durchmischen 20 g reiner Watte nach und nach ein. Von Zeit zu Zeit wird mit einem Glasstab die allmählich flüssiger werdende Masse zerdrückt, bis nach etwa einer Stunde eine visköse Lösung entstanden ist. Die gut verschlossene Flasche wird bei etwa 30 °C aufbewahrt. Nach 4–5 Tagen beginnt, unter gleichzeitiger Verfärbung der Lösung, die Abscheidung von Cellobioseacetat-Kristallen, die sich im Verlauf weiterer 5 Tage stark vermehren. Nach Einstellen des Ansatzes in den Kühlschrank vervollständigt sich die Abscheidung im Verlauf weiterer 5 Tage. Dann wird der Flascheninhalt abgenutscht (Glasfritte), mit wenig kaltem Eisessig bis zum farblosen Abfließen nachgespült und gründlich mit Wasser gewaschen (Waschwasser nicht mit Mutterlauge vereinigen). Zur völligen Entfernung anhaftender Schwefelsäure bzw. Sulfoessigsäure wird die Kristallmasse mehrere Stunden in Wasser suspendiert, abgesaugt und schließlich bei 70 °C getrocknet. Die Ausbeute an bereits recht reiner Octacetylcellubiose beträgt durchschnittlich 11–12 g.

Zum Umkristallisieren wird die Verbindung in der vier- bis fünffachen Gewichtsmenge Chloroform gelöst, filtriert, und die Lösung mit dem dreifachen Volumen Methanol versetzt. Nach kurzem Aufkochen kristallisiert sie beim Abkühlen in schönen Nadeln aus. Schmp. 220–222 °C, spez. Drehwert +42° (CHCl_3).

Durch Aufarbeitung der Mutterlauge läßt sich die Ausbeute erhöhen.

Cellobiose. 10 g fein gepulverte Octacetyl-cellobiose werden unter starkem Rühren in 85 ml einer 10proz. Natriumethylatlösung (in 95proz. Alkohol) während einer Stunde in kleinen Anteilen eingetragen. Es tritt der Geruch nach Essigester auf. Nach einer weiteren Stunde wird die gebildete Additionsverbindung abgesaugt, mit absol. Alkohol gewaschen und in sehr wenig verdünnter Essigsäure gelöst. Nun fügt man die 5fache Menge Eisessig zu, filtriert und bringt durch Reiben mit einem Glasstab die Cellobiose zur Kristallisation. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird abgesaugt und aus wenig Wasser, dem man bis zur Schwelle der Trübung Aceton zusetzt, umkristallisiert. Ausbeute 3–4 g.

Weiterführende Literatur zu Kapitel VII

- H. Henecka, Perkinsche Reaktion, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 442, Thieme, Stuttgart 1952.
- J.R. Johnson, The Perkin Reaction, *Org. React.* 1, 210 (1942).
- H.E. Carter, Azlactones, *Org. React.* 3, 198 (1946).
- G. Jones, The Knoevenagel Condensation, *Org. React.* 15, 204 (1967).
- H. Kämmerer, Über Phenol-Formaldehyd-Kondensate definierter Konstitution und einheitlicher Molekülgröße, *Angew. Chem.* 70, 390 (1958).
- S. Sethna und R. Phadke, The Pechmann-Reaktion, *Org. React.* 7, 1 (1953).
- C.G. Overberger und K.N. Sannes, Polymere als Reagentien für organische Synthesen, *Angew. Chem.* 86, 139 (1974).
- W.H. Daly, Influence of Support Structure on Preparation and Utilization of Polymere Reagents, *Makromol. Chem., Suppl.* 2, 3 (1979).
- A. McKillop und D.W. Young, Organic Synthesis Using Supported Reagents, *Synthesis* 1979, 481.
- H. Henecka, Cannizzaro-Reaktion, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 455, Thieme, Stuttgart 1952.
- T.A. Geissman, The Cannizzaro Reaction, *Org. React.* 2, 94 (1944).
- W.S. Ide und J.S. Buck, The Synthesis of Benzoin, *Org. React.* 4, 269 (1948).
- H. Stetter, Die katalysierte Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen – Ein neues Syntheseprinzip, *Angew. Chem.* 88, 695 (1976).
- S.M. McElvain, The Acyloins, *Org. React.* 4, 256 (1948).
- J.J. Bloomfield, D.C. Owsley und J.M. Nelke, The Acyloin Condensation, *Org. React.* 23, 259 (1976).
- K.T. Finley, The Acyloin Condensation as a Cyclization Method, *Chem. Rev.* 64, 573 (1964).
- K. Rühlmann, Die Umsetzung von Carbonsäureestern mit Natrium in Gegenwart von Trimethylchlorosilan, *Synthesis* 1971, 236.
- K. Ziegler, Methoden zur Herstellung und Umwandlung großer Ringsysteme, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 4/2, S. 729, Thieme, Stuttgart 1955.
- R. Huisgen, Neuere Beiträge zur Chemie mittlerer Ringe, *Angew. Chem.* 69, 341 (1957).
- J.D. Dunitz und V. Prelog, Röntgenographisch bestimmte Konformationen und Reaktivität mittlerer Ringe, *Angew. Chem.* 72, 896 (1960).
- R.A. Raphael, Recent Studies on Many-membered Rings, *Proc. Chem. Soc.* 1962, 97.
- J. Dale, Exploratory Calculations of Medium and Large Rings, *Acta Chem. Scand.* 27, 1115, 1130, 1149 (1973).
- V. Franzen, Benzilsäure-Umlagerung, *Chem.-Ztg.* 82, 105 (1958).
- S. Selman und J.F. Eastham, Benzilic Acid and Related Rearrangements, *Quart. Rev.* 14, 221 (1960).
- C.J. Collins, The Pinacol Rearrangement, *Quart. Rev.* 14, 357 (1960).
- A. Streitwieser jr., Wagner-Meerwein-Rearrangements, *Chem. Rev.* 56, 698 (1956).
- L. Mester, Die Struktur der Zucker-phenylosazone, *Angew. Chem.* 77, 580, 618 (1965).
- S.J. Angyal, Zusammensetzung und Konformation von Zuckern in Lösung, *Angew. Chem.* 81, 172 (1969).
- G. Wulff und G. Röhle, Ergebnisse und Probleme der O-Glykosidsynthese, *Angew. Chem.* 86, 173 (1974).
- K. Igarashi, The Koenigs-Knorr Reaction, *Adv. Carboh. Chem. Biochem.* 34, 243 (1977).
- B. Capon, Mechanism in Carbohydrate Chemistry, *Chem. Rev.* 69, 407 (1969).

G. Kotowycz und R. U. Lemieux, Nuclear Magnetic Resonance in Carbohydrate Chemistry, Chem. Rev. 73, 669 (1973).

L. Birkhofer und A. Ritter, Die Silylierung als Hilfsmittel in der organischen Synthese, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 5, S. 185, Verlag Chemie, Weinheim 1967.

VIII. Synthesen mit Estern

Experimente:

Acetessigester

Acetylaceton

a) Durch Claisen-Kondensation

b) Durch Kondensation mit Bortrifluorid

Versuch: Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid

1,3-Indandion (Diketohydrinden)

Phenylnitromethan via Phenyl-nitroacetonitril

Versuch: Acetessigester und Brom

Versuch: Rasche Umlagerung von Enol-acetessigester

Versuch: *aci*-Phenylnitromethan

Malonsäure-diethylester

1-Phenylbutan-3-on via α -Benzylacetessigester (Ketonspaltung)

Buttersäure via Malonsäure-diethylester

2-Methyl-1,3-cyclohexandion

2-Benzyl-1,3-cyclohexandion

D,L-Tryptophan via Acetaminomalonsäure-diethylester

D,L-Glutaminsäure aus Acrylnitril

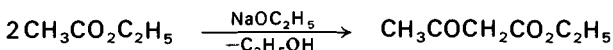
8a-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindion

VIII. Synthesen mit Estern

Die Esterkondensation

Herstellung von β -Dicarbonylverbindungen

Acetessigester

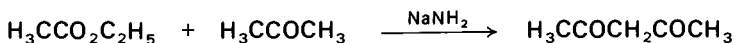


Für das sichere Gelingen dieses Präparates ist die Beschaffenheit des verwendeten Essigesters von großer Bedeutung, da vollkommen alkoholfreier Essigester selbst beim Erwärmen nur langsam von Natrium angegriffen wird, hoher Alkoholgehalt aber die Ausbeute vermindert.

Ca. 350 ml Essigsäure-ethylester läßt man zur Entfernung von Alkohol etwa 24 h über ca. 100 g Calciumchlorid stehen. Kurz vor Gebrauch gießt man den Ester rasch ab und destilliert ihn unter Feuchtigkeitsausschluß. Man preßt 13 g (ca. 0,56 g-Atom) von Krusten befreites Natrium durch die Natriumpresse in 125 ml (ca. 1,3 mol) des vorbereiteten Essigesters, die sich in einem 500-ml-Kolben befinden, und setzt sofort einen Rückflußkühler auf. Wurde der Essigester richtig behandelt, so darf er hierbei nicht sofort stürmisch aufsieden, vielmehr tritt erst allmählich Wasserstoffentwicklung und gelindes Sieden ein. Durch Heizung mit einem Ölbad hält man 2 h bei gelindem Sieden. Man tauscht dann – auch wenn kleine Natriumreste noch ungelöst sind – den Rückflußkühler gegen eine Destillationsbrücke aus und destilliert den überschüssigen Essigester zusammen mit dem gebildeten Alkohol bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C ab, zuletzt im Vakuum. Man hebt den Kolben aus dem Ölbad, läßt kurz erkalten, fügt zum trocknen Rückstand 65 ml Essigester und kocht erneut 0,5 h am Rückflußkühler. Dann wird wieder der alkoholhaltige Essigester abdestilliert und die ganze Behandlung noch zweimal mit je 65 ml Essigester wiederholt. Zum Salzurückstand aus Natriumacetessigester fügt man vorsichtig 50 g Eis und setzt nach und nach etwa 130 ml 20proz. Schwefelsäure zu, bis die Flüssigkeit eben sauer reagiert. Den sich abscheidenden Acetessigester trennt man im Scheidetrichter ab, wäscht mit 20 ml 2N Natriumcarbonatlösung, dann mit etwas Wasser und trocknet mit wenig Calciumchlorid. Zur Reinigung wird der Acetessigester i. Vak. destilliert. Sdp. 71 °C / 12,5 Torr, Ausbeute 50–57 g, entsprechend 82–90% d. Th.

Acetylaceton

a) Durch Claisen-Kondensation

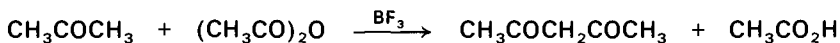


Dieses Präparat gelingt nur dann gut, wenn alle Reagenzien und Reaktionsgefäße so trocken wie möglich sind. Der Essigester wird 2 Tage über $\frac{1}{10}$ seines Gewichts an trockenem Calciumchlorid, dann nach raschem Filtrieren durch ein Faltenfilter einige

Stunden über geglühtem Calciumsulfat unter gelegentlichem Umschütteln aufbewahrt. 120 ml des trockenen Essigesters (1,21 mol) und 36,5 ml (0,50 mol) wasserfreies Aceton werden in einen 500-ml-Rundkolben gefüllt, der mit einem CaCl_2 -Rohr verschlossen wird. Unter Außenkühlung mit Eis-Kochsalz trägt man 34 g (0,88 mol) fein gepulvertes Natriumamid¹ aus einer dicht verschließbaren Weithalsflasche nach und nach ein. Es entwickelt sich alsbald kräftig Ammoniak. Nachdem alles Natriumamid eingetragen ist, läßt man unter häufigem Umschütteln noch 2 h in Eiswasser und weitere 12 h bei Raumtemperatur stehen, setzt dann etwa 100 g Eis und danach ebensoviel kaltes Wasser zu, trennt die wässrige Schicht von dem übriggebliebenen Essigester und säuert bis eben zum Verschwinden der alkalischen Reaktion mit verd. Essigsäure an. Aus dieser Lösung wird das Acetylaceton mit gesättigter wässriger Kupferacetatlösung als Kupfersalz gefällt. 40 g (0,2 mol) Kupferacetat ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2 + \text{H}_2\text{O}$) werden fein gepulvert, in der nötigen Menge siedenden Wassers gelöst. Wenn das Präparat unlösliches basisches Salz enthält, fügt man kleine Mengen Essigsäure zu. Die Lösung verwendet man noch lauwarm, ehe das Salz wieder auskristallisiert.

Das blaugraue Acetylaceton-Kupfer wird nach einigen Stunden scharf abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen, von der Nutsche direkt in einen Scheidetrichter gebracht und darin unter Ether durch anhaltendes Schütteln mit 50 ml 4N Schwefelsäure zerlegt. Nach dem Abtrennen der Etherlösung ethert man die saure Schicht nach, trocknet die vereinigten Auszüge mit Calciumchlorid und bringt das Diketon nach Wegdampfen des Ethers zur Vakuumdestillation. Die Hauptmenge geht zuerst bei 50–60°C / 50 Torr, bei der Wiederholung der Destillation bei 56–68°C / 50 Torr über. Ausbeute 15–20 g (= 30–40% bez. auf Aceton).

b) Durch Kondensation mit Bortrifluorid



In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Gaseinleitungs- und Ableitungsrohr (mit Trockenrohr und Schlauch in den Kamin) kühlt man das Gemisch von 23,2 g Aceton und 102 g Acetanhydrid mit einem Eis-Kochsalz-Bad. Durch das Gaseinleitungsrohr leitet man über eine Sicherheitsflasche in 1 h 100 g Bortrifluorid-Gas aus einer Stahlflasche ein (durch Wägen des Reaktionsgefäßes bestimmt, etwa 2 Blasen pro Sekunde). Dann gießt man das Gemisch in einem 1-l-Kolben auf die Lösung von 160 g Natriumacetat-Trihydrat in 500 ml Wasser (Wärmetönung!) und fängt in der nachfolgenden Wasserdampfdestillation 500 ml Destillat auf.

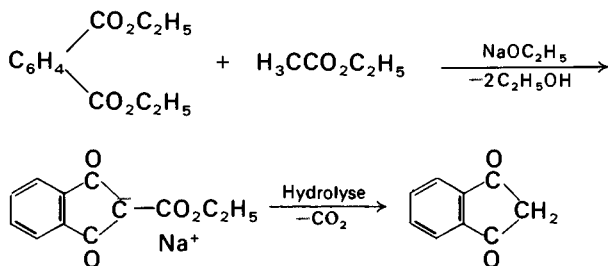
Eine Lösung von 48 g Kupferacetat in 600 ml Wasser von 85°C wird filtriert und dem Wasserdampfdestillat zugefügt. Der Kupferkomplex wird nach Stehen im Eisschrank über Nacht abgesaugt und durch Schütteln mit 200 ml 20%iger Schwefelsäure und 200 ml Ether im Schütteltrichter versetzt. Man wäscht die wässrige Phase noch zweimal mit Ether nach, trocknet die gesammelten Etherphasen über Natriumsulfat, zieht den Ether i. Vak. ab und destilliert den Rückstand über eine kurze Kolonne: Kp. 134–136°C, 20–30 g, 50–75% Ausbeute.

¹ Das Pulverisieren muß möglichst rasch, am besten in einem Metallmörser, ausgeführt werden (Schutzbrille!). Die Qualität des Natriumamids ist entscheidend für die Ausbeute. Es darf nicht alt und verwittert sein. Im Handel sind auch Aufschlammungen von Natriumamid in Toluol erhältlich, die man ebenfalls einsetzen kann.

Versuch: Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid – Die wässrige Lösung von einigen Tropfen Acetylaceton versetzt man mit einem Tropfen Eisen(III)-chloridlösung. Rotfärbung als charakteristische Enolreaktion. Läßt man nun zu der mit Eis gekühlten Lösung ziemlich schnell verdünntes Bromwasser fließen, verschwindet die rote Farbe des Eisen-enolats für kurze Zeit, um dann rasch wiederzukehren. Vergleiche entsprechenden Versuch mit Acetessigester S. 410.

Benzoylaceton, $C_6H_5COCH_2COCH_3$, wird auf analoge Weise durch Claisen-Kondensation mit Natriumamid aus Acetophenon und Essigester dargestellt. Ausbeute bis zu 75% d. Th. Auch der umgekehrte, billigere Weg der Umsetzung von Benzoessäureester mit Aceton führt bei Anwendung von Natriumamid zum Ziel, nicht dagegen mit Natrium und Natriumethylat. Allgemein ist Natriumamid bei der Synthese von 1,3-Diketonen vorzuziehen. Auch Natriumhydrid wird mit Vorteil angewendet.

1,3-Indandion (Diketohydrinden)



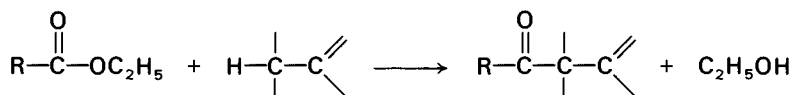
Natriumsalz des 1,3-Indandion-2-carbonsäure-ethylesters. – In einen 500-ml-Dreihals-Schliffkolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen im Ölbad hängt, gibt man 23 g (1 g-Atom) Natrium, das auf folgende Weise feingepulvert worden ist: Das von Krusten befreite Metall wird in einem 500-ml-Schliffkolben unter 300 ml Xylol (Isomerenmischung, Sdp. ca. 140°C) im Ölbad unter Rückfluß erhitzt, bis alles geschmolzen ist. Dann nimmt man den Kolben rasch aus dem Ölbad, verschließt ihn mit einem Schliffstopfen, umwickelt mit einem Tuch und schüttelt mit aller Kraft, bis das in feinste Tröpfchen zerteilte Natrium erstarrt ist. Je feiner die Zerteilung des Metalls ausfällt, desto besser gelingt die folgende Esterkondensation. Man läßt völlig erkalten und spült das Pulver mit dem Xylol in den vorbereiteten Reaktionskolben. Dann wird das Xylol so vollständig wie möglich abdekantiert. Zum Natriumpulver gibt man 111 g (0,5 mol) frisch destillierten Phthalsäure-diethylester und erhitzt auf 100–110°C.

Unter Rühren läßt man innerhalb von 90 min 110 g Essigsäure-ethylester eintropfen, der wie im vorstehenden Präparat getrocknet wurde. Wenn nach einer halben Stunde etwa $\frac{1}{3}$ zugegeben ist, fängt die Reaktion an, lebhafter zu werden. Man entfernt dann das Ölbad und reguliert während der nächsten Stunde durch die Zutropfgeschwindigkeit des Essigesters die Temperatur so ein, daß die Mischung immer im Sieden bleibt. Wenn alles zugeetropt ist, wird bei 95–100°C 4 h weitergerührt und über Nacht aufbewahrt. Am

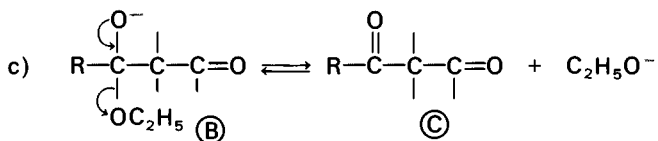
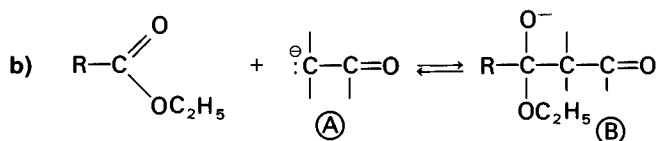
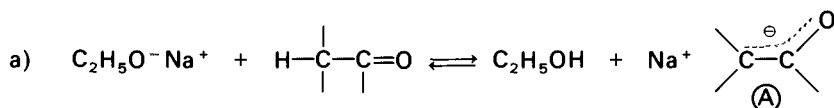
anderen Tag bringt man das ausgeschiedene leuchtend gelbe Natriumsalz nach AufschlÄmmen in 100 ml abs. Ether auf die Nutsche, saugt ab und wÄscht portionsweise mit insgesamt 100–150 ml Ether nach. Dann wird trocken gesaugt und bei 80 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute betrÄgt bis zu 90 g (= 75% d. Th.).

1,3-Indandion. – In einem 3-l-Becherglas, das mit einem Thermometer und mit einem guten Rührer versehen ist, erhitzt man auf dem Drahtnetz 1 l Wasser auf 70–80 °C und trÄgt 80 g des gelben Natriumsalzes ein. Dann werden bei genau 70 °C unter krÄftigem Röhren 80 ml einer Mischung aus 3 Vol. konz. SchwefelsÄure und 1 Vol. Wasser in dem MaÙe zugegeben, daÙ die Temperatur konstant bleibt. Es findet starke CO₂-Entwicklung statt, die gegen Ende abklingt. Dann wird abgeköhlt, das Kristallisat bei 10–15 °C abgesaugt und mit kaltem Wasser säurefrei gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum betrÄgt die Rohausbeute 47 g (= 97% d. Th.), und der Schmp. 128–130 °C. Eine aus Benzol-Petrolether (3 : 1) umkristallisierte Probe schmilzt bei 133 °C.

Die Esterkondensation nach Claisen besteht formal aus der Abspaltung von Alkohol zwischen einer „aktiven“, d. h. aciden Methin-, Methylen- oder Methylgruppe und einem Ester nach

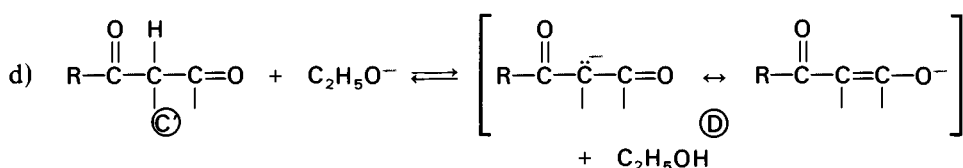


Als Katalysatoren sind starke Basen nötig, sehr häufig wird Na-ethylat verwendet. Die Wirkung der Base besteht darin, daÙ sie der aciden Komponente in einer Gleichgewichtsreaktion (a) ein Proton entzieht, so daÙ sich das mesomere Carbeniat-Enolat Anion (A) mit seinem negativen C-Atom an das Estercarbonyl zum Addukt B anlagern kann (Gleichgewichtsreaktion b):



Je stärker die Katalysator-Base, desto größer ist die Konzentration des mesomeren Anions A und damit auch die von B. Das Addukt B kann unter Alkoholatabspaltung

in die 1,3-Dicarbonylverbindung C übergehen (Reaktion c), doch ist die Tendenz hierzu kaum vorhanden, wenn C kein resonanzstabilisiertes Anion zu bilden vermag, d. h. kein acids H-Atom mehr enthält; da alle Reaktionsstufen reversibel sind, wird in einem solchen Fall vielmehr die Dicarbonylverbindung weitgehend zum Ester und dem stabilisierten Anion A der aciden Ausgangskomponente gespalten. Eine viel günstigere Lage der Gleichgewichte stellt sich ein, wenn B und C am mittleren C-Atom noch mindestens 1 H-Atom tragen (C'), wenn also von einer aktiven Methylene- oder Methylverbindung ausgegangen wurde. Dann setzt sich nämlich C mit dem stark basischen Alkoholat in ein Säure-Basen-Gleichgewicht, das sehr weit auf der Seite des schwächer basischen mesomerie-stabilisierten Carbeniat-Enolations D liegt (Reaktion d). Dabei wird Alkohol gebildet:

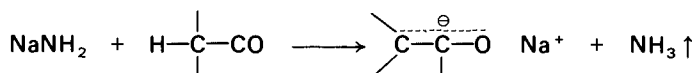


Man beachte, daß auch Reaktion d reversibel ist. Daher werden die Anionen der 1,3-Dicarbonylverbindungen durch überschüssigen Alkohol unter Umkehrung der Reaktionen d, c, b und a aufgespalten. Alkohol vermindert also die Ausbeute bei allen Esterkondensationen mehr oder weniger stark. Bei der im 1. Beispiel präparativ ausgeführten Synthese des Acetessigesters, einer klassischen Substanz der organischen Chemie, treten nach dem geschilderten Mechanismus 2 gleiche Moleküle, Essigsäureethylester, zusammen (nach a, b, c und d formulieren!). Die Reaktion gibt mit N-ethylat in Ethanol wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage nur wenige Prozent Ausbeute, die bei Verwendung von alkoholfreiem Na-ethylat¹ je nach dessen Menge auf 35–75% ansteigt. Das vom Entdecker der Reaktion, Geuther, vorgeschlagene und auch hier benützte Natrium bildet mit dem Alkohol, der im Essigester zum Gelingen der Kondensation zu 1–2% enthalten sein muß, eine kleine Menge Ethylat, die die Reaktion in Gang bringt (Rk. a, b). Da bei der Stufe c Alkoholat gebildet wird, gewinnt der Umsatz laufend an Geschwindigkeit. Die Ethylatkonzentration bleibt allerdings wegen der Reaktion mit der Dicarbonylverbindung (Reaktion d) begrenzt, bei welcher freier Alkohol entsteht. Dieser muß zur Verbesserung der Ausbeute mehrmals mit überschüssigem Essigester aus dem Ansatz abdestilliert werden. Als Nebenreaktion verursacht das Metall die auf S. 381 geschilderte Acyloinbildung; weiterhin

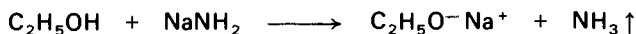
¹ Herstellung von alkoholfreiem Natrium-ethylat: Man läßt entweder unter Xylol gepulvertes Natrium (S. 381) in abs. Ether unter Rückfluß mit der berechneten Menge an abs. Alkohol reagieren und destilliert anschließend den Ether ab oder man löst das Metall in abs. Ethanol und destilliert, zuerst bei Normaldruck, später im Ölpumpenvakuum aus einem Ölbad bei 150°C den Alkohol unter Stickstoff völlig ab. Vakuum erst nach völligem Erkalten vorsichtig aufheben (CaCl₂-Rohr!) und die lockere schnee-weiße Masse sehr rasch unter Überleiten von Stickstoff pulverisieren und sofort verwenden.

bildet sich durch Esterkondensation zweier Moleküle Acetessigester etwas Dehydracetsäure (S. 420).

Als besonders wirksamer Katalysator dient bei Claisen-Kondensationen Natriumamid. Sein Vorteil liegt darin, daß es als Salz der äußerst schwachen „Säure“ NH_3 ein sehr stark basisches Anion (NH_2^-) bereitstellt, das auch den Verbindungen geringerer Acidität Protonen völlig entzieht. Diese Reaktion wird durch die Flüchtigkeit des Ammoniaks noch befördert.



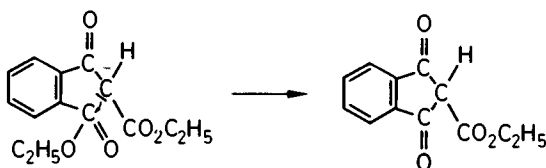
Ferner fängt NaNH_2 den auftretenden Alkohol unter Alkoholatbildung ab, wobei seine konjugierte Säure (NH_3) wegen ihrer Flüchtigkeit nicht in die Reaktion eingreift.



Noch stärkere Basen sind die Anionen des Na-hydrids, des Na-triphenylmethylids (S. 589) oder geeigneter metallorganischer Verbindungen (Kapitel IX). So läßt sich mit Mesityl-magnesiumbromid sogar Isobuttersäureester, dessen α -ständiges H-Atom besonders wenig zur Abspaltung als Proton neigt (warum?), mit seinesgleichen zur Kondensation bringen. Mit solchen überaus starken Basen lassen sich auch Esterkondensationen zu nicht enolisierbaren β -Dicarbonylverbindungen erzwingen (C. R. Hauser).

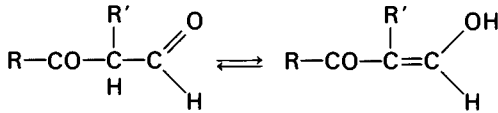
Die Einführung eines Acylrests, z. B. des Acetylrest in aktive Methylenverbindungen kann auch vom Anhydrid aus mit BF_3 als Katalysator erfolgen (S. 402). Man formuliere die katalytische Wirkung der Lewis-Säure! Weitere Synthese des Acetessigesters aus Diketen (S. 311) und Alkohol.

Die Synthese des Indandioncarbonsäureesters aus Essigester und Phthalsäurediethylester (S. 403) ist eine doppelte Claisen-Kondensation, bei der das erste Produkt als Anion mit der Nachbargruppe reagiert.

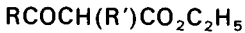


Die freie Säure spaltet als β -Oxosäure leicht CO_2 ab. Vom Indandion gelangt man durch Oxidation zum 1,2,3-Indantrion-(hydrat), das als „Ninhydrin“ in der Analytik der Aminosäuren (S. 499) weite Verwendung findet. Der Esterkondensation sind u. a. noch zugänglich: Die aktiven Methylengruppen von Nitrilen, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$, oder die des Fluorens, die aktiven Methylengruppen des *o*- oder *p*-Nitrotoluols oder die zahlreicher Heterocyclen.

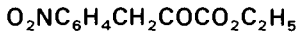
Mit Ameisensäureester als Esterkomponente entstehen Hydroxymethylen-Verbindungen (β -Oxoaldehyde)



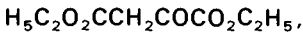
mit Kohlensäureester β -Oxoester (Einführung der Carboxylgruppe)



mit Oxalsäurediethylester, einer besonders reaktionsfähigen Verbindung α -Oxoester, z. B. *p*-Nitrophenylbrenztraubensäureester aus *p*-Nitrotoluol.



Als Kondensationsprodukt von Essigester mit Oxalsäure-diethylester hat der Oxal-essigester,

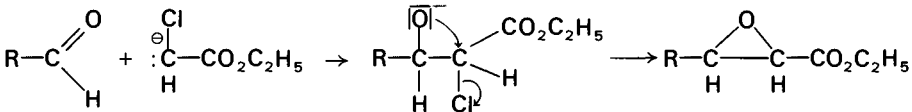


präparative Bedeutung.

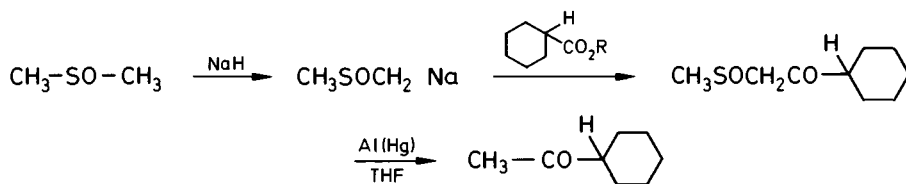
Die intramolekulare Kondensation von Dicarbonsäureestern (Dieckmann) oder Dinitrilen führt über cyclische β -Ketoverbindungen und Ketonspaltung (S.413) zu cyclischen Ketonen. Nach diesem Prinzip gelingt beim Arbeiten in großer Verdünnung (warum?) die Synthese makrocyclischer Ketone, wie des Muscons, mit guter Ausbeute (K. Ziegler).

2 Moleküle Bernsteinsäureester kondensieren sich beidseitig zum Succinylobernsteinsäureester (1,4-Cyclohexandion-2,5-dicarbonsäureester).

Auch α -Chlorfettsäureester, besonders Chloressigester, lassen sich nach Darzens in ähnlicher Weise mit Carbonylverbindungen kondensieren, wobei unter interner Substitution des Halogens Glycidsäureester entstehen (S. 365).

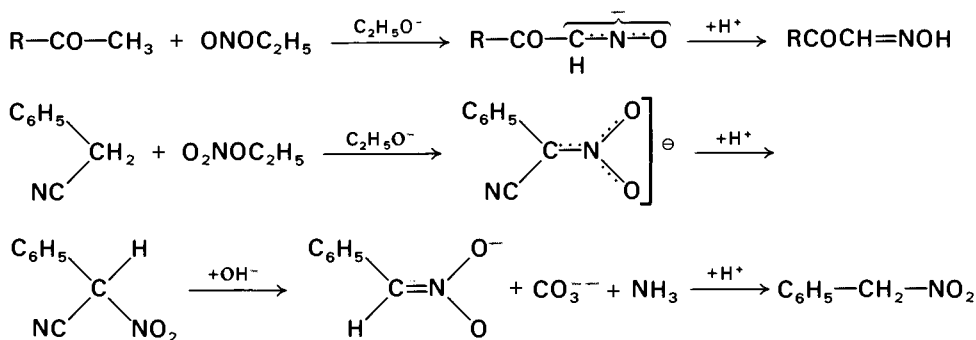


Auch das Anion des Dimethylsulfoxids, das man mit Natriumhydrid aus DMSO darstellt, geht mit Estern eine Claisen-Kondensation zu β -Ketosulfoxiden ein, welche direkt oder nach Alkylierung am zentralen C-Atom mit Aluminium-Amalgam in feuchtem Tetrahydrofuran zu Ketonen gespalten werden können:



Dies ist eine der wirksamen Methoden zur Darstellung von Ketonen aus Carbon-säure-derivaten (s. besonders Kapitel IX).

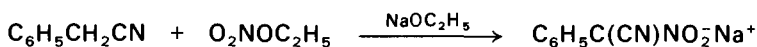
Nicht nur die Ester organischer Säuren vereinigen sich mit Ketonen oder Säureestern in der geschilderten Art, auch die Ester der salpetrigen Säure und der Salpetersäure schließen sich an. Diese Reaktionen führen zu Oximen und Nitroverbindungen, die als Salze mit mesomeren Anionen (oft auch Salze der *aci*-Form genannt) anfallen.



Die Kondensation der Alkylnitrite und -nitrate ist allerdings nicht so allgemein durchführbar wie die der organischen Ester. Die anschließend beschriebene Synthese des Phenylnitromethans bildet ein präparatives Beispiel. Die Methylengruppe des Benzylcyanids ist durch die Nachbarschaft von Phenyl und CN besonders aktiviert.

Phenylnitromethan

Natriumsalz von Phenyl-nitroacetonitril



8 g Natrium (ca. 0,35 g-Atom) werden in 120 ml absol. Alkohol in einem Rundkolben von 500 ml Inhalt gelöst. In diese Lösung läßt man, unbeschadet einer Abscheidung von Ethylat, unter Wasserkühlung das Gemisch von 35 g (0,3 mol) Benzylcyanid (S. 150) und 32 g (0,35 mol) Ethylnitrat (S. 147) nach und nach einlaufen. Das in der Überschrift formulierte Salz scheidet sich allmählich in kaum gefärbten Kristallen ab. Man läßt zur Beendigung der Reaktion noch 1 h ohne Kühlung stehen, saugt dann ab und wäscht den Salzniederschlag zuerst mit Alkohol-Ether (1:1), dann mit Ether allein. Ausbeute 40–45 g (= 70–80% d. Th.).

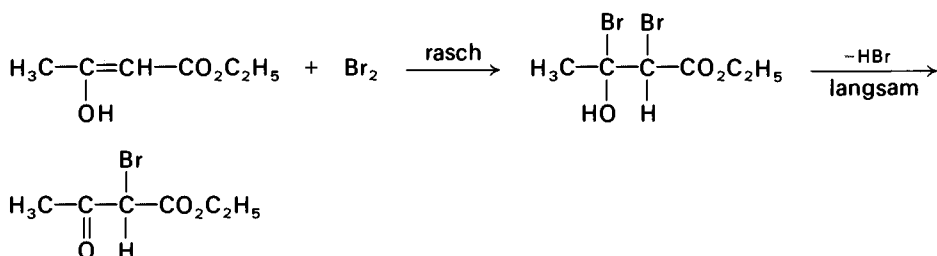
Eine Probe des Salzes gibt in alkoholischer Lösung mit Eisen(III)-chlorid eine intensive olivgrüne Farbreaktion.

Phenylnitromethan

40 g Natriumsalz von Phenyl-nitroacetonitril werden im offenen Rundkolben unter einem Abzug auf dem Babotrichter mit 600 ml 2N Natronlauge zu gelindem Sieden gebracht. Dabei entwickeln sich große Mengen von Ammoniak. Wenn die NH_3 -Entwicklung aufgehört hat, ist die Spaltung beendet. Häufig beginnt das in überschüssiger Lauge schwer lösliche Natriumsalz des Phenylnitromethans schon in der Hitze auszukristallisieren. Wenn dies vor Beendigung des Prozesses eintritt, setzt man bis zur Lösung heißes Wasser zu und kocht weiter, bis sich kein Ammoniak mehr entwickelt. Dann läßt man erkalten und säuert unter guter Eiskühlung und stetem Umschütteln mit etwa 220 ml halbkonzentrierter Salzsäure an bis zur deutlichen Kongoreaktion (pH 2–3) und vollständiger Ausfällung der in Flocken ausfallenden *aci*-Nitroverbindung. Starke CO_2 -Entwicklung! Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen, damit die empfindliche *aci*-Verbindung Zeit hat, sich in das stabile Phenylnitromethan umzulagern. Am anderen Morgen ethert man erschöpfend aus, schüttelt die Etherlösung mit Natriumcarbonatlösung durch, dampft den Ether ungetrocknet ab und treibt den Rückstand mit Wasserdampf über. Das Destillat wird wiederum in Ether aufgenommen, dieser mit Calciumchlorid getrocknet und der Inhalt der Lösung nach dem Abdampfen auf dem Wasserbad i. Vak. destilliert. Das Phenylnitromethan geht bei 118–119°C / 16 Torr als hellgelbes Öl über mit einer Ausbeute von 14–18 g (ca. 50% d. Th.).

Über Keto-Enol-Tautomerie

Am Beispiel des Acetessigesters, an dem die Verhältnisse besonders eingehend studiert wurden, soll das Wesen dieser wichtigen Gleichgewichtsreaktion (Tautomerie) erörtert werden. Acetessigester nimmt in der Kälte eine begrenzte Menge Brom auf, eine Reaktion, die nur der Enolform zukommt.



Man kann daher mit einer eingestellten Bromlösung die im Acetessigester enthaltene Enolmenge quantitativ erfassen (Bromtitration nach K. H. Meyer). Eine rasch austitrierte Lösung verbraucht nach kurzer Zeit erneut Brom, d. h. es hat sich dann frisches Enol nachgebildet. Daraus geht hervor, daß sich in einer Lösung von Acetessigester Keto- und Enolform im Gleichgewicht befinden. Die Einstellung dieses Gleichgewichts erfolgt unter den Arbeitsbedingungen der Bromtitration so langsam, daß die Genauigkeit der Erfassung des Enolanteils nicht merklich beeinträchtigt wird.

Versuch: Acetessigester und Brom – Man löst etwa 0,5 ml Acetessigester unter Schütteln in der nötigen Menge Wasser, fügt einige Tropfen Eisenchloridlösung hinzu und läßt in der Kälte aus einem Tropfrohr solange verdünntes ca. 0,5proz. Bromwasser ziemlich rasch zutropfen, bis die rote Färbung des Ferri-Enolats verschwunden ist. Nach kurzer Zeit tritt die Färbung erneut auf und kann durch einige Tropfen Bromwasser wieder zum Verschwinden gebracht werden. Das Spiel läßt sich so lange wiederholen, bis aller Acetessigester in Bromacetessigester umgewandelt ist.

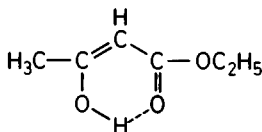
Das Verhältnis, in dem Keto- und Enolform sich im Gleichgewicht befinden, ist von der Natur des Lösungsmittels abhängig.

Lösungsmittel	% Enol
Wasser	0,4
Eisessig	5,7
Ethylalkohol	12,0
Benzol	16,2
Petrolether	46,4

Zwischen der Beteiligung tautomerer Stoffe am Gleichgewicht und ihrer Löslichkeit im betreffenden Lösungsmittel besteht die Beziehung

$$\frac{c_a}{c_b} = \frac{L_a}{L_b} G$$

worin c die Konzentration, L die Löslichkeiten der beiden Isomeren a und b und G eine vom Lösungsmittel unabhängige Konstante sind. Beim Acetessigester ist im Hinblick auf die Tabelle der Ketoester in Wasser leichter löslich als der Enolester, dieser ist in Petrolether leichter löslich als der Ketoester. Daß die OH-haltige Enolform weniger polar (auch leichter flüchtig) ist, ist der intramolekularen Wasserstoffbrücke zuzuschreiben.



Der flüssige Acetessigester besteht zu 92,5% aus Keton und zu 7,5% aus Enol. Das frisch destillierte Präparat ist aber erheblich enolreicher, da der Enolester früher abdestilliert und in der siedenden Flüssigkeit nachgebildet wird.

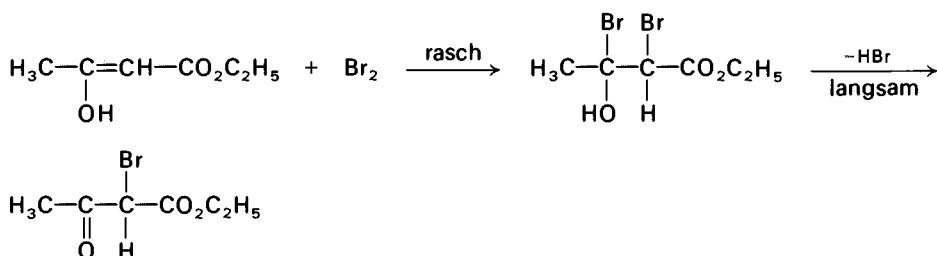
Versuch: Rasche Umlagerung von Enol-acetessigester – Man löst 0,5 g Acetessigester in 4 ml 1N Natronlauge, kühlt in Eis auf 0°C ab und fügt unter Umschütteln 4 ml gekühlte 1N Salzsäure auf einmal hinzu. Es bildet sich eine Emulsion, die schon nach wenigen Sekunden klar wird. Das in Wasser schwerer lösliche Enol ist anfangs

Phenylnitromethan

40 g Natriumsalz von Phenyl-nitroacetonitril werden im offenen Rundkolben unter einem Abzug auf dem Babotrichter mit 600 ml 2N Natronlauge zu gelindem Sieden gebracht. Dabei entwickeln sich große Mengen von Ammoniak. Wenn die NH_3 -Entwicklung aufgehört hat, ist die Spaltung beendet. Häufig beginnt das in überschüssiger Lauge schwer lösliche Natriumsalz des Phenylnitromethans schon in der Hitze auszukristallisieren. Wenn dies vor Beendigung des Prozesses eintritt, setzt man bis zur Lösung heißes Wasser zu und kocht weiter, bis sich kein Ammoniak mehr entwickelt. Dann läßt man erkalten und säuert unter guter Eiskühlung und stetem Umschütteln mit etwa 220 ml halbkonzentrierter Salzsäure an bis zur deutlichen Kongoreaktion (pH 2–3) und vollständiger Ausfällung der in Flocken ausfallenden *aci*-Nitroverbindung. Starke CO_2 -Entwicklung! Das Reaktionsgemisch bleibt über Nacht stehen, damit die empfindliche *aci*-Verbindung Zeit hat, sich in das stabile Phenylnitromethan umzulagern. Am anderen Morgen ethert man erschöpfend aus, schüttelt die Etherlösung mit Natriumcarbonatlösung durch, dampft den Ether ungetrocknet ab und treibt den Rückstand mit Wasserdampf über. Das Destillat wird wiederum in Ether aufgenommen, dieser mit Calciumchlorid getrocknet und der Inhalt der Lösung nach dem Abdampfen auf dem Wasserbad i. Vak. destilliert. Das Phenylnitromethan geht bei 118–119°C / 16 Torr als hellgelbes Öl über mit einer Ausbeute von 14–18 g (ca. 50% d. Th.).

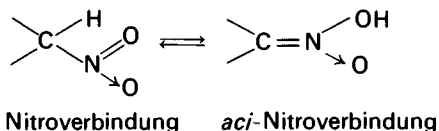
Über Keto-Enol-Tautomerie

Am Beispiel des Acetessigesters, an dem die Verhältnisse besonders eingehend studiert wurden, soll das Wesen dieser wichtigen Gleichgewichtsreaktion (Tautomerie) erörtert werden. Acetessigester nimmt in der Kälte eine begrenzte Menge Brom auf, eine Reaktion, die nur der Enolform zukommt.

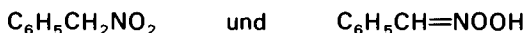


Man kann daher mit einer eingestellten Bromlösung die im Acetessigester enthaltene Enolmenge quantitativ erfassen (Bromtitration nach K. H. Meyer). Eine rasch austitrierte Lösung verbraucht nach kurzer Zeit erneut Brom, d. h. es hat sich dann frisches Enol nachgebildet. Daraus geht hervor, daß sich in einer Lösung von Acetessigester Keto- und Enolform im Gleichgewicht befinden. Die Einstellung dieses Gleichgewichts erfolgt unter den Arbeitsbedingungen der Bromtitration so langsam, daß die Genauigkeit der Erfassung des Enolanteils nicht merklich beeinträchtigt wird.

ausgeführt ist, einer neutralen Form eine solche mit Säurenatur, die sog. *aci*-Form, gegenüber (Hantzsch).



Die Brommethode erlaubt auch hier, die Gleichgewichte quantitativ zu erfassen. Das zuerst bekanntgewordene, wichtigste Beispiel der „Desmotropie“ liegt beim Phenylnitromethan vor, das als stabiler neutraler Nitrokörper (Öl) und als labile kristallisierte *aci*-Nitroverbindung existiert



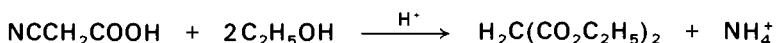
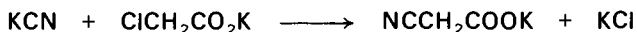
Versuch: *aci*-Phenylnitromethan – Man schüttelt etwa 2–3 g Phenylnitromethan mit 15 ml 2N Natronlauge in einem weiten Reagenzglas. Der neutrale Nitrokörper wird in der Kälte infolge seiner geringen Löslichkeit in Wasser nur ganz langsam ins lösliche Salz verwandelt. (In alkoholischer Lösung verläuft die Salzbildung sehr rasch.) Durch Erhitzen bringt man das Öl in kurzer Zeit in Lösung. Danach kühlt man ab, fügt zu der alkalischen Lösung in einem kleinen Becherglas einige Stückchen Eis und versetzt auf einmal mit 20 ml 2N Schwefelsäure. Das freie *aci*-Phenylnitromethan scheidet sich in farblosen kristallinen Flocken aus, die man sofort absaugt, mit Wasser wäscht und auf Ton abpreßt. Bei raschem Arbeiten kann man einen Teil des Präparates aus Petrolether (Sdp. 50–60°C) (unter Zugabe von einigen Körnchen Calciumchlorid) umkristallisieren. Eine kleine Probe löst man in wenig Alkohol und fügt einen Tropfen FeCl₃-Lösung hinzu. Eine zweite, größere Probe versetzt man unter Kühlung mit einigen Tropfen kalter alkoholischer Bromlösung; das Brom wird entfärbt. Die gleichen Reaktionen verlaufen bei dem als Präparat (S. 409) dargestellten Phenylnitromethan negativ.

Den Rest der *aci*-Nitroverbindung läßt man, in Alkohol gelöst, über Nacht stehen. Die Lösung nimmt danach weder Brom auf, noch zeigt sie die Farbreaktion mit Eisenchlorid. Wenn man einige Körnchen auf einem Uhrglas liegen läßt, findet man sie am anderen Tag in ein Öl umgewandelt.

Wie man sieht, ist die *aci*-Form des Phenylnitromethans nur wegen ihrer kleineren Umlagerungsgeschwindigkeit vorübergehend faßbar; im Gleichgewicht hat sie keinen Bestand. – Substanzpaare, bei denen die Tautomeren mit den üblichen Hilfsmitteln isoliert werden können, hat man als „desmotrop“ bezeichnet.

Synthesen mit Acetessigester und Malonestern

Malonsäure-diethylester



Unter dem *Abzug* werden in einer großen Porzellanschale 95 g (1,0 mol) Monochlor-essigsäure in 200 ml Wasser gelöst, im Wasserbad auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur mit festem, trockenem Kaliumcarbonat neutralisiert, wozu 75 g erforderlich sind. Man fügt dann 55 g feinpulverisiertes, reines Natriumcyanid (oder 70 g KCN) (1,1 mol) hinzu und steigert unter gutem Umrühren die Temperatur sehr langsam bis unter lebhaftem Aufsieden die Bildung des Cyanacetats vor sich gegangen ist. Nun dampft man das Reaktionsgemisch unter Umrühren mit einem Glasstab auf dem Drahtnetz soweit ein, bis ein in die zähflüssige bräunliche Salzmasse eintauchendes Thermometer 135 °C zeigt. Man läßt erkalten, rührt jedoch auch während des Abkühlens noch mit einem Spatel um, da das Produkt sonst zu einer harten, kaum pulverisierbaren Masse zusammenbackt. Es wird dann schnell in einer großen Reibschale gut zerkleinert und in einem mit Rückflußkühler verbundenen Kolben von etwa 1 l Inhalt unter gutem Umschütteln zuerst mit 50 ml absol. Alkohol und anschließend mit der erkalten Mischung aus 200 ml absol. Alkohol und 150 ml konz. Schwefelsäure allmählich versetzt. Man erwärmt nun die breiige Masse unter öfterem Umschütteln 2 h auf siedendem Wasserbad, kühlt gut ab und versetzt, wieder unter Umschütteln, mit 400 ml Wasser. Nachdem man das ungelöste Salz abgesaugt und auf dem Filter mehrmals mit Ether gewaschen hat, schüttelt man das restliche Filtrat mit diesem Waschetter und noch zweimal mit frischem Ether tüchtig aus. Der gesamte Etherauszug wird mit einer konzentrierten wässrigen Natriumcarbonatlösung solange durchgeschüttelt (Scheidetrichter hierbei anfangs nicht verschließen!) bis er nicht mehr sauer reagiert, trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat, dampft den Ether ab und rektifiziert den zurückgebliebenen Malonester. Sdp. 195 °C / 760 Torr, Ausbeute 90–100 g (= 56–63% d. Th.).

1-Phenylbutan-3-on (Ketonspaltung)

α -Benzylacetessigester

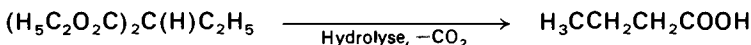
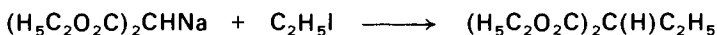
In einem auf dem Wasserbad montierten, mit Rührer, Rückflußkühler (Calciumchloridrohr) und Tropftrichter ausgestatteten 500-ml-Dreihalskolben löst man 4,6 g (0,2 g-Atome) Natrium in 100 ml absol. Ethanol. Ohne abzukühlen versetzt man mit 26 g (25,0 ml, 0,2 mol) Acetessigsäure-ethylester und tropft dann unter Rühren 26 g (23,5 ml, wenig mehr als 0,2 mol) Benzylchlorid zu. Daraufhin wird unter Rühren zum Sieden erhitzt bis die Lösung neutral reagiert (nach etwa 2 h), dann der Rückflußkühler mit einer Destillationsbrücke und einem absteigenden Kühler vertauscht und die Hauptmenge des absol. Alkohols unter Rühren (zur Wiederverwendung) bei schwachem Unterdruck abdestilliert. Nach dem Abkühlen wird das Salz unter Kühlung mit Eisstückchen in Wasser gelöst. Die organische Phase wird durch mehrmaliges Ausethern abgetrennt, nach dem Abdampfen der mit MgSO_4 getrockneten Etherlösung wird im Vak. fraktionierend destil-

liert. Der α -Benzylacetessigester geht bei 135–138 °C / 5 Torr über. Man erhält 29 g (52% d. Th.).

1-Phenylbutan-3-on

22,0 g (0,1 mol) α -Benzylacetessigester werden mit der Lösung von 6,0 g Natriumhydroxid (0,15 mol) in 100 ml 50proz. Ethanol bei Zimmertemperatur versetzt und 2 h unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man dampft den Alkohol ab, verdünnt mit 50 ml Wasser, ethert aus, destilliert das Keton im Vak. und erhält 11,9 g (80% d. Th.) Ausbeute vom Sdp. 115–120 °C / 15 Torr. Das Dinitrophenylhydrazon (hergestellt wie auf S. 347) schmilzt bei 125–126 °C.

Buttersäure via Ethylmalonsäure-diethylester



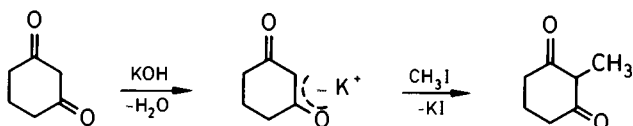
Bei Synthesen mit Malonester ist besonders darauf zu achten, daß alle Substanzen und Lösungsmittel völlig trocken sind und die Apparatur stets durch ein großes frisch gefülltes Calciumchloridrohr abgeschlossen ist. Geringe Mengen Wasser vermindern die Ausbeute sehr stark.

Ethylmalonester. In einem 250-ml-Schliffkolben mit gut wirkendem Rückflußkühler und Tropftrichter löst man 4,6 g Natrium (0,2 g-Atom) in 75 ml absol. Alkohol auf, versetzt die erkaltete Lösung allmählich mit 33,6 g Malonsäure-diethylester (0,21 mol) (Abscheidung von Natriummalonester) und fügt unter Umschütteln in kleinen Anteilen 25 g Ethylbromid (0,23 mol) oder 36 g Ethyliodid (0,23 mol) hinzu. Man erwärmt dann auf dem Wasserbad, bis die Flüssigkeit nicht mehr alkalisch reagiert, was nach ein bis zwei h erreicht ist, destilliert den Alkohol im Vakuum auf einem Wasserbad von 40–50 °C ab und nimmt den Ester aus dem Rückstand mit Ether auf (2–3mal extrahieren). Nach dem Verdampfen des Ethers destilliert man das Rohprodukt im Vakuum. Sdp. 68–70 °C / 12 Torr Ausbeute rund 30 g (= 80% d. Th.).

Ethylmalonsäure. Die erkaltete Lösung von 15 g Kaliumhydroxid in 12 ml Wasser wird in einem kleinen, mit Rückflußkühler versehenen Rundkolben unter Umschütteln nach und nach mit 19 g Ethylmalonester (0,1 mol) versetzt. Die anfangs entstehende Emulsion erstarrt bald zu einer festen Masse von Kaliumethylmalonester. Man erwärmt jetzt langsam auf dem schwach siedenden Wasserbad bis die Verseifungsreaktion unter starker Selbsterwärmung eintritt. Man setzt das Erhitzen noch solange fort, bis die Ölschicht verschwunden ist, läßt erkalten, schüttelt das – häufig kristallisierende – Reaktionsgemisch im Kolben zur Entfernung von nicht verseiften Esterresten zweimal mit Ether durch (Gummistopfen aufsetzen!), den man einfach abgießt. Dann säuert man unter Eiskühlung mit 50 ml halbkonzentrierter Salzsäure auf pH 2–3 an und schüttelt die Lösung im Scheidetrichter fünfmal mit je 25 ml Ether aus. Nach dem Verdampfen des mit wasserfreiem Natriumsulfat getrockneten Ethers bringt man den Rückstand durch Abkühlen und Reiben zur Kristallisation. Die so gewonnene Ethylmalonsäure ist für die anschließende Decarboxylierung zur Buttersäure genügend rein. Eine kleine Probe kristallisiert man aus Benzol um. Schmp. 111 °C. Ausbeute 12 g (96%).

Buttersäure aus Ethylmalonsäure. 10 g Ethylmalonsäure (0,76 mol) werden in einem kleinen Fraktionierkolben, dessen möglichst langes Kondensationsrohr schräg nach oben gestellt wird, während das Thermometerrohr verschlossen ist, in einem Ölbad solange auf 180 °C erhitzt, bis sich kein Kohlendioxid mehr entwickelt, was nach etwa 30 min erreicht ist. Den Rückstand destilliert man dann aus dem gleichen Kolben in üblicher Weise, wobei die Buttersäure zwischen 162–163 °C übergeht. Ausbeute 5–6 g (70–90%).

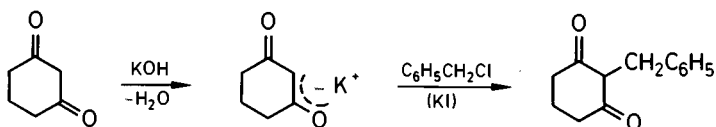
2-Methyl-1,3-cyclohexandion



Man versetzt die Lösung von 10 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser mit 30 ml Methanol und anschließend mit 20 g (0,18 mol) 1,3-Cyclohexandion, das man durch Erwärmen in Lösung bringt. Nach Zusatz von 28 g (12,3 ml, 0,20 mol) Methyljodid (Vorsicht! Methyljodid ist giftig, vergleiche S. 149) wird 8 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man den Niederschlag ab und dampft das Filtrat i. Vak. ein. Niederschlag und Eindampfrückstand werden in 180 ml 3proz. Natronlauge gelöst. Zur Entfernung neutraler Verunreinigungen schüttelt man mit Ether aus, befreit die wässrige (!) Phase durch Erwärmen im Rotationsverdampfer von anhaftendem Ether, kühlt dann auf 0 °C und säuert vorsichtig mit 4N Salzsäure bis pH 4 an. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus wenig Methanol kristallisiert, Ausbeute 11,3 g (50%) 2-Methyl-1,3-cyclohexandion vom Schmp. 204 °C.

Das Präparat findet Verwendung zur Darstellung von 8a-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindion (siehe S. 425).

2-Benzyl-1,3-cyclohexandion



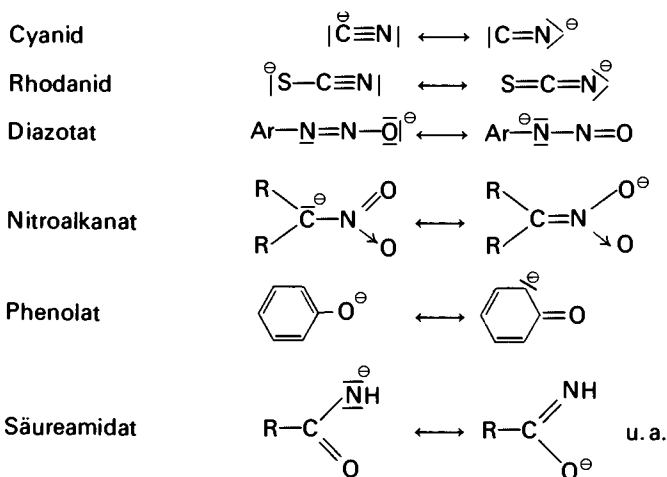
Zur Lösung von 11,2 g (0,1 mol) 1,3-Cyclohexandion in 22 ml 20proz. Kalilauge gibt man 13,9 g (12,6 ml, 0,11 mol) Benzylchlorid und 1 g Kaliumiodid (als Katalysator, vgl. S. 173) und erwärmt 2 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird Natronlauge bis zur völligen Lösung des Öles zugesetzt und zur Entfernung von Neutralstoffen ausgeethert. Die wässrige (!) Phase wird am Rotationsverdampfer i. Vak. vom anhaftenden Ether befreit und das Produkt durch Ansäuern mit verd. Salzsäure auf pH 4 ausgefällt. Man saugt ab und kristallisiert aus viel Methanol, Ausbeute 8,0 g (40%) vom Schmp. 187 °C. Durch Einengen der Mutterlauge kann man eine zweite Fraktion gewinnen.

Das Präparat dient zur Darstellung von 7-Phenylheptan-1-säure (siehe S. 544).

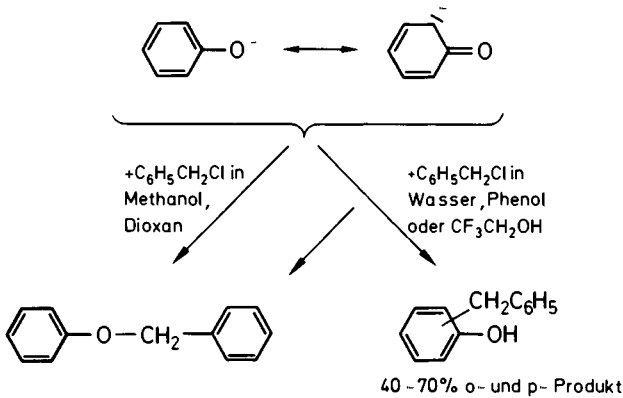
In neueren Arbeiten werden die Natriumsalze der 3-Keto- und Malonester häufig mit Natriumhydrid in Dimethylformamid dargestellt. Da der Angriff des mesomeren Anions auf das Alkylhalogenid eine nucleophile Substitution darstellt, beschleunigt das aprotische, polare Lösungsmittel DMF solche Reaktionen gegenüber Alkohol als Lösungsmittel, der die Nucleophilität des (mesomeren) Anions durch Bildung von Wasserstoffbrücken abschwächt (siehe S. 169).

DMF und (in höherem Maße) DMSO verstärken jedoch die Tendenz zur O-Alkylierung bei 3-Ketoestern. Die mesomeren Anionen der 1,3-Dicarbonylverbindungen gehören nämlich, wie zahlreiche andere, zur Klasse der alternativ reagierenden (ambidenten) Anionen mit zwei verschiedenen stark nucleophilen Stellen und können daher bei der Alkylierung oder Acylierung O- oder C-Substitutionsprodukte geben.

Weitere ambidente Ionen:

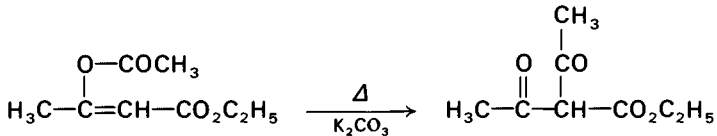


Ein anderes Anion mit dieser Eigenschaft ist uns schon im Nitrit auf S. 165 begegnet, das bei der Alkylierung Gemische von Salpetrigsäureestern (O-Alkylierung) und Nitroparaffin (N-Alkylierung) ergibt. Schon auf S. 165 wurde zur Erklärung etwa ausgeführt: Findet die Alkylierung unter $\text{S}_{\text{N}}1$ -Bedingungen statt, so entsteht mehr Salpetrigsäureester als Nitroparaffin. Umgekehrt steigt dessen Menge unter $\text{S}_{\text{N}}2$ -Bedingungen, unter denen die stärkere Nucleophilie des Carbanions zur Geltung kommt. Für die Reaktionsweise aller ambidenten Anionen muß demnach die Natur des Alkylierungs-(oder Acylierungs)mittels und die Polarität des Solvens maßgebend sein. Das Lösungsmittel übt zusätzlich durch selektive Solvatationsfähigkeit einen dirigierenden Einfluß aus. Der negative Sauerstoff wird durch Lösungsmittelmoleküle mit Tendenz zur H-Brückenbildung viel stärker umlagert, so daß in solchen sogar Alkylierungen des Phenolations, die in den allermeisten Lösungsmitteln nur am Sauerstoff stattfinden, zu über 50% am Kohlenstoff verlaufen.

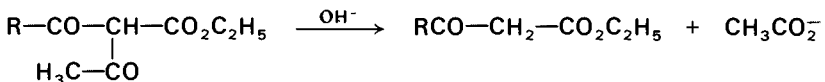


Bei den Anionen der 1,3-Dicarbonylverbindungen setzt die Alkylierung normalerweise nur am C-Atom ein. Beim Acetessigester geben Alkylierungsmittel die über Carbeniumionen wirken, wie Diazomethan, α -Chlormethylmethylether, $\text{ClCH}_2\text{—O—CH}_3$, oder Ethyliodid in Gegenwart von Silberoxid mehr oder weniger große Anteile (100% bzw. 50% bzw. 10%) an O-Alkylverbindung (Alkoxyacetonessigester). O-Ethylacetessigester läßt sich aber besser aus dem Diethylacetal des Acetessigesters durch Alkoholabspaltung beim Erhitzen gewinnen (formulieren!).

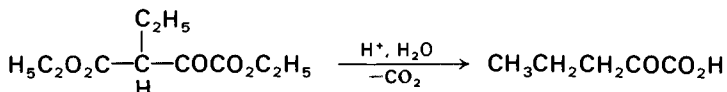
Die Acylierung des Natrium-acetessigesters, also des mesomeren Anions und die des Natriummalonesters mit Säurechloriden oder Säureanhydriden liefert nur die C-Acylierungen. Mit Acetylchlorid in Pyridin gibt jedoch freier Acetessigester ausschließlich die O-Acetylverbindung. Diese läßt sich durch Erhitzen mit Kaliumcarbonat (und wenig Acetessigester) zur C-Alkylverbindung umlagern (Claisen).



Aus α -Acylacetessigestern läßt sich mit alkoholischem Natriumhydroxid der Acetylrest bevorzugt abspalten, wodurch β -Ketoester oft besser als durch Claisen-Kondensation zugänglich sind.

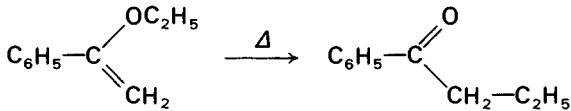


Oxalessigester ist als Anion ebenfalls der C-Alkylierung zugänglich. Der zum Beispiel mit Ethyliodid erhältliche β -Ethyl-oxalessigester gibt bei der decarboxylierenden Verseifung durch Säuren („Ketonspaltung“, S. 419) α -Ketovaleriansäure.

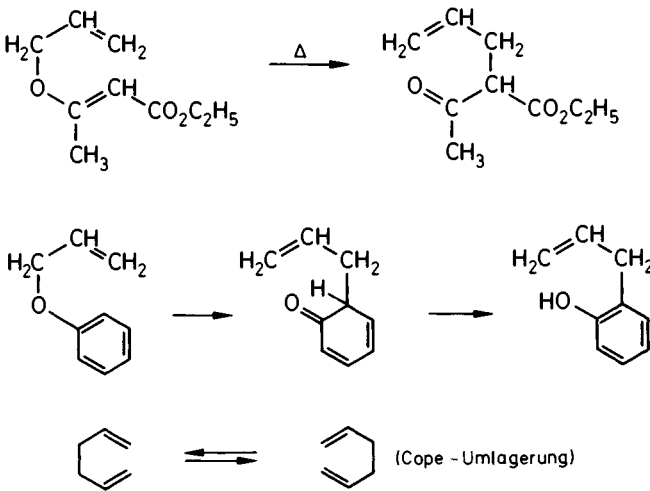


α -Ketosauren aus Azlactonen, siehe S. 371.

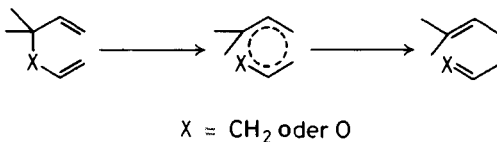
Der oben beschriebenen Acylwanderung ähnlich sind die $O \rightarrow C$ -Verschiebungen von Alkylresten in einfachen Enothern, 1-Ethoxystyrol z. B. geht beim Erhitzen in Butyrophenon über:



Man darf diese Reaktion nicht mit der als „Claisen-Umlagerung“ bekannten Isomerisierung der Allylether von Enolen und Phenolen zu den C-Allylverbindungen verwechseln, von der die Beispiele des Allylacetessigesters und des Allylphenols formuliert sind.



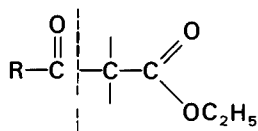
Hierbei besteht die Umlagerung in einer sigmatropen Reaktion¹, der Cope-Umlagerung des 1,5-Hexadiens vergleichbar.



¹ Sigmatrope Reaktionen sind Umlagerungen im Molekülskelett von Allyl- und vinylogenen Allylverbindungen, die mit einem Wechsel von σ -Bindungen einhergehen. Bei einer 3,3-sigmatropen Reaktion wandert ein Rest (hier $-\text{X}-\text{CH}=\text{CH}_2$) vom C-1 zum C-3 eines Allylsystems

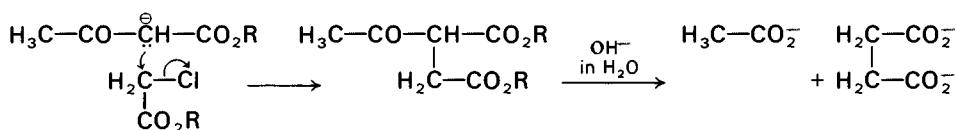
Der große präparative Wert der β -Ketoester liegt darin, daß sich die α -alkylierten Malonester zu den Malonsäuren verseifen und diese zu Fettsäuren decarboxylieren lassen. Die vom Acetessigester abgeleiteten β -Ketoester lassen sich in zwei Weisen spalten:

1. Spaltung durch starke Basen (Spaltung zu einer Säure, „Säurespaltung“).



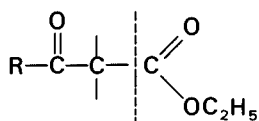
Beim Erhitzen mit starken Basen (OH^- , OR^-) wird das Molekül in Umkehrung der Claisen-Kondensation zwischen α - und β -C-Atom zerlegt (vgl. reversible Reaktionen b und c auf S. 404). Na-Ethylat spaltet zu zwei mol Ester, Na-hydroxid unter gleichzeitiger Esterverseifung zu zwei Carbonsäure-anionen.

Beispiel: Bernsteinsäure aus Acetessigester + Chloressigester



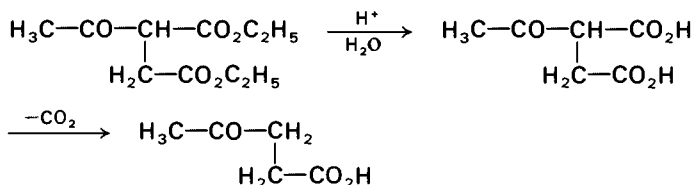
Die Umsetzung mit starken Laugen ist stets von der „Ketonspaltung“ begleitet, was ihren präparativen Wert mindert.

2. Spaltung durch Erwärmen mit verdünnten Laugen oder Säuren in Wasser („Ketonspaltung“).

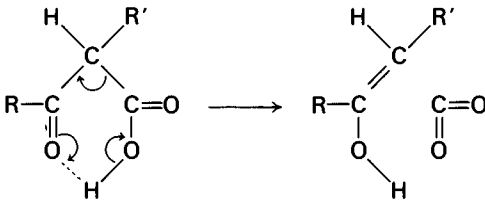


Bei diesem Vorgehen tritt die Hydrolyse der Estergruppen in den Vordergrund. Aus alkylierten β -Ketoestern entstehen dabei intermediär die Salze bzw. die freien β -Ketosäuren in Lösung. Da sie leicht CO_2 abspalten, isoliert man Ketone (siehe Präparat S. 413).

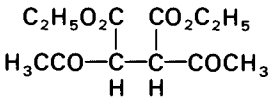
Beispiel: Lävulinsäure aus Acetessigester + Chloressigester



Die Decarboxylierung erfolgt auch bei den Derivaten der Malonsäure, allerdings nicht mit derselben Leichtigkeit wie die der β -Ketonsäuren. Die *Synthesen via Malonester* ergeben jedoch einheitliche Produkte. Die auf S. 414 dargestellte Ethylmalonsäure wurde durch trockenes Erhitzen zur Buttersäure decarboxyliert. Die leichte Decarboxylierbarkeit der β -Oxosäuren wird von Westheimer auf die Ausbildung eines H-verbrückten Übergangszustands zurückgeführt, der primär zur Enolform des resultierenden Ketons führt.

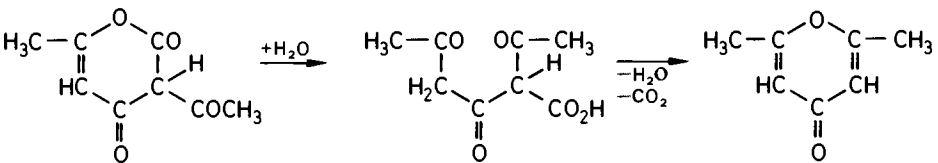


Eine andere Verwendungsmöglichkeit des Acetessigesters (und des Malonesters) ist die oxidative Verknüpfung zweier Moleküle durch Iod, die beim Natrium-acetessigester zum Diacet-bernsteinsäureester und so allgemein zu 1,4-Diketonen führt:

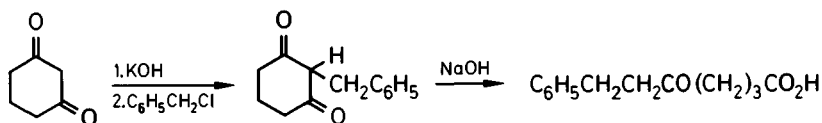


2,5-Hexandion-3,4-dicarbonsäure-diethylester

Dehydracetsäure entsteht aus Acetessigester durch intermolekulare Kondensation (formulieren!). Beim Kochen mit Säuren wird der Lactonring unter Bildung einer Triketocarbonsäure aufgespalten, die CO_2 und H_2O verliert und so in 2,6-Dimethyl- γ -pyron übergeht.



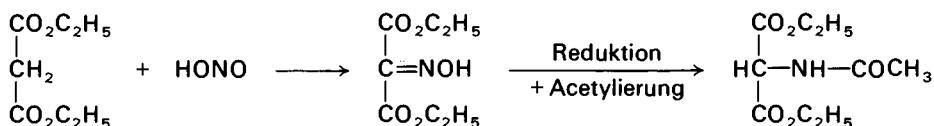
Wie man leicht einsieht, können 1,3-Diketone nur im Sinne der Säurespaltung aufgebrochen werden. H. Stetter hat diese Reaktion auf cyclische 1,3-Diketone angewandt, die nach Alkylierung in der 2-Position zu langkettigen Ketosäuren geöffnet werden. Aus 1,3-Cyclohexandion erhält man z. B. durch Benzilylierung das 2-Benzyl-derivat (Präparat S. 415), dessen Behandlung mit Natronlauge die 5-Oxo-7-phenylheptansäure ergibt (Verlängerung um 6 C-Atome):



Die präparative Durchführung dieser Säurespaltung wird erst bei der Wolff-Kishner-Reduktion beschrieben, mit der die Ketosäure schließlich zur 7-Phenylheptansäure reduziert wird (siehe S. 544).

Analog erhält man aus 1,3-Cyclohexandion mit Methyljodid das 2-Methyl-1,3-cyclohexandion, das weiter unten (S. 425) als Ausgangsmaterial für eine Michael-Addition verwendet wird.

Genau so wie im Malonester selbst, läßt sich auch in Acylaminomalonestern (oder Acylaminocyanessigestern oder -acetessigestern) das α -ständige H-Atom durch Alkylreste verschiedener Art ersetzen. Im folgenden Präparat wird Acetaminomalonester verwendet. Man erhält ihn aus Malonester durch Nitrosierung mit Nitrit in Eisessig, die zum Oxim des Mesoxalesters führt.



Die reduzierende Acetylierung mit Zn-Staub in Eisessig und Essigsäureanhydrid gibt mit guter Ausbeute das Aminosäurederivat.

Die Malon- und Acetessigester sind auch der Kupplung mit Diazoniumsalzen zugänglich (S. 603). Darstellung der Phenylhydrazone von α -Ketosäureestern (Japp-Klingemann-Reaktion).

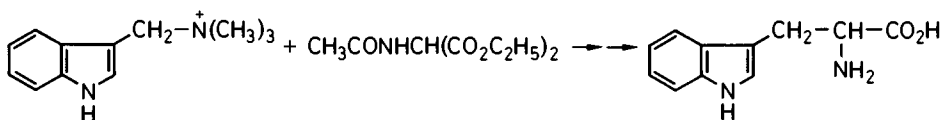
Acetaminomalonsäure-diethylester (Reaktionsgleichung obenstehend)

Isonitrosomalonester (Mesoxalesteroxim). – In einem 1-l-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Bunsenventil versehen ist, löst man 160 g (1 mol) Malonsäure-diethylester in 180 ml Eisessig. Dazu gibt man im Verlauf von 8 h portionsweise unter gutem Rühren eine gesättigte wässrige Lösung von 190 g Natriumnitrit. Die anfangs grüne klare Lösung wird allmählich trübe und erwärmt sich auf 35–40 °C. Nach Zugabe des Nitrits trennt man in einem Scheidetrichter die Schichten und schüttelt die obere organische Phase einmal gründlich mit gesättigter Kochsalzlösung durch. Am nächsten Morgen wird die untere Kochsalzlösung abgelassen und der obere rohe Isonitrosomalonester durch eine 2 cm dicke feste Schicht von wasserfreiem Natriumsulfat auf der Nutsche abgesaugt, wodurch er wasserklar wird. Man erhält etwa 180 g.

Acetaminomalonsäure-diethylester. – Der gesamte rohe Isonitrosomalonester wird in einem 2-l-Weithals-Rundkolben in einer Mischung von 500 ml Eisessig und 500 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Unter sehr gutem Rühren trägt man portionsweise 170 g guten Zn-Staub, so ein, daß die Temperatur nicht über 50 °C steigt. Bei guter Außen-

kühlung (Topf mit durchfließendem Leitungswasser) braucht man dazu höchstens 2 h. Man rührt noch weitere 2 h unter Kühlung, läßt absitzen und saugt vom Zinkacetat ab. Ohne ganz trocken zu saugen, wäscht man mit wenig Essigsäureanhydrid nach und hört mit dem Durchsaugen auf, sobald die Nutsche mit dem trockenen Niederschlag sich erwärmt. Niederschlag sofort mit viel Wasser aufschwemmen! Das Filtrat wird im siedenden Wasserbad i. Vak. völlig eingedampft und der feste Rückstand aus 150–200 ml heißem Ethanol umkristallisiert. Man stellt über Nacht in den Eisschrank und erhält grobe farblose Kristalle vom Schmp. 94–96 °C. Ausbeute: 130–140 g (60–65 d. Th.).

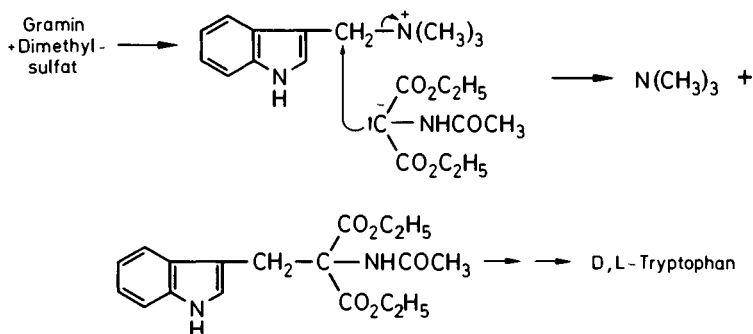
D,L-Tryptophan



Skatyl-acetaminomalonsäure-diethylester. – Die Reaktion wird in extrem wasserfreiem Ethanol ausgeführt, das nach der auf S. 111 beschriebenen Methode bereitet wurde. In 250 ml dieses Alkohols, die sich in einem 500-ml-Zweihals-Schliffkolben befinden, werden 2,8 g (0,12 g-Atom) Natrium gelöst, dann 21 g (0,12 mol) Gramin (S. 353) und 26 g (0,12 mol) Acetaminomalonester (vorstehendes Präparat). Jetzt gibt man 30 g (0,24 mol) Dimethylsulfat (Vorsicht giftig) portionsweise so schnell zu, daß der Ansatz nicht zum Sieden kommt und läßt ihn verschlossen 4 h bei Raumtemperatur stehen. Dann wird in 1–2 l Eiswasser eingegossen und das fest abgeschiedene Reaktionsprodukt abgesaugt, das man mit wenig Wasser wäscht und im Exsikkator trocknet. Man erhält 30 g (75%) Rohprodukt. Eine aus wässrigem Alkohol umkristallisierte Probe schmilzt bei 152–153 °C.

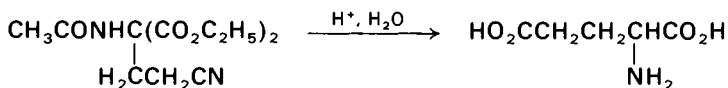
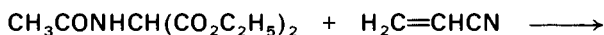
Tryptophan. – 30 g (ca. 0,1 mol) des vorstehend erhaltenen rohen Skatylaminomalonesters werden mit einer Lösung von 19 g Natriumhydroxid in 190 ml Wasser 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Gegen Ende setzt man etwas Aktivkohle zu, filtriert durch ein Faltenfilter in einen 0,5-l-Stutzen und versetzt unter Eiskühlung mit 50 ml eiskalter konz. Salzsäure, wobei die Temperatur nicht über 25 °C ansteigen darf. Nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank wird die leicht rosa gefärbte Skatyl-acetaminomalonsäure abgesaugt und sofort decarboxyliert. Hierzu erhitzt man sie mit 120 ml Wasser 2–5 h unter Rückfluß. Ohne auf eine etwaige Ausscheidung des Decarboxylierungsprodukts *N*-Acetyltryptophan Rücksicht zu nehmen, versetzt man dann mit einer aus 16 g NaOH und 40 ml Wasser hergestellten Lauge und erhitzt zur Hydrolyse der Acetylverbindung weitere 20 h unter Rückfluß zum Sieden. Dann wird mit Aktivkohle entfärbt, heiß filtriert und das Filtrat nach dem Erkalten mit 24 ml Eisessig angesäuert, wobei ein reichlicher Niederschlag ausfällt, der sich beim Aufbewahren im Kühlschrank noch vermehrt. Man saugt am anderen Tag ab und kristallisiert auf folgende Weise um: In 200 ml Wasser, das 5 g NaOH enthält, auflösen, filtrieren, mit 100 ml 96proz. Alkohol versetzen, auf 70 °C erwärmen und 7,5 ml Eisessig zugeben. Beim langsameren Abkühlen scheidet sich D, L-Tryptophan in Kristallen ab, die abgesaugt, mit wenig Eiswasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Ether gewaschen werden. Sie zersetzen sich ab 170 °C. Man erhält 14 g (80% bez. auf Skatylaminomalonester).

Durch Substitution des α -Wasserstoffs in Acylaminomalonestern und Hydrolyse unter Decarboxylierung lassen sich in genereller Weise α -Aminosäuren synthetisieren. Die Alkylierung wird oft mit Hilfe der Alkylhalogenide vorgenommen, z. B. mit Benzylchlorid, was zum Phenylalanin führt. Bei der Tryptophansynthese macht man von der alkylierenden Eigenschaft der Mannich-Basen Gebrauch (siehe S. 354). In ihnen läßt sich der Stickstoff durch nucleophile Substituenten ersetzen, besonders leicht wenn er im quartären, positiven Zustand vorliegt. Die Substitution durch das Anion des Acetaminomalonesters führt zur Vorstufe des Tryptophans.



Michael-Addition

D,L-Glutaminsäure aus Acrylnitril

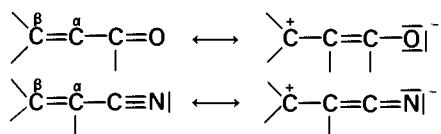


β -Cyanethyl-acetaminomalonester. – In einem 250-ml-Schliffkolben, der mit einem CaCl_2 -Rohr verschlossen ist, löst man 0,1 g Natrium in 50 ml absol. Alkohol. Danach gibt man 21,7 g (100 mmol) Acetaminomalonester (Präparat S. 421) zu und versetzt die Suspension unter Schütteln und Außenkühlung mit Eiswasser innerhalb einiger Minuten mit 6,1 g (115 mmol) Acrylnitril. Der klare Ansatz bleibt 1 h bei Raumtemperatur stehen und wird dann unter öfterem Umschütteln im Eisbad abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit dem geringfügigen Niederschlag vereinigt, der beim Eingießen der alkoholischen Mutterlauge in 200 ml Eiswasser ausfällt. Im ganzen erhält man 22–25 g (ca. 90%) trockenen Nitrilester vom Schmp. 92–94 °C.

D, L-Glutaminsäure. – 21,6 g (80 mmol) Cyanethyl-acetaminomalonester werden mit 75 ml konz. Salzsäure 6 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Eintrocknen i. Vak. nimmt man den Rückstand in 25 ml Wasser auf, stellt mit konz. Ammoniak ein pH von 3 ein und gibt 50 ml Alkohol zu. Das beim Reiben der Gefäßwand bald kristallisierende Glutaminsäuremonohydrat wird nach einigen Stunden abgesaugt und zum Um-

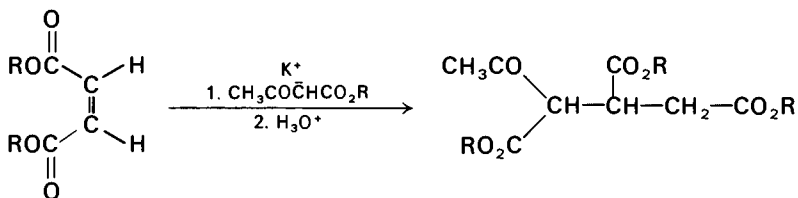
kristallisieren in 50–80 ml kochendem Wasser gelöst (einige Kristalle zum Impfen zurückbehalten!). Nach dem Filtrieren wird die heiße Lösung (ca. 80 °C) mit demselben Volumen 96proz. Alkohol versetzt, angeimpft und unter öfterem Umrühren im Eisbad abgekühlt. Nach 1–2 h wird abgesaugt, mit 20 ml Alkohol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 6,5–7,5 g (49–57% d. Th.) des D, L-Glutaminsäure-monohydrats, das sich ab 199 °C zersetzt.

Eine der Carbonylgruppe oder einem ähnlichen Akzeptor (z. B. —CN, —NO₂) benachbarte Kohlenstoffdoppelbindung stellt ein mesomeres System dar, in dem der β -Kohlenstoff eine starke positive Partialladung trägt:

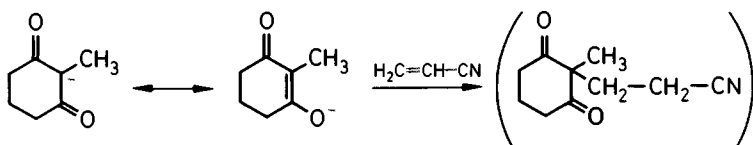


Sie ermöglicht die Addition nucleophiler¹ Agenzien, z. B. von NH₃ an Acryl-ester zum β -Alaninester. Die entsprechende Addition von Carbanionen an solche Systeme bezeichnet man als *Michael-Addition*. Diese stellt eine bedeutungsvolle präparative Möglichkeit zur C,C-Verknüpfung dar.

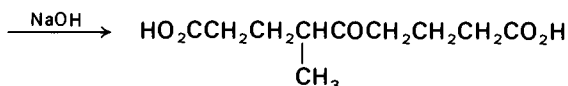
Während das oben verwendete Acrylnitril einer der stärksten Michael-Akzeptoren ist, gelingt die Reaktion auch mit α,β -ungesättigten Estern, z. B. mit Maleinsäure-ester:



Geht man vom Anion des Malon- oder des Acetessigesters aus, so lassen sich die Produkte den üblichen Decarboxylierungsreaktionen und Säurespaltungen unterwerfen. Letzteres gilt auch für die Michael-Addukte der 1,3-Cyclohexandion-Anionen an Acrylnitril und andere elektronenarme Olefine nach Stetter:

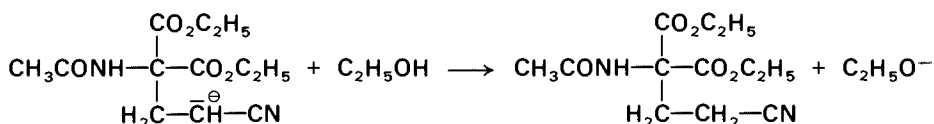


¹ Die normale Addition an die isolierte Doppelbindung der Olefine wird bekanntlich durch einen elektrophilen Schritt eingeleitet (vgl. S. 190).



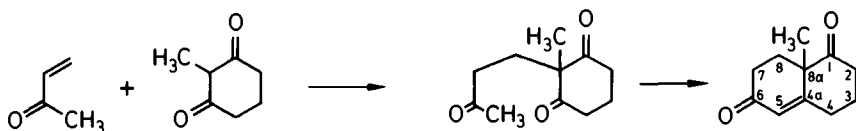
Man unterrichte sich über die Stereochemie der Addition von Na-Malonester an 4-*tert*-Butyl-1-cyclohexen-1-carbonitril (Abramovitch, Tetrahedron 24, 357 [1968]).

Häufig sind für die Durchführung der Michael-Addition katalytische Mengen Base ausreichend. So lagert sich Acetaminomalonester unter der Wirkung von wenig Ethylat an die Doppelbindung des Acrylnitrils an. Die katalytische Menge genügt, da das im Primärschritt gebildete Carbeniation als stärkere Base dem zuvor aus Ethylat entstandenen Alkohol das Proton entzieht, wodurch Ethylat wieder gebildet wird.

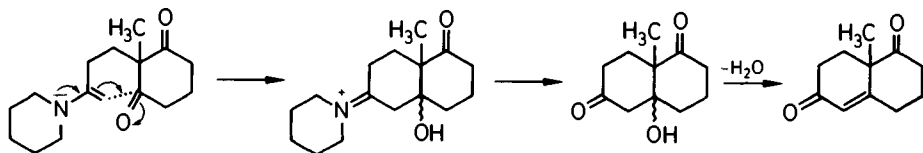


Das Additionsprodukt gibt nach der Hydrolyse der Nitril-, Ester- und *N*-Acetyl-Gruppen unter Decarboxylierung D,L-Glutaminsäure.

Genügend reaktionsfähige Partner wie 2-Methyl-1,3-cyclohexandion und Methylvinylketon gehen die Michael-Reaktion gelegentlich schon ohne Katalysatorzusatz in warmem Wasser ein:



Das dabei gebildete 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexandion cyclisiert leicht unter Aldol-Kondensation zu dem bicyclischen Diketon 8a-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindion. Bei der hier angewandten azeotropen Destillation mit Pyrrolidin verläuft der Ringschluß über das Enamin.



8a-Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydro-1,6-naphthalindion

In einem 100-ml-Schiffkolben rührt man die Suspension von 5 g 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (40 mmol, Herstellung S. 415) und 5,4 g Butenon (Methylvinylketon,

77 mmol) in 50 ml Wasser 6 h bei 65 °C. Anschließend entfernt man überschüssiges Methylvinylketon bei 40 °C i. Vak. am Rotationsverdampfer, sättigt die wässrige Lösung mit NaCl und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Die CH₂Cl₂-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und ihr Rückstand im Hochvakuum in einem Kugelrohr destilliert (Badtemperatur 120 °C / 0,2 Torr). Man erhält 6,5 g Michael-Addukt (83%).

Die Lösung des Produkts in ca. 25 ml Benzol wird unter Kühlung mit 0,3 ml Pyrrolidin versetzt und anschließend am Wasserabscheider gekocht, bis das Benzoldestillat klar übergeht. Nach dem Abkühlen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Ether und wäscht das Pyrrolidin mit 1N Salzsäure heraus (bis die Waschlösung sauer bleibt). Anschließend wäscht man mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert, dampft i. Vak. ein und filtriert den Rückstand mit Methylenchlorid, dem man langsam bis zu 3% Essigsäure-ethylester zusetzt, über 150 g Kieselgel. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand bei 0,2 Torr und 115 °C Badtemperatur in einem Kugelrohr destilliert. Man erhält 4,4 g (75%) öliges Produkt, das im Kühlschrank kristallisiert. Die Kristalle können mit kaltem Ether gewaschen oder aus wenig Ether umkristallisiert werden und schmelzen dann bei 49–50 °C.

Auch die in Kapitel VII (S. 379) besprochenen Anionen der Cyanhydrine lassen sich in einer Michael-Reaktion an elektronenarme Doppelbindungen addieren („Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen“, H. Stetter).

Weiterführende Literatur zu Kapitel VIII

- H. Henecka, Carbonsäureester durch Esterkondensationen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 560, Thieme, Stuttgart 1952.
- C.R. Hauser und B.E. Hudson jr., The Acetoacetic Ester Condensation and Certain Related Reactions, *Org. React.* 1, 266 (1942).
- C.R. Hauser, F.W. Swamer und J.T. Adams, The Acylation of Ketones to Form β -Diketones or β -Keto Aldehydes, *Org. React.* 8, 59 (1954).
- J.P. Schaefer und J.J. Bloomfield, The Dieckmann Condensation, *Org. React.* 15, 1 (1967).
- W.S. Johnson, The Formation of Cyclic Ketones by Intramolecular Acylation, *Org. React.* 2, 114 (1944).
- O. Bayer, Aldehyde aus α,β -Epoxy-carbonsäuren und Aufbau von Aldehyden aus Carbonyl-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/1, S. 326, Thieme, Stuttgart 1954.
- M.S. Newman und B.J. Magerlein, The Darzens Glycidic Ester Condensation, *Org. React.* 5, 413 (1949).
- M. Ballester, Mechanisms of the Darzens and Related Condensations, *Chem. Rev.* 55, 283 (1955).
- H. Henecka, Carbonsäureester durch Abwandlung anderer Carbonsäureester unter Erhalt der Estergruppe, Alkylierung, Acylierung u. a., Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 600, Thieme, Stuttgart 1952.
- A.C. Cope, H.L. Holmes und H.O. House, The Alkylation of Esters and Nitriles, *Org. React.* 9, 107 (1957).

- H. O. House, *The Alkylation of Active Methylene Compounds in Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 492, W.A. Benjamin, Menlo Park 1972.
- H. Stetter. Darstellung langkettiger Carbonsäuren ausgehend von Cyclohexandionen-(1,3), *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, Bd. 2, S. 34, Verlag Chemie, Weinheim 1960; *Angew. Chem.* 67, 769 (1955).
- D.S. Tarbell, *The Claisen Rearrangement*, *Org. React.* 2, 1 (1944).
- S.J. Rhoads und N.R. Raulins, *The Claisen and Cope Rearrangements*, *Org. React.* 22, 1 (1975).
- H. Henecka, *Michael-Addition*, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 8, S. 590, Thieme, Stuttgart 1952.
- E. D. Bergmann, D. Ginsburg und R. Pappo, *The Michael Reaction*, *Org. React.* 10, 179 (1959).
- H. O. House, *The Michael Reaction in Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., S. 595, W.A. Benjamin, Menlo Park 1972.
- H.A. Bruson, *Cyanoethylation*, *Org. React.* 5, 79 (1949).

IX. Metallorganische Verbindungen

Experimente:

Synthese von Alkoholen

Methylmagnesiumiodid, 1-Methyl-1-cyclohexanol

Benzhydrol aus Benzaldehyd

Triphenylcarbinol aus Benzoesäure-ethylester

Synthese eines Ketons aus einem Nitril: Acetophenon

Synthese einer Carbonsäure: Cyclohexancarbonsäure

Vinylmagnesiumbromid, 1-Vinyl-1-cyclohexanol

Beispiel eines Ethinylmagnesiumbromids, 4-Phenyl-3-buten-2-ol

Reformatsky-Reaktion, 1-Hydroxycyclohexylessigsäure-ethylester
aus Cyclohexanon und Bromessigsäure-ethylester

n-Butyllithium

2-Diphenylhydroxymethyl-2-ethyl-1,3-dithian

Benzylierung von Isobutyraldehyd-cyclohexylimin

2,2-Dimethyl-3-phenylpropanol

2-Methylthiodescansäure-ethylester

Versuch: (E)-2-Decensäure-ethylester über das Sulfoxid

3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon

3-Phenyl-2-propanol

Versuch: Bereitung eines Ylens

1-(3-Nitrophenyl)-1,3-butadien

1,4-Diphenyl-1,3-butadien

m-Nitrozimtsäure-methylester

a) Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran

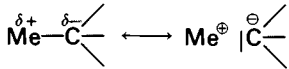
b) *m*-Nitrozimtsäure-methylester

Cyclohexylidenessigsäure-ethylester

Dimethylsulfoxoniummethylid und 1,1-Diphenyloxiran

IX. Metallorganische Verbindungen

In den metallorganischen Verbindungen ist ein Metall unmittelbar an Kohlenstoff gebunden. Die Metall-Kohlenstoff-Bindung ist im allgemeinen stark polarisiert, da Metalle eine viel geringere Elektronegativität als Kohlenstoff besitzen. Häufig ist die ionische Grenzform gemäß

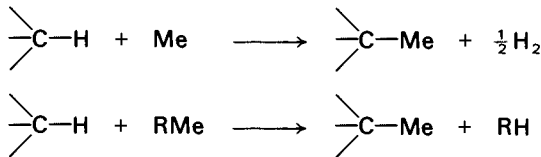


deshalb auch stark beteiligt. Die Carbanionen der metallorganischen Verbindungen sind starke Nucleophile, die für viele bedeutende Reaktionen herangezogen werden können.

Zur Darstellung metallorganischer Verbindungen dienen hauptsächlich der Halogen-Metall-Austausch



und die Metallierung aktivierter C,H-Bindungen mit Metallen oder anderen metallorganischen Verbindungen.

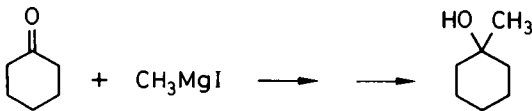


Weniger wichtige Darstellungsmethoden wie Ummetallierung und Addition von Metallhydriden an Mehrfachbindungen werden an entsprechender Stelle behandelt.

Grignard-Verbindungen

Synthese von Alkoholen

Methylmagnesiumiodid, 1-Methyl-1-cyclohexanol



In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter (Calciumchloridrohre) und Rührer läßt man auf 6,1 g Magnesiumspäne (0,25 g-Atom) nach und nach die Lö-

sung von 41 g (18 ml, 0,29 mol) Methyljodid (Vorsicht! Methyljodid ist giftig, vgl. S. 149) in 60 ml absol. Ether fließen. Nach Zugabe von ca. 10 ml wartet man das Eintreten der Reaktion ab (Selbsterwärmung unter Sieden des Ethers), das sich durch Eintrübung des Ethers ankündigt. Wenn die Reaktion nicht spontan anspringt, setzt man ein Körnchen Iod zu und erwärmt vorsichtig, wenn sie zu heftig wird, kühlt man das Reaktionsgefäß von außen mit Eiswasser. Der Hauptteil der Lösung aus dem Tropftrichter wird so zugefügt, daß das Gemisch ständig am Sieden bleibt. Man spült den Tropftrichter mit etwas absolutem Ether und erwärmt das Reaktionsgemisch beim Abflauen der Umsetzung 30 min mit einer Schale heißem Wasser zum Sieden. Danach ist das Magnesium fast ganz aufgelöst. Man kühlt nun mit Eiswasser und gibt aus dem Tropftrichter unter Rühren die Lösung von 19,6 g (21 ml, 0,20 mol) Cyclohexanon in 20 ml Ether langsam zu. Anschließend erhitzt man noch 15 min zum Sieden. Zur Zersetzung des Grignard-Addukts kühlt man wieder mit Eiswasser und setzt solange ca. 7proz. Salzsäure zu, bis sich alles Magnesiumhydroxid aufgelöst hat. Die Etherphase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser und konzentrierter Natriumhydrogencarbonatlösung (zur Entfernung von Säureresten) gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Ethers i. Vak. destilliert man den Rückstand im Wasserstrahlvakuum und erhält 18,0 g (79%) 1-Methyl-1-cyclohexanol, das bei 69–72 °C / 25 Torr übergeht und bei Kühlung im Eisbad zu einer bei 25 °C schmelzenden Kristallmasse erstarrt.

Nicht spontan reagierende Grignard-Ansätze können meistens durch Zugabe eines Iodkristalls in Gang gebracht werden. Wenn dieses Mittel versagt, kann man einige Magnesiumspäne, die mit absol. Ether vorher durch Dekantieren fettfrei gewaschen wurden, im Reagenzglas zusammen mit einigen Körnchen Iod bis zu dessen Sublimation über freier Flamme erhitzen und das so „angeätzte“ Metall dem Ansatz zusetzen. Oft hilft es auch, eine Grignard-Reaktion mit wenigen Magnesiumspänen in Ether mit einem gut reagierenden Alkylhalogenid (CH_3I , $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$) im Reagenzglas anlaufen zu lassen und den lebhaft reagierenden Ansatz rasch in den Hauptkolben einzukippen, wenn in diesem außer Magnesium und Ether erst wenig des reaktionsträgen Halogenids enthalten ist. – Manche Halogenide reagieren nur in der Wärme oder im Verlauf von 1–2 Tagen mit dem Metall. In solchen Fällen muß wegen der Autoxidation des Grignard-Reagenzes unter Schutzgas gearbeitet werden.

Benzydrol aus Benzaldehyd



In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter (Calciumchloridrohre) und Rührer läßt man auf 3,2 g Magnesiumspäne (0,132 g-Atom) nach und nach die Lösung von 29 g (19 ml, 127 mmol) reinem, konstant siedendem Brombenzol in 50 ml absol. Ether fließen. Man wartet nach Zugabe von etwa einem Viertel der Lösung das Eintreten der Reaktion ab (Selbsterwärmung unter Sieden des Ethers). Durch Eintragen eines kleinen Körnchens Iod wird die Reaktion, die sich bisweilen hartnäckig verzögert, sicher und rasch in Gang gebracht. Bei der Bereitung der Phenylmagnesiumbromidlösung

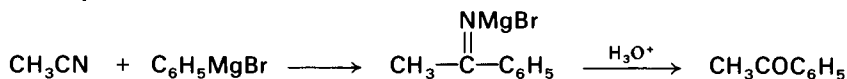
ist es wichtig, die Umsetzung durch zeitweise Kühlung in mäßigen Grenzen zu halten und den Zufluß des Brombenzols so zu regulieren, daß sie immer von selbst eben weitergeht. Aus dem Tropftrichter wird das restliche Brombenzol mit wenig absol. Ether in den Kolben gespült. Wenn das Metall zum größten Teil gelöst ist und sich ein Abflauen des Prozesses bemerkbar macht, erhitzt man die Lösung in einer Schale mit warmem Wasser zum Sieden, bis nur noch einige Flitter von Magnesium übrig sind. Dann kühlt man in Eiswasser und läßt unter Rühren, zuerst unter Kühlung, 10,6 g (10 ml, 0,1 mol) frisch destillierten Benzaldehyd, mit 10 ml Ether gemischt, in rascher Tropfenfolge in die Grignardlösung einfallen. Zum Schluß läßt man noch 15 min lang am Rückflußkühler sieden, bringt in die wieder erkaltete Lösung unter gleichzeitiger Außenkühlung auf einmal 20–30 g Eis, dann zur Lösung des Magnesiumhydroxids die eben nötige Menge halbkonz. Salzsäure, trennt die Etherschicht im Scheidetrichter ab und extrahiert mit wenig frischem Ether nach. Sollte an einem mit der Etherlösung benetzten Glasstab noch Benzaldehydgeruch wahrnehmbar sein, schüttelt man die Lösung nach dem Einengen auf das halbe Volumen erst 5 min lang mit einer 40proz. Lösung von NaHSO_3 kräftig durch, dann mit wenig Na_2CO_3 -Lösung, trocknet kurz mit Calciumchlorid und erhält nach dem Verdampfen des Ethers das Benzhydrol als bald erstarrendes Öl. Ausbeute nach dem Abpressen auf Ton 12–14 g (75–80%). Der Alkohol kann aus Ligroin oder aus wenig Ethanol umkristallisiert werden. Schmp. 68 °C.

Triphenylcarbinol aus Benzoessäure-ethylester



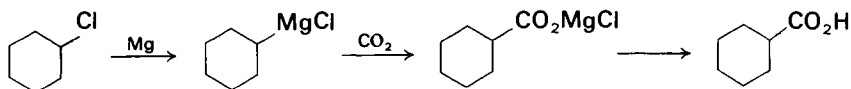
Zu der wie beim vorstehenden Präparat, aber aus der doppelten Menge Magnesium und Brombenzol bereiteten Grignardlösung läßt man 15 g (14,3 ml, 0,1 mol) Benzoessäure-ethylester, gemischt mit 15 ml absol. Ether unter den gleichen Bedingungen wie dort zu tropfen, hält zum Schluß noch eine halbe h im Sieden und arbeitet wie beschrieben auf. Der feste Rückstand von Triphenylcarbinol wird aus Benzol umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 162 °C. Ausbeute 20 g ($\hat{=}$ 77% d. Th.).

Beim Erhitzen von Benzhydrol in indifferenten Lösungsmitteln bildet sich schon in Gegenwart minimaler Säuremengen der Di-benzhydrolether ($\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion des Carbeniumions). Das ist der Grund, warum bei der präparativen Darstellung von Benzhydrol die vollständige Entfernung von schwefliger Säure durch Ausschütteln mit Natriumcarbonatlösung notwendig ist. Da Triphenylmethyl-(Trityl-)ether aus demselben Grund durch milde Säureeinwirkung (oder auch durch katalytische Hydrierung) gespalten werden, kann die Tritylgruppe zur vorübergehenden Blockierung von OH-Gruppen, z. B. in der Zuckerchemie sowie von Thiol- und Aminogruppen in der Peptidchemie dienen.

Synthese eines Ketons aus einem Nitril**Acetophenon**

Man stellt sich nach der oben gegebenen Vorschrift aus 40 g (26,6 ml, 0,25 mol) Brombenzol und 6,4 g (0,25 g-Atom) Magnesium eine etherische Lösung von Phenylmagnesiumbromid her, läßt dazu die Lösung von 8,0 g (10 ml, 0,195 mol) Acetonitril in 10 ml Ether tropfen und erhält das Reaktionsgemisch noch 1 h auf dem Wasserbad im Sieden. Dann gießt man in einen 1-l-Rundkolben auf Eis, fügt 100 ml etwa 8N Schwefelsäure zu, treibt den Ether und das entstandene Acetophenon mit Wasserdampf über, ethert das Destillat aus, trocknet mit CaCl_2 und destilliert das Keton nach dem Wegdampfen des Ethers fraktionierend i. Vak. Sdp. $88^\circ\text{C} / 12$ Torr. Ausbeute 10–12 g (45–50% d. Th.). Das Destillat muß wasserhell sein und beim Abkühlen in Eis kristallisieren. Schmp. 22°C .

Analog kann aus Benzylmagnesiumchlorid und Acetonitril Phenylacetone (1-Phenyl-2-propanon) bereitet werden. Das Keton wird über die Hydrogensulfitverbindung gereinigt und i. Vak. destilliert. Die Ausbeute übersteigt nicht 25%, bezogen auf Acetonitril.

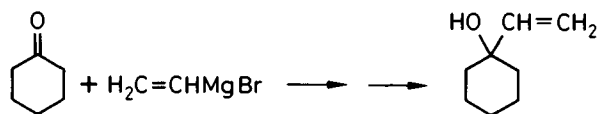
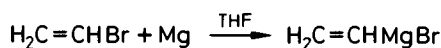
Synthese einer Carbonsäure**Cyclohexancarbonsäure**

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter (Calciumchloridrohre) ausgestatteten 250-ml-Rundkolben werden 4,85 g (0,20 g-Atom) Magnesiumspäne nach Zugabe einiger Iodkristalle mit 3,0 ml von bereitgestellten 23,7 g (23,7 ml, 0,2 mol) Cyclohexylchlorid (S. 144) und 1,0 ml absol. Ether versetzt. Man erwärmt vorsichtig mit kleiner Flamme bis die Reaktion angesprungen ist, was sich am freiwilligen Sieden des Ansatzes zeigt. Nun wird mit 25 ml absol. Ether verdünnt und die Hauptmenge des Cyclohexylchlorids, vermischt mit 25 ml absol. Ether mit einer solchen Geschwindigkeit eingetropft, daß der Ether stets am Sieden bleibt. Zum Abschluß wird noch 15 min auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Während der Reaktionskolben jetzt mit Leitungswasser abgekühlt wird, zerschlägt man, zunächst unter einem Tuch, dann in einer großen Reibschale rasch 350 g (8 mol) frisch vom großen Stück abgebrochenes festes Kohlendioxid (Trockeneis) zu erbsengroßen Stückchen, füllt diese sofort in ein 1-l-Becherglas und gießt die Grignardlösung möglichst rasch darauf (starke CO_2 -Entwicklung). Schnelles Arbeiten ist erforderlich, weil das feste CO_2 aus der Luft rapide Wasser ankondensiert. Man rührt einige min mit einem kräftigen Glasstab um und versetzt dann unter stetigem Umrühren mit 200 ml 2N Salzsäure, wobei das überschüssige Trockeneis verdunstet. Im Scheidetrichter trennt man die wässrige Schicht vom Ether, schüttelt sie nochmals mit 50 ml Ether aus und vereinigt die Etherlösungen. Sie werden dann 2mal mit 50 ml 2N Natronlauge ausgeschüttelt, wobei die Säure als Salz herausgelöst wird. Um den gelösten Ether zu entfernen, wird die alkalische Lösung in einer Saugflasche mit aufgesetztem Gummi-

stopfen an der Wasserstrahlpumpe unter Schütteln 5 min lang dem Unterdruck ausgesetzt. Dann säuert man unter Eiskühlen und Umschütteln mit 50 ml konz. Salzsäure an, wobei die Säure meist zuerst ölig, aber bald kristallisierend ausfällt. Man erhält 14–15 g Rohprodukt, die nach dem Absaugen und Trocknen im Exsikkator über konz. H_2SO_4 durch Vakuumdestillation aus einem kleinen Schwertkolben gereinigt werden. Bei 122 bis 124 °C / 15 Torr gehen 13–15 g (50–60% d. Th.) rasch erstarrende Säure über, die bei 31 °C schmelzen.

Der nicht sehr intensive, aber auf die Dauer unangenehme Geruch der alicyclischen Fettsäure haftet tagelang an Händen und Kleidern. Deshalb vermeide man Verspritzen und unsauberes Arbeiten hier besonders.

Vinylmagnesiumbromid, 1-Vinyl-1-cyclohexanol

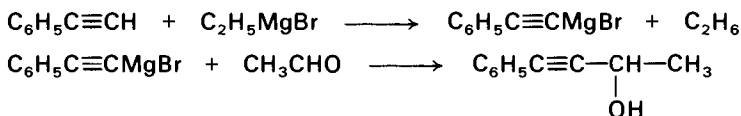


In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter (Calciumchloridrohre) werden 6,1 g (0,25 g-Atom) Magnesiumspäne mit 80 ml absol. Tetrahydrofuran¹ übergossen und mit einem Körnchen Iod versetzt. Aus 32,0 g (21 ml, 0,30 mol) Vinylbromid und 80 ml absol. THF, die beide im Tiefkühlschrank vorgekühlt sind (Vinylbromid siedet bei 16 °C!) bereitet man eine Lösung, von der man aus dem Tropftrichter sofort ca. 5 ml zulaufen läßt. Nun rührt man und erwärmt gegebenenfalls vorsichtig mit einem warmen Wasserbad, bis sich der Beginn der exothermen Reaktion durch Verblässen der Iodfarbe zu erkennen gibt. Danach wird der Rest der Vinylbromidlösung langsam so eingetropft, daß das Reaktionsgemisch eine Temperatur von 40–50 °C behält. Anschließend erwärmt man von außen für 30 min auf 50 °C. Danach ist alles Magnesium verbraucht. Man kühlt langsam unter Rühren zunächst auf Raumtemperatur und dann auf 0 °C. Dabei scheidet sich das Vinylmagnesiumbromid feinkristallin ab. Bei 0 °C werden unter weiterem Rühren 19,6 g (0,20 mol) Cyclohexanon in 50 ml absol. Ether zugegeben. Anschließend rührt man über Nacht bei Raumtemperatur und gießt dann auf 150 ml gesättigte, eisgekühlte und mit Eisstücken versetzte Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und schüttelt die wässrige Phase noch dreimal mit je 100 ml Ether nach. Die vereinigten organischen Lösungen werden über wenig Natriumsulfat von anhaftenden Wassertropfen befreit, filtriert und zur Entfernung des Tetrahydrofurans am Rotationsverdampfer bei nicht mehr als 50 °C Badtemperatur eingedampft. Man nimmt den Rückstand mit 100 ml Ether auf und trocknet sorgfältig über Pottasche. Nach Filtrieren und Abdampfen des Ethers geht der Rückstand bei 15 Torr und 66–69 °C über: 16,3 g (65%), die beim Abkühlen zu einer bei ca. 5 °C schmelzenden Masse erstarren.

¹ Vorsicht bei der Reinigung von THF, vgl. Warnung in Organic Syntheses, Coll. Vol. 5, S. 976, J. Wiley and Sons, New York, London, Sydney, Toronto 1973.

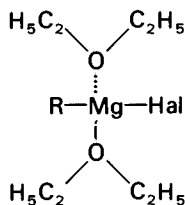
Mit Vinylmagnesiumchlorid ist die Ausbeute höher, jedoch kann nicht mehr auf einen mit Kühlsole gespeisten Rückflußkühler verzichtet werden.

Beispiel eines Ethynylmagnesiumbromids, 4-Phenyl-3-butin-2-ol



Man bereitet eine Ethylmagnesiumbromidlösung aus 6,1 g Magnesiumspänen (0,25 g-Atom), 29,4 g (20 ml, 0,27 mol) Ethylbromid und 60 ml absol. Ether, wie bei Methylmagnesiumiodid (S. 431) beschrieben. Nach 30 min Kochen kühlt man die Grignardlösung auf Raumtemperatur und tropft unter Rühren und gelegentlichem Kühlen die Lösung von 22,0 g (23,6 ml, 0,22 mmol) Phenylacetylen in 25 ml absol. Ether zu. Nach kurzer Zeit beginnt die Entwicklung von Ethan. *Vorsicht!* Es entstehen etwa 5,5 l leicht brennbares Ethan, das mit Luft explosive Gemische bilden kann. Man lösche alle Flammen in der Nähe und leite das Ethan von dem Calciumchloridrohr auf dem Rückflußkühler durch einen Schlauch direkt in den Abzugskamin. Nach Abklingen der spontanen Reaktion erhitzt man 3 h zum Sieden, kühlt dann auf 0 °C ab und tropft die Lösung von 19,6 g (25 ml, 0,44 mol, Überschuß!) frisch destilliertem Acetaldehyd in 30 ml absol. Ether zu. Anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man das Gemisch auf 150 ml eisgekühlte, gesättigte Ammoniumchloridlösung, der man reichlich Eisstücke zugesetzt hat. Nach Trennung der Phasen und Nachethern der wässrigen Lösung werden die vereinigten etherischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird bei 138–144 °C / 16 Torr über eine kurze Kolonne destilliert und ergibt 24,0 g (75%) eines gelblichen Öls, das für die Oxidation zu 4-Phenyl-3-butin-2-on verwendet werden kann (S. 481).

Alkyl- und Arylhalogenide lösen in Gegenwart von absol. Ether metallisches Magnesium zu Grignard-Verbindungen auf (V. Grignard, 1901). Diesen wichtigsten metallorganischen Verbindungen der klassischen organischen Chemie schreibt man gewöhnlich die Formel RMgHal zu. Am raschesten gehen die Iodide, dann die Bromide, schließlich die Chloride diesen Halogen-Metall-Austausch ein. Der für das Eintreten der Reaktion notwendige Ether ist zu 2 Molekülen komplex an das Grignard-Reagenz gebunden.



Außer Diethylether können auch andere aliphatische Ether offener oder cyclischer

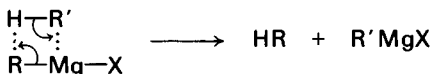
Struktur aber auch *tert*-Amine verwendet werden. Das oben beschriebene Vinylmagnesiumbromid kann z. B. nur in absol. Tetrahydrofuran erhalten werden (H. Normant, 1957).

In Etherlösung scheint für die Grignard-Verbindungen die einfache Formel zumindest nicht uneingeschränkt zuzutreffen. Mit Dioxan läßt sich im Falle des Ethylmagnesiumbromids MgBr_2 ausfällen, während $\text{Mg}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ in Lösung bleibt. In Anwesenheit von $\text{Mg}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ löst sich MgBr_2 in Ether zu einer Lösung, die in jeder Beziehung der Grignardlösung aus Ethylbromid und Mg gleicht. Es liegt also ein Disproportionierungsgleichgewicht vor, das man als Schlenk-Gleichgewicht bezeichnet.



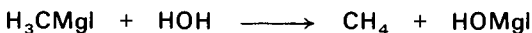
Die wahre Struktur des Grignard-Reagenzes ist sicher komplexer und stark vom Lösungsmittel und der Konzentration abhängig. Zur Formulierung seiner Reaktionsweise kann man sich aber einfacher der allgemein gebrauchten Formel RMgX bedienen.

Die Grignard-Verbindungen reagieren wie Carbanionen, da die kovalente Bindung zwischen Kohlenstoff und dem Metall stark polarisiert ist. Sie werden durch Substanzen, die aciden Wasserstoff enthalten, unter Anlagerung des Protons an R zersetzt:



Es entsteht in diesem Fall der dem angewandten Halogenid entsprechende Kohlenwasserstoff RH und eine neue Magnesium-organische Verbindung, die z. B. bei den Acetylen-Grignard-Verbindungen ihrerseits synthetische Verwendung findet.

Das einfachste Beispiel dieser Art ist die Zerlegung durch Wasser



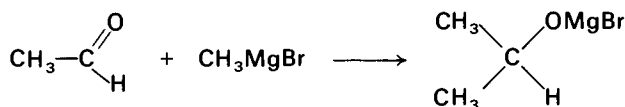
Daher: vollständiger Feuchtigkeitsausschluß bei allen Grignard-Reaktionen! Da die Magnesium-organischen Verbindungen außerdem leicht von Sauerstoff oxidiert werden, ist bei länger dauernden Umsätzen Arbeiten unter einem Inertgas angebracht.

In analoger Weise wie Wasser reagieren Alkohole, Phenole, Carbonsäuren, primäre und sekundäre Amine, Oxime usw. Acetylen gibt durch MgX -Übertragung die Magnesium-organische Verbindung $\text{HC}\equiv\text{C-MgBr}$, die sich auf andere Weise nicht herstellen läßt. In dem oben beschriebenen Beispiel (S. 436) wurde Phenylethynylmagnesiumbromid in gleicher Weise bereitet. Dies sind Beispiele einer Metallierung durch Wasserstoff-Metall-Austausch. Bromacetylene $\text{RC}\equiv\text{CBr}$ sind zwar leicht erhältlich, sie reagieren jedoch mit Magnesium nicht im Sinne einer Grignard-Reaktion.

Da ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom aus einer Grignard-Verbindung stets 1 mol Kohlenwasserstoff befreit, kann man die Anzahl aktiver Wasserstoffatome einer Analysensubstanz durch Umsetzung mit Methylmagnesiumiodid und Messen der gebildeten Methanmenge quantitativ bestimmen (Zerewitinow).

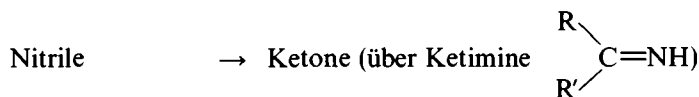
Für Synthesen ist die hervorragende Additionsfähigkeit der Grignard-Verbindungen von weit größerer Bedeutung. Es findet allgemein Anlagerung des negativierten organischen Rests an ungesättigte Systeme, wie >C=O , >C=N- , $\text{-C}\equiv\text{N}$, -N=O , statt; >C=C< und $\text{-C}\equiv\text{C-}$ reagieren nur, wenn sie in Konjugation zu einer der erstgenannten Gruppen stehen (vgl. S. 451). Die Addition geht in der Weise vor sich, daß das Grignard-Reagens in Gestalt der beiden Komponenten $\text{R}^{(-)}$ und $\text{MgHal}^{(+)}$ aufgenommen wird, und zwar greift der negative Rest immer die Elektronen-ärmere Seite, im Fall von >C=O also das C-Atom an. In dieser Beziehung gleicht die Reaktion der auf S. 361 besprochenen Aldolbildung oder der ersten Stufe der Esterkondensation (S. 404). Auch die Michael-Addition (S. 423) findet ihre Parallele in der Reaktion α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen (vgl. S. 451).

Für die Einwirkung von Methylmagnesiumbromid auf Acetaldehyd ergibt sich nachstehende Gleichung:

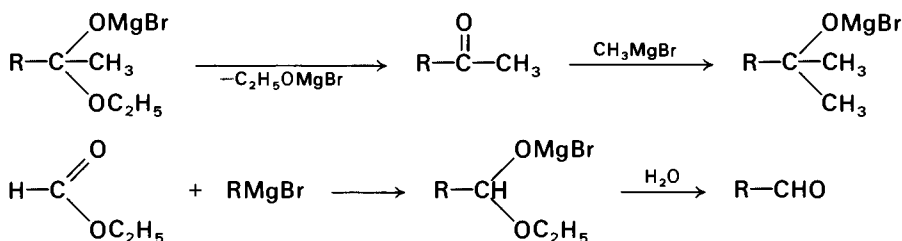


Durch Wasser wird das Alkoholat hydrolytisch zersetzt. Als Resultat ist Acetaldehyd in Isopropylalkohol umgewandelt worden. Man kann die Addition von Grignard-Verbindungen allgemein als „aufbauende Hydrierung“ bezeichnen und versteht so folgende Grignard-Synthesen:

Formaldehyd	→ primäre Alkohole (RCH_2OH)
Ethylenoxid	→ primäre Alkohole ($\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)
andere Aldehyde	→ sekundäre Alkohole
Ketone	→ tertiäre Alkohole
Kohlendioxid	→ Carbonsäuren



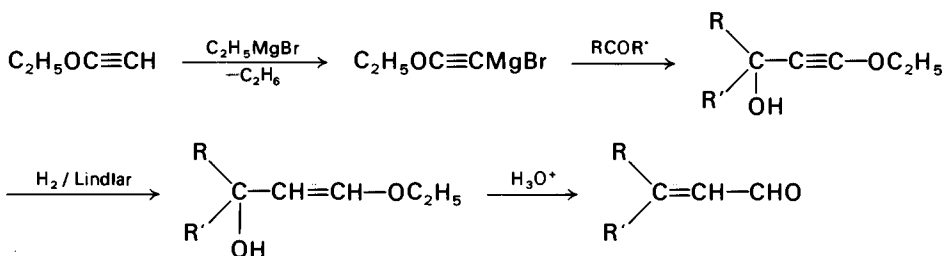
Die Reaktion der Ester, Chloride und Anhydride verläuft etwas komplizierter. Auch hier findet in der ersten Phase die übliche Addition an die C=O -Gruppe statt. Das Produkt eliminiert jedoch $\text{C}_2\text{H}_5\text{OMgBr}$ zum Keton, das seinerseits rascher mit weiterem Grignard-Reagens umgesetzt wird als der Ausgangsester.



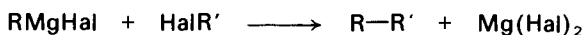
Die Zersetzung durch Wasser liefert schließlich auch hier den tertiären Alkohol. Im Falle des Ameisensäureesters, den man im Überschuß anwendet, gelingt es, die Reaktion im ersten Stadium aufzuhalten und durch Zersetzung des 1:1-Addukts mit Wasser Aldehyde zu gewinnen. Besonders geeignet für die Darstellung von Aldehyden ist Dimethylformamid. Über die Darstellung von Ketonen aus Carbonsäurederivaten siehe S. 441.

An stickstoffhaltigen Gruppierungen greift das Grignard-Reagens in gleicher Weise ein. Nitrile ergeben dabei Ketone. Nitrosobenzol läßt sich mit Phenylmagnesiumbromid in Diphenylhydroxylamin, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NOH}$, überführen.

Endständige Acetylene werden außer über ihre Grignard-Verbindungen auch als Natrium- und Lithiumacetylide in flüssigem Ammoniak umgesetzt. Neben den üblichen Ethinylcarbinolen des oben beschriebenen Typs, besitzen die aus Ethoxyacetylen erhältlichen Ethoxyethinylcarbinole praktische Bedeutung. Ihre partielle Hydrierung mit Lindlar-Katalysator (S. 547) führt zu Ethoxyvinylcarbinolen, die sich als 3-Hydroxyenoether mit Säure leicht zu α,β -ungesättigten Aldehyden hydrolysieren lassen:



Zu dem großen Anwendungsbereich kommt eine weitere Reaktion, die bei der Darstellung des Grignard-Reagenzes häufig unerwünscht auftritt, bisweilen aber auch angestrebt wird. Die Grignard-Verbindungen setzen sich, als metallorganische Verbindungen mit organischen Halogenverbindungen oder Toluolsulfonsäureestern im Sinne einer Wurtz-Reaktion um.



Besonders geeignet sind hierfür Allyl- und Benzyl-Grignard-Verbindungen, bei deren Herstellung man durch Verwendung eines Magnesium-Überschusses und sehr langsames Zutropfen des Halogenids die C,C-Kupplung vermindern kann.

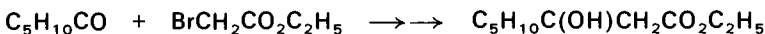
Auch aromatische Reste verknüpfen sich in dieser Weise. So kommt es, daß man bei der Darstellung von Phenylmagnesiumbromid stets etwas Biphenyl als Nebenprodukt erhält.

Viele der hier besprochenen Reaktionen von Grignard-Reagenzien werden auch von den anderen metallorganischen Verbindungen in analoger Weise gegeben. Besonders dient die Zersetzung mit Wasser zu Kohlenwasserstoffen allenthalben für die Gehaltsbestimmung einfacherer metallorganischer Verbindungen und die Reaktion mit Kohlendioxid zu Carbonsäure für den Nachweis metallorganischer Verbindungen.

Zink- und Cadmium-organische Verbindungen

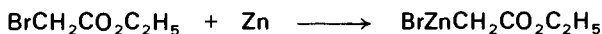
Reformatsky-Reaktion

1-Hydroxycyclohexylessigsäure-ethylester aus Cyclohexanon und Bromessigsäure-ethylester



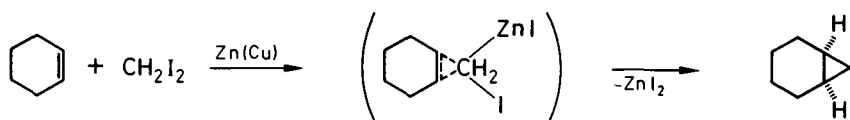
6,6 g (ca. 0,1 g-Atom) fein granuliertes Zink werden mit 40 ml Benzol überschichtet und durch Auflösen eines Körnchens Iod angeätzt. Man bereitet ein Gemisch aus 10 ml (0,1 mol) Cyclohexanon, 33 ml trockenem Toluol und 11,1 ml (0,1 mol) Bromessigsäure-ethylester, von dem man zunächst 15 ml dem Zink/Benzol zusetzt. Nun wird zum Sieden erwärmt (Rückfluß) und unter ständigem Sieden der Rest des Gemisches langsam zugetropft. Nach weiterem 3-stündigem Rückflußkochen ist das Zink fast völlig in Lösung gegangen. Das Reaktionsgemisch wird mit 150 ml 2N Schwefelsäure gut durchgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, 2mal mit wenig 2N Schwefelsäure, dann einmal mit 10proz. KHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Bei der Vakuumdestillation geht nach dem Abdampfen des Toluols und nach wenig Vorlauf die Hauptmenge des Esters bei 115–120 °C / 12 Torr über. Man erhält 12,2 g (= 65% d. Th.).

Dialkylzink-Verbindungen waren die ersten in der organischen Chemie verwendeten metallorganischen Verbindungen (E. Frankland, 1849). Heute besitzen Zinkorganische Verbindungen noch Bedeutung bei der Reformatsky- und der Simmons-Smith-Reaktion. In der Reformatsky-Reaktion werden α -Halogen-carbonsäureester, seltener andere α -Halogen-carbonsäurederivate oder α -Halogenketone in die Znorganischen Verbindungen umgewandelt, die mit Ketonen oder Aldehyden die substituierten β -Hydroxycarbonsäureester bilden. Aus diesen kann man leicht Wasser zu entsprechenden α,β -ungesättigten Estern abspalten.

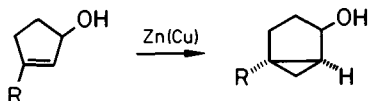


Die Reformatzky-Verbindungen sind gegenüber Carbonylgruppen weniger reaktiv als etwa Grignard-Verbindungen. Im Gegensatz zu diesen reagieren sie nicht mehr mit Estercarbonylgruppen, was ihre Darstellung erst ermöglicht. Nur in besonderen Fällen können Reformatzky-Verbindungen wie die Alkylmagnesiumhalogenide vorab gesondert dargestellt werden. Normalerweise gibt man, wie in dem obigen Experiment α -Halogencarbonsäureester und Keton zusammen zu dem aktivierten Zink, wobei beide Reaktionen unmittelbar hintereinander ablaufen.

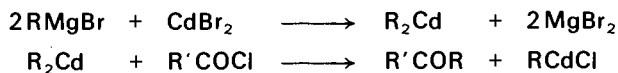
Bei der Simmons-Smith-Reaktion (1959) läßt man Zink, das durch Aufziehen von Kupfer oder besser Silber (J. M. Conia, 1972) aktiviert wurde, auf Diiodmethan einwirken. Die entstehende Zink-organische Verbindung IZnCH_2I addiert sich an Doppelbindungen unter Bildung von Cyclopropanringen. Statt des Zink-Kupfer-Paares kann auch $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Zn}$ eingesetzt werden.



Der Angriff der Zn-organischen Verbindung auf die Doppelbindung erfolgt elektrophil. Deshalb werden elektronenreiche Doppelbindungen besser umgesetzt als z. B. α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen. Auffallend ist die Nachbargruppenhilfe von Hydroxyl in Allylalkoholen.



Durch Ummetallierung erhält man aus Grignard-Verbindungen mit Cadmiumdibromid die Cadmium-organischen Verbindungen R_2Cd , die besonders gut für den Aufbau von Ketonen aus Carbonsäurechloriden geeignet sind.



Bei den Grignard-Verbindungen hatten wir erwähnt (S.438), daß die Primärprodukte von Carbonsäurederivaten mit einem zweiten Mol des Reagenzes rascher reagieren als die Carbonsäurederivate mit dem ersten, was zur Bildung von *tert*-Alkoholen Anlaß gibt. Carbonsäurechloride sind am ehesten geeignet, die Stufe des Ketons abzufangen, und mit R_2Cd gelingt dies weit besser als mit RMgX . Eine Ausnahme bilden die Thioester mit 2-Pyridinthiol (T. Mukaiyama, 1973), die auch mit Grignard-Verbindungen in guten Ausbeuten Ketone liefern.

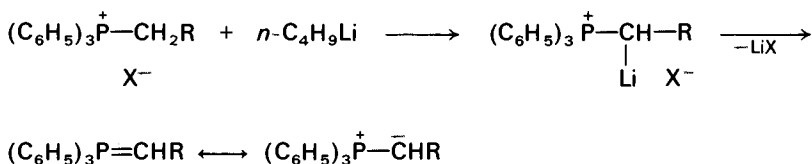
Im Kap. VIII (S. 407) haben wir die Claisen-Kondensation von Estern mit DMSO und nachfolgender reduktiver Spaltung zu Methylketonen besprochen. Andere Me-

thoden zur Gewinnung von Ketonen aus Carbonsäuren folgen auf den Seiten 450 und 453.

Lithium-organische Verbindungen

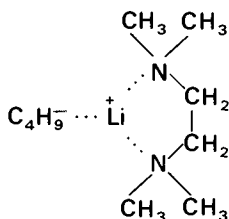
Lithium-organische Verbindungen sind starke Basen und starke Nucleophile, sie sind im allgemeinen reaktionsfähiger als die entsprechenden Grignard-Verbindungen. Die einfachen Vertreter wie Methyl-, *n*-Butyl- und Phenyllithium werden aus metallischem Lithium und den entsprechenden Alkylhalogeniden analog den Grignard-Verbindungen dargestellt (siehe S. 443 und 683). Dazu wird das geschmeidige Lithium-Metall zu Drähten oder Bändern gepreßt oder einfach mit einem Hammer flach geschmiedet und mit der Schere zu schmalen Streifen geschnitten. Schwierigere Präparationen wie *tert*-Butyl- und Vinylithium erfordern den Einsatz von Lithium-Dispersion unter Argon-Schutzgas. *n*-Butyllithium kann in Ether (S. 443) oder Petrolether dargestellt werden, für *sec*- und *tert*-Butyllithium findet nur Petrolether (Pentan) Verwendung.

Methylithium sowie *n*-, *sec*- und *tert*-Butyllithium sind (in Lösung) kommerziell erhältlich und werden immer seltener im Labor dargestellt. Eine besonders wichtige Rolle spielt das *n*-Butyllithium bei der Metallierung C,H-aktiver Verbindungen, d. h. bei der Darstellung komplizierterer lithium-organischer Verbindungen. Ein besonders wichtiges Beispiel ist die Deprotonierung von Phosphoniumsalzen in der Wittig-Reaktion (siehe S. 455):

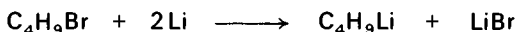


Die Basizität der Lithiumalkyle hängt von ihrer Struktur und den Bedingungen der Reaktion ab: *tert*-Butyllithium ist stärker basisch als *sec*-Butyllithium und dieses wieder stärker als *n*-Butyllithium. In Hexan liegt *n*-Butyllithium hauptsächlich als hexamerer Assoziat vor, während es in Ether oder THF unter Komplexierung des Lithiums mit dem Ethersauerstoff bis zu Dimeren und Monomeren aufgespalten wird. Dabei erhöht sich die Basizität des metallorganischen Reagenzes. Eine besondere Steigerung der Basizität erreicht man in den monomeren *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethylendiamin-Komplexen, in denen die Polarisierung der C,Li-Bindung verstärkt ist:

Einen ähnlichen Effekt übt der Zusatz polarer nichtprotischer Lösungsmittel wie z. B. HMPT (S. 169) aus, die ebenfalls das Li-Kation komplexieren und das Butylanion damit basischer und nucleophiler machen.



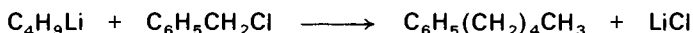
n-Butyllithium



Ein 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Stickstoffeinlaß mit Tieftemperaturthermometer und einem Pulvertrichter auf dem dritten Hals wird mit 200 ml absol. Ether gefüllt und mit einem langsamen Strom getrocknetem Stickstoff durchspült. Über dem Trichter schneidet man 8,6 g (1,25 g-Atom) flach gehämmertes Lithium mit einer Schere in schmale Streifen, die noch blank in den Ether fallen sollen. Nun ersetzt man den Pulvertrichter durch einen Tropftrichter mit Druckausgleich und Calciumchloridrohr, der 68,5 g (53 ml, 0,5 mol) *n*-Butylbromid in 100 ml absol. Ether enthält. Man startet den Rührer, gibt etwa 30 Tropfen der Butylbromid-Lösung hinein und kühlt den Kolben mit einem Kohlendioxid/Methanol-Bad von -30 bis -40°C auf -10°C . Wenn die Lösung trübe wird und auf dem Lithium helle Flecken erscheinen, ist die Reaktion angesprungen. Nun tropft man die restliche Butylbromid-Lösung in 30 min zu und hält die Temperatur dabei auf -10°C . Anschließend wird noch 2 h weitergerührt, wobei die Temperatur auf 0 – 10°C steigen darf, jedoch nicht darüber, da Butyllithium Ether bei Raumtemperatur merklich spaltet. Man filtriert das Reaktionsgemisch – möglichst unter Stickstoff – durch einen Trichter mit Glaswolle in eine trockene Flasche, in der sich beim Stehen im Eisschrank auch die feineren Schwebestoffe absetzen. Zur Aktivitätsbestimmung und für die Umsetzung in Reaktionen pipettiert man von der überstehenden Lösung ab. Die Ausbeute beträgt 80–90%.

Die Aktivität der Lösung wird auf folgende Weise bestimmt: 2 ml werden abpipettiert und in ca. 10 ml Wasser hydrolysiert. Titration mit 0,1N Säure gegen Phenolphthalein gibt den Wert für die Gesamt-Base.

Mit einer frischen Pipette werden nun abermals 2 ml der Reagenzlösung abgemessen und in eine Lösung von 1 ml frisch destilliertem Benzylchlorid in 10 ml absol. Ether gegeben. Dabei reagiert nur das *n*-Butyllithium gemäß

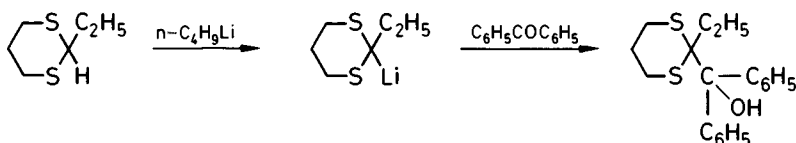


Nach 1 min titriert man die Restbase wie oben. Die Differenz der beiden Titrationsen entspricht der Konzentration an *n*-Butyllithium. Die wie oben hergestellte Lösung ist etwa 1,2M.

Bei höherer Reaktionstemperatur aber in sonst entsprechender Weise kann Butyllithium aus *n*-Butylchlorid in Hexan oder Benzol dargestellt werden. Das kommerziell erhältliche Butyllithium ist in Hexan gelöst. Für seine Gehaltsbestimmung genügt eine einfache Titration mit 0,1N Säure nach Hydrolyse in Wasser.

Phenyllithium

Darstellung siehe S. 683.

2-Diphenylhydroxymethyl-2-ethyl-1,3-dithian

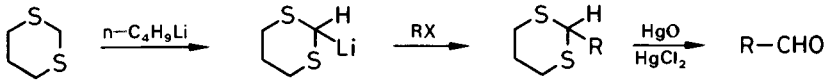
Ein 250-ml-Dreihalskolben wird mit Rührer, Calciumchloridrohr und Tropftrichter mit Druckausgleich ausgerüstet, auf den Tropftrichter wird ein Dreiwegehahn gesetzt, dessen zwei andere Enden zu einem Luftballon und einer Stickstoffbombe führen. Auf diese Weise ist es möglich, den Kolben mit Stickstoff zu durchspülen oder den Ballon aufzublasen und (bei verstopftem Calciumchloridrohr) mit der Apparatur zu verbinden.

Im Kolben löst man 7,4 g (0,05 mol) 2-Ethyl-1,3-dithian (Präparat von S. 339) in 50 ml absol. THF, in den Tropftrichter füllt man 30 ml einer 1,65M (0,05 mol) Butyllithiumlösung (käuflich oder wie oben dargestellt, Gehalt durch Titration, wie dort angegeben, bestimmen). Man spült die Apparatur mit Stickstoff, verschließt das Calciumchloridrohr mit einem Gummistopfen, schaltet auf den mit Stickstoff gefüllten Ballon um, kühlt den Kolben mit einem Kohlensäure-Methanol-Bad auf -30°C , tropft das Butyllithium ein und rührt 5 h bei dieser Temperatur. Anschließend kühlt man den Kolben durch Zusatz weiterer fester Kohlensäure auf -78°C , füllt unter Durchblasen von Stickstoff die Lösung von 9,1 g (0,05 mol) Benzophenon in 20 ml absol. THF in den Tropftrichter, schaltet wieder auf den Ballon um, tropft die Benzophenon-Lösung zu, läßt das Bad auf Raumtemperatur kommen und rührt noch 24 h weiter.

Die fachgerechte Ausführung des Präparats nach D. Seebach, *Synthesis* 1969, 17, verlangt Injektion der Reagenzien durch ein Septum in die geschlossene Apparatur, die hier geschilderte, einfachere Arbeitsweise gestattet jedoch die Darstellung des Präparats mit einer erträglichen Ausbeute-Einbuße.

Man gießt das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser, schüttelt dreimal mit Methylchlorid aus, wäscht die gesammelten Extrakte zweimal mit je 100 ml 10proz. Kalilauge und einmal mit Wasser, trocknet über Pottasche, filtriert, dampft das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und kristallisiert den Rückstand aus 300 ml Methanol. Ausbeute 9,7 g (59%), Schmp. 117°C . Durch Einengen der Mutterlauge gewinnt man weitere 1,2 g Dithian (zusammen 66%).

Neben den Phosphoniumsalzen sind viele Schwefelverbindungen begünstigte Objekte der Metallierung mit Butyllithium. Während Thioether sich nur schwer deprotonieren lassen, bilden Mercaptale (Dithioacetale bzw. -ketale) und hier besonders die cyclischen 1,3-Dithiane nach *E. J. Corey* und *D. Seebach* (1965) leicht S-stabilisierte Carbanionen. Geht man vom unsubstituierten 1,3-Dithian aus, so gelangt man nach der ersten Alkylierung zur Stufe der Aldehyde:

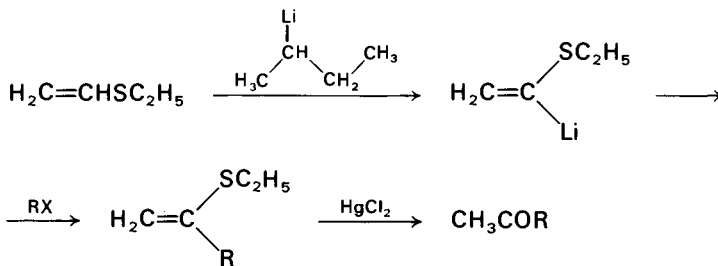


Man bezeichnet solche Reaktionen, bei denen Ketone durch Einführung eines elektrophilen Restes R in geeignete Carbanionen dargestellt werden, als „Umpolungsreaktionen“ (D. Seebach, 1969). Die im 1,3-Dithian „latent“ oder „maskiert“ enthaltene Acylgruppe RCO reagiert dabei nicht in der gewohnten Form des elektro-



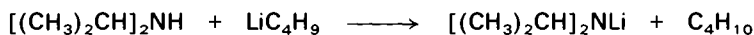
philen Acylkations RCO^+ , das mit einem Nucleophil R^- ein Keton bilden würde (siehe S. 441), sondern unter „Umpolung“ als (verkapptes) nucleophiles Acylanion „ RCO^- “ mit einem Elektrophil. Man spricht deshalb auch von „nucleophiler Acylierung“.

Wir haben ein derartiges Verhalten bereits am Anion des Benzaldehydcyanhydrins kennengelernt (siehe S. 380), allgemeiner verwendbar sind Cyanhydrine, deren Hydroxygruppe durch Veretherung mit leicht abspaltbaren Resten geschützt ist. Auch durch Metallierung von Enolethern und Thioenolethern erhält man Acylanion-Äquivalente.

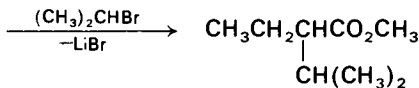
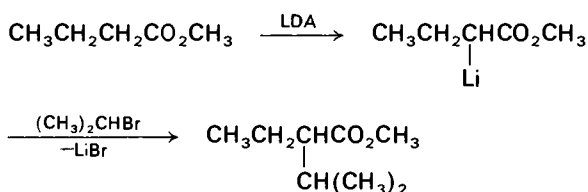


In den bis hier besprochenen Reaktionen wurde n-Butyllithium stets als Base verwendet, und die benutzten Substrate besaßen keine elektrophilen Gruppen, mit denen Butyllithium als Nucleophil reagiert hätte. Solche Gruppen sind Carbonylgruppen aller Art, Imine, Sufoxide u. a. m. Auch die Cyangruppe in den oben erwähnten, verethernten Cyanhydrinen würde Butyllithium als Nucleophil addieren, so daß man für die Deprotonierung auf andere Basen ausweichen muß.

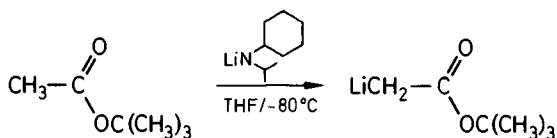
Als starke Basen, die keine nucleophilen Eigenschaften besitzen, haben sich Lithiumdialkylamide bewährt, besonders häufig werden Lithium-diisopropylamid (LDA) und Lithium-diethylamid verwendet. Ersteres erhält man (S. 448) vor der Metallierungsreaktion aus der Umsetzung von Diisopropylamin mit einem Äquivalent n-Butyllithium, das zweite bequemer aus Lithium-Metall und Diethylamin bei Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT, S. 169).



Die Lithium-dialkylamide dienen besonders zur Metallierung von Methylene- oder Methingruppen in der Nachbarschaft von Akzeptoren wie z. B. Estern, Amiden und Nitrilen (R. H. Schlessinger 1973):



Die dabei als Zwischenstufen auftretenden Lithium-organischen Verbindungen entsprechen den bei der Claisen-Kondensation formulierten, werden hier jedoch in stöchiometrischer Menge erhalten, während sie bei der klassischen Claisen-Kondensation nur in geringer Menge am Gleichgewicht beteiligt sind und aus diesem bevorzugt abreagieren (siehe S. 404). Demgegenüber kann man das Lithiumsalz des Essigsäure-*tert*butylesters aus Essigsäure-*tert*butylester mit Lithiumcyclohexylisopropylamid als bei Raumtemperatur stabile Verbindung erhalten:

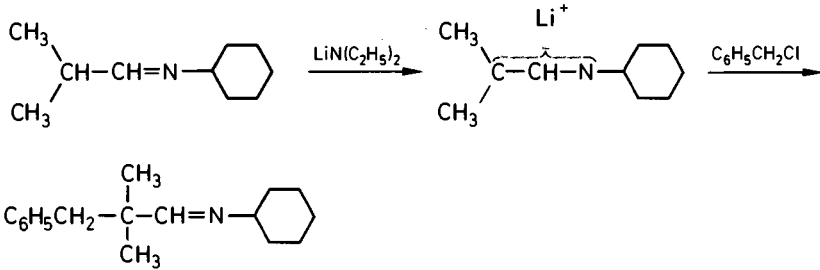


Sie kann wie oben alkyliert oder mit anderen Elektrophilen abgefangen werden; Ester mit kleineren Alkoholkomponenten müssen durch Beibehaltung tiefer Temperaturen vor der Claisen-Kondensation mit der eigenen Estergruppe bewahrt werden und sind nur bei -78°C in THF stabil.

Die reaktionsfähigeren Aldehyde und Ketone werden oft in Form ihrer Imine metalliert (Stork, 1963). Dazu reichen bereits Grignard-Verbindungen als Basen aus, aber die Lithium-dialkylamide haben sich auch hier stärker durchgesetzt.

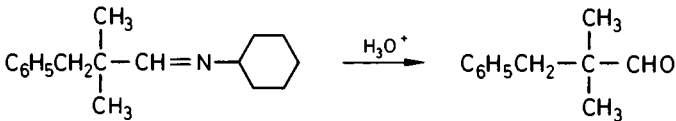
Benzylisierung von Isobutyraldehyd-cyclohexylimin

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Trockenrohr bereitet man eine Lithiumdiethylamidlösung durch Eintragen von Lithiumstreifen, die mit einer Schere von 1,18 g (0,17 g-Atom) flach gehämmertem Lithiummetall geschnitten werden, in ein gerührtes Gemisch von 30 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), 35 ml Benzol und 12,5 g (17,8 ml, 0,17 mol) Diethylamin. Bis zum Beginn und gegen Ende der Reaktion muß etwas erwärmt, nach Eintritt der Reaktion wenig mit Wasser gekühlt werden.



Anschließend kühlt man die braunrote Lösung in einem Dewar-Gefäß mit Methanol, das durch Eintragen von fester Kohlensäure auf -60°C gehalten wird. Um das Gemisch rührbar zu halten, werden 15 ml absol. THF zugesetzt. Dann tropft man 26,1 g (0,17 mol) Isobutyraldehyd-cyclohexylimin (Präparat von S. 344) zu und läßt unter weiterem Rühren in 2 h auf -20°C kommen. Man kühlt auf -70°C , tropft 21,7 g (19,6 ml, 0,17 mol) Benzylchlorid zu, entfernt das Kühlbad und rührt weiter, bis sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt hat. Man gießt es dann auf 200 ml Wasser, setzt Ether zu, schüttelt durch, wäscht die etherische Phase noch dreimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und destilliert den Rückstand im Vakuum der Ölpumpe, Sdp. $102^\circ\text{C} / 0,1$ Torr, Ausbeute 24,9 g (60%).

2,2-Dimethyl-3-phenylpropanal

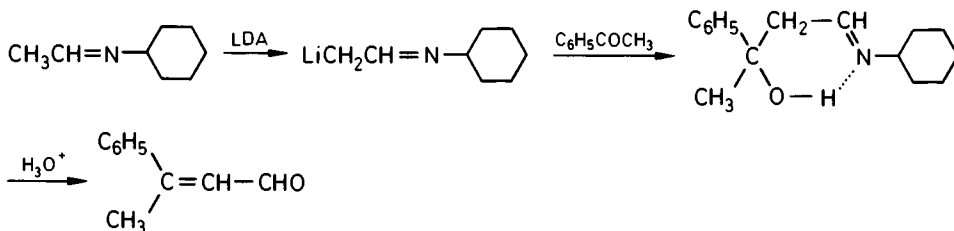


Man erwärmt 20,0 g des benzylierten Imins unter Rühren mit 100 ml 2N H_2SO_4 30 min zum Sieden. Nach dem Abkühlen wird ausgeethert, die Etherphase zweimal mit gesättigter Ammoniumsulfatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und destilliert, Sdp. $110^\circ\text{C} / 18$ Torr, Ausbeute 7,7 g (58%).

In dem hier behandelten Beispiel wird Isobutyraldehyd auf dem Umweg über das Cyclohexylimin neben der Aldehydgruppe benzyliert. Angriffspunkt des Elektrophils und Elektronenverteilung im Carbanion bei der Stork-Alkylierung entsprechen denen in einem Enamin, die Ladungsdichte und damit auch die Reaktionsbereitschaft sind beim metallierten Imin jedoch viel größer.

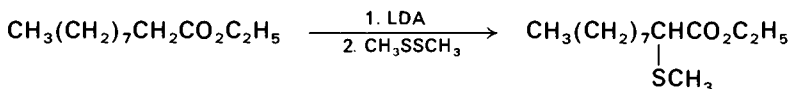
Die Umsetzung von Imin-Carbanionen mit Carbonylverbindungen gestattet die Durchführung von „gezielten Aldolkondensationen“ (Wittig 1963), in denen auch Ketone mit schwachem $\delta(+)$ -Charakter die Rolle der Carbonylkomponente übernehmen können. So reagiert das Carbanion des Acetaldehyd-cyclohexylimins mit Acetophenon zu dem durch Wasserstoffbrücke stabilisierten Hydroxyimin, dessen Hydrolyse zu 3-Methylzimtaldehyd führt. Dieser könnte durch Aldolkondensation der freien Komponenten (Acetaldehyd und Acetophenon) nicht erhalten werden, da

dann Acetaldehyd als Carbonylkomponente mit sich selbst und mit Acetophenon als Methylenkomponente reagieren würden (formulieren!).



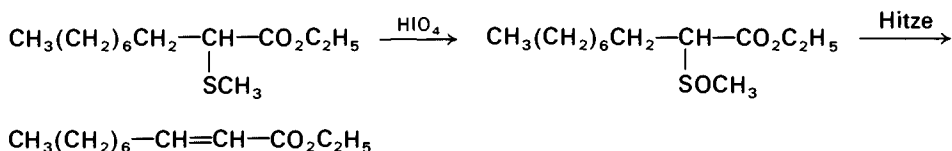
An Stelle der Imine lassen sich auch die *N,N*-Dimethylhydrazone von Aldehyden und Ketonen mit LDA metallieren (E. J. Corey, D. Enders 1976).

2-Methylthiodecansäure-ethylester



Man stellt eine Apparatur wie bei dem Präparat auf S. 444 zusammen und füllt in den Kolben die Lösung von 5,5 g (7,5 ml, 55 mmol) Diisopropylamin in 50 ml absol. THF und in den Tropftrichter 34 ml 1,62M Butyllithiumlösung (käuflich oder nach Präparat S. 443), füllt Apparatur und Ballon mit Stickstoff, schaltet bei geschlossenem Calciumchloridrohr auf den Ballon um, kühlt den Kolben im Kohlensäure-Methanol-Bad auf -78°C , tropft die Butyllithiumlösung zu und rührt 15 min bei -78°C . Unter Durchspülen von Stickstoff wird der Tropftrichter nun mit der Lösung von 10,0 g (11,5 ml, 50 mmol) Decansäure-ethylester in 25 ml absol. THF beschickt. Man schaltet auf den Ballon um, tropft die Lösung zu und rührt noch 30 min bei -78°C . Anschließend spült man wieder mit Stickstoff und füllt die Lösung von 5,65 g (6,0 ml, 60 mmol) Dimethyldisulfid in 10 ml absol. THF in den Tropftrichter. Man schaltet auf den Ballon um, tropft die Lösung bei -78°C zu, entfernt das Kühlbad, läßt den Kolben auf Raumtemperatur kommen und rührt noch 45 min. Dann gießt man das Gemisch in einen Schütteltrichter mit Ether und 10proz. Salzsäure. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wäscht man nochmals mit 10proz. Salzsäure und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und trocknet die Etherphase über Natriumsulfat. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand im Vakuum der Ölpumpe über eine kurze Kolonne destilliert. Nach einem Vorlauf siedet das Produkt bei $132-145^\circ\text{C}/0,4$ Torr, Ausbeute 7,9 g (64%).

Die Reinheit des Präparats läßt sich am besten im NMR-Spektrum in CCl_4 kontrollieren: Man vergleicht die Höhe des CH_3S -Singulets bei 2,06 ppm (3H) mit der des Ethylmethylen-Quartetts bei 4,13 ppm (2H). Der R_F -Wert auf einer Kieselgel-Dünnschichtplatte mit Chloroform beträgt 0,7 (Anfärben mit Ioddampf).

Versuch: (E)-2-Decensäure-ethylester über das Sulfoxid

Zur Lösung von 1,0 g 2-Methylthiodecensäure-ethylester (4 mmol) in 13 ml Methanol tropft man die Lösung von 0,87 g Natrium-meta-periodat in 6 ml Wasser und rührt das Gemisch 24 h bei Raumtemperatur. Anschließend saugt man in einer kleinen Nutsche ab, wäscht den Rückstand mehrmals mit Methanol, dampft die gesammelten Filtrate am Rotationsverdampfer ein, nimmt das zurückbleibende Öl in Ether auf und trocknet mit Natriumsulfat. Beim Eindampfen des Filtrats am Rotationsverdampfer bleibt das Sulfoxid als gelbes Öl zurück. Im Dünnschichtchromatogramm an einer Kieselgelplatte mit Chloroform ist der R_f -Wert nun 0,2 der Fleck bei 0,7 soll weitgehend verschwunden sein.

Das Sulfoxid wird in einem kleinen Kolben mit Kühler und Stickstoff-Ballon im Ölbad 8 h unter Stickstoff auf 120 °C erhitzt. Anschließend destilliert man bei 0,4 Torr und einer Badtemperatur von 100–130 °C in ein Kugelrohr: 0,75 g (93%) 2-Decensäure-ethylester. Im NMR-Spektrum zeigen die Signale für die beiden Olefin-Protonen, H-2 Dublett bei 5,73 ppm ($J=16$ Hz) und H-3 Dublett-Triplett bei 6,88 ppm ($J=7$ und 16 Hz) (in CCl_4), das Vorliegen der reinen E-Konfiguration.

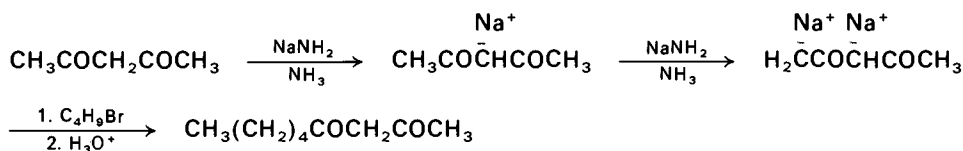
Vielfältig wie die metallierbaren Verbindungen ist auch die Zahl der Elektrophile, mit denen Carbanionen abgefangen werden können. Wir haben ausführlich Alkylhalogenide, Carbonylverbindungen und Ester besprochen. Daneben führen Chlorameisensäureester zu (β -Keto)-Carbonsäureestern, α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zu 1,2-Addition an der Carbonylgruppe und 1,4-Addition im Sinne der Michael-Reaktion (siehe S. 423) und Epoxide zu γ -Hydroxy-Verbindungen.

Im vorstehenden Präparat dient Dimethyldisulfid als Elektrophil zum Abfangen des Ester- α -carbanions. Der entstehende α -Methylthioester läßt sich leicht zum Sulfoxid oxidieren, das im Sinne einer Cope-Eliminierung (S. 493) glatt zum α,β -ungesättigten Ester eliminiert (B.M. Trost, 1976). Dabei bildet sich überwiegend der E-konfigurierte 2-Decensäureester. Solche Eliminierungen verlaufen viel milder als die klassischen Abspaltungen von Halogenwasserstoff aus α -Halogencarbonsäureestern. Zu Carbonylgruppen α -ständige Sulfoxide und Selenoxide sind allgemein vorteilhafte Zwischenstufen bei der Umwandlung von gesättigten in α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

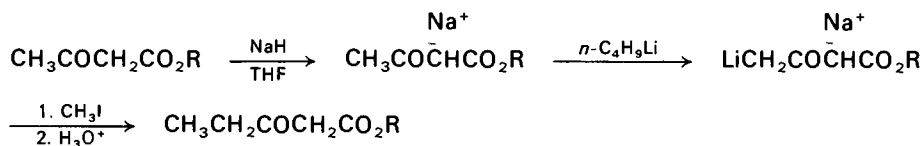
Dianionen

Genügend starke Basen vermögen zahlreiche Carbanionen ein weiteres Mal zu deprotonieren. Dabei versuchen die negativen Ladungen sich möglichst auszuweichen.

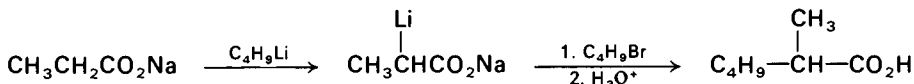
Bei der Behandlung von Acetylaceton mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak bildet sich zunächst das klassische 3-Carbanion, bei weiterer Einwirkung der Base wird jedoch auch die 1-Stellung deprotoniert. Die weniger sauren, also schwerer herstellbaren Carbanion-Positionen sind immer auch die nucleophileren, so daß das Dianion an der 1-Stellung alkyliert wird, was neue präparative Möglichkeiten gegenüber der klassischen Alkylierung von 1,3-Diketonen eröffnet.



β -Ketoester können nicht mit Natriumamid deprotoniert werden. Man stellt den klassischen Natriumacetessigester z. B. mit Natriumhydrid in THF dar und kann nun die Zweitdeprotonierung mit *n*-Butyllithium vornehmen, da der Carbonylcharakter von Keto- und Estergruppe im Monoanion bereits so stark abgeschwächt ist (Delokalisierung der negativen Ladung, formulieren!), daß keine nucleophile Addition mehr eintritt. Die Alkylierung erfolgt auch hier nicht in der klassischen α -, sondern in der γ -Position:

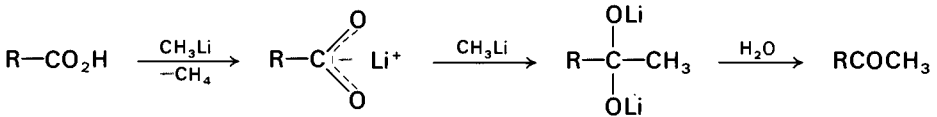


Eine gewichtige Rolle spielt die Dianion-Bildung auch in der Reihe der Carbonsäuren. Hatte schon Ivanoff 1931 gezeigt, daß Phenylessigsäure mit überschüssigem Grignardreagens in der α -Position deprotoniert wird, so läßt sich diese Reaktion mit Lithium-diisopropylamid oder Butyllithium auf eine große Zahl von Salzen aliphatischer Carbonsäuren übertragen.



Diese Reaktionsfolge würde die klassische Malonester-Synthese ersetzen können, gibt aber häufig nicht so gute Ausbeuten wie diese.

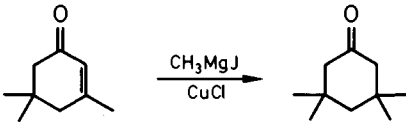
Bei der Umsetzung von Carbonsäuren mit einem Überschuß von Methyllithium bildet sich zunächst das Lithiumcarboxylat, und anschließend wird ein mol Methyllithium an die Carboxylatgruppe addiert. Hydrolyse gibt dann das um ein C-Atom längere Methylketon.



Auch dies ist eine brauchbare Methode zur Darstellung von Ketonen aus Carbonsäuren (vgl. S. 442).

Kupfer-organische Verbindungen

3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon



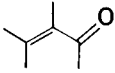
a) Darstellung von Kupfer(I)-chlorid

Zu einer, in einem 250-ml-Becherglas gerührten, heiß bereiteten Lösung von 10,0 g Kupfer(II)-sulfat-Pentahydrat und 2,6 g Natriumchlorid in 32 ml Wasser gibt man portionsweise in größeren Abständen bei Raumtemperatur die Lösung von 2,1 g Natriumhydrogensulfit und 1,8 g Natriumhydroxid in 16 ml Wasser. Das ausgefallene Kupfer(I)-chlorid wird abgesaugt, zweimal mit je 20 ml Ethanol und 20 ml Ether gewaschen und 45 min im Hochvakuum getrocknet. Es ist licht- und luftempfindlich und muß alsbald eingesetzt werden. Ausbeute ca. 3 g.

b) Grignard-Reaktion

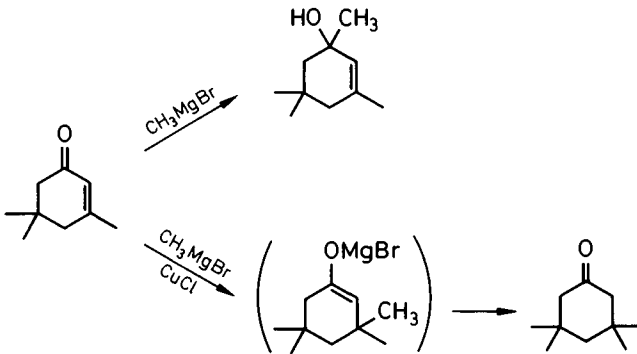
In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr bereitet man, wie auf S. 431 beschrieben, die Grignard-Lösung aus 5,8 g (0,24 g-Atom) Magnesium, 34,0 g (15 ml, 0,24 mol) Methyljodid (Vorsicht! Methyljodid ist giftig, vergleiche S. 149) in 90 ml absol. Ether. Wenn sich nach kurzem Kochen unter Rückfluß alles Magnesium gelöst hat, kühlt man auf Raumtemperatur, fügt 2,0 g (8 mol%) nach a) frisch vorbereitetes Kupfer(I)-chlorid zu und rührt 45 min. Anschließend kühlt man auf 5 °C ab und tropft unter äußerer Kühlung mit einem Eisbad 27,6 g (30 ml, 0,2 mol) Isophoron in 30 ml absol. Ether so zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nicht über 10–15 °C steigt. Man kocht noch 1 h, zersetzt dann mit 25 g Eis und fügt solange unter Kühlung mit Eiswasser 15proz. Salzsäure zu, bis sich alles Magnesiumhydroxid gelöst hat. Die etherische Phase wird abgetrennt und die wässrige zweimal mit je 20 ml Ether nachgewaschen. Man vereinigt die etherischen Lösungen, trocknet über Natriumsulfat, zieht den Ether am Rotationsverdampfer ab und fraktioniert den Rückstand aus einem 250-ml-Zweihalskolben mit Siedekapillare über eine kurze Kolonne im Wasserstrahlvakuum. Bei 16 Torr destilliert das Produkt nach einem Vorlauf von Nebenprodukten bei 82–83 °C, Ausbeute 19,0 g (62%). Die Reinheit des Präparats überprüft man am besten im ¹H-NMR-Spektrum. Im Olefinbereich (5–6 ppm) dürfen keine Signale auftreten, vielmehr erscheinen nur Singulets bei 1,06 (CH₃), 1,60 (CH₂-4) und 2,16 ppm (CH₂-2,6) in CDCl₃.

α,β -Ungesättigte Carbonylverbindungen verfügen über zwei elektrophile Zentren: das Carbonyl- und das β -C:

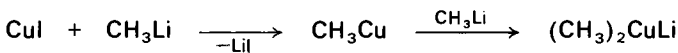


Demzufolge kann der Angriff von metallorganischen Reagenzien zu zwei isomeren Produkten führen.

Lithiumalkyl-Verbindungen greifen immer nur das Carbonyl-C an (1,2-Addition), Grignard-Verbindungen reagieren dagegen weniger eindeutig. M. S. Kharasch beobachtete 1941, daß man Grignard-Verbindungen durch Zusatz von Cu(I)-Ionen zur überwiegenden 1,4-Addition im Sinne einer Michael-Reaktion bewegen kann, hiervon macht die oben beschriebene Darstellung von 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon aus Isophoron Gebrauch. Bei dieser Reaktion treten Kupferorganische Verbindungen als Zwischenprodukte auf, die man auch in stöchiometrischem Verhältnis gewinnen kann.

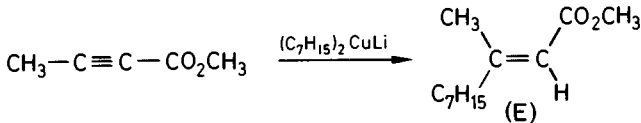
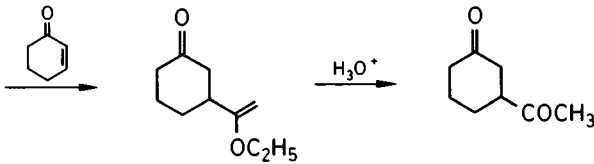


Übersichtlicher sind indessen die Dialkylkupferlithium-Verbindungen. Das beim Umsatz von Kupfer(I)-iodid mit Methyllithium in Ether unlöslich ausfallende Methylkupfer geht mit einem weiteren mol Methyllithium wieder in Lösung. Dabei bildet sich das sogenannte Dimethylkupferlithium (H. H. Gilman, H. O. House, E. J. Corey, G. H. Posner):



Wie die von uns verwendete Formel des Grignard-Reagenzes bezeichnet auch R_2CuLi nur in vereinfachter Weise ein kompliziertes Gleichgewichtssystem. R kann verschiedene Gruppen darstellen: Alkyl, Allyl, Vinyl und Phenyl sowie kompliziertere, substituierte Vertreter dieser Gruppen. Alle werden nach der oben für Dimethylkupferlithium angegebenen Methode hergestellt. Oft wird die Kupferorganische Verbindung durch Phosphine oder Thioether als Liganden stabilisiert.

Dialkylkupferlithium reagiert nur langsam oder gar nicht mit gesättigten Ketonen, sehr selektiv jedoch mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen unter 1,4-Addition. Besonders vielseitig sind dabei die Divinylkupferlithium-Derivate, die bei entsprechender Substitution der Doppelbindung deren Konfiguration bewahren.

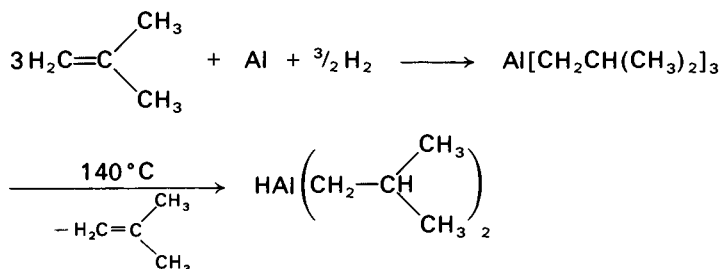


Dialkylkupferlithium geht auch C,C-Verknüpfungen im Sinne von Wurtz-Reaktionen mit Alkyl- und Vinylhalogeniden, Epoxiden und Allylacetaten ein, auch hierbei spielen Divinylkupferlithium-Derivate wieder eine bevorzugte Rolle, sie behalten ihre Konfiguration an der Doppelbindung bei. Aus Säurechloriden und Dialkylkupferlithium erhält man die entsprechenden Alkylketone.

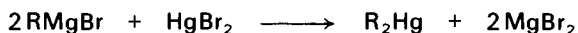
Aluminium- und Quecksilber-organische Verbindungen

Von den zahlreichen Aluminium- und Quecksilber-organischen Verbindungen soll hier nur auf jene eingegangen werden, die durch Addition an Doppelbindungen gebildet werden. Alane ähneln in ihrer Reaktionsweise den Boranen, was wir schon bei der Besprechung der Zieglerischen Polyethylenherstellung (S. 210) und des Diisobutylaluminiumhydrids (S. 538) beobachten konnten. Dieses wird technisch durch Vermahlen von Aluminiumgrieß mit Isobuten und Wasserstoff unter Druck und anschließende Pyrolyse des Triisobutylalans gewonnen.

Dabei kann der erste Schritt als Addition von Alan an die Doppelbindung (Hydroaluminierung) aufgefaßt werden. Diisobutylaluminiumhydrid kommt als ungefährliche 20–25proz. Lösung in Toluol oder Hexan in den Handel und dient als selektives Reduktionsmittel (S. 538). An Olefine addiert es sich in Umkehrung des zweiten Schrittes bei seiner Darstellung.

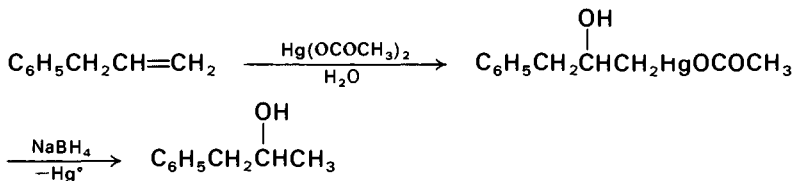


Während die durch Ummetallierung aus Grignard-Verbindungen erhaltenen Dialkylquecksilber-Verbindungen



in der präparativen organischen Chemie keine wichtige Rolle spielen, haben die durch Hydroxymercurierung mit Quecksilber(II)-acetat erhältlichen 2-Hydroxylalkylquecksilberacetate erhebliche Bedeutung erlangt, da sie sich mit Natriumborant glatt zu den sekundären Alkoholen reduzieren lassen (H. C. Brown, 1967).

3-Phenyl-2-propanol

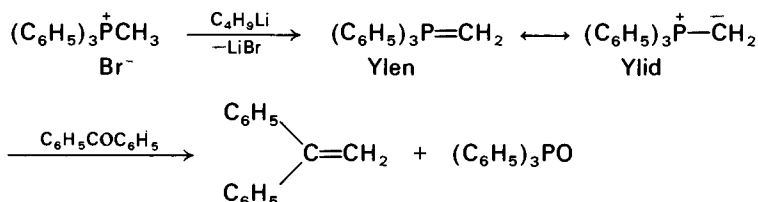


In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer löst man 16,0 g Quecksilber(II)-acetat in 50 ml Wasser, setzt 50 ml Tetrahydrofuran und anschließend 5,85 g (6,5 ml, 50 mmol) Allylbenzol zu und rührt 15 min bei Raumtemperatur. Der mit THF gefallene gelbe Niederschlag löst sich nach Zugabe des Olefins wieder auf. Nun setzt man 50 ml 12proz. Natronlauge und 50 ml einer 2proz. Lösung von Natriumborant in 12proz. Natronlauge zu, dabei wird die Quecksilber-Kohlenstoff-Bindung fast augenblicklich unter Abscheidung von elementarem Quecksilber reduziert. Man sättigt die wässrige Phase unter gelinder Kühlung mit 150 g Kaliumcarbonat und trennt die THF-Phase im Scheidetrichter ab. Sie wird über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand destilliert man bei 100°C / 10 Torr in einem Kugelrohr: 5,45 g (80%) Ausbeute.

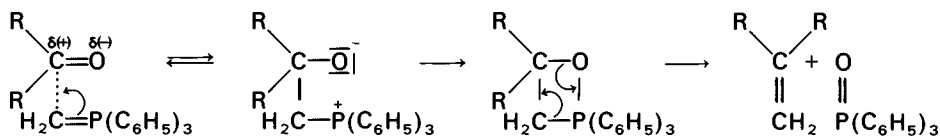
Die in dem Präparat veranschaulichte Reaktionsfolge entspricht im Resultat der Markownikow-Hydratisierung des Ausgangsolefins. Diese gelingt jedoch nur unter stark sauren Bedingungen in der Wärme, während der Umweg über die Hydroxymercurierung durchweg bei Raumtemperatur und praktisch neutralem pH, also unter sehr milden Bedingungen abläuft.

Wittig-Reaktion

Eine der heute wichtigsten C,C-Verknüpfungsreaktionen wurde erst 1954 von *G. Wittig* aufgefunden, es ist die gemeinhin als Wittig-Reaktion bezeichnete Carbonyl-Olefinierung. In der typischen Ausführungsform wird ein Alkyltriphenylphosphonium-Salz (S. 159) in absolutem Ether unter Luftausschluß mit einer starken Base wie Butyl- oder Phenyllithium zu dem leuchtend orange-gelb bis rot gefärbten, mesomeren Phosphinalkylen (Ylen \leftrightarrow Ylid) umgewandelt, das beim Zutropfen von Ketonen oder Aldehyden unter Entfärbung Olefine bildet, z. B.

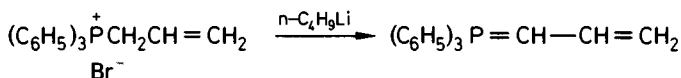


Durch nucleophilen Angriff des Ylens an der Carbonylgruppe bildet sich zunächst ein Betain, das über einen Oxaphosphetanring als Übergangszustand oder Zwischenprodukt in Olefin und Triphenylphosphinoxid zerfällt:



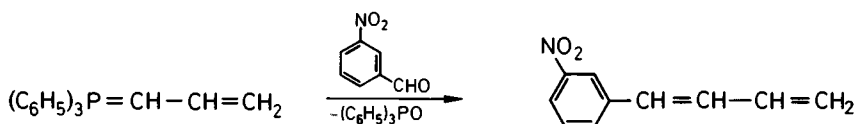
Die Betaine scheiden sich in etherischer Lösung häufig ab, sie sind bei tiefer Temperatur stabil, zersetzen sich jedoch meist schon in siedendem Ether, manchmal schon bei Raumtemperatur in der gewünschten Weise. Wenn dies nicht hinreichend schnell geschieht, erhitzt man im Bombenrohr oder besser in siedendem, absolutem Tetrahydrofuran.

Versuch: Bereitung eines Ylens



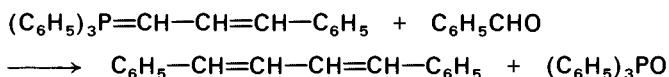
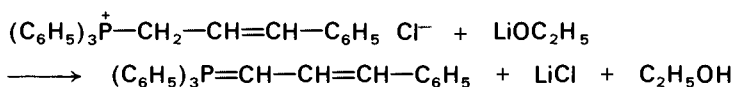
In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Calciumchloridrohr und Tropftrichter rührt man die Suspension von 6,0 g (16 mmol) trockenem, staubfeinem Allyl-triphenylphosphoniumbromid (S. 159) in 75 ml absol. Ether, tropft zunächst aus einer Pipette und nach Eintritt der Gelbfärbung aus dem Tropftrichter 8,5 ml (14 mmol) der 1,65M Butyllithiumlösung (vorher titrieren, siehe S. 443) hinzu und rührt 60 min bei Raumtemperatur. Aus der tiefroten Suspension scheidet sich das Ylen langsam gelb aus.

1-(3-Nitrophenyl)-1,3-butadien



In die wie oben bereitete Suspension des Ylens tropft man 1,5 g *m*-Nitrobenzaldehyd in 20 ml absol. Ether (durch vorsichtiges Erwärmen lösen) zu, jedoch längstens bis die Ylen-Farbe verschwunden ist. Man rührt noch 1 h bei Raumtemperatur und saugt unumgesetztes Phosphoniumsalz, Triphenylphosphinoxid und Lithiumbromid durch eine breite Nutsche mit gutschitzendem Filter ab. Der Filterrückstand wird, noch ehe er zerfließt, zweimal mit Ether nachgespült. Man wäscht die vereinigten Filtrate im Scheidetrichter mit verdünnter Schwefelsäure und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und erhält beim Eindampfen das rohe Butadien als empfindliches gelbes Öl. Zur Reinigung löst man es in 5 ml Benzol und gibt die Lösung auf eine mit Petroleumbenzin (Sdp. 25–40 °C) und 100 ml (Schüttvolumen) grobem Kieselgel gefüllte Säule (S. 86). Man spült mit 2 ml Benzol nach und eluiert zunächst mit 200 ml Petroleumbenzin (Sdp. 25–40 °C) das Benzol und anschließend mit 1 l Petroleumbenzin 2% Ether das Butadien. Das Eluat wird in 100-ml-Erlenmeyer-Kolben aufgefangen, von denen man mit einer Kapillare Flecke auf eine Dünnschichtplatte setzt. Man entwickelt die Platte mit Ether und macht das Produkt (R_F -Wert 0,75) mit Ioddampf sichtbar. Die das Produkt enthaltenden Kolben werden vereinigt, man dampft sie vorsichtig im Rotationsverdampfer ein und trocknet den Rückstand im Hochvakuum: 0,60 g (34%) gelbes Öl, das im Tiefkühlfach kristallin erstarrt. Es enthält noch *cis*-Anteil, das reine *trans*-Produkt kann man durch verlustreiche Kristallisation bei –20 °C aus sehr wenig Ethanol erhalten. Es schmilzt bei 55 °C.

1,4-Diphenyl-1,3-butadien

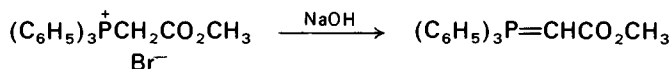


Man bereitet sich zunächst eine 0,2N Lösung von Lithiummethylat in Ethanol, indem man 0,42 g Lithium, mit einer Schere in feine Streifen geschnitten, unter Rühren in 300 ml absolutes Ethanol einträgt und weiterührt, bis alles Metall gelöst ist. In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter löst man 20,0 g (48,3 mmol) Cinnamyl-triphenylphosphoniumchlorid (S. 159) und 5,5 g (5,25 ml, 52 mmol) Benzaldehyd in 70 ml absolutem Ethanol und gibt 253 ml der 0,2N Lithiummethylatlösung durch den Tropftrichter in raschem Strahl unter Rühren zu. Das Gemisch färbt sich orangerot und scheidet alsbald das Produkt in glänzenden Blättchen ab. Man rührt noch 30 min, gibt dann 230 ml Wasser zu und saugt das Produkt ab. Die Mischung aus 50% Ethanol und Wasser ist so gewählt, daß Triphenylphosphinoxid noch nicht ausfällt. Man wäscht die Kristalle mit 50 ml 60proz. Ethanol und trocknet sie bei 65 °C im Vakuum: 5–6 g

(50–60%). Zur Reinigung wird aus Toluol unter Zusatz von Cyclohexan oder Ethanol umkristallisiert, 3,2 g (32%) Schmp. 147–152 °C. Das Präparat findet Verwendung für die Diels-Alder-Synthese auf Seite 202.

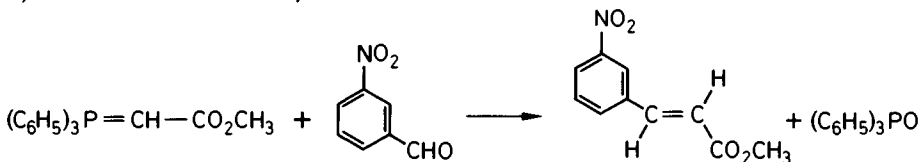
m-Nitrozimtsäure-methylester

a) Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran



In einem 500-ml-Becherglas werden 10,4 g (25 mmol) Methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid (S. 159) in 250 ml Wasser gelöst. Man setzt einige Tropfen einer Phenolphthaleinlösung zu und tropft unter Rühren 1N NaOH bis zum Farbumschlag nach Rot ein (ca. 25 ml). Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, gut i. Vak. oder auf einer Tonplatte getrocknet und aus 100 ml Essigester kristallisiert: 7,1 g (85%) des stabilen Ylens vom Schmp. 170 °C.

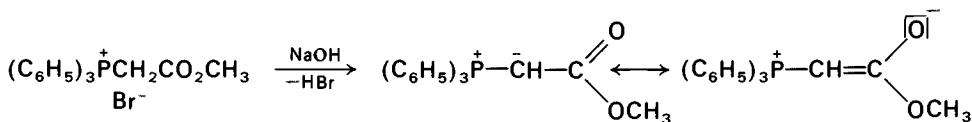
b) *m*-Nitrozimtsäure-methylester



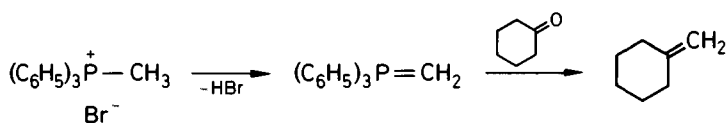
In einem 250-ml-Rundkolben kocht man die Lösung von 3,0 g (20 mmol) *m*-Nitrobenzaldehyd und 7,8 g (23 mmol) Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran 3 h in 75 ml Benzol unter Rückfluß, dampft das Benzol i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus wenig Methanol. Dabei bleibt das Triphenylphosphinoxid in Lösung. Man erhält 2,7 g (65%) *m*-Nitrozimtsäure-methylester als gelbe Prismen, Schmp. 124 °C.

Je stärker die Phosphor-Ylene durch Akzeptorgruppen stabilisiert werden, desto leichter verläuft auch ihre Bildung aus den Phosphoniumsalzen. Benzyl-triphenylphosphoniumchlorid kann schon in viel bequemerer Weise mit Ethylatanionen in das Ylen umgewandelt werden, hierfür dient das oben beschriebene Cinnamyl-triphenylphosphoniumchlorid als Beispiel, das mit Lithiumethylat in Ethanol zum Ylen deprotoniert wird.

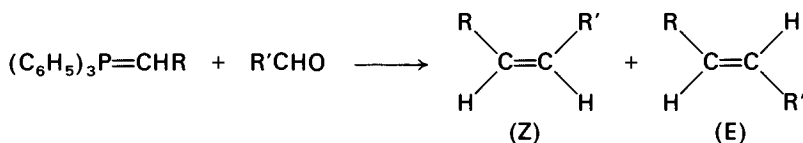
Das besonders aktivierte Methoxycarbonylmethyl-triphenylphosphoniumbromid läßt sich bereits mit wässriger Sodalösung in das Ylen umwandeln, im obigen Präparat, *m*-Nitrozimtsäure-methylester, wird verdünnte Natronlauge verwendet. In dem sich bildenden Methoxycarbonylmethylenphosphoran wird die negative Ladung vom C-2 so wirkungsvoll zum Sauerstoff der Carbonylgruppe delokalisiert, daß das Ylen farblos und gegen Wasser und Luft beständig ist. Unter normalen Umständen reagiert es aber nur noch mit Aldehyden und nicht mehr mit Ketonen. Ähnlich verhalten sich Ylene, die durch Keto-Carbonylgruppen stabilisiert werden.



Den oben erläuterten Beispielen entsprechend, ist die Darstellung der nichtaktivierte Phosphinalkylene mit Butyllithium oder Phenyllithium besonders aufwendig. Oft sind die Ausbeuten an Olefinen auch nicht sehr hoch. Methylcyclohexan bildet sich aus Cyclohexanon und dem mit Butyllithium erzeugten Methyltriphenylphosphoran nur mit 40% Ausbeute. Eine bedeutende Verbesserung der Reaktion erzielt man indessen, wenn man das Ylen mit dem aus Natriumhydrid erhältlichen Natrium-dimethylsulfoxid in trockenem DMSO bereitet (70% neben etwas Benzol).



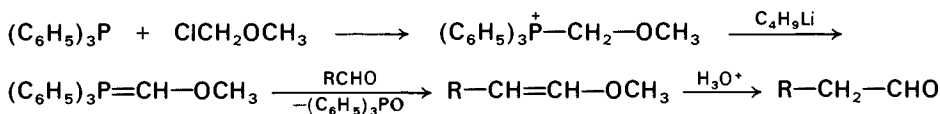
Besondere Aufmerksamkeit hat man der Stereochemie der Olefine gewidmet, die aus Ylenen und Aldehyden erhalten werden (Schlosser, Bestmann). Die nichtstabilisierten Ylene neigen dabei deutlich zur Ausbildung von *cis*-(Z)-Olefinen.



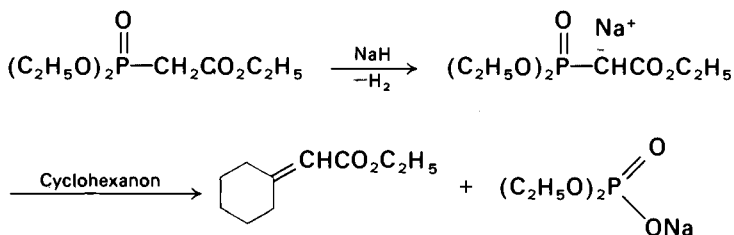
Über Möglichkeiten zur stereoselektiven Darstellung von seinen (Z)- oder (E)-Produkten unterrichtet man sich in der Spezialliteratur.

Die carbonyl-stabilisierten Ylene bilden mit Aldehyden praktisch ausschließlich (E)-Olefine, weniger gut stabilisierte Ylene nehmen eine Mittelstellung ein. Die Ursachen für die stereoselektiven Abläufe der Wittig-Reaktionen sind komplex und werden durch die Geschwindigkeiten der einzelnen Teilschritte kontrolliert.

Viele funktionelle Gruppen reagieren nicht mit Phosphinalkylenen und können deshalb Bestandteil der Ylene oder ihrer Reaktionspartner sein. Ein bemerkenswertes Beispiel ist die Synthese von Aldehyden aus Methoxymethyltriphenylphosphoran, das man aus Chlordimethylether erhält:

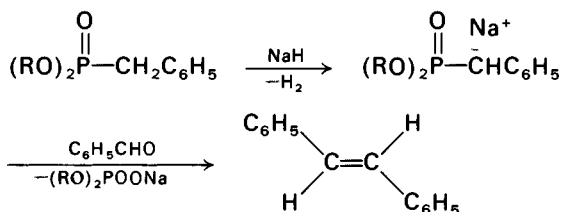


Cyclohexylidenessigsäure-ethylester



Ein 250-ml-Dreihalskolben wird mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter ausgestattet, durch Verzweigungen ermöglicht man das Einführen eines Thermometers und den Anschluß einer Gaszuleitung. Vom Rückflußkühler führt eine Gasableitung über ein Calciumchloridrohr direkt in den Kamin (Achtung! Wasserstoffentwicklung). Man spült die Apparatur mit trockenem Stickstoff und füllt 5,2 g 50proz. oder 3,3 g 80proz. Natriumhydriddispersion (0,11 mol) und 30 ml trockenes Benzol ein und tropft in 30–40 min 25,8 g (23,0 ml, 0,115 mol) Diethoxyphosphonato-essigsäure-ethylester zu, wobei die Temperatur ggf. durch Kühlung bei 30–35 °C gehalten wird. Man rührt noch 1 h bei Raumtemperatur und tropft dann in 30–40 min 10,8 g (11,5 ml, 0,11 mol) Cyclohexanon hinzu, wobei die Temperatur durch Kühlen mit einem Eisbad bei 20–30 °C gehalten wird. Dabei scheidet sich ein sirupöser Niederschlag von Natrium-diethylphosphat ab. Man rührt noch 15 min bei 60–65 °C, kühlt auf Raumtemperatur ab und dekantiert das Produkt von dem sirupösen Niederschlag, der viermal bei 60 °C mit je 20 ml Benzol gewaschen wird, das nach Abkühlen auf Raumtemperatur dekantiert wird. Die vereinigten Überstände werden am Rotationsverdampfer eingedampft, und man destilliert den Rückstand in einer kleinen Destillationsapparatur mit kurzer Kolonne bei 16 Torr und 112 bis 114 °C. Ausbeute 13,0 g (70%) Cyclohexylidenessigsäure-ethylester. Das Mineralöl aus dem Natriumhydrid verbleibt im Destillationskolben.

Eine beliebte Alternative zur Wittig-Reaktion ist die PO-aktivierte Olefinierung nach *L. Horner* (1959). Die reaktive Spezies ähnelt dabei mehr einem der vorbesprochenen Carbanionen als den Phosphinalkylenen der Wittig-Reaktion. In der allgemein verbreiteten Ausführungsform von W.S. Wadsworth und W.D. Emmons (1961) erzeugt man das α -Carbanion eines Phosphonsäureesters mit Natriumhydrid in Glykol-dimethylether oder Benzol, z. B.

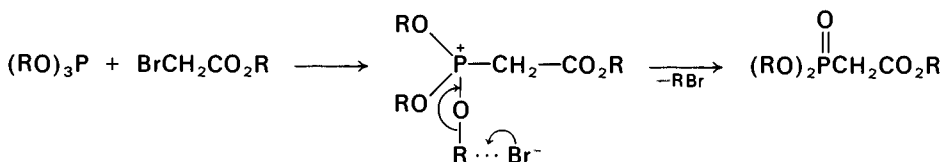


Die PO-stabilisierten α -Carbanionen sind stärkere Nucleophile als die Phosphinalkylene, wie das präparative Beispiel der Darstellung von Cyclohexylidenessigsäure-

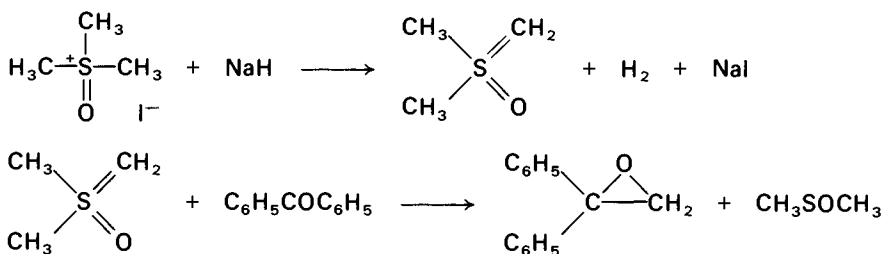
ethylester zeigt, denn die analogen Phosphinalkylene reagieren in der Regel nicht mehr mit Ketonen.

Wie bei den Carbonyl-stabilisierten Phosphinalkylenen erhält man bei Umsetzung mit Aldehyden praktisch ausschließlich die E-konfigurierten Olefine.

Die Phosphonsäureester erhält man nach der Michaelis-Reaktion aus Phosphorigsäureester und Alkylhalogeniden, z. B.



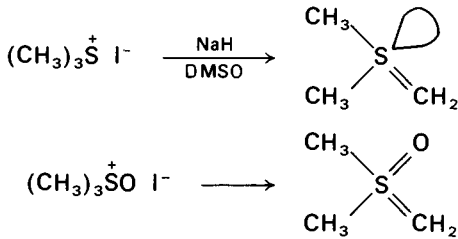
Dimethylsulfoxoniummethylid und 1,1-Diphenyloxiran



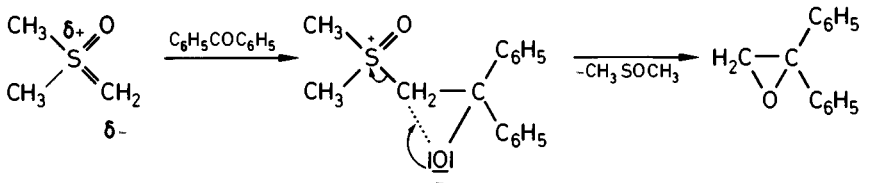
In einem 100-ml-Dreihalskolben werden 0,72 g Natriumhydrid (d. h. 1,44 g der 50%igen oder 0,9 g der 80%igen Suspension) mehrfach mit Petrolether gewaschen, um das Mineralöl zu entfernen.

Man trocknet das Hydrid i. Vak., gibt 6,6 g Trimethylsulfoxoniumiodid (siehe S. 163) zu, versieht den Kolben mit einem Rückflußkühler mit Stickstoffballon und einem Tropftrichter mit Druckausgleich und Trockenrohr. Man verdrängt die Luft durch Stickstoff aus dem Ballon, ersetzt diesen durch einen Schlauch in den Abzug und tropft vorsichtig 30 ml über Calciumhydrid destilliertes (Kp. 64° / 4 mm) Dimethylsulfoxid hinzu. Vorsicht, Wasserstoffentwicklung! Die Temperatur darf nicht über 50 °C steigen! Nach 20 min Rühren wird der Stickstoffballon wieder aufgesetzt. Man tropft nun die Lösung von 4,55 g Benzophenon in 10 ml Dimethylsulfoxid zu und erwärmt 1 h auf 50 °C. Anschließend gießt man das Reaktionsgemisch in 60 ml Eiswasser und schüttelt mehrfach mit Ether aus. Die gesammelten Extrakte werden zweimal mit 25 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man dampft i. Vak. ein und erhält 4,4 g Diphenylethylenoxid, Ausbeute 90%, Schmp. 52–56 °C. Das Produkt kann aus Ethanol umkristallisiert werden, Schmp. 55–56 °C.

Während die Stickstoff-Ylide sehr instabil sind und präparativ keine wichtige Anwendung finden, reagieren die Schwefel-Ylide ähnlich, wenn auch mit anderem Ergebnis als die Phosphor-Ylide. Sie werden allgemein aus Sulfonium- oder Sulfoxoniumsalzen mit Natriumhydrid in DMSO erhalten.



Bei der Umsetzung mit Carbonylverbindungen erhält man ebenfalls Betaine, die aber unter Verbleib des Sauerstoffs beim Kohlenstoff in Epoxide und Dimethylsulfid bzw. Dimethylsulfoxid zerfallen. Für das oben durchgeführte Präparat wird folgender Mechanismus angenommen:



Diese Methode ergänzt die auf S. 496 beschriebenen Darstellungsmethoden für Epoxide.

Weiterführende Literatur zu Kapitel IX

G. E. Coates, M. L. H. Green, P. Powell und K. Wade, Einführung in die metallorganische Chemie, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1972.

K. Nützel, H. Gilman und G. F. Wright, Organo-magnesium-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/2a, S. 47, Thieme, Stuttgart 1973.

M. S. Kharasch und O. Reinmuth, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice Hall, New York 1954.

H. Stetter und F. Wiegler, Ketone aus metallorganischen Verbindungen und Carbonsäurenitrilen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/2a, S. 603, Thieme, Stuttgart 1973.

H. Normant, Alkenylmagnesium Halides, Adv. Org. Chem. 2, 1 (1960).

W. Franke, W. Ziegenbein und H. Meister, Zur Herstellung der Acetylen-Bindung, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 261, Verlag Chemie, Weinheim 1961; Angew. Chem. 72, 391 (1960).

K. Nützel, Organo-zink-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/2a, S. 553, Thieme, Stuttgart 1973.

R. L. Shriner, The Reformatsky Reaction, Org. React. 1, 1 (1942).

M. W. Rathke, The Reformatsky Reaction, Org. React. 22, 423 (1975).

M. Gaudemar, La réaction de Reformatsky au cours des trentes dernières années, Organomet. Chem. Rev. 8A, 183 (1972).

- H. E. Simmons, T. L. Cairns, S. A. Vladuchick und C. M. Hoiness, Cyclopropanes from Unsaturated Compounds, Methylene Iodide, and Zinc-Copper Couple, *Org. React.* 20, 1 (1973).
- K. Nützel, Organo-cadmium-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/2a, S. 859, Thieme, Stuttgart 1973.
- H. Stetter und F. Winkler, Ketone aus Carbonsäure-chloriden und Organo-cadmium-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/2a, S. 560, Thieme, Stuttgart 1973.
- D. A. Shirley, The Synthesis of Ketones from Acid Halides and Organometallic Compounds of Magnesium, Zinc and Cadmium, *Org. React.* 8, 28 (1954).
- P. R. Jones und P. J. Desio, The less Familiar Reactions of Organocadmium Reagents, *Chem. Rev.* 78, 491 (1978).
- U. Schöllkopf, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von lithiumorganischen Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 87, Thieme, Stuttgart 1970.
- H. Gilman und J. W. Morton jr., The Metalation Reaction with Organolithium Compounds, *Org. React.* 8, 258 (1954).
- G. Wittig, Synthesen mit lithiumorganischen Verbindungen, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, 4. Aufl., Bd. 1, S. 469, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- J. M. Mallan und R. L. Bebb, Metalations by Organolithium Compounds, *Chem. Rev.* 69, 693 (1969).
- R. G. Jones und H. Gilman, The Halogen-Metal Interconversion Reaction with Organolithium Compounds, *Org. React.* 6, 339 (1951).
- H. W. Gschwend und H. R. Rodriguez, Heteroatom-Facilitated Lithiations, *Org. React.* 26, 1 (1979).
- D. Seebach, Methoden und Möglichkeiten der nucleophilen Acylierung, *Angew. Chem.* 81, 690 (1969).
- D. Seebach, Nucleophile Acylierung mit 2-Lithium-1,3-dithianen bzw. -1,3,5-trithianen, *Synthesis* 1969, 17.
- O. W. Lever jr., New Horizons in Carbonyl Chemistry: Reagents for Nucleophilic Acylation, *Tetrahedron* 32, 1943 (1976).
- B.-T. Gröbel und D. Seebach, Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds through Sulfur-Containing Reagents, *Synthesis* 1977, 357.
- D. Seebach, Methoden der Reaktivitätsumpolung, *Angew. Chem.* 91, 259 (1979).
- H. Reiff, Die gezielte Aldolkondensation, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 6, S. 42, Verlag Chemie, Weinheim 1970.
- G. Wittig und H. Reiff, Über gezielte Aldolkondensationen, *Angew. Chem.* 80, 8 (1968).
- G. Wittig, Old and New in the Field of Directed Aldol Condensations, *Fortschr. Chem. Forsch.* 67, 1 (1976).
- T. M. Harris und C. M. Harris, The γ -Alkylation and γ -Arylation of Dianions of β -Dicarbonyl Compounds, *Org. React.* 17, 155 (1969).
- M. J. Jorgenson, Preparation of Ketones from the Reaction of Organolithium Reagents with Carboxylic Acids, *Org. React.* 18, 1 (1970).
- H. Stetter und F. Winkler, Ketone aus metallorganischen Verbindungen und Carbonsäuren und ihren Salzen, Carbonsäureanhydriden, -estern, Lactonen und Ketenen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/2a, S. 586, Thieme, Stuttgart 1973.
- G. H. Posner, Conjugate Addition Reactions of Organocopper Reagents, *Org. React.* 19, 1 (1972).
- G. H. Posner, Substitution Reactions Using Organocopper Reagents, *Org. React.* 22, 253 (1975).
- G. Bähr und P. Burba, Organo-Kupfer-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/1, S. 735, Thieme, Stuttgart 1970.
- J. F. Normant, Organocopper(I) Compounds and Organocuprates in Synthesis, *Synthesis* 1972, 63.

- H. Lehmkuhl und K. Ziegler, Organische Aluminium-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/4, S. 9, Thieme, Stuttgart 1970.
- H. Reinheckel, K. Haage und D. Jahnke, Organoaluminium-Verbindungen in organisch-chemischen Reaktionen, Organomet. Chem. Rev. A 4, 47 (1969).
- K. Ziegler, E. Holzkamp, H. Breil und H. Martin, Das Mülheimer Normaldruck-Polyäthylen-Verfahren, Angew. Chem. 67, 541 (1955).
- K. Ziegler, Neue Entwicklungen der metallorganischen Synthese, Angew. Chem. 68, 721 (1956).
- K. Ziegler, Folgen und Werdegang einer Erfindung, Angew. Chem. 76, 545 (1964).
- H. Straub, K. P. Zeller und H. Leditschke, Organo-quecksilber-Verbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/2b, S. 1, Thieme, Stuttgart 1974.
- R. C. Larock, Organo-quecksilber-Verbindungen in der organischen Synthese, Angew. Chem. 90, 28 (1978).
- L. Horner, Präparative Phosphorchemie, Fortschr. Chem. Forsch. 7, 1 (1966/67).
- A. Maercker, The Wittig Reaction, Org. React. 14, 270 (1965).
- U. Schöllkopf, Carbonyl-Olefinierung mit Triphenyl-phosphin-methylen, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 72, Verlag Chemie, Weinheim 1961; Angew. Chem. 71, 260 (1959).
- G. Wittig, Ursprung und Entwicklung in der Chemie der Phosphinalkylene, Angew. Chem. 68, 505 (1956).
- S. Trippett, The Wittig Reaction, Adv. Org. Chem. 1, 83 (1960).
- H. J. Bestmann, Neue Reaktionen von Phosphinalkylenen und ihre präparativen Möglichkeiten, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 5, S. 1, Verlag Chemie, Weinheim 1967; Angew. Chem. 77, 609, 651, 850 (1965).
- H. J. Bestmann und R. Zimmermann, Phosphinalkylene und ihre präparativen Aspekte, Fortschr. Chem. Forsch. 20, 1 (1971).
- L. D. Bergelson und M. M. Schemjakin, Synthese natürlich vorkommender Fettsäuren durch sterisch kontrollierte Carbonyl-Olefinierung, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 5, S. 135, Verlag Chemie, Weinheim 1967; Angew. Chem. 76, 113 (1964).
- H. Pommer, Die Wittig-Reaktion in der industriellen Praxis, Angew. Chem. 89, 437 (1977).
- K. Sasse, Phosphonsäure-diester aus Phosphorigsäure-triestern durch Michaelis-Arbusovsche und verwandte Reaktionen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 12/1, S. 433, Thieme, Stuttgart 1963.
- W. S. Wadsworth jr., Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions, Org. React. 25, 73 (1977).
- J. Boutagy und R. Thomas, Olefin Synthesis with Organic Phosphonate Carbanions, Chem. Rev. 74, 87 (1974).
- H. König, Zur Chemie der Schwefelylide, Fortschr. Chem. Forsch. 9, 487 (1967/68).

X. Oxidation und Dehydrierung

Formaldehyd aus Methanol

Versuch: Gehaltsbestimmung einer Formaldehydlösung

Versuch: Autoxidation des Acetaldehyds

Versuch: Autoxidation des Benzaldehyds

Versuch: Autoxidation des Cysteins

Versuch: Hemmung der Autoxidation durch ein Komplexon

Acetaldehyd aus Ethanol mit Dichromat-Schwefelsäure

Octanal aus Octanol mit Pyridiniumchlorochromat

Jones-Oxidation

1. (-)-Menthon

2. 4-Phenyl-3-butin-2-on

Braunsteinoxidation von Zimtalkohol

p-Nitrobenzoesäure aus *p*-Nitrotoluol

Benzoldicarbonsäuren aus Xylole, Terephthalsäure aus *p*-Xylol, Isophthalsäure aus *m*-Xylol

Chinolinsäure aus 8-Hydroxychinolin, Nicotinsäure

Versuch: Glykolspaltung mit Periodat

Nitrosobenzol aus Phenylhydroxylamin

Azobenzol-4-carbonsäure

Versuch: Azobenzol aus Nitrosobenzol und Anilin

Versuch: Azoxybenzol aus Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin

Trimethylaminoxid aus Trimethylamin

trans-Cyclohexan-1,2-diol aus Cyclohexen mit Hydrogenperoxid

2,4,6-Tribromnitrosobenzol aus 2,4,6-Tribromanilin mit Peroxyessigsäure

Stilbenoxid

Cyclohexanonoxim aus Cyclohexylamin

Mesoxalsäure-diethylester-hydrat aus Malonsäure-diethylester

Ninhydrin aus Diketohydrinden

Versuch: Ninhydrinreaktion

Adipindialdehyd aus Cyclohexen

Biphenyl-2,2-dialdehyd aus Phenanthren

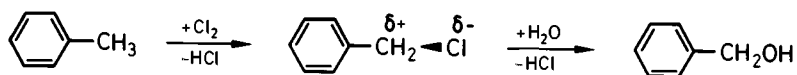
a) in Chloroform

b) in Methanol

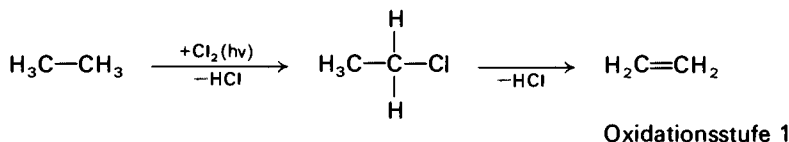
X. Oxidation und Dehydrierung

Von Oxidation spricht man, wenn einem Atom, Ion oder Molekül ein bzw. mehrere Außenelektronen entzogen werden. Oxidationsmittel sind also stets elektrophile Reagenzien. Durch die Elektronenaufnahme werden sie reduziert. Jede Oxidation ist mit einer Reduktion gekoppelt. Die Elektronenübertragung muß nicht notwendigerweise in einem Schritt bestehen, die Elektronen können mit dem Substrat und dem Oxidans verbunden bleiben, indem sie eine polarisierte kovalente Bindung bilden.

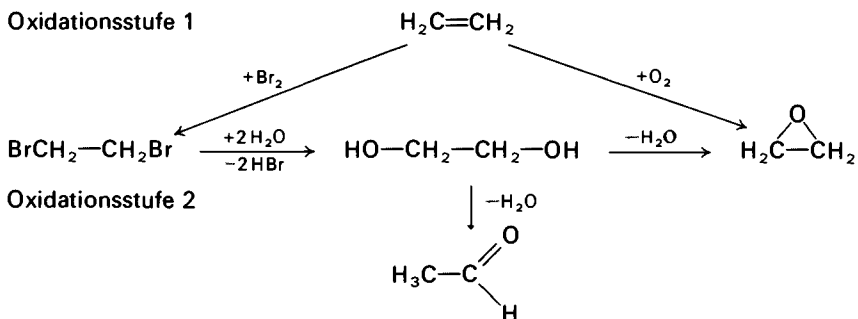
Zum Beispiel entsteht beim ersten Schritt der Oxidation des Toluols mit Chlor Benzylchlorid. Dieses steht mit dem Benzylalkohol auf gleicher Oxidationsstufe:



Ethan läßt sich mit Chlor im Licht u. a. zu Ethylchlorid oxidieren; Abspaltung von H^+ und Cl^- führt zu Ethylen, das somit – auch die gegenüber Ethan um 2 verminderte Zahl der Elektronen zeigt es – ebenfalls ein erstes Oxidationsprodukt des Paraffins ist:



Ethylen, das auf der Oxidationsstufe des Ethylalkohols steht (reversible Wasserabspaltung), läßt sich mit Brom zu Dibromethan oxidieren, welches bei der Hydrolyse Ethylenglykol liefert. Das Glykol ist andererseits auch aus dem Oxidationsprodukt des Ethylens, dem Ethylenoxid, durch Hydrolyse zugänglich. Dibromethan, Ethylenoxid und Ethylenglykol stehen also auf der gleichen Oxidationsstufe, nämlich der des Acetaldehyds, welcher durch Wasserabspaltung aus dem Glykol erhalten werden kann:



Die Oxidation läßt sich auch durch direkte Wegnahme zweier H-Atome bewerkstelligen. Man bezeichnet eine solche Wasserstoffabspaltung auch als Dehydrierung¹. Als billigster Wasserstoffakzeptor kann dabei der Sauerstoff dienen, z. B. bei der technischen Synthese des Styrols aus Ethylbenzol oder der des Formaldehyds aus Methanol (unten). Wie bei der katalytischen Hydrierung, um deren Umkehrung es sich hier handelt, wird dieser Prozeß durch feinverteilte Metalle der achten Nebengruppe sehr stark beschleunigt. Im Laboratorium wird auch Schwefel oder Selen als Dehydrierungsmittel angewendet. Durch Wegnahme von Elektronen durch die positive Elektrode (Platin-, Kohle-Anode) lassen sich auch organische Verbindungen elektrochemisch oxidieren. Hierbei kann sowohl der in Gegenwart von Wasser anodisch erzeugte Sauerstoff oder dort gebildetes Oxid die Oxidation bewirken, viele Vorgänge werden aber durch Elektronenentzug eingeleitet, wonach das positive Ion mit nucleophilen Komponenten des Ansatzes abreagiert. Die Reaktion kann auch zur Bildung von Radikalen führen (Kolbesche Alkansynthese).

Oxidation mit Luftsauerstoff

Formaldehyd aus Methanol



Die Apparatur ist exakt nach den folgenden Angaben und nach Abbildung 75 unter einem Abzug aufzubauen.

In einem geräumigen Wasserbad (Kochtopf) mit Thermometer steht ein 250-ml-Rundkolben. Er ist gemäß Abb. 75 oder mit einem Gummistopfen verschlossen, durch

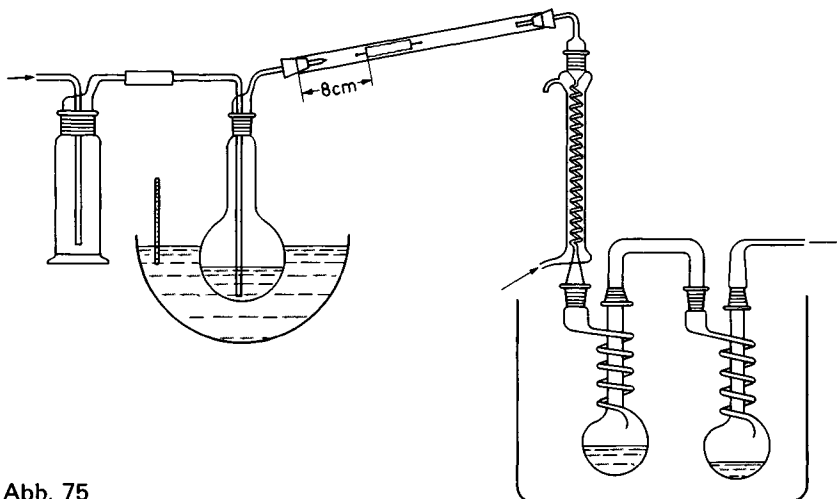


Abb. 75

¹ Man unterscheide: Dehydrierung im Angelsächsischen = dehydrogenation: dehydration dagegen = Wasserabspaltung.

den zwei dünne Glasrohre führen. Das eine reicht bis zum Boden des Kolbens; das zweite ist an seinem oberen Ende in einem Winkel von 95–100° abgelenkt und zu einer Kapillare von 1,3 mm innerem Durchmesser ausgezogen. Die Kapillare steckt, durch einen Gummistopfen verbunden, in einem 40 cm langen, 2,5 cm weiten Rohr aus temperaturunempfindlichem („Supremax“[®]) Glas, dem Kernstück der Apparatur; in ihm findet an einem Kupferdrahtnetz die Reaktion statt.

Dieser Kontakt ist besonders sorgfältig folgendermaßen herzustellen: Ein etwa 80 × 6 cm großes Stück Kupfergaze (Maschenweite: ca. 2–2,5 mm; Drahtstärke: ca. 0,1–0,2 mm), das man, um es geschmeidiger zu machen, langsam durch die Bunsenbrennerflamme gezogen hat, wird über die lange Kante eng zusammengefaltet, so daß eine flachgedrückte Rolle von etwa einem cm Breite entsteht. Aus mehrfach zusammenge-drilltem 1–2 mm starkem Kupferdraht biegt man einen etwa 6 cm langen Stab mit einer Öse an jedem Ende. Auf diesen wickelt man nun das Gazeband möglichst eng wie auf eine Garnspule in mehreren Lagen zu einer etwa 6 cm breiten Rolle, die eben in das Glasrohr paßt. Sie wird in das Rohr eingeschoben, bis sie von dessen unterem Ende etwa 8 cm entfernt ist und dann noch von beiden Seiten mit zwei Stäben so zusammengestaucht, daß sie an der Glaswand möglichst anliegt (siehe Abb. 75).

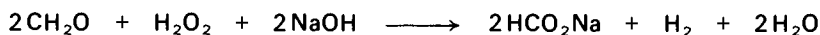
Von der oberen Rohrmündung führt eine Gummistopfen-Glasrohr-Gummistopfen-Verbindung in einen senkrecht absteigenden Schlangenkühler, an dessen unteres Ende zwei hintereinander geschaltete Gaswaschflaschen angeschlossen sind, die bis zum Hals in einer Eis-Kochsalz-Mischung stehen. Die letzte Waschflasche ist mit einer Wasserstrahlpumpe verbunden. Außerdem steht eine Stickstoff-Stahlflasche bereit. Ist die Apparatur in dieser Weise vorbereitet, heizt man das Wasserbad auf 46–47 °C; diese Temperatur ist während des ganzen Versuchs genau einzuhalten! Nun füllt man 70,0 ml Methylalkohol in den Rundkolben, wartet einige Minuten, in denen sich das Methanol erwärmt, dreht den Hahn zur laufenden Pumpe ganz auf und erhitzt dann, anfangs vorsichtig, die Kupferspirale mit einem starken Brenner, bis bei Rotglut die Reaktion beginnt. Sie liefert genug Wärme (Knallgasreaktion), um den Kontakt schwach weiterglühen zu lassen, ohne daß man von außen weiter heizt. Beachtet man diese Arbeitsvorschrift genau, werden Explosionen völlig ausgeschlossen. Bei zu niedriger Temperatur des Wasserbades (42–44 °C) würde zwar die Explosionsgrenze des Methanol-Luft-Gemischs erreicht, aber die Flamme gelangte nur bis zur Kapillare, durch die sie wegen der großen Strömungsgeschwindigkeit der Gase nicht weiter zurückschlagen könnte. (Vergleich mit dem Bunsenbrenner, der auch nur bei zu langsamer Strömung zurückschlägt.)

Wenn sich in dem Kolben nur noch ein Rest von etwa 20 ml Methanol befindet, bricht man den Versuch ab, indem man – zur Vermeidung von Explosionen – die etwas geöffnete Stickstoff-Stahlflasche an das lange, in das Methanol ragende Rohr anschließt, und so die Luft durch das Schutzgas verdrängt. Dann erst stellt man die Wasserstrahlpumpe ab. Die Menge des nicht übergeblasenen Methylalkohols wird gemessen. Hat man 50,0 ml Methanol (ca. 40 g; 1,24 mol) verbraucht, enthalten die beiden Vorlagen 55–60 ml 30–40proz. (siehe anschließenden Versuch) Formaldehydlösung (44–51 %). Die Ausbeuten können ziemlich stark schwanken, da bei diesem einfachen Modell einer technischen Anlage die Reaktionsbedingungen schwer zu normieren sind.

Zur Dehydrierung von einem Mol Methylalkohol braucht man 0,5 mol Sauerstoff, also pro Volumeneinheit Methanoldampf etwa 0,5 Volumen Sauerstoff oder 2,5 Volumen Luft. Das stöchiometrische Gasgemisch muß also ca. 28% Methylalkohol enthalten. Da sich die Volumina wie die Partialdrucke verhalten, muß die Verdampfungstemperatur so ein-

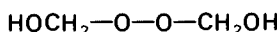
gestellt werden, daß der Dampfdruck des Methanols 28% des Atmosphärendrucks, also ungefähr 210 Torr ausmacht¹. Mit der hier gewählten einfachen Vorrichtung wird volle Sättigung mit CH₃OH-Dampf nicht erreicht, daher die etwas höhere Temperatur.

Versuch: Gehaltsbestimmung einer Formaldehydlösung – 5,00 ml einer Formaldehydlösung werden in einem Meßkolben mit Wasser auf 50,0 ml aufgefüllt. Davon bringt man 20,0 ml in einen Erlenmeyerkolben von 250 ml, setzt erst 30 ml etwa 3proz. Hydrogenperoxid, das vorher gegen Phenolphthalein genau neutralisiert wurde, dann 30,0 ml eingestellter Natronlauge zu und schüttelt um. Nach kurzer Zeit beginnt unter Selbsterwärmung Wasserstoffentwicklung, die sehr heftig wird und die man schließlich durch kurzes Erwärmen zu Ende führt. Die erkaltete Lösung wird dann nach erneuter Zugabe von Phenolphthalein gegen 1N Salzsäure titriert. Die verbrauchte Natronlauge gibt gemäß der Gleichung:

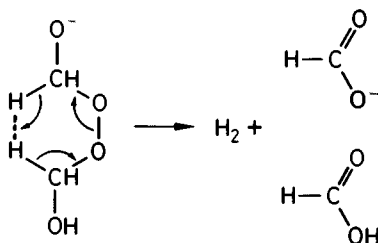


den Formaldehydgehalt an. Wenn also z. B. 22,5 ml 1N Natronlauge bei der Reaktion verbraucht wurden, enthielten die 20,0 ml (= 2,00 ml der ursprünglichen Lösung) $22,5 \cdot 30 \text{ mg} = 0,675 \text{ g}$ Formaldehyd, d. h. die Lösung war 33,8prozentig.

Bei dieser Umsetzung wird durch Addition von Hydrogenperoxid an zwei mol H₂CO ein Zwischenprodukt der Konstitution,



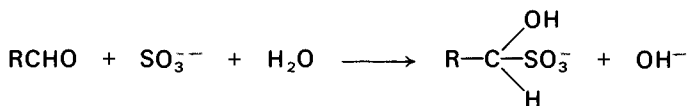
das Dihydroxymethyl-peroxid, gebildet, das man auch in kristallisierter Form isolieren kann, das aber unter Basenkatalyse außerordentlich leicht in Formiat und Wasserstoff zerfällt. Für diese Reaktion, die keinen reduzierend wirkenden atomaren Wasserstoff liefert, gibt vielleicht der Abrollmechanismus am Anion des Peroxids ein richtiges Bild:



Die einfachen Aldehyde setzen sich mit neutralem Sulfit zu den Hydrogensulfit-

¹ Umfassende Tabellen der Dampfdrucke organischer Verbindungen bei verschiedenen Temperaturen findet man im Bd. II, 2a (1960) des mehrbändigen Nachschlagwerks „Landolt-Börnstein“ (Zahlenwerte und Funktionen aus Physik, Chemie, Astronomie, Geophysik und Technik), Springer Verlag, Berlin.

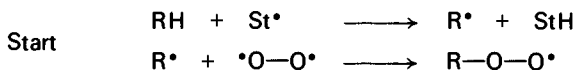
Additionsverbindungen um (siehe S. 338). Hierbei entstehen Hydroxylionen, deren Titration ebenfalls eine Gehaltsbestimmung ermöglicht:



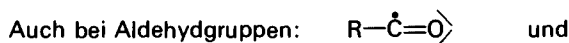
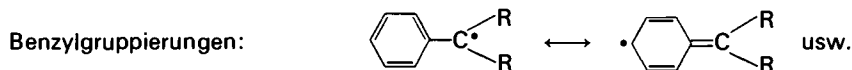
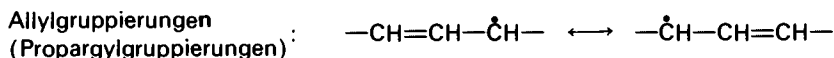
Die auch technisch in größtem Maßstab, wenn auch mit anderen Kontakten (Silber oder Eisenoxid-Molybdänoxid) ausgeführte Oxidation des Methanols ist eine echte Dehydrierung. An der heißen Oberfläche des Katalysators wird der Alkohol homolytisch zu Aldehyd und Wasserstoff gespalten und dieser mit dem Luftsauerstoff zu Wasser verbrannt, also aus dem Gleichgewicht entfernt:



Viele organische Verbindungen reagieren schon bei normalen Temperaturen, meist sehr langsam, mit Sauerstoff. Man bezeichnet diesen Prozeß als Autoxidation. Er verläuft – soweit er im Dunkeln vor sich geht – nach einem Radikalmechanismus und wird durch radikal-liefernde Reaktionen oder monovalent wechselnde Metallionen (Fe, Co, Cu) in Gang gesetzt. An der Radikalbildung kann auch Licht beteiligt sein, doch ist dessen Wirkung bei der Photooxidation (S. 476) eine andere. Beim Start der Reaktionskette entzieht im ersten Schritt ein Startradikal (St^*) der autoxidablen Substanz (RH) ein H-Atom und erzeugt so ein Primärradikal (R^*), das sich mit dem biradikalischen Sauerstoffmolekül zu einem Peroxyradikal zusammensetzt:

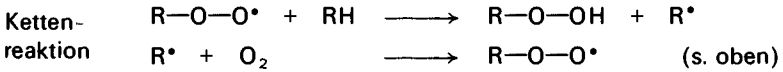


Die Bildungstendenz des Primärradikals bestimmt maßgeblich die Autoxidierbarkeit einer Verbindung. Ist R^* durch Resonanz stabilisiert, erfolgt die Oxidation leicht, z. B. bei

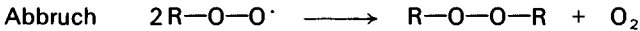


trägt die Wechselwirkung des einsamen Elektrons mit den n - bzw. π -Elektronen aus der Umgebung zu leichter Autoxidierbarkeit bei.

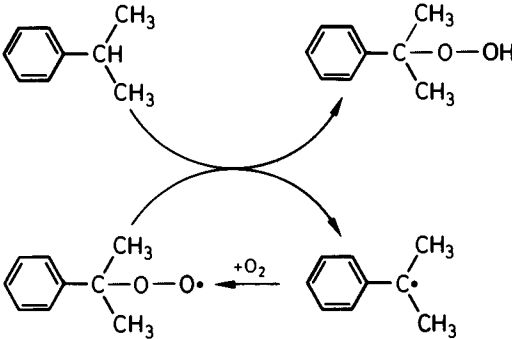
Die Peroxyradikale setzen sich in einer Kettenreaktion weiter um. Einen besonders übersichtlichen Verlauf nimmt die Autoxidation, wenn das Peroxyradikal mit einem Wasserstoffatom der Ausgangssubstanz ein stabiles Hydroperoxid bildet und so ein neues Radikal erzeugt, das die Reaktionsfolge fortsetzt:



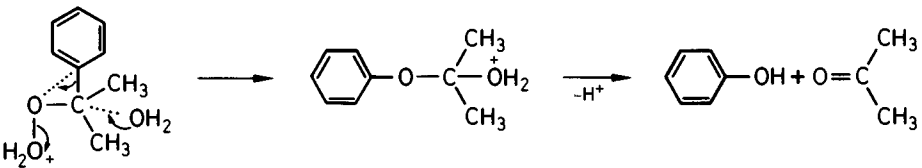
Die Reaktion kommt zum Ende durch Ausscheiden der Peroxyradikale, die sich in verschiedener Weise zu stabilen Produkten umsetzen, z. B.



Für die Autoxidation des Cumols gilt das Schema:

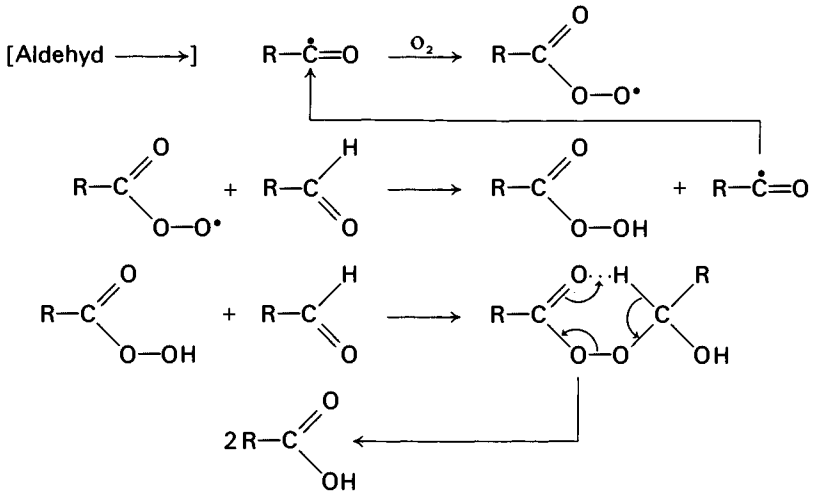


Bei Zusatz von Schwefelsäure erhält man aus dem Cumolhydroperoxid Phenol und Aceton. Die starke, katalytisch wirkende Säure spaltet ein Hydroxyl ab, gleichzeitig wandert der Phenylrest nach Art einer Pinakol-Umlagerung an den Sauerstoff; dann kommt es zu einer Anlagerung von Wasser und schließlich zur Spaltung:



Da Cumol aus Benzol und dem in hoher Konzentration in den Crackgasen vorliegenden Propen leicht zugänglich ist (S. 265), wird diese *Hock*'sche Synthese zweier wichtiger Grundstoffe großtechnisch ausgenutzt.

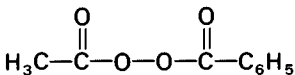
Bei der Autoxidation der Aldehyde entstehen in einer Kettenreaktion Peroxy-säuren. Diese reagieren rasch mit einem weiteren Molekül Aldehyd über den Halb-acetalester einer Peroxysäure zu zwei Carbonsäuren:



Versuch: Autoxidation des Acetaldehyds – Zwei ml frisch dargestellten Acetaldehyd (Präparat S. 478) schüttelt man einige Minuten mit Luft in einem gut verschlossenen 100-ml-Kolben, den man wegen des niedrigen Siedepunktes des Acetaldehyds ab und zu in Eiswasser kühlt. Das Reaktionsgemisch wird zu gleichen Teilen in zwei Reagenzgläser pipettiert. Zur ersten Hälfte fügt man 2 ml verdünnte Kaliumiodid-Lösung sowie einige Tropfen Stärkelösung; zur zweiten etwa 5 ml Wasser und prüft diese mit Indikatorpapier (Essigsäure). Nach 20 min versetzt man die wässrige Lösung ebenfalls mit 3 ml der Kaliumiodidlösung und Stärke. Man wird finden, daß die oxidierende Lösung (Peroxy-säure) anfangs viel, nach dem Stehen in Wasser nur noch wenig Iod freisetzt. Für einen korrekten Vergleich der Farbintensitäten muß man natürlich auch die erste Probe mit 5 ml Wasser verdünnen.

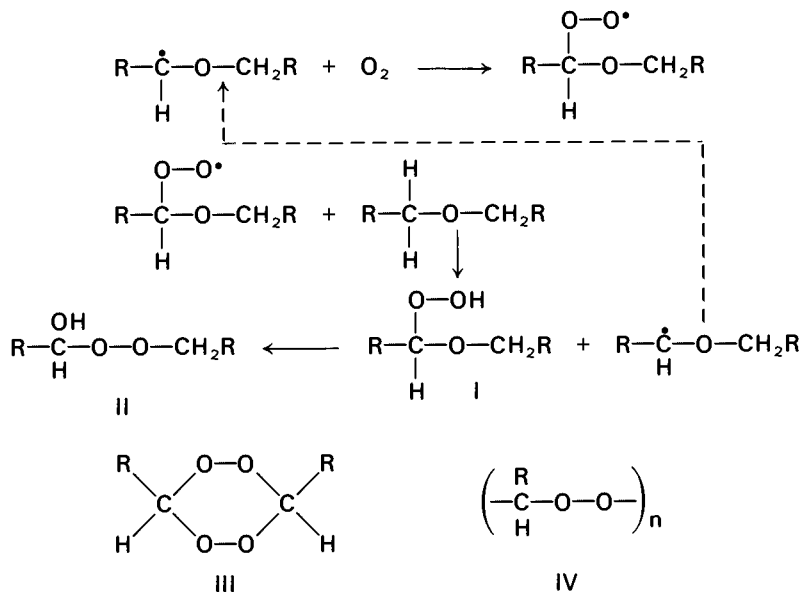
Versuch: Autoxidation des Benzaldehyds – Einige Tropfen Benzaldehyd läßt man eine Stunde lang auf einem Uhrglas an der Luft stehen. Es bilden sich Kristalle von Benzoesäure.

Das erste Autoxidationsprodukt des Benzaldehyds, die Peroxysäure, kann mit Acetanhydrid als Acetylbenzoylperoxid



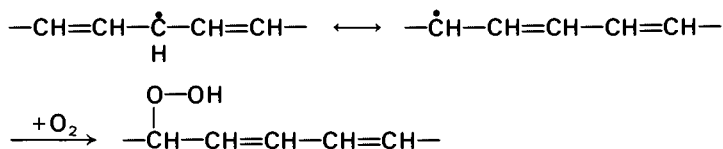
abgefangen werden.

Auch bei der Autoxidation der aliphatischen Ether reagiert das Primärradikal zu einer α -Hydroperoxyverbindung (I), die sich in verschiedener Weise weiter umsetzen kann.



Die relativ stabilen Verbindungen vom Typ I, die auch aus Aldehyd, Alkohol und Hydrogenperoxid zugänglich sind, können für die gefährlichen Detonationen, die man von Etherperoxiden kennt, nicht verantwortlich sein. Man muß vielmehr eine Umwandlung des Hydroperoxids I annehmen, die vielleicht unter Umlagerung zum α -Hydroxyalkylhydroperoxid II und dessen weiterer Autoxidation zum dimeren explosiven Ethylidenperoxid III oder zu oligomeren, labilen Ethylidenperoxiden IV führt (A. Rieche).

Bei der Autoxidation der natürlich vorkommenden mehrfach ungesättigten trocknenden Öle begünstigt die zweifache Allylstellung der zwischen den homokonjugierten Doppelbindungen stehenden Methylengruppen (Linolsäure, Linolensäure) den Angriff des Startradikals. Infolge der Konjugationstendenz reagiert das primäre Radikal am äußeren C-Atom, es bilden sich Hydroperoxidderivate konjugiert ungesättigter Glycerinester. Als Katalysatoren sind hier besonders Mn^{++} -Ionen wirksam (Leinölfirnis):



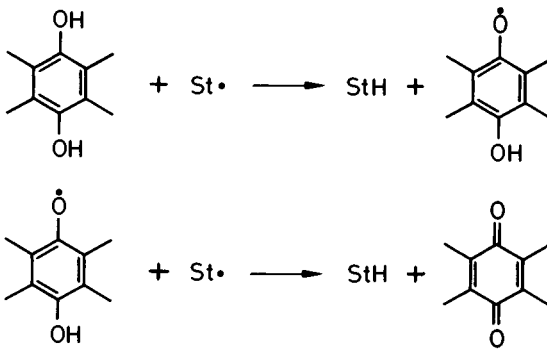
Die Parallelreaktionen der intermediären Peroxyradikale, bei denen es schließlich zur Bildung stabiler, vernetzter hochpolymerer Peroxide kommt, nehmen wegen der Beteiligung der Doppelbindungen einen komplizierteren Verlauf. Mehr oder weniger neigen fast alle organischen Stoffe besonders im Licht zur Autoxidation, auf

der z. B. auch das Ranzigwerden der Fette, das Brüchigwerden des Gummis und vieler anderer Materialien beruht.

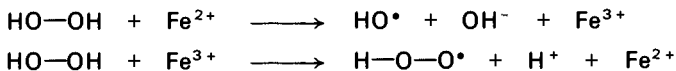
Als Schutz gegen unerwünschte Autoxidationen kann man empfindlichen Stoffen „Antioxidantien“ („Inhibitoren“) wie Sulfit, Hydrochinon, Diphenylamin u. a., bei Lebensmitteln Tocopherole („Vitamin E“, S. 678) zusetzen. Diese machen die Start-radikale unschädlich, indem sie bereitwillig ihre Elektronen übertragen und dabei selbst in stabile nicht autoxidable Verbindungen übergehen:



oder



Stark beschleunigt, wenn nicht überhaupt erst eingeleitet werden Autoxidationen durch Spuren von Metallionen, die leicht univalent ihre Wertigkeit wechseln können, wie Fe-, Co- oder Cu-Ionen. Ein klassisches Beispiel für ein solches System ist das Reagens von Fenton, eine stark oxidierende Mischung aus H_2O_2 und Eisensalz



Versuch: Autoxidation des Cysteins in Gegenwart von Eisenionen – In einem 750-ml-Kolben löst man eine Spatelspitze freies Cystein in etwa 400 ml Wasser, gibt dazu einen Tropfen verdünnte Eisen(III)-chlorid-Lösung und schüttelt um. Die Lösung färbt sich violett. Läßt man sie einige Zeit ruhig stehen, verschwindet die Farbe, um beim kräftigen Schütteln an der Luft wieder zu erscheinen. Diesen Wechsel kann man so lange wiederholen, bis alles Cystein zu fast unlöslichem Cystin oxidiert worden ist.

Versuch: Hemmung der Autoxidation durch ein Komplexon – 0,5 g Cystein werden in 10 ml kaltem Wasser klar gelöst (eventuell abfiltrieren). Diese Lösung gießt man zu gleichen Teilen in zwei große Reagenzgläser. Zu einer Probe gibt man eine Spur Dinatrium-ethylendiamin-tetraacetat (Titriplex III der Firma Merck, Darmstadt, auch EDTA)

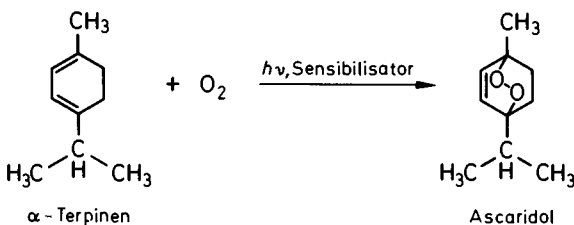
und läßt die Gläser offen stehen. Nach einigen Stunden ist die Lösung, welcher der Komplexbildner zugesetzt wurde, noch klar, während aus der anderen viel unlösliches Cystin ausgefallen ist.

Im vorausgehenden Versuch verbindet sich zuerst das Cystein mit den Eisen(III)-Ionen zu einem violetten Komplex. In diesem Zustand überträgt der Schwefel ein Elektron auf das Eisen; die Farbe verschwindet, es bildet sich Cystin aus 2 Molekülen Cystein und Eisen(II)-Ionen, die beim Schütteln an der Luft wieder zu (Komplexbildenden) Eisen(III)-Ionen oxidiert werden. Im letzten Versuch wird die Autoxidation dadurch unterdrückt, daß die – stets vorhandenen – Schwermetallspuren als Chelate gebunden werden.

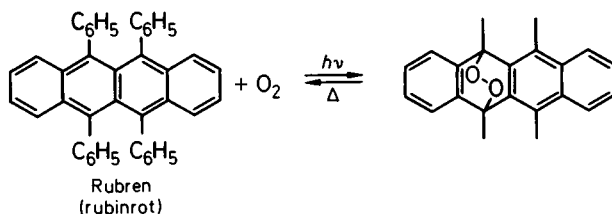
Bei den durch Farbstoffe (Chlorophyll, Bengal Rosa, Eosin u. a.) sensibilisierten licht-induzierten Autoxidationen reagiert das Sauerstoffmolekül in der spinisomeren Singulettform $^1\text{O}_2$. Dem Singulett-Sauerstoff ist die Verwitterung aller organischen Substanzen in der Luft am Sonnenlicht zuzuschreiben. Während im Grundzustand des O_2 -Moleküls bekanntlich die unteren π^* Orbitale jeweils durch ein π -Elektron gleichen Spins besetzt sind (Triplettzustand, $^3\text{O}_2$) kehrt geeignete Zufuhr von Energie den Spin eines Elektrons um, so daß sich beide Elektronen mit *antiparallelem* Spin auf einem ersten angeregten Niveau ($92 \text{ kJ} = 22 \text{ kcal}$ energiereicher) oder einem zweiten ($155 \text{ kJ} = 37 \text{ kcal}$ energiereicher als der Triplettzustand) befinden. Diese energiereichen Modifikationen sind für die sensibilisierten Photooxidationen verantwortlich. Solche Oxidationen können sich auch in lebenden Organismen abspielen und dabei lebenswichtige Moleküle betreffen, wenn Sensibilisatoren, z. B. Porphyrine oder mit der Nahrung aufgenommene Naturstoffe in die Haut gelangen und dort der Sonne ausgesetzt werden. Hierbei treten schwere, unter Umständen zum Tod führende Irritationen auf.

Singulett-Sauerstoff kann auch auf chemischem Weg erzeugt werden, z. B. durch Zersetzung von H_2O_2 mit NaOCl oder aus Kaliumperchromat, K_2CrO_8 , aus Ozoniden organischer Phosphorverbindungen wie $(\text{CH}_3\text{O})\text{PO}_3 \rightarrow (\text{CH}_3\text{O})_3\text{PO} + ^1\text{O}_2$ oder beim thermischen Zerfall von Endoperoxiden (s. u.). Einige spezifische Reaktionen von $^1\text{O}_2$:

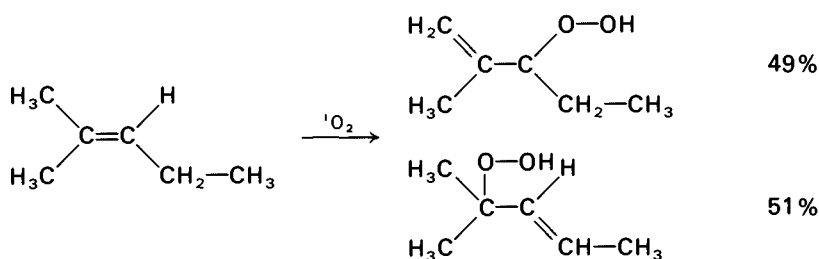
1. Diene, speziell cyclische, addieren den Singulett-Sauerstoff nach Art einer Diensynthese zu Endoperoxiden. Nach G. O. Schenk ist so aus α -Terpinen das im Chenopodiumöl enthaltene wurmtötende Ascaridol zugänglich:



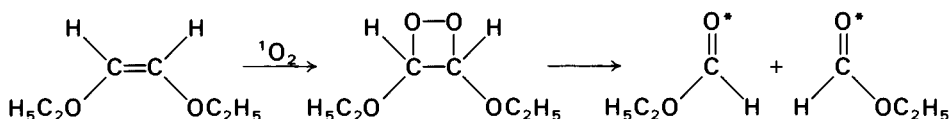
Die aus polycyclischen Aromaten, z. B. aus Anthracen oder Rubren entstehenden, analog gebauten, trans-annularen Peroxide geben ihren Sauerstoff als $^1\text{O}_2$ beim Erwärmen wieder ab – das höher konjugierte System bildet sich dabei zurück.



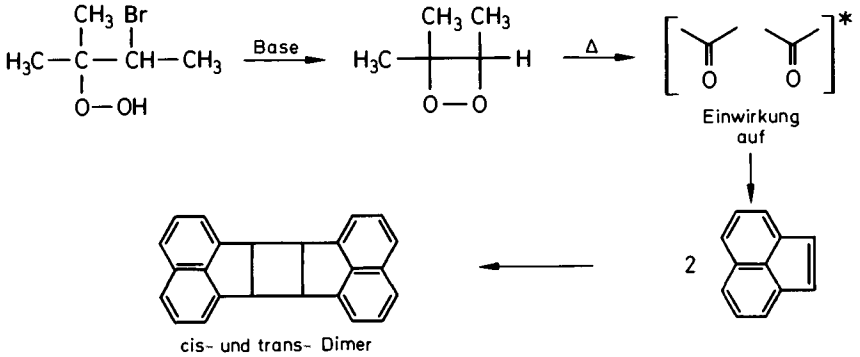
2. Als weitere formale Analogie zum Verhalten eines Dienophils kann die Reaktion von $^1\text{O}_2$ mit der Allylposition von Olefinen betrachtet werden (siehe „En“-Reaktion, S. 204). So entsteht z. B. aus 2-Methyl-2-penten ein Gemisch aus etwa gleichen Teilen der Allylhydroperoxide.



3. Elektronenreiche Olefine wie Dihydropyran, Indan oder Diethoxyethen geben in einer (2 + 2)Cycloaddition die sehr labilen Dioxetane, die schon bei Raumtemperatur in 2 Carbonylgruppen aufgespalten werden, die sich zunächst im angeregten Triplett-Zustand befinden und diese Energie in Form von Licht abgeben (Chemilumineszenz).



Dioxetane können auch aus β -Bromalkyl-hydroperoxiden mit Base synthetisiert werden. Unter anderem kann das aus 3-Brom-2-methyl-2-butylhydroperoxid erhaltene Trimethyl-1,2-dioxetan als Energiequelle benutzt werden, die durch Energieübertragung aus den angeregten Spaltstücken solche Reaktionen im Dunkeln ermöglicht, die sonst im Licht ablaufen („Photochemie ohne Licht“). So erhält man z. B. beim kurzen Erhitzen einer Benzol-Lösung des Dioxetans mit Acenaphthylen das *cis*- und *trans*-Dimere wie bei der Photodimerisierung. Die Energie des angeregten Zustands läßt sich auch mit fluoreszierenden Verbindungen als Licht freisetzen.



Die Aktivierung des molekularen Sauerstoffs durch Eisenporphyrin-Enzyme (und reduziertes NADP), die zur Inkorporierung einer OH-Gruppe führt (Hydroxylierung zahlreicher Substrate, Monooxygenierung) ist im Kapitel IV am Beispiel der biologischen Phenolbildung erwähnt. Sie ähnelt dem chemischen Modell der elektrophilen Reaktion des elektronendefizienten Sauerstoffs, wie man es auch für die Hydroxylierung durch Peroxyverbindungen annehmen muß (siehe S. 275).

Oxidation mit sauerstoffreichen anorganischen Verbindungen

Acetaldehyd aus Ethanol mit Dichromat-Schwefelsäure

Das Gelingen dieses Präparates hängt wesentlich vom sorgfältigen Aufbau der Apparatur ab!

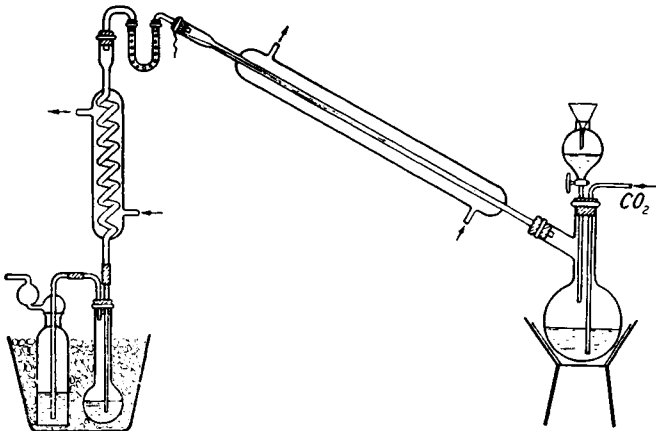


Abb. 76

Wie Abb. 76 zeigt, dient als Reaktionsgefäß ein 1-l-Schliffrundkolben, der in einem Babotrichter steht und einen Claisenaufsatz trägt. Im konzentrischen Tubus dieses Aufsatzes sitzt ein zweifach durchbohrter weicher, gut passender Gummistopfen, durch den ein Gaseinleitungsrohr bis zum Boden des Kolbens führt und ein 500-ml-Tropftrichter so tief eingeschoben ist, daß seine Rohrmündung bis in den Kolbenhals reicht. Der Einfüllstutzen des Tropftrichters ist mit einem zum kurzen Rohr ausgezogenen Schliiffkniestück verschlossen. In dem seitlichen Tubus des Aufsatzes steckt senkrecht ein etwa 40 cm langer Liebigkühler, dessen oberes Ende über eine Destillierbrücke mit einem möglichst wirksamen absteigenden Kühler verbunden ist. An diesen angeschlossen, über ein Reduzierstück und frischen Gummischlauch, sind zwei oder besser drei hintereinander geschaltete Gaswaschflaschen, die in einem größeren Kühlgefäß stehen und mit je 100 ml absolutem Ether beschickt sind. Den Thermometertubus der Destillationsbrücke verschließt ein weicher festsitzender Gummistopfen; er klemmt einen Zwirnfaden mit ein, an dem ein dünnes 50°- oder 100°C-Thermometer im Kondensationsrohr des Liebigkühlers hängt, dessen Quecksilberkugel sich auf halber Höhe des Kühlers befindet. Dem Reaktionskolben ist eine Stickstoff- oder Kohlendioxid-Stahlflasche mit Reduzierventil, Schwefelsäure-Blasenzähler und Bunsenventil (siehe S. 26) so vorzuschalten, daß über ein T-Stück eine Schlauchverbindung zum Gaseinleitungsrohr, eine zweite zum Kniestück führt.

Durch den Kühlmantel des Liebigkühlers läßt man während der Oxidation sehr langsam Wasser von etwa 15–20°C strömen, der absteigende Kühler wird mit auf wenige Grad über Null vorgekühltem Wasser gespeist.

Da der Acetaldehyd schon bei 20°C siedet und im Inertgasstrom übergetrieben wird, ist es ganz besonders wichtig, darauf zu achten, daß die Apparatur auch gegen einen geringen Überdruck gasdicht ist, und die Vorlage sehr gut gekühlt wird (Gaswaschflaschen ganz in die Kältemischung einpacken).

Ist die Apparatur betriebsfertig, gießt man durch den geöffneten Tropftrichter in den Reaktionskolben nacheinander 125 ml 95proz. Ethylalkohol (1,62 mol), 80 ml Wasser und – langsam – 50 ml reine Schwefelsäure. Den Tropftrichter selbst füllt man mit der noch warmen Lösung von 200 g Natriumdichromat (0,68 mol; 25% Überschuß) in 270 ml Wasser und 100 ml Schwefelsäure. Nun stellt man die Anschlüsse zur Stahlflasche her und läßt so langsam N₂ bzw. CO₂ durch die Apparatur strömen, daß die Blasen noch bequem gezählt werden können und heizt unter dem Babotrichter. Wenn der Kolbeninhalt zu kochen beginnt, kann man den Brenner wieder entfernen und die Dichromat-Schwefelsäure aus dem Tropftrichter langsam mit einer solchen Geschwindigkeit zufließen lassen, daß die exotherme Wärmetönung das Reaktionsgemisch ständig weiter am Sieden hält und das Thermometer im Liebigkühler 25–30°C anzeigt. Hat man – nach etwa zwei Stunden – alle Säure zugegeben, läßt man noch 10 min weiter reagieren, löst die Vorlagen, und schließt dann erst das Stahlflaschenventil.

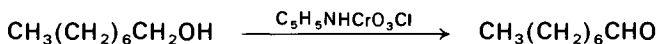
Da sich der im Ether aufgefangene Acetaldehyd nicht durch fraktionierte Destillation vom Lösungsmittel trennen läßt, führt man ihn in den kristallisierten Aldehydammoniak über. Dazu bringt man den Inhalt der beiden Waschflaschen in einen kleinen Stutzen, der durch ein Kältegemisch gut gekühlt wird und leitet aus der Stahlflasche Ammoniakgas ein; als Einleitungsrohr verwendet man dabei, den weiten Rohrteil tief in der Flüssigkeit, ein leeres gerades CaCl₂-Rohr, das man zur Verteilung der sich bildenden Kristalle öfters hin und her bewegt. Wegen des verdampfenden Ethers alle Flammen in der Nähe löschen! Wird kein Ammoniak mehr aufgenommen, läßt man noch eine Stunde zur Vollendung der

Kristallisation stehen, prüft eine abgegossene Probe im Reagenzglas, ob bei weiterem Einleiten von NH_3 noch eine Fällung entsteht, und saugt, wenn dies nicht der Fall ist, den Aldehydammoniak auf der Nutsche ab. Der Niederschlag wird noch einige Male mit absolutem Ether gewaschen und dann zuerst auf Filterpapier, schließlich im nicht-evakuierten Exsikkator über Silikagel getrocknet. Das trockene Präparat ist, gut verschlossen aufbewahrt, längere Zeit haltbar; unreine Präparate zersetzen sich nach wenigen Tagen unter Braunfärbung. Ausbeute 50–60 g (50–60%). Über die Struktur dieser Verbindung siehe auf S. 344.

Zur Gewinnung des reinen Aldehyds baut man auf einem Wasserbad einen 250-ml-Fraktionierkolben auf, dessen kurzes Ansatzrohr mittels Schlauchverbindungen über ein zwischengeschaltetes U-förmiges gefülltes Calciumchloridrohr an einen senkrechten Schlangenkühler mit angesetzter Vorlage angeschlossen ist. Den Tubus verschließt ein zweifach durchbohrter Gummistopfen, in dem ein Destillationsthermometer sowie ein kurzes Glasrohr stecken, welches mit einer Kohlendioxid-Stahlflasche verbunden ist. Das Calciumchloridrohr wird bei tiefer Außentemperatur durch warmes Wasser schwach erwärmt, die Vorlage mit Eis-Kochsalz-Mischung gut gekühlt. In den Kolben gibt man die Lösung von 25 g Aldehydammoniak in 25 ml Wasser, dann die erkaltete Mischung von 30 ml konz. Schwefelsäure mit 40 ml Wasser und füllt – um die Autoxidation des Aldehyds zu vermeiden – die Apparatur mit Kohlendioxid. Nun kann der freiwerdende Acetaldehyd überdestilliert werden (Sdp. 21 °C). Dabei bleibt das Stahlflaschenventil geschlossen.

Die Dehydrierung primärer Alkohole ist das wichtigste Verfahren zur Darstellung der Aldehyde. Hierbei dient in der Technik fast ausschließlich der Luftsauerstoff (siehe Präparat S. 468), im Labor wurde früher oft Dichromat verwendet, es ist jedoch sehr schwierig zu vermeiden, daß der Aldehyd zur Carbonsäure weiteroxidiert wird. Bei der Luftoxidation verhindern die hohen Temperaturen am glühenden Kontakt schon von vornherein die Bildung der dehydrierbaren Aldehydhydrate; beim Arbeiten in wässriger Lösung destilliert man den Aldehyd am besten sofort nach dem Entstehen aus dem Reaktionsgut heraus, dies gelingt freilich nur bei niedrigsiedenden Aldehyden. Bei der vorstehend beschriebenen Darstellungsmethode sorgt der mit warmem Wasser gespeiste Rückflußkühler dafür, daß der Acetaldehyd im Inertgasstrom übergetrieben wird, während der höher siedende Alkohol kondensiert wird und in den Reaktionskolben zurückfließt.

Octanal aus Octanol mit Pyridiniumchlorchromat



Darstellung von Pyridiniumchlorchromat

Zur Lösung von 25 g (0,25 mol) Chromtrioxid in 46 ml 6N Salzsäure (0,28 mol) tropft man bei 5 °C in 10 min vorsichtig 19,6 g (0,25 mol) Pyridin. Man kühlt auf 0 °C ab, saugt

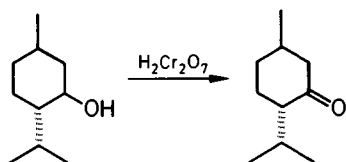
das orangerote Produkt auf einer Glasfilternutsche ab und trocknet es i. Vak., 45 g, Ausbeute 84%. Es ist kaum hygroskopisch und kann im verschlossenen Gefäß, am besten im Kühlschrank, unzersetzt aufbewahrt werden.

Oxidation

Man suspendiert 6,46 g (30 mmol) Pyridiniumchlorchromat in 40 ml Methylenchlorid, tropft sofort anschließend bei Raumtemperatur rasch die Lösung von 2,60 g (20 mmol) 1-Octanol in 4 ml Methylenchlorid zu und rührt 90 min. Dann wird dekantiert, und der Rückstand dreimal mit je 30 ml Methylenchlorid gewaschen. Man filtriert die vereinigten Lösungen über 20 g Kieselgel und wäscht dieses mit 100 ml Methylenchlorid nach. Die vereinigten Lösungen werden zur Entfernung restlichen Pyridins mit 20 ml 5proz. Schwefelsäure und dann noch dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Calciumchlorid, engt im Rotationsverdampfer ein und destilliert den Rückstand bei 72 °C / 20 Torr in einem Kugelrohr: 1,65 g (64%).

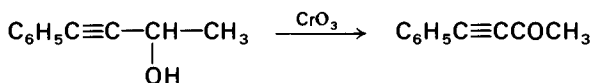
Jones-Oxidation

1. (–)-Menthon



Man stellt zunächst eine eingestellte Chromsäurelösung her, indem man 10,0 g Natriumdichromat-dihydrat in 30 ml Wasser löst, 13,6 g (7,4 ml) konzentrierte Schwefelsäure zusetzt und auf 50 ml mit Wasser auffüllt. Diese Lösung kann 0,1 mol des sekundären Alkohols oxidieren. Hierzu werden 15,6 g (0,1 mol) (–)-Menthol in 40 ml Ether gelöst. Unter Rühren und Kühlung auf 25–30 °C tropft man die Chromsäurelösung aus einem Tropftrichter in 15 min zu. Man rührt noch 2 h bei Raumtemperatur, trennt die Etherphase ab, wäscht die wässrige Phase noch zweimal mit je 20 ml Ether, wäscht die vereinigten Etherphasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, trocknet über Calciumchlorid, dampft i. Vak. ein, destilliert den Rückstand im Wasserstrahlvakuum bei 95–96 °C über eine kurze Kolonne und erhält 12,9 g Menthon, 84% Ausbeute, $[\alpha]_D^{20} = -29,9^\circ$ (unverdünnt, $[\alpha]_D^{20} = -31,1^\circ$, $c = 20$ in Chloroform).

2. 4-Phenyl-3-butin-2-ol



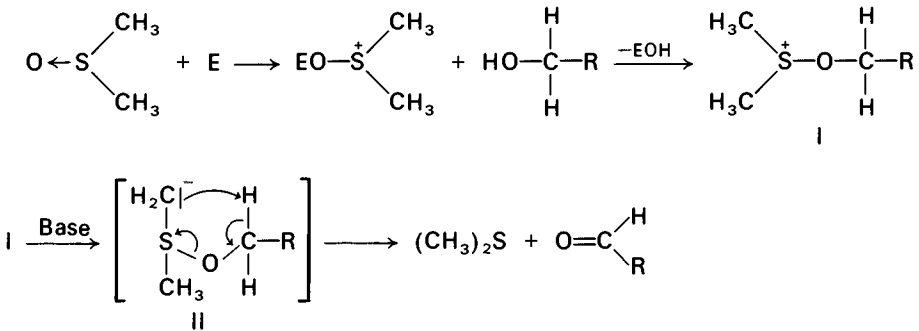
In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer und Tropftrichter löst man 24,0 g (0,165 mol) 4-Phenyl-3-butin-2-ol (S. 436) in 60 ml Aceton, kühlt von außen mit einem Eisbad und tropft unter Rühren die Lösung von 20,0 g Chromtrioxid (Überschuß! Bei Verwendung

geringerer Mengen enthält das Produkt noch unumgesetzten Ausgangsalkohol) und 19 ml konz. Schwefelsäure in 60 ml Wasser in 90 min zu. Anschließend wird das Gemisch noch 30 min bei 0 °C weitergerührt und dann in 500 ml Wasser und 300 ml Ether gegossen. Man trennt die etherische Phase ab, wäscht sie zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert, dampft das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und destilliert den Rückstand bei 12 Torr und 118–121 °C über eine kurze Kolonne, Ausbeute 7,2 g (30%) zimtartig riechendes Öl. Bei der Destillation muß die Temperatur des Heizbades auf bis 170 °C gesteigert werden, zur Sicherheit Schutzbrille und -schild!

In neuerer Zeit sind verschiedene Laborverfahren beschrieben worden, in denen der Chromtrioxid-Pyridin-Komplex $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ die Oxidation primärer Alkohole zuverlässig auf der Stufe des Aldehyds beendet (Collins, Ratcliffe). Ungefährlich in der Herstellung und sehr praktisch in der Durchführung der Oxidation sind die von Corey vorgeschlagenen Komplexe Pyridiniumchlorchromat $\text{C}_5\text{H}_5\text{NHCrO}_3\text{Cl}$, der für die oben beschriebene Oxidation von 1-Octanol zu 1-Octanal dargestellt und verwendet wird, sowie Dipyridiniumdichromat $(\text{C}_5\text{H}_5\text{NH})_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in Methylenechlorid oder (letzterer) in DMF. Mit diesen Reagenzien lassen sich auch beliebig komplizierte primäre Alkohole in guten Ausbeuten zu Aldehyden oxidieren. Pyridiniumchlorchromat in CH_2Cl_2 eignet sich auch hervorragend zur Oxidation sekundärer Alkohole zu Ketonen, aber diese Reaktion läßt sich schon mit den klassischen Chromsäurelösungen im allgemeinen gut durchführen. Empfindliche sekundäre Alkohole wie z. B. Ethinylalkohole können mit der Jones-Oxidation (E. R. H. Jones) ohne Beeinträchtigung der Dreifachbindung zu Ketonen oxidiert werden. Dabei versetzt man den in Aceton oder Ether gelösten sekundären Alkohol mit der berechneten Menge wässriger Chromsäurelösung und erkennt das Ende der Reaktion manchmal am Farbumschlag vom gelben Chromat zum grünen Cr(III)-Ion. Diese Oxidationen verlaufen meist zweiphasig, wobei der sekundäre Alkohol und das gebildete Keton in der Phasen-Grenzfläche mit dem Oxidationsmittel in Berührung kommen. Auf diese Weise lassen sich selbst die besonders empfindlichen Ethinylcarbinole zu den Ketonen oxidieren, wie im Beispiel des 4-Phenyl-3-buten-2-ols gezeigt.

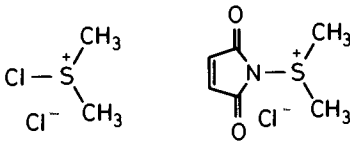
Als besonders milde spezifische Oxidationsmittel für Alkohole können auch organische Schwefelverbindungen der Sulfoniumstufe dienen. Dabei kann die Oxidation primärer Alkohole nicht über die Aldehydstufe hinausgehen, aus sekundären Alkoholen erhält man natürlich die ohnehin meist gegen Oxidation beständigen Ketone. Viel verwendet wird Dimethylsulfoxid, das elektrophile Agenzien (E) an seinem Sauerstoffatom anlagert und dieses dann gegen den Sauerstoff der zu oxidierenden Hydroxylverbindung austauscht. Das als Zwischenprodukt auftretende Dimethylalkoxysulfoniumsalz (I) geht mit Base in ein Ylid (II) über, das in Carbonylverbindung und Dimethylsulfid zerfällt. In der Pfizner-Moffatt-Reaktion wird als aktivierendes Agens Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verwendet, das bei der Reaktion in Diphenylharnstoff übergeht. (Man vergleiche die Acyl-aktivierende Wirkung

des Carbodiimids bei Peptidsynthesen auf S. 319). Anstelle des Diimids kann auch Acetanhydrid oder Diphosphorpentoxid verwendet werden.

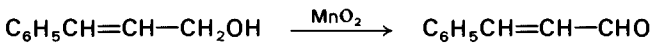


E: Dicyclohexylcarbodiimid, $\text{CH}_3\overset{+}{\text{C}}\text{O}$ aus Acetanhydrid, P_4O_{10} u. a.

Zu den gleichen Oxidationen sind die Sulfoniumaddukte von Cl_2 oder *N*-Chlor-succinimid an Dialkylsulfide fähig, die in analoger Weise, über Zwischenprodukte wie I, reagieren dürften (E. J. Corey).



Braunstein-Oxidation von Zimtalkohol



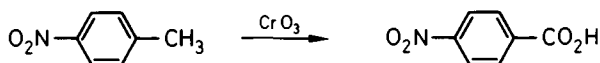
In einem 50-ml-Rundkolben, der mit einem Korkstopfen lose verschlossen ist, rührt man die Lösung von 2,68 g (20 mmol) Zimtalkohol in 20 ml spektroskopisch reinem Ether mit Hilfe eines Magnetrührstabes mit 12 g aktivem Braunstein. Zur Dämpfung der Wärmetönung wird von außen mit Wasser von Raumtemperatur gekühlt. Nach 20 min ist die Reaktion praktisch beendet. Zur Vervollständigung rührt man noch 2 h weiter, filtriert dann über eine mit Ether aufgeschlämmte Säule von 100 ml Kieselgel (Durchmesser ca. 30 mm, zum Füllen der Säule siehe S. 88), wäscht mit reichlich Ether nach, dampft das Filtrat am Rotationsverdampfer ein und destilliert den Rückstand bei 25 Torr und 135–150 °C Badtemperatur in einem Kugelrohr: 2,30 g (87%) Zimtaldehyd.

Der Verlauf der Oxidation läßt sich besonders gut UV-spektroskopisch verfolgen. Dazu pipettiert man vor Zusatz des MnO_2 und danach anfangs im Abstand von je 10 min je 0,2 ml der Lösung ab, verdünnt mit optisch reinem Ether auf 25 ml, nimmt von der verdünnten Lösung mit einer frischen Pipette abermals 0,2 ml ab und verdünnt diese auf 50 ml. Die so erhaltene Lösung kann in die UV-Küvette gefüllt und zwischen 320 und 220 nm vermessen werden. Vor Beginn der Oxidation sieht man die Hauptbande des

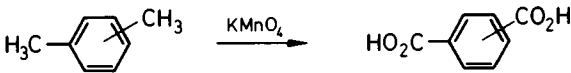
Zimtalkohols bei 252 nm, im Verlauf der Oxidation wird diese durch die Hauptbande des Zimtaldehyds bei 282 nm ersetzt. Die Reaktion ist beendet, wenn diese Bande nicht mehr ansteigt und eine symmetrische, von Schultern freie Gestalt angenommen hat.

Ebenfalls besonders milde und dabei äußerst einfach in der Durchführung ist die selektive Oxidation von Allylalkoholen mit aktivem Braunstein in Methylenechlorid oder Ether zu den α,β -ungesättigten Aldehyden oder Ketonen. Sie wird durch Rühren bei Raumtemperatur erreicht, bleibt aber praktisch auf Allyl- und Benzylalkohole beschränkt. Aktiver Braunstein ist heute kommerziell erhältlich, kann aber auch nach Vorschrift (J. Attenburrow et al. J. Chem. Soc. 1952, 1094, S. 1104ff.) dargestellt werden.

***p*-Nitrobenzoesäure aus *p*-Nitrotoluol mit Dichromat-Schwefelsäure**



In einem Dreihalsschliffkolben von 500 ml Inhalt, der mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter ausgestattet ist, werden 77 g Kaliumdichromat (0,26 mol), 23 g *p*-Nitrotoluol (0,17 mol) und 150 ml Wasser vorgelegt. In die gut gerührte Mischung läßt man von 190 g reiner Schwefelsäure aus dem Tropftrichter etwa die Hälfte so rasch zufließen, daß das Nitrotoluol schmilzt (Schmp. 51 °C) und die Oxidation einsetzt. Die zweite Hälfte der Schwefelsäure wird in dem Tempo zugetropft, daß die Reaktion unter Selbsterwärmung weitergeht, aber nicht zu heftig wird. Ist alles zugegeben und die Reaktion abgeklungen, wird die Mischung noch 30 min zum gelinden Sieden erhitzt, dann abgekühlt und mit 200 ml Wasser verdünnt. Die ausgeschiedene rohe *p*-Nitrobenzoesäure wird abgesaugt, in einem Literkolben mit 200 ml 1N Natronlauge übergossen und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Geht kein unverändertes Ausgangsmaterial mehr über, filtriert man von der alkalischen Lösung das restliche Chromhydroxid ab und rührt das Filtrat in 120 ml 2 N Salzsäure ein. Die bei dieser Arbeitsweise zunächst sehr fein kristallin anfallende *p*-Nitrobenzoesäure wird noch eine Stunde nachgerührt, wobei die Kristalle erheblich größer werden, sodaß sie abgesaugt und mit Wasser gut ausgewaschen werden können. Die Trocknung kann im Heizschrank bei 120 °C erfolgen. Man erhält 21 g (71 %) vom Schmp. 236 °C. Ein besonders reines Produkt vom Schmp. 238 °C kann man entweder durch Umkristallisieren aus viel Benzol erhalten oder durch Lösen in verdünnter Natronlauge und fraktioniertes Wiederausfällen mit verdünnter Salzsäure. Die beim schwachen Ansäuern ausfallende erste Fraktion nimmt praktisch alle Verunreinigungen auf und wird abgetrennt. Bei stärkerem Ansäuern erhält man dann ein sehr reines Produkt.

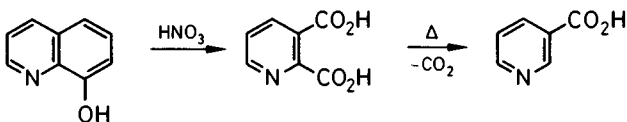
Benzoldicarbonsäuren aus Xylole mit Kaliumpermanganat**Terephthalsäure aus *p*-Xylol**

In einem dreifach tubulierten 1-l-Rundkolben mit KPG-Rührer und Rückflußkühler löst man 4,0 g Kaliumhydroxidplättchen (0,10 mol) in 500 ml destilliertem Wasser, fügt 70 g Kaliumpermanganat (0,44 mol) sowie 10,6 g *p*-Xylol (12,3 ml; 0,10 mol) hinzu und verschließt den dritten Tubus mit einem Schliffstopfen. Unter Rühren erhitzt man im Ölbad innerhalb von 30 min zum Sieden und hält dann 4 h bei einer Badtemperatur von 125 °C. Nach dieser Zeit ist das Permanganat verbraucht; sollte die überstehende Lösung noch rotviolett sein, reduziere man mit einigen Tropfen schwefliger Säure. Noch heiß saugt man vom Braunstein ab (Saugflasche vorwärmen) und wäscht mit 80 ml siedendem Wasser nach. Dann erhitzt man den Braunstein noch einmal mit 100 ml Wasser und 5 ml 2N Natronlauge auf einem siedenden Wasserbad, saugt wieder ab und wäscht zweimal mit 50 ml heißem Wasser. In die vereinigten, noch heißen Filtrate rührt man 60 ml konz. Salzsäure ein, worauf sich die farblose Terephthalsäure ausscheidet. Nach Stehenlassen über Nacht saugt man ab, wäscht fünfmal mit je 30 ml Wasser und trocknet 2 h bei 110 °C. Man erhält so 14–15 g Terephthalsäure (84–91 %).

Terephthalsäure sublimiert unzerstört oberhalb von 300 °C. Zur Charakterisierung ist der mit überschüssigem Diazomethan (S. 632) oder mit Methanol-Schwefelsäure erhältliche Dimethylester geeignet. Nach achtstündigem Kochen des Gemisches von 7,0 g Terephthalsäure, 150 ml Methanol und 6,0 ml reiner Schwefelsäure unter Rückfluß scheidet sich beim Erkalten der kristalline Ester aus. Nun wird mit Eis gekühlt, abgesaugt und aus 150 ml Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 7,0–7,5 g Terephthalsäure-dimethylester (86–92 %) in farblosen Nadeln mit einem Schmp. von 140 °C.

Isophthalsäure aus *m*-Xylol

Man verfähre genau wie für die Oxidation von *p*-Xylol beschrieben. Auch hier beträgt die Ausbeute 14–15 g an der ebenfalls in Wasser schwer löslichen Benzol-1,3-dicarbonsäure. Isophthalsäure sublimiert oberhalb 300 °C und schmilzt im geschlossenen Röhrchen bei 348 °C. Der Dimethylester hat einen Schmp. von 67 °C.

Chinolinsäure aus 8-Hydroxychinolin mit Salpetersäure, Nicotinsäure

In einem Stutzen von 0,5 l, der im Eisbad steht und mit Rührer und Thermometer versehen ist, werden 100 ml 65proz. Salpetersäure (d 1,4; 1,45 mol) gegeben. Unter Rühren trägt man 14,5 g (0,10 mol) 8-Hydroxychinolin (S. 680) portionsweise so langsam ein, daß die Temperatur zwischen 0 und 5 °C bleibt, was etwa 30 min dauert. Dann wird der Reaktionsansatz auf dem Dampfbad zur Trockne gebracht. Der kristallisierte Rückstand,

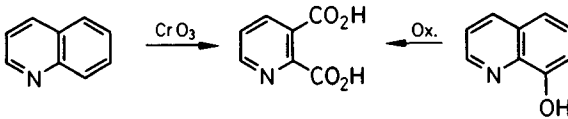
Chinolinsäurenitrat, wird in 100 ml kochendem Wasser gelöst, die Lösung nach Aufkochen mit wenig Aktivkohle filtriert und im Eisschrank abgekühlt. Es scheiden sich 9–10 g (54–60%) Chinolinsäure ab, die sich ab 180 °C unter CO₂-Abspaltung zersetzt und bei 235–237 °C als Nicotinsäure schmilzt.

Zur mikropräparativen Decarboxylierung erhitzt man 1 g Chinolinsäure im Reagenzglas in einem Ölbad von 200 °C eine Stunde lang. Der hellbraune Rückstand wird aus wenig Wasser umkristallisiert und gibt mindestens 0,5 g (70%) weiße Kristalle der Nicotinsäure vom Schmp. 235 °C.

Die starken anorganischen Oxidationsmittel wie Permanganat oder Chromsäure führen, je nach Versuchsbedingungen, zu mehr oder weniger durchgreifendem Abbau, wobei nur besonders resistente Molekülstrukturen, wie aromatische, heterocyclische oder cycloaliphatische Oxidationsprodukte gewonnen werden oder solche, die sich infolge ihrer Flüchtigkeit (Acetaldehyd, S. 478) der weiteren Oxidation entziehen. Da der Gehalt einer Dichromatlösung an Polychromsäuren und Chromtrioxid, damit also die oxidierende Wirkung, von der Säurekonzentration abhängt, kann man die Geschwindigkeit und auch grob das Ausmaß der Oxidation durch die Menge der zugesetzten konzentrierten Schwefelsäure regulieren. CrO₃ wird oft auch in Eisessiglösung oder in Pyridin verwendet; geeignete organisch lösliche Derivate der Chromsäure sind Chromylchlorid (CrO₂Cl₂, Etards Reagenz) und Chromsäure-di-*tert*-butylester (CH₃)₃COCrO₂OC(CH₃)₃.

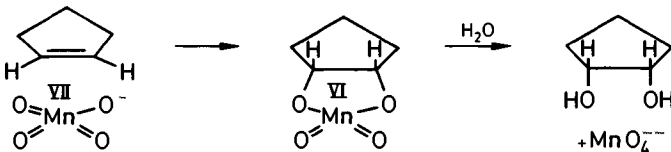
Besonders schwer lassen sich Paraffine oxidieren. Die Methylgruppe im *p*-Nitrotoluol wird vom Chromtrioxid nur wegen der Reaktivität der Benzylstellung in der Hitze angegriffen. Außer C-Atomen, die mit negativeren Atomen (O, N, S usw.) substituiert sind, bieten auch π -Elektronen und *tert*-C-Atome dem Oxidationsmittel Angriffsmöglichkeiten. Hat die Oxidation an einer Stelle eingesetzt, so geht sie von dort aus schrittweise weiter. Methylgruppen, die an ein aliphatisches C-Atom gebunden sind, werden oxidativ als Essigsäure abgespalten, die gegenüber allen Oxidationsmitteln bemerkenswert stabil ist und aus dem Ansatz quantitativ heraus destilliert werden kann. C-Methyl-Bestimmung nach Kuhn-Roth. Diese Reaktion hat in der klassischen Strukturanalyse von Naturstoffen, z. B. von Terpenen eine besondere Rolle gespielt, hat jedoch an Bedeutung verloren, seit man Methylgruppen mit ihren klaren Signalen im NMR-Spektrum erkennt.

Gewisse aromatische Systeme werden unter milden Bedingungen zu Chinonen oxidiert (2-Methyl-1,4-naphthochinon aus 2-Methyl-naphthalin, Präparat S. 565). Unter energischeren Bedingungen können die Benzolringe in polycyclischen Kohlenwasserstoffen und Heterocyclen durch Permanganat in alkalischer Lösung oder auch durch Chromsäure abgebaut werden. Aus Chinolin entsteht so Pyridin-2,3-dicarbonylsäure (Chinolinsäure), da der Benzolring elektronenreicher ist als der Pyridinring. Noch leichter bildet sich die Chinolinsäure aus dem bereits im Benzolring oxidierten 8-Hydroxychinolin mit Salpetersäure (Präparat S. 485).

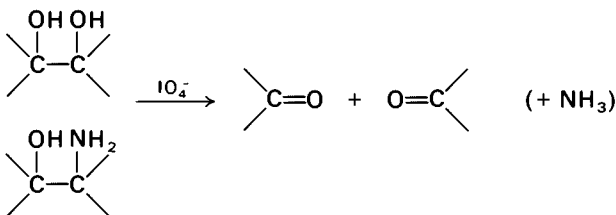


Pyridin ist gegenüber Kaliumpermanganat so resistent, daß es bei Oxidationsreaktionen gut als Lösungsmittel benutzt werden kann, daneben ist Aceton in der Kälte relativ stabil und daher ebenso verwendbar.

Bei vorsichtigem Arbeiten kann man Olefine mit Permanganat zu 1,2-Glykolen oxidieren. Diese Reaktion dient als „Baeyersche Probe“ zur Erkennung von C=C-Doppelbindungen (S. 186). Das Permanganation tritt dabei in einer Cycloaddition nur von einer Seite an die Doppelbindung heran, und bildet über den cyclischen Mangansäureester nur *cis*-Glykole, während mit Peroxyverbindungen über die Epoxide *trans*-Glykole entstehen (siehe S. 497).

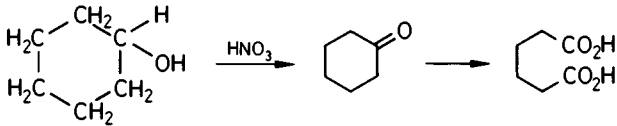


Die C—C-Bindung der 1,2-Glykole wird durch überschüssiges Permanganat leicht oxidativ weiter gespalten. Eindeutiger verläuft diese Spaltung jedoch mit Blei(IV)-acetat (R. Criegee) oder Periodsäure (L. Malaprade). Diese beiden spezifischen Reagenzien dienen oft zur Erkennung und Lokalisierung benachbarter Hydroxylgruppen oder der Ethanolaminylierung.

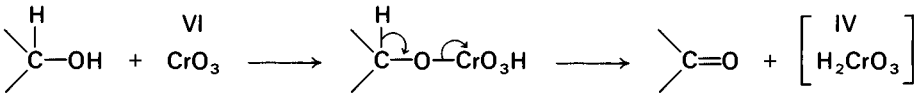


Versuch: Glykolspaltung mit Periodat – In einem Reagenzglas gibt man zu 3 Tropfen einer 5–10proz. wässrigen Lösung eines 1,2-Glykols (z. B. Weinsäure, Glycerin oder eines Zuckers) 3 Tropfen 5proz. Kaliumperiodatlösung und 3 Tropfen 1N Schwefelsäure, schüttelt gut um und läßt etwa 5 min stehen. Dann reduziert man den Periodatüberschuß mit 10 Tropfen gesättigter schwefliger Säure und weist die entstandenen Aldehyde mit 3 Tropfen Schiff-Reagens (siehe S. 343) nach. Es erscheint, manchmal erst nach einiger Zeit, die charakteristische burgunderrote Farbe (Blindprobe!). Auch 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung (S. 347) kann zum Nachweis dienen.

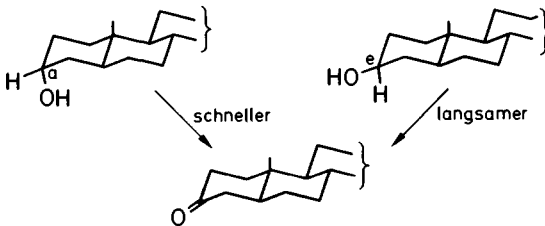
Als billiges Oxidationsmittel mit ähnlichem Wirkungsbereich wie die Chromsäure wird – auch in der Technik – häufig die Salpetersäure angewendet; meistens, wie im Präparat S. 485, halbkonzentriert und in der Hitze. Bei höheren Konzentrationen tritt die nitrierende Wirkung der Salpetersäure stärker in den Vordergrund. Beispiele für Oxidationen mit Salpetersäure sind die Bildung von Adipinsäure aus Cyclohexanol oder – in der Zuckerchemie – die Darstellung von Zuckersäuren aus Aldosen, z. B. (S. 396) Schleimsäure aus Galactose. Vorsicht! Oxidationen mit Salpetersäure verlaufen oft sehr heftig.



Allen in stark saurer wässriger Lösung ablaufenden Oxidationsvorgängen gemeinsam ist der primäre Angriff der elektrophilen Oxidationsmittel auf genügend elektronenreiche Stellen der Moleküle. Bei der Oxidation eines primären oder sekundären Alkohols durch Chromsäure bildet sich ein Chromsäureester als erstes Produkt, der unter Abspaltung von Chromit (eigentlicher Oxidationsschritt, Elektronenübergang und Abgabe des C-gebundenen Wasserstoffatoms als Proton) in die Carbonylverbindung übergeht. Dieser Oxidationsschritt ist auch geschwindigkeitsbe-

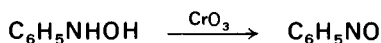


stimmend. Deshalb werden axiale Alkohole schneller oxidiert als äquatoriale, während sonst äquatoriale Hydroxylgruppen schneller reagieren als axiale (z. B. bei der Veresterung).



Man formuliere den Ablauf für die nachstehend präparativ ausgeführte Oxidation des Phenylhydroxylamins zu Nitrosobenzol.

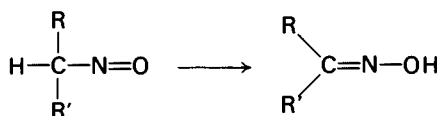
Nitrosobenzol aus Phenylhydroxylamin mit Dichromat-Schwefelsäure



11 g (ca. 0,1 mol) frisch bereitetes Phenylhydroxylamin (Präparat S. 519) werden in einer eiskalten Mischung von 50 ml konz. Schwefelsäure und 250 ml Wasser durch portionsweises Eintragen möglichst rasch gelöst (Vermeidung der auf S. 521 erwähnten Umlagerung zu *p*-Aminophenol). Dann läßt man die auf 0 °C abgekühlte Lösung unter Rühren ziemlich rasch zu einer Lösung von 11 g (55 mmol) Natriumdichromat in 200 ml Wasser fließen, die sich in einem mit Eis-Wasser gekühltem 1-l-Stutzen befindet. Das Nitrosobenzol scheidet sich alsbald in gelben Flocken aus. Man saugt auf einer kleinen Nutsche ab, wäscht zweimal mit Wasser, bringt den Niederschlag samt Filter in einen Rundkolben und destilliert das leicht flüchtige Nitrosobenzol mit Wasserdampf über. Die grünen Dämpfe setzen sich schon im Kühlrohr in fast farblosen Kristallkrusten ab. Sie werden zum Schluß, nach Abstellen des Kühlwassers, durch vorsichtige Dampfzufuhr geschmolzen und so in die Vorlage gebracht. Das abfiltrierte Nitrosobenzol wird auf Ton abgepreßt und im nichtevakuierten Exsikkator über Calciumchlorid (nicht über konz. Schwefelsäure!) getrocknet. Ausbeute 8 g (ca. 70%). Eine Probe der trockenen Substanz wird im Reagenzglas mit wenig Ether gewaschen (grüne Lösungsfarbe) und zur Schmelzpunktbestimmung nochmals getrocknet. Nitrosobenzol verflüssigt sich bei 68 °C zu einer grünen Schmelze. Durch Umkristallisieren aus der doppelten Menge Alkohol läßt es sich in absolut reiner, haltbarer Form gewinnen.

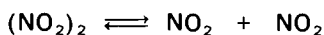
Aromatische Nitrosoverbindungen sind auch durch Oxidation primärer Amine mit Peroxyverbindungen, z. B. mit Peroxyschwefelsäure (Caro'scher Säure) oder Peressigsäure (30proz. Hydrogenperoxid in Eisessig) darstellbar. Die Oxydation des 2,4,6-Tribrom-anilins zum entsprechenden Nitrosobenzol wird im Präparat S. 494 ausgeführt. Die direkte Einführung der Nitrosogruppe in geeignete Aromaten auf dem Weg der elektrophilen Substitution ist beim Präparat S. 242 (*p*-Nitrosodimethylanilin) gezeigt worden.

Es gibt, abgesehen von ganz wenigen Ausnahmen, nur tertiäre Nitrosoverbindungen: befindet sich die NO-Gruppe an einem H-tragenden Kohlenstoff, so erfolgt prototrope Umlagerung zum Oxim, das man manchmal auch als Isonitrosoverbindung bezeichnet (vgl. S. 349).



Eine Anwendung dieser Reaktion, Oxidation von Cyclohexylamin zu Cyclohexanonoxim durch Wolframat-aktiviertes Hydrogenperoxid wird im Präparat auf S. 497 beschrieben.

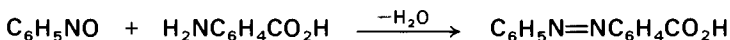
Ein aliphatischer Vertreter der Nitrosoverbindungen ist z. B. das Nitrosoisobutan. In festem Zustand sind fast alle Nitrosokörper dimer und damit farblos, in Lösung und in der Schmelze je nach Temperatur mehr oder weniger monomer und damit blau oder grün. Das Dissoziationsgleichgewicht erinnert an die beim Stickstoffdioxid bekannten Verhältnisse:



Die Gruppe NO stellt den wirksamsten Chromophor dar, den wir kennen. Mit einem für die Lichtabsorption belanglosen Rest, wie *tert*-Butyl, erzeugt sie den blauen Nitrosokohlenwasserstoff.

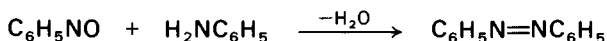
Ähnlich wie die Carbonylgruppe (S. 337) ist die Nitrosogruppe unter Aufrichtung der N=O-Doppelbindung der Addition von nucleophilen Reagenzien zugänglich. So läßt sie sich z. B. leicht durch die Elektronen eines unedlen Metalls oder durch das Hydridion zur Aminogruppe reduzieren. Weitere Parallelen zwischen R—N=O und (R)₂C=O sind bei den zahlreichen Kondensationsreaktionen z. B. mit primären Aminen, Arylhydroxylaminen oder aktiven Methylenverbindungen zu finden (z. B. S. 500).

Azobenzol-4-carbonsäure aus Nitrosobenzol und *p*-Aminobenzoesäure



In einem 250-ml-Rundkolben mit Rückflußkühler beläßt man die Lösung von 5,5 g (40 mmol) *p*-Aminobenzoesäure und 4,3 g reinem Nitrosobenzol (voriges Präparat) in 100 ml Eisessig 2 h lang auf dem siedenden Wasserbad. Gegen Ende der Reaktion beginnt die Ausscheidung der Azobenzol-4-carbonsäure, sie wird beim Abkühlen auf Zimmertemperatur (nicht tiefer!) vollständig. Die kupfer- bis bronzefarbenen Kristalle werden abgetrennt, mit Eisessig und anschließend mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über Calciumchlorid getrocknet. Ausbeute: 5,5 g (50%); Schmp.: 247–249 °C. Das schon ziemlich saubere Rohprodukt kann aus Alkohol umkristallisiert werden und schmilzt dann etwa ein Grad höher.

Versuch: Azobenzol aus Nitrosobenzol und Anilin

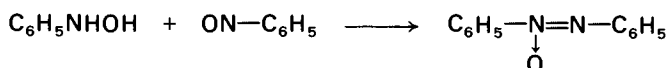


In einem großen Reagenzglas fügt man zur Lösung von 1 ml Anilin in 3 ml Eisessig die von 1 g Nitrosobenzol in 10 ml Alkohol. Beim gelinden Erwärmen schlägt die Farbe nach dunkelorange um. Nach 10 min langem Erhitzen im siedenden Wasserbad setzt man einige ml Wasser zu, worauf beim Abkühlen das Azobenzol in orangeroten Blättchen auskristallisiert. Es wird abgesaugt, mit 50proz. Alkohol gewaschen und auf Ton getrocknet. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Alkohol erhält man 1–1,5 g vom Schmp. 68 °C.

Zur Abwechslung setze man nach dieser Vorschrift Nitrosobenzol mit einem anderen gut zugänglichen aromatischen Amin um.

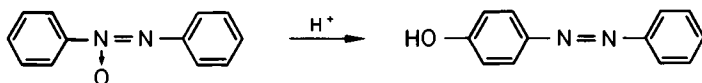
Die Kondensation eines primären aromatischenamins mit einer aromatischen Nitroverbindung ist die beste Methode zur Herstellung unsymmetrischer Azoverbindungen. Die Herstellung symmetrischer Azoverbindungen durch geeignete Reduktion von Nitroverbindungen wird auf S. 523, die allgemein bei nucleophilen Aromaten anwendbare Azokupplung auf S. 601 beschrieben.

Versuch: Azoxybenzol aus Nitrosobenzol und Phenylhydroxylamin



Zur Lösung von 1 g Nitrosobenzol in 10 ml Alkohol in einem großen Reagenzglas gibt man 1 g Phenylhydroxylamin, dann fügt man einige Tropfen halbkonzentrierte Kalilauge unter Umschütteln zu und erwärmt einige min im Wasserbad. Die gelbrote Lösung wird nun abgekühlt, wobei beim Reiben mit dem Glasstab das Reaktionsprodukt als gelbes Kristallisat ausfällt. Da Azoxybenzol schon bei 36 °C schmilzt, scheidet es sich oft zunächst ölig ab. Durch Umkristallisieren aus wenig Alkohol oder Petrolether (Impfkristalle zurückhalten!) wird die Verbindung hellgelb, fast farblos erhalten.

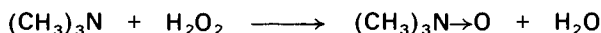
Bei unsymmetrischer Substitution der N-Atome gibt es zwei isomere Azoxyverbindungen. Durch Reduktion gehen sie in dieselbe Azoverbindung über. Durch konzentrierte Schwefelsäure erfahren Azoxyverbindungen eine interessante, mit der auf S. 521 erwähnten Reaktion des Phenylhydroxylamins verwandte „Umlagerung“, die beim Azoxybenzol zum *p*-Hydroxyazobenzol, der Muttersubstanz der sauren Wollfarbstoffe, führt (vgl. S. 601).



Die Analogie der Nitroso- zu den Carbonylverbindungen gibt sich auch bei der Reaktion mit metallorganischen Verbindungen zu erkennen. Nitrosobenzol reagiert z. B. mit Phenylmagnesiumbromid (S. 493) zu Diphenylhydroxylamin. Diese Substanz läßt sich mit Ag_2O zum Radikal Diphenylnitroxid oxidieren (siehe S. 593).

Oxidationen mit Hydrogenperoxid

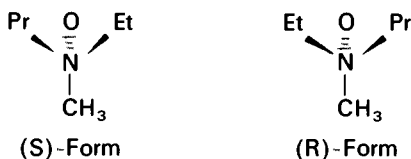
Trimethylamin-oxid aus Trimethylamin



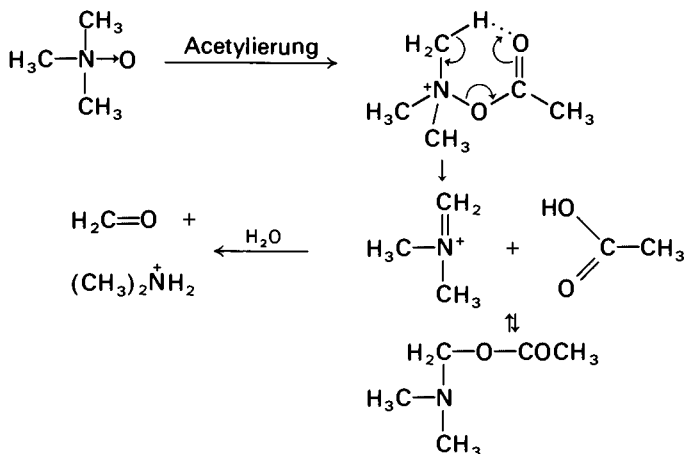
In einem 300-ml-Erlenmeyerkolben versetzt man 25,0 ml der käuflichen 33proz. wässrigen Trimethylaminlösung (d 0,912; 0,13 mol) unter Eiskühlung und gelegentlichem Umschütteln mit insgesamt 20,0 ml 30proz. Wasserstoffperoxid (d 1,11; 0,2 mol) und

40 ml Wasser; der Zusatz erfolgt in vier Portionen jeweils im Abstand von 5 min. Ein lockeres Verschließen des Gefäßes vermeidet Trimethylamin-Verluste. Nach Aufbewahren über Nacht bei Raumtemperatur riecht das Reaktionsgemisch nicht mehr nach Amin. Zur Zerstörung des überschüssigen Wasserstoffperoxids versetzt man in kleinen Portionen mit insgesamt 0,5 g Mangandioxid. Nach Abschluß der Gasentwicklung wird in einen 250 ml Schliffkolben filtriert und im Vakuum vom Wasser befreit. Der trockene Rückstand wird durch kurzes Rückflußkochen in 190 ml Aceton und 35 ml Ethanol gelöst und heiß filtriert. Beim Erkalten kristallisiert das Trimethylaminoxid-dihydrat in farblosen Spießeln vom Schm. 96 °C aus. Läßt man die mit dem gleichen Volumen Ether versetzte Mutterlauge einige Zeit im Kühlschrank stehen, erhält man eine zweite Fraktion, zusammen 12–12,8 g, entsprechend einer Ausbeute von 84–90%. Man überzeuge sich von dem schwach basischen Charakter des Aminoxids, indem man eine Probe in wenigen Tropfen Wasser löst und mit wässriger Pikrinsäurelösung versetzt. Es fallen gelbe Nadeln des Pikrats aus (Zers.-P. 205 °C). Trimethylaminoxid ist gegen siedende 2N-Natronlauge stabil; auf Zusatz von etwas Zinkstaub tritt sofort der typische Geruch des *tert*-amins wieder auf.

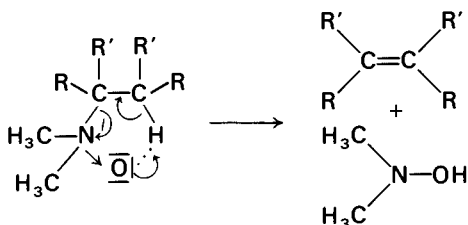
In den Aminoxiden ist der Sauerstoff koordinativ an den Stickstoff von *tert*-Aminen gebunden. Sie haben daher ein hohes Dipolmoment und sind wenig flüchtig. Die vierfache Substitution am Stickstoff führt zu einem tetraedrischen Molekül. Bei vier verschiedenen Substituenten ist die Existenz einer (R)- und einer (S)-Form zu erwarten, die z. B. am Methyl-ethyl-propyl-aminoxid auch gefunden wurden:



Aminoxide sind schwache Basen, die Bindung des Protons erfolgt am Sauerstoff. An ihm können auch andere Reaktionen stattfinden, von denen die mit Acylierungsmitteln zu erwähnen ist. Das bei der Reaktion mit Acetanhydrid entstehende O-Acetyl-trialkyl-ammonium-Kation lagert sich um; nach hydrolysierender Aufarbeitung lassen sich die den Alkylgruppen entsprechenden Aldehyde und *sek*-Amine isolieren (Polonovski). Am Beispiel des Trimethylaminoxids formuliert:

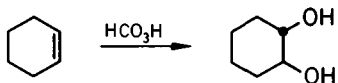


Vergleiche hiermit die ähnliche „Pummerer-Reaktion“ der Sulfoxide.
 Beim Erhitzen geben höhere aliphatische Aminoxide unter *cis*-Eliminierung von Dialkylhydroxylamin Olefine (Cope-Eliminierung).



Diese Reaktion dient sowohl zur Darstellung von Olefinen als auch von Hydroxylaminen. Sie ist eine typische *cis*-Eliminierung (vgl. S. 189) und verläuft unter milden Bedingungen als die Ester- oder Xanthogenat-Pyrolyse.

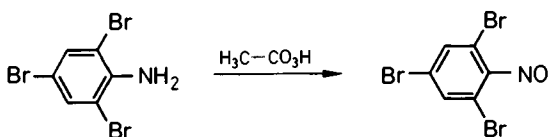
trans-Cyclohexan-1,2-diol aus Cyclohexen mit Hydrogenperoxid in Ameisensäure (Peroxyameisensäure)



In einem 500-ml-Weithalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer erwärmt man die Mischung von 150 ml 98–100proz. Ameisensäure und 30,6 g 30proz. Wasserstoffperoxid (27,5 ml; 0,30 mol) auf 35–40 °C. Unter lebhaftem Rühren läßt man 20,5 g Cyclohexen (25,3 ml; 0,25 mol) innerhalb von 15 min eintropfen, wobei man durch

Außenkühlung mit kaltem Wasser dafür sorgt, daß die Temperatur im Reaktionsgemisch nicht über 45 °C steigt! Anschließend rührt man noch 2 h bei 40 °C; dann werden Ameisensäure und Wasser im Wasserstrahlvakuum bei höchstens 40 °C Badtemperatur abgezogen (Schutzbrille und -schild!). Den Rückstand versetzt man portionsweise mit 100 ml 20proz. wässriger Natronlauge und erwärmt eine Stunde auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten macht man mit starker Salzsäure neutral (evtl. Säureüberschuß mit etwas NaHCO_3 abstopfen!) und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Man extrahiert den Rückstand 6 h lang mit 150 ml siedendem Isopropanol in einer Soxhlet-Apparatur. Nach Abdampfen des Lösungsmittels destilliert man aus einem 100 ml Schwertkolben mit Claisenaufsatz. Bei 116–118 °C / 12 Torr gehen 22–23 g Cyclohexandiol (76–79%) als farbloses kristallin erstarrendes Öl über. Sollte der Schmp. von 102–103 °C nicht sofort erreicht werden, kristallisiert man aus 70 ml Aceton um (19,5–20,5 g).

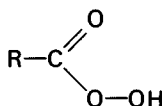
2,4,6-Tribrom-nitrosobenzol aus 2,4,6-Tribromanilin mit Peroxyessigsäure



In einem Thermostat-Wasserbad von 40 °C (S. 13) hängt ein 500-ml-Zweihals-Schliff-rundkolben (bzw. Dreihalskolben mit Glasstopfen), der einen KPG-Flügelrührer und einen Rückflußkühler trägt. Man läßt den Rührer nicht zu schnell laufen und gibt dann nacheinander in den Kolben 120 ml Eisessig (Überschuß), 25 ml 30proz. wässriges Hydrogenperoxid („Perhydrol“; 0,22 mol), 1,5 ml konz. Schwefelsäure, sowie langsam, in kleinen Portionen 16,5 g feingepulvertes 2,4,6-Tribromanilin (50 mmol) (S. 229). Nun läßt man noch 8 h bei 40 °C Badtemperatur weiterrühren, verdünnt dann die noch warme Suspension mit dem gleichen Volumen Wasser, läßt erkalten und saugt die hell-ockergelben Kristalle ab. Sie werden über Nacht im evakuierten Exsikkator neben Silikagel und festem Ätzkali getrocknet. Man erhält so etwa 16,5 g eines schon ziemlich reinen Produktes (95%), das nach dem Umkristallisieren aus Eisessig (während des Aufkochens färbt sich die Lösung grün!) einen Schmp. von 122–123 °C hat (die Schmelze wird dunkelgrün).

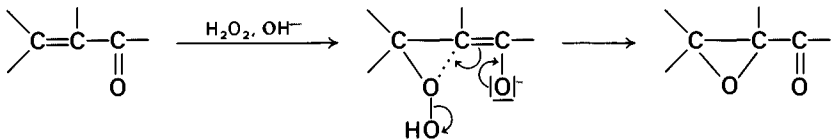
Die aromatischen Nitrosoverbindungen sind auf S. 489 behandelt.

Die in der präparativen organischen Chemie hauptsächlich verwendeten Peroxyverbindungen sind der Grundkörper, Hydrogenperoxid selbst, sowie die organischen Peroxysäuren,

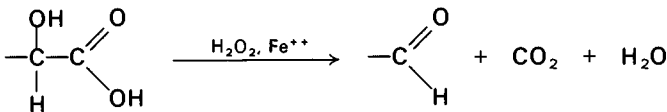


Diese gewinnt man aus höher konzentriertem (mindestens 30proz.) H_2O_2 und Carbonsäuren in Gegenwart von Schwefelsäure oder aus Diacylhydroperoxiden durch Spaltung mit Alkoholat. Die besonders reaktionsfähige (wasserfreie) Ameisensäure setzt sich mit 30proz. H_2O_2 unter eigener H^+ -Katalyse zu Perameisensäure um. Über die Entstehung der Peroxycarbonsäuren bei der Autoxidation von Aldehyden wurde schon auf S.472 berichtet. – Von den anorganischen Peroxysäuren verdient die Peroxyschwefelsäure (Caro'sche Säure), H_2SO_5 , Beachtung.

Hydrogenperoxid reagiert je nach den Versuchsbedingungen in zum Teil spezifischer Weise. In alkalischer Lösung greift das Anion $\text{HO}-\text{O}^-$ elektrophile Stellen an, z. B. zur Carbonylgruppe konjugierte $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungen, α,β -ungesättigte Ketone geben Epoxyketone (E. Weitz).



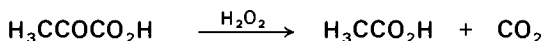
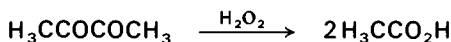
In wässriger Lösung läßt sich H_2O_2 durch Zugabe kleinerer Mengen eines Eisen(II)-salzes stark aktivieren (Fentons Reagens, siehe S.475). Dieses besonders starke Oxidationsmittel greift neben vielen anderen Substraten auch α -Hydroxycarbonsäuren unter oxidativer Decarboxylierung an (Abbau der Zucker über die Aldonsäuren nach Fenton-Ruff):



Es ist auch in der Lage, die Polymerisation der Olefine auszulösen. Bei solchen „Redoxpolymerisationen“ setzt man den ungesättigten Monomeren außer einer Peroxyverbindung und Fe^{2+} ein Reduktionsmittel zu, welches Fe^{3+} laufend zu Fe^{++} reduziert (W. Kern).

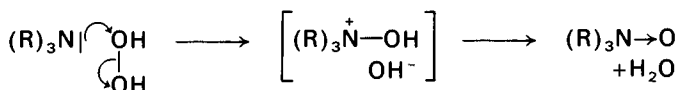
Eine Aktivierung des H_2O_2 kann auch durch UV-Licht oder kleinere Mengen Vanadin(V)-oxid, Osmium(IV)-oxid, Wolframat u. a. erfolgen (N. Milas). Im ersten Fall dürfte es sich um eine direkte homolytische Spaltung in zwei OH -Radikale handeln, in den anderen um eine intermediäre Bildung von Peroxysäuren (Peroxyvanadinsäure, Peroxyosmiumsäure, Peroxywolframsäure). Die Oxidation eines aliphatischen Amins mit H_2O_2 und Wolframat zum Oxim (Isonitrosoverbindung) wird im Präparat S.497 ausgeführt.

Ohne Aktivator eignet sich verdünntes Hydrogenperoxid zur oxidativen Spaltung von 1,2-Dicarbonylverbindungen (Holleman-Reaktion). Diacetyl wird z. B. glatt zu Essigsäure, Brenztraubensäure zu Essigsäure und CO_2 oxidiert:



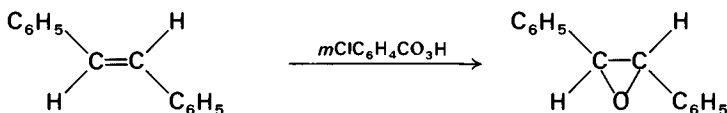
Die Reaktion verläuft über Anhydride, die sich nach Primäraddition des Peroxids an einen Carbonylkohlenstoff und anschließende Umlagerung bilden. Sie spielt eine besondere Rolle bei der oxidativen Aufarbeitung von Ozonspaltungen α,β -unge-sättigter Carbonylverbindungen.

Auch die Oxidation *tert*-Amine zu Aminoxiden, wie sie im Präparat S. 491 be-schrieben ist, gelingt ohne Aktivatoren:



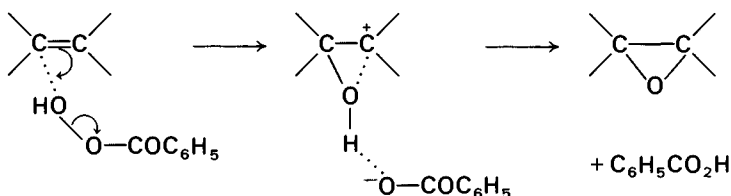
Die potentiell elektrophile Natur eines Sauerstoffs im H_2O_2 zeigt sich ebenso bei den verwandten Synthesen der Sulfoxide, Sulfone und Phosphinoxide aus den ent-sprechenden O-freien Verbindungen. Noch leichter verlaufen diese Oxidationen mit den Peroxysäuren. In diesen ist die Bindung zwischen den O-Atomen infolge der ein-seitigen Acylierung polarisiert, so daß die OH-Gruppe von vornherein elektrophil ist.

Stilbenoxid

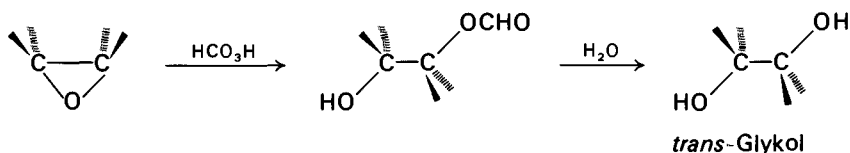


Man gibt die auf 0 °C gekühlte Lösung von 11,0 g 85proz. *m*-Chlorperbenzoesäure (54 mmol) in 120 ml Methylenchlorid portionsweise zur Lösung von 9,0 g (50 mmol) *trans*-(*E*)-Stilben in 80 ml CH_2Cl_2 von 0 °C und beläßt unter gelegentlichem Umschwen-ken 20 h im Kühlschrank. Danach wird die in CH_2Cl_2 schwerlösliche *m*-Chlorbenzoesäure abgesaugt (8,0 g, 80% d. Th.) und das Filtrat nacheinander mit 10proz. Natriumsulfit-lösung (zweimal), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (zweimal) und einmal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat dampft man ein, kristalli-siert den Rückstand aus wenig Diisopropylether im Tiefkühlfach und erhält 7,3 g (75%) farblose Kristalle vom Schmp. 69–70 °C.

Das klassische Substrat für die Oxidation mit Peroxysäuren sind die Olefine, die nach N. Prileschajew Epoxide geben:



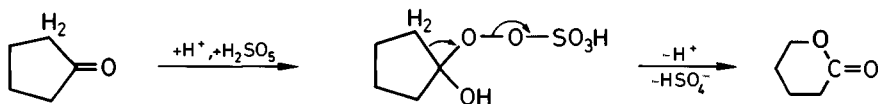
Für das oben beschriebene Präparat Stilbenoxid wird *m*-Chlorperbenzoesäure als die wegen ihrer Stabilität heute besonders bevorzugte Peroxysäure verwendet. Führt man die Reaktion mit Perameisensäure in hochprozentiger Ameisensäure aus (H_2O_2 in Ameisensäure), so wird das Epoxid unter Protonenkatalyse acidolysiert, es entsteht das Monoformyl-*trans*-glykol, das durch alkalische Hydrolyse leicht ins *trans*-Glykol überführt werden kann (Präparat S. 493):



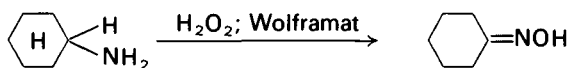
cis-Glykole werden aus Olefinen bei der bereits erwähnten Oxidation mit Permanganat (S. 487) oder mit dem stark oxidierend wirkenden (giftigen) Osmiumtetroxid über cyclische Osmiumsäureester erhalten (R. Criegee). Mit Bleitetraacetat erfolgt in der Wärme die Anlagerung von zwei $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}\cdot$ -Radikalen zu Diacetyl-1,2-glykolen ohne sterische Auswahl.

Über Epoxide aus Aromaten, Arenoxide, siehe auf S. 275.

Trotz ihres an sich elektrophilen Charakters können sich Peroxysäuren doch an den positiven Kohlenstoff der Carbonylgruppe anlagern, wenn diese durch Protonisierung des Sauerstoffs aktiviert ist. Die dabei entstehenden Addukte wandeln sich sofort durch Peroxidumlagerung in Ester um. Diese Baeyer-Villiger-Reaktion führt beim Cyclopentanon zum δ -Valerolacton:



Cyclohexanonoxim aus Cyclohexylamin (in Gegenwart von Wolframsalz)

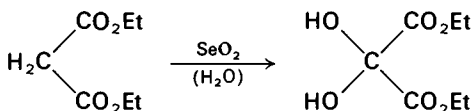


In einem 400-ml-Weithals-Erlenmeyerkolben mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer werden 24,2 ml (19,8 g; 0,20 mol) frisch destilliertes Cyclohexylamin und 2 g Natriumwolframat in etwa 120 ml Wasser gelöst. Man läßt den Rührer langsam laufen und tropft 50 ml (0,44 mol) 30proz. Hydrogenperoxid („Perhydrol“) innerhalb von etwa 40 min zu. Dabei sorgt man durch Kühlen mit Eiswasser und zeitweiliges Unterbrechen des Eintropfens dafür, daß die stark exotherme Reaktion stets bei etwa 20 °C gehalten wird. Der während der Oxidation ausfallende weiße Niederschlag (Cyclohexylamin-Cyclohexanonoxim-Additionsverbindung) wird jeweils durch Zugabe der eben nötigen Menge Methanol (insgesamt etwa 80 ml) aufgelöst. Anschließend rührt man

noch 2 h bei 20 °C langsam weiter und läßt dann den Kolben, mit einem Uhrglas abgedeckt über Nacht an einem nicht zu warmen Ort stehen. Nun neutralisiert man vorsichtig unter Kühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure (das nicht umgesetzte Amin), filtriert von einer eventuell entstandenen Trübung ab, versetzt das Filtrat bis zur Sättigung mit Kochsalz und schüttelt es sechsmal mit je 150 ml Ether aus. Die vereinigten Etherszüge werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Das zurückbleibende rohe Kristallinat reinigt man durch Destillation im Schwertkolben oder Kugelrohr unter Vakuum, wobei es bei 103–105 °C / 12 Torr übergeht. Schmp.: 90 °C; Ausbeute: 15 g (66%).

Oxidation mit Selendioxid

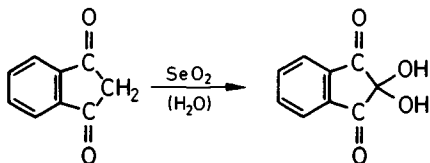
Mesoxalsäure-diethylester-hydrat aus Malonsäure-diethylester



32 g Malonester (0,20 mol) und 22,2 g frisch sublimiertes Selendioxid (0,20 mol) werden in 30 g Xylol unter Rückfluß 16 h auf 130 °C erhitzt. Dann wird das Selen abfiltriert und gut mit Ether ausgewaschen. Aus der mit Natriumsulfat getrockneten Ether-Xylol-Lösung dampft man den Ether ab und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. Nach Übergehen des Xylols wird die Fraktion von 66–100 °C / 12 Torr aufgefangen und ein zweites Mal destilliert. Die dabei erhaltene Fraktion von 90–100 °C / 12 Torr scheidet bei längerem Stehen an der feuchten Luft große glasklare Kristalle von Mesoxalsäureester-hydrat aus. Ausbeute 5,0 g (13%). Nach Umkristallisieren aus Aceton Schmp. 57 °C.

Das Selen wird durch Oxidation mit Salpetersäure zu Selendioxid regeneriert.

Ninhydrin (Triketohydrinden-hydrat) aus Diketohydrinden

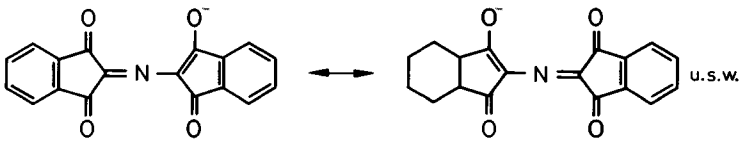


In einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Rührer werden 11 g (0,10 mol) frisch sublimiertes Selendioxid in 240 ml Dioxan und 5 ml Wasser gelöst. Unter Rühren erwärmt man auf etwa 60–70 °C, fügt, ohne weiter zu heizen, 14,6 g (0,10 mol) rohes Diketohydrinden (Präparat S. 403) zu und kocht die Mischung 6 h lang unter Rückfluß. Dann filtriert man noch heiß vom ausgeschiedenen Selen ab, engt die Lösung auf ein Drittel ein und versetzt den Rückstand mit 100 ml Wasser. Nun kocht man zur Koagulierung des abgeschiedenen harzigen Materials kurze Zeit auf und filtriert ab. Das Filtrat wird durch Destillation auf etwa 50 ml gebracht, filtriert, mit Aktivkohle aufge-

kocht, nochmals filtriert, auf 25 ml eingengt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das abgeschiedene rohe Ninhydrin wird abgesaugt, die Mutterlauge im Vakuum weiter eingedampft und nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank die zweite rohe Kristallisation abgesaugt. Die gesamte Rohausbeute beträgt 6,5–7 g (36 bis 40%). Zur Beseitigung der anhaftenden selenigen Säure wird aus wenig heißem Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Reinausbeute 5–6 g. Ninhydrin verliert bei 125–130 °C ein mol Wasser und schmilzt dann bei 241–243 °C unter Zersetzung.

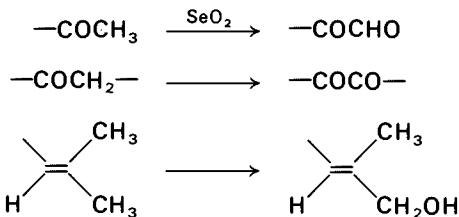
Man bringe das Präparat nicht auf die Haut; es reagiert nach einiger Zeit mit den Aminosäuren zu dunkelvioletten Flecken, die aber mit starken Reduktionsmitteln wie Dithionit oder mit starken Säuren zu entfernen sind!

Ninhydrin ist das wichtigste Farbreagenz für Aminosäuren (S. 711), bevorzugt für α -Aminosäuren, die oxidativ zum C-ärmeren Aldehyd abgebaut werden. Das dabei entstehende Ammoniak wird reaktiv in den Farbstoff eingebaut. Der „Ruhemannsche Purpur“, ein mesomeres Anion ist dem Murexid (S. 691) ähnlich.

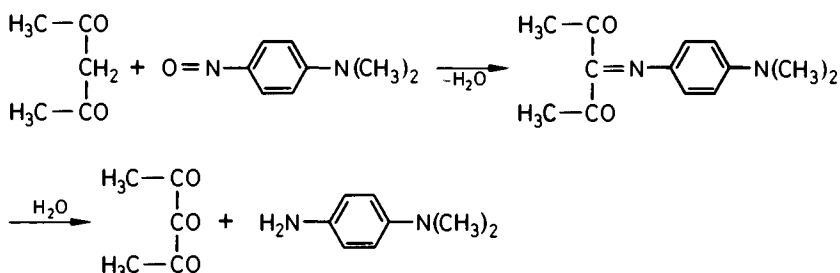


Versuch: Ninhydrinreaktion (auch bei Präparaten von Aminosäuren auszuführen) – Einige mg irgendeiner Aminosäure (siehe Präparate, S. 355) werden im Reagenzglas in 0,5 ml Wasser mit einigen Kristallen Ninhydrin über der freien Flamme gekocht; tiefe Violettfärbung. Nach dem Abkühlen kann man die violetten Anionen durch Zusatz einiger Tropfen Kupfer(II)-acetatlösung als rotbraune Kristalle eines Kupferkomplexes ausfällen. Diese sind wesentlich beständiger als die Alkalisalze.

Selenoxid ist ein spezifisch wirkendes Oxidationsmittel, das besonders durch Nachbargruppen aktivierte Methylene- und Methylgruppen angreift (Riley 1932). So oxidiert es Methylketone zu Ketoaldehyden und Ketone mit α -ständiger Methylengruppe zu 1,2-Diketonen, aber allylische Methyl- oder Methylengruppen unter milden Bedingungen zu Allylalkoholen. In beiden Fällen werden Seleninsäuren (RSeOOH) als Zwischenstufen durchlaufen.



Analoge Oxidationen sind auch mit salpetriger Säure, ihren Estern oder *p*-Nitrosodimethylanilin auf dem Umweg über die Oxime bzw. Azomethine erreicht worden, z. B. Triketopentan aus Acetylaceton.

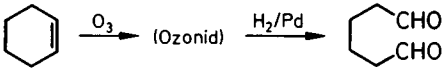


Die Oxidation mit Kaliumnitrosodisulfonat, die speziell zur Einführung eines zweiten Sauerstoffatoms in Phenole geeignet ist und zu Chinonen führt, ist auf S. 572 besprochen.

Oxidation mit Ozon

Die Anlagerung von Ozon an ungesättigte organische Verbindungen, die Ozonisierung, wird in einer Gaswaschflasche oder in einem speziellen Gefäß mit Schrauben- oder Spiraleinsatz meist unter Kühlung ausgeführt. Zur Dichtung der Schiffe verwendet man nicht Fett, sondern, wenn nötig, zerflüssenes Phosphorpentoxid oder Graphit. Schlauchverbindungen aus Gummi dürfen nicht benutzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich: Hexan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ethylchlorid, Eisessig und Essigester. In den Kohlenwasserstoffen und Chlorverbindungen sind viele Ozonide schwer löslich und scheiden sich daher während der Ozonisierung aus. Bei jedem Arbeiten mit ozonreichen Lösungen muß unbedingt eine Schutzbrille getragen werden!

Das Ozon selbst wird im Entladungsapparat (Ozonisator) aus durchgeleitetem Sauerstoff erzeugt. Gute Entwickler liefern bis zu 10 Volumenprozent O_3 im Sauerstoff. Zur Bestimmung der für die Ozonisierung erforderlichen Zeit wird folgendermaßen geeicht: Man leitet einige min nach dem Einschalten des Entwicklers das austretende Ozon-Sauerstoff-Gemisch eine bestimmte Zeit (2–5 min) bei konstanter Strömungsgeschwindigkeit durch eine wässrige Lösung von 1,0 g Kaliumiodid, die etwas Borsäure enthält. Das ausgeschiedene Iod wird anschließend mit 0,1N Natriumthiosulfat-Lösung titriert und so die pro min entwickelte Menge Ozon ermittelt. 1 ml 0,1N Thiosulfatlösung entspricht 2,4 mg Ozon.

Adipindialdehyd aus Cyclohexen mit Ozon

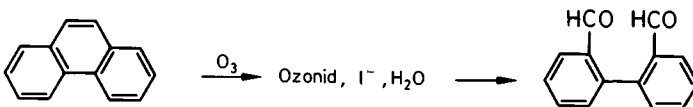
Man löst 12,3 g Cyclohexen (Präparat S. 186; 0,15 mol) in 140 ml Essigester, der am Tag vorher viermal mit dem gleichen Volumen Wasser ausgeschüttelt, über Nacht mit Calciumchlorid getrocknet und dann abdestilliert wurde. Das Ozonisiergefäß wird in einem großen Dewargefäß mit Aceton-Kohlendioxid auf -50 bis -70°C abgekühlt und dann an den Ozonentwickler angeschlossen. Nicht zu lange vor dem (aus Gasgeschwindigkeit und Ozongehalt zu berechnenden) Ende der Ozonisation schaltet man hinter das Reaktionsgefäß eine Waschflasche mit ca. 2proz. Kaliumiodidlösung. Das Ende der Oxidation erkennt man an einer weingelben Färbung. Auf keinen Fall darf bei diesem Präparat überozonisiert werden! Die klar und dünnflüssig gebliebene Lösung des Ozonids wird noch kalt mit Hilfe von 0,5 g frisch dargestelltem Palladium-Katalysator (siehe S. 553) hydriert. Nach Beginn der Wasserstoffaufnahme bremst man die exotherme Reaktion durch Kühlen des Hydriergefäßes mit Eiswasser und läßt sie schließlich unter Selbsterwärmung zu Ende gehen. Nach etwa einer Stunde und Aufnahme von dreiviertel der berechneten Menge Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand. Die Lösung wird nun durch ein Faltenfilter abfiltriert.

Weniger Wasserstoff wird gebraucht, wenn bei der Ozonisation nicht genug gekühlt oder überozonisiert wurde. Die Gegenwart von polymerem Ozonid, das nicht hydriert wird, verrät sich dadurch, daß eine Probe der Essigesterlösung auf Zusatz von Ether eine Fällung gibt. Da sich das polymere Ozonid bei der nachfolgenden Destillation explosionsartig zersetzen kann, muß es entfernt werden. Dazu fügt man Ether zur Lösung und schüttelt durch, bis mit weiterem Etherzusatz keine Fällung mehr entsteht. Wenn sich nach kurzem Stehen das polymere Ozonid abgesetzt hat, gießt man die Lösung davon ab und verdampft den Ether. Das Lösungsmittel wird mit einem Fraktionieraufsatz bei $30-40^\circ\text{C}$ im Vakuum abdestilliert.

Der Adipindialdehyd wird durch Destillation im Vakuum aus einem kleineren Kolben mit Fraktionierkolonne isoliert. Man erhält 7–9 g (40–52%). Der reine Aldehyd siedet bei $92-94^\circ\text{C}$ / 12 Torr, wird in Eis-Kochsalz-Mischung fest und schmilzt dann bei -8 bis -7°C . Um ihn vor Autoxidation zu schützen, wird er unter Stickstoff oder Kohlendioxid eingeschmolzen verwahrt. Das nach der Vorschrift auf S. 347 dargestellte Bis-semicarbazon hat nach dem Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser den Schmp. 206°C .

Biphenyl-2,2'-dialdehyd aus Phenanthren mit Ozon

a) In Chloroform

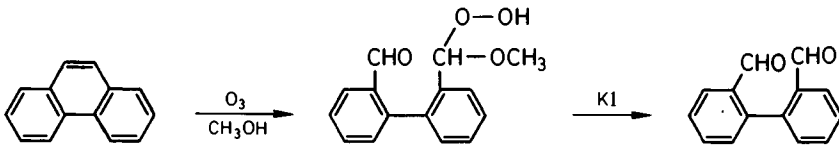


Man beachte die vor dem voraufgehenden Präparat stehenden Ausführungen

10,7 g (60 mmol) reines Phenanthren (Reinigung durch Umkristallisieren aus Ethanol; Schmp. $100,5^\circ\text{C}$) werden in einer Waschflasche oder einem geeigneten Ozonisiergefäß (siehe oben) in 100 ml reinem Chloroform gelöst. Das Reaktionsgefäß wird im Dewar-

Gefäß mit Aceton-Kohlendioxid-Kältemischung auf -60 bis -70 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur leitet man nun Ozon-Sauerstoff-Gemisch in die Lösung ein, und zwar etwa 10–14 min länger als zur Aufnahme der theoretisch berechneten Menge nötig wäre. Das Ende der Reaktion ist auch am Auftreten einer schwachen hellblauen Färbung in der ozonisierten Lösung zu erkennen. Zur Verdrängung des überschüssigen Ozons leitet man 10 min reinen Sauerstoff durch das Reaktionsgemisch und spült schließlich die blaßgelbe Lösung in einen Erlenmeyerkolben. Nach Versetzen mit 40 g Natriumiodid und 40 ml Eisessig scheidet sich reichlich Iod aus, das eine halbe Stunde später durch Schütteln mit 10proz. Natriumthiosulfatlösung entfernt wird (Scheidetrichter). Man zieht die wässrige Phase nochmals mit Chloroform aus und trocknet die vereinigten organischen Lösungen über Natriumsulfat. Beim Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein zähes gelbes Öl (12,6 g) zurück, das aus einem Schwertkolben oder im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert wird. Bei 154 – 155 °C / 0,01 Torr gehen 10,5–11 g (84–88%) eines blaßgelben Öls über, das nach einiger Zeit (evtl. Anreiben mit wenig Petrolether) zu gelblichen Kristallen vom Schmp. 61 – 62 °C erstarrt. Das Produkt läßt sich durch vorsichtiges Umkristallisieren aus 70proz. Alkohol weiter reinigen (Impfkristalle zurückbehalten! Langsam abkühlen lassen!). Der Schmelzpunkt des reinen Diphenyl-dialdehyds liegt bei 62 – 63 °C.

b) In Methanol



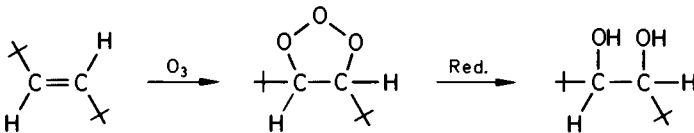
10,0 g (56 mmol) reines Phenanthren wie unter a) werden durch Erwärmen in 200 ml Methanol gelöst und durch rasches Abkühlen als fein verteilte Suspension ausgeschieden. Diese wird in einem geeigneten Ozoniergefäß (siehe oben) durch eine Aceton-Kohlendioxid-Kältemischung in einem Dewar-Gefäß auf -30 °C abgekühlt. Bei dieser Temperatur leitet man unter gelegentlichem Schütteln ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch mit einer Geschwindigkeit von ca. 20 l/h ein, bis alles Phenanthren in Lösung gegangen ist. Dazu wird etwa das 1,3fache der berechneten Menge Ozon benötigt. Zur Verdrängung überschüssigen Ozons leitet man noch 10 min reinen Sauerstoff durch das Reaktionsgemisch und setzt dann in der Kälte 28 g Kaliumiodid und 30 ml Eisessig zu, läßt $\frac{1}{2}$ bis 1 h bei Raumtemperatur stehen und reduziert das ausgeschiedene Iod mit 10proz. Natriumthiosulfatlösung. Unmittelbar danach dampft man im Rotationsverdampfer ein, wobei sich das Produkt kristallin abscheiden soll, gegebenenfalls muß durch Kratzen mit einem Glasstab nachgeholfen werden. Wenn alles Methanol verdampft ist, soll die Kristallisation weit fortgeschritten sein; man setzt dann Wasser zu, saugt den Niederschlag ab und trocknet ihn. Er wird in 40–50 ml Ether gelöst und durch Zusatz von 150 ml Petrolether feinkristallin wieder ausgefällt, zum Schluß durch Kühlen im Aceton-Kohlendioxid-Bad. Man erhält so 7,3–9,5 g (65–85%) gelbliche Kristalle vom Schmp. 61 bis 62 °C, die wie oben weiter gereinigt werden können.

Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon: 0,4 g 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin werden in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst und in 12 ml 70proz. Alkohol eingegossen. Dieses Reagens setzt man der Lösung von 0,5 g Dialdehyd in 20 ml Alkohol zu, worauf sich das rotorange ge-

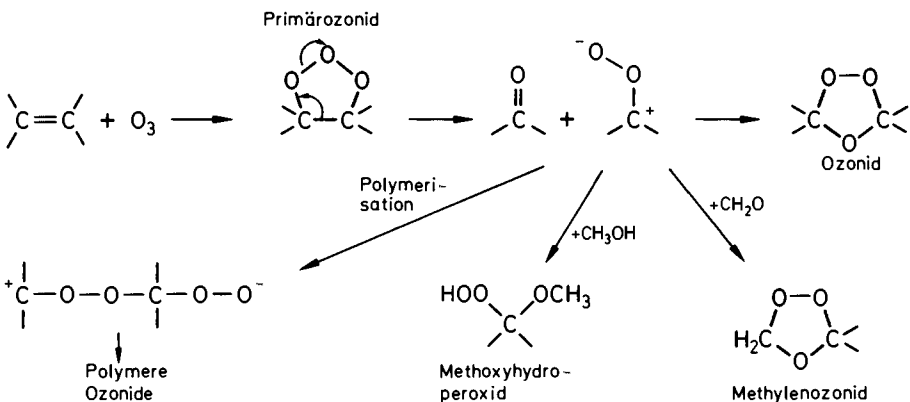
färbte 2,4-Dinitrophenylhydrazon sofort abzuschneiden beginnt. Nach Umkristallisieren aus Ethylalkohol liegt der Schmp. bei 289–290 °C (Zersetzung).

Dioxim: Je 1 g Dialdehyd und Hydroxylaminhydrochlorid werden in 5 ml Pyridin und 5 ml Ethanol 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels verreibt man den Rückstand mit 5 ml kaltem Wasser und filtriert. Das zurückbleibende Dioxim schmilzt nach Umkristallisieren aus verdünntem Ethanol bei 186 °C.

Die Reaktion von Ozon mit der Kohlenstoffdoppelbindung beginnt mit einer 1,3-dipolaren Cycloaddition, die zu allererst ein „Primärozonid“ liefert, nach dem man lange Zeit vergeblich gesucht hat. Es ist erst 1960 bei der Ozonisierung des *trans*-Di-*tert*-butyl-ethylens durch Criegee und Schröder als kristalline, äußerst labile Verbindung gefaßt worden. Sie gab – als Beweis für die noch bestehende C—C-Bindung – bei Reduktion das 1,2-Glykol:



Die Primärozonide sind aber im allgemeinen so reaktionsfähig, daß sie sich sofort zu monomeren Ozoniden oder polymeren Peroxiden weiterverändern. Bei Anwesenheit von Methanol (Präparat S. 502) entstehen so Methoxyhydroperoxide. Ozonisiert man Tetramethylethylen in Gegenwart von Formaldehyd, erhält man das Ozonid des Isobutylens. Diese Mannigfaltigkeit der Produkte läßt sich zwanglos so deuten, daß das Primäraddukt spontan zu einer Carbonylverbindung und einem Peroxidzwitterion zerfällt, das dem nachstehenden Formelschema gemäß über eine erneute Cycloaddition zum Ozonid weiterreagiert (R. Criegee):



Die Ozonide werden beim Erwärmen mit wässriger Säure zu zwei Molekülen Aldehyd oder Keton und einem H₂O₂ hydrolysiert. Da das H₂O₂ Aldehyde oxidiert

ren kann, arbeitet man üblicherweise reduzierend auf, indem man mit katalytisch erregtem Wasserstoff spaltet (wie beim Präparat S. 501) oder Kaliumiodid (wie beim Präparat S. 502), Zink in Eisessig, Phosphite, Phosphine oder Thioether einwirken läßt. Bei der Ozonisierung des Phenanthrens kann ein polymeres Ozonid isoliert werden. Ringförmige Verbindungen können infolge der Bifunktionalität nach Aufspaltung des Primärozonids polymere Ozonide geben (die manchmal explosiv sind). Bei offenen Olefinen bestehen die höher molekularen Ozonierungsprodukte wohl aus den auf S. 503 formulierten polymeren Peroxiden.

Eine oxidierende Spaltung der Ozonide, z. B. mit verdünntem Hydroperoxid kann ebenfalls zur Aufarbeitung der Ansätze und zur Gewinnung von Carbonsäuren dienen; α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen verlieren dabei ein C-Atom (formulieren!). Bei der – allerdings wesentlich langsamer verlaufenden – Ozonolyse von Alkinen entstehen ebenfalls Carbonsäuren.

Der Ozonabbau von Olefinen ist, wegen seiner besonders hohen Spezifität, ein sehr wichtiges analytisches Hilfsmittel zur Lokalisierung von C=C-Doppelbindungen. (Z. B. Strukturaufklärung des natürlichen und künstlichen Kautschuks sowie zahlloser Naturstoffe).

Weiterführende Literatur zu Kapitel X

- K. B. Wiberg (Herausg.), *Oxidation in Organic Chemistry*, Teil A, Academic Press New York und London, 1965.
- W. S. Trahanovsky (Herausg.), *Oxidation in Organic Chemistry*, Teil B, Academic Press New York und London 1973.
- W. S. Trahanovsky (Herausg.), *Oxidation in Organic Chemistry*, Teil C, Academic Press New York, San Francisco, London 1978.
- W. A. Waters, *Mechanisms of Oxidation by Compounds of Chromium and Manganese*, *Quart. Rev.* 12, 277 (1958).
- J. Carnduff, *Recent Advances in Aldehyde Synthesis, Oxidation with no Skeletal Change*, *Quart. Rev.* 20, 170 (1966).
- O. Bayer, *Oxidation von Methyl-, primären Alkohol-, Äther-, Aminomethyl- und Chlormethyl-Gruppen zur Aldehydgruppe*, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 7/1, S. 135, Thieme, Stuttgart 1954.
- D. Kramer, *Oxidation von funktionellen Gruppen*, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 7/2a, S. 699, Thieme, Stuttgart 1973.
- P. A. Plattner, *Dehydrierungen mit Schwefel, Selen und Platinmetallen*, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, 4. Aufl., Bd. 1, S. 39, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- G. Schiller, *Dehydrierungen unter Abspaltung von molekularem Wasserstoff*, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 4/2, S. 333, Thieme, Stuttgart 1955.
- K. Wimmer, *Katalysatoren für die Wasserstoffabspaltung aus organischen Verbindungen (Dehydrierung)*, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 4/2, S. 192, Thieme, Stuttgart 1955.
- H. Hock und H. Kropf, *Autoxydation von Kohlenwasserstoffen und die Cumol-Phenol-Synthese*, *Angew. Chem.* 69, 313 (1957).

- D.R. Kearns, Physical and Chemical Properties of Singlet Molecular Oxygen, *Chem. Rev.* 71, 395 (1971).
- P. Lechtken, Singulett-Sauerstoff, *Chem. Uns. Zeit* 8, 11 (1974).
- E. H. White, P. D. Wildes, J. Wiecko, H. Doshan und C. C. Wei, Chemically Produced Excited States. Energy Transfer, Photochemical Reactions, and Light Emission, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7050 (1973).
- K.-D. Gundermann, Chemilumineszenz organischer Verbindungen, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1968.
- E. J. Corey und J. W. Suggs, Pyridinium Chlorochromate. An Effective Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
- E. J. Corey und G. Schmidt, Useful Procedures for the Oxidation of Alcohols Involving Pyridinium Dichromate in Aprotic Media, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399.
- W. W. Epstein und F. W. Sweat, Dimethyl Sulfoxide Oxidations, *Chem. Rev.* 67, 247 (1967).
- D. Arndt, Oxidation mit Mangan(IV)-oxid, Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 4/1b, S. 489, Thieme, Stuttgart 1975.
- R. M. Evans, Oxidations by Manganese Dioxide in Neutral Media, *Quart. Rev.* 13, 61 (1959).
- A. J. Fatiadi, Active Manganese Dioxide Oxidation in Organic Chemistry, *Synthesis* 1976, 65, 133.
- H. Henecka und E. Ott, Herstellung von Carbonsäuren durch Oxidation, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 384, Thieme, Stuttgart 1952.
- O. Bayer, Aldehyde durch oxydative Spaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/1, S. 332, Thieme, Stuttgart 1954.
- R. Criegee, Oxydationen mit Bleitetraacetat und Perjodsäure, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, 4. Aufl., Bd. 1, S. 21, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- R. Criegee, Neuere Untersuchungen über Oxydationen mit Bleitetraacetat, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 2, S. 252, Verlag Chemie, Weinheim 1960; *Angew. Chem.* 70, 173 (1958).
- E. L. Jackson, Periodic Acid Oxidation, *Org. React.* 2, 341 (1944).
- D. Swern, Epoxidation and Hydroxylation of Ethylenic Compounds with Organic Peroxides, *Org. React.* 7, 378 (1953).
- F. D. Gunstone, Hydroxylation Methods, *Adv. Org. Chem.* 1, 103 (1960).
- R. E. Parker und N. S. Isaacs, Mechanisms of Epoxide Reactions, *Chem. Rev.* 59, 737 (1959).
- C. H. Hassall, The Baeyer-Villiger Oxidation of Aldehydes and Ketones, *Org. React.* 9, 73 (1975).
- H. J. Kabbe, Oxidation von Methylengruppen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/2a, S. 677, Thieme, Stuttgart 1973.
- G. Stein, Oxydationen mit Selendioxyd, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, 4. Aufl., Bd. 1, S. 1, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- N. Rabjohn, Selenium Dioxide Oxidation, *Org. React.* 5, 331 (1949), 24, 261 (1976).
- A. Schönberg und E. Singer, Die Chemie des Ninhydrins und anderer 1,2,3-Tricarbonylverbindungen, *Tetrahedron* 34, 1285 (1978).
- D. J. McCaldin, The Chemistry of Ninhydrin, *Chem. Rev.* 60, 39 (1960).
- O. Bayer, Aldehyde durch Ozonspaltung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/1, S. 333, Thieme, Stuttgart 1954.
- R. Criegee, Mechanismus der Ozonolyse, *Angew. Chem.* 87, 765 (1975).
- P. S. Bailey, Ozonation in Organic Chemistry, Academic Press, New York, San Francisco, London 1978.
- P. S. Bailey, The Reactions of Ozone with Organic Compounds, *Chem. Rev.* 58, 925 (1958).

XI. Reduktion und Hydrierung

Experimente:

3-Phenylpropionsäure (Hydrozimsäure) aus Zimsäure mit Natriumamalgam

Reduktion der Carbonylgruppe nach Clemmensen

1,2-Diphenylethan aus Benzil

4-Phenyl-buttersäure aus 3-Benzoyl-propionsäure

2-Cyclohexen-1-on, Birch-Reduktion

Anilin aus Nitrobenzol mit Eisen und Salzsäure

p-Toluidin aus *p*-Nitrotoluol mit Zinn und Salzsäure

Versuch: Chlorkalkreaktion nach Runge

Versuch: Isonitrilreaktion

Phenylhydroxylamin aus Nitrobenzol mit Zink und Ammoniumchlorid

N-Methylhydroxylamin

Versuch: Reduzierende Wirkung des Phenylhydroxylamins

Versuch: Einwirkung von Säure auf Phenylhydroxylamin

Versuch: *N*-Nitrosophenylhydroxylamin (Cupferron)

Versuch: *N*-Phenylbenzalnitrone

Hydrazobenzol aus Nitrobenzol mit Zink in Natronlauge

Versuch: Azobenzol durch Dehydrierung

Versuch: Photochemische Umlagerung des Azobenzols

Symm. Diphenylthioharnstoff (Thiocarbanilid)

Phenylisothiocyanat (Phenylsenföl); Triphenylguanidin

Versuch: Reaktion der Amine mit Phenylisothiocyanat

Versuch: Phenylisocyanat aus Phenylisothiocyanat mit Quecksilberoxid

Thiophenol aus Benzulfchlorid

Versuch: Quecksilber-thiophenolat aus Thiophenol

Versuch: Diphenyldisulfid durch Autoxidation des Thiophenols

Versuch: Reduktion eines Disulfids zum Thiol

m-Nitrilanilin aus *m*-Dinitrobenzol mit Ammoniumhydrogensulfid

Versuch: Unterschiedliche Basizität der Nitrilaniline

Trichlorethylalkohol aus Chloral

1,6-Hexandiol aus Adipinsäure-diethylester mit Lithium-alanat

4-Methylbenzylamin aus *p*-Tolunitril mit Lithium-alanat

Natriumborhydrid-Reduktion von Ketonen und Aldehyden, Benzhydrol

p-Nitrobenzylalkohol

(+)-Isopinocampheol

4-Phenylbuttersäure

7-Phenylheptansäure

Vorbereitung und Ausführung der Hydrierung

Herstellung einiger Hydrierungskatalysatoren

- a) Palladium-Mohr
- b) Palladium-Tierkohle
- c) Platinoxid nach Adams
- d) Raney-Nickel

3-Phenylpropionsäure aus Zimtsäure

Härtung eines Speiseöls

1-Naphthylamin aus 1-Nitronaphthalin

- a) mit Wasserstoff und Raney-Nickel
- b) mit Hydrazin und Raney-Nickel

p-Toluidin aus *p*-Nitrotoluol

Versuch: Alanin aus Cystin mit Raney-Nickel

Dihydrocarvon

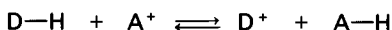
XI. Reduktion und Hydrierung

Die Reduktion der funktionellen Gruppen organischer Verbindungen kann mit verschiedenen Reduktionsmitteln in recht spezifischer Weise erreicht werden. Immer besteht dabei der eigentliche Reduktionsschritt in einer Bereicherung des Substrats an Elektronen.

Von großer präparativer Bedeutung als Elektronenlieferanten sind unedle Metalle; bei Anwendung in protonhaltigen Lösungsmitteln spricht man hierbei oft vom „naszierenden Wasserstoff“.

Auch elektronenabgebende Kationen (z. B. Fe^{2+} , Sn^{2+} , Cr^{2+} , Ti^{3+}) oder Anionen (z. B. SH^- , $\text{S}_2\text{O}_4^{2-}$ [Dithionit]) werden oft zur Reduktion in homogener Lösung verwendet. In beiden Fällen folgt der Elektronenaufnahme durch das Substrat die Anlagerung eines oder mehrerer Protonen.

Bei der Reduktion durch Hydridionen-Übertragung läuft der Vorgang ohne Trennung der Elektronen vom Wasserstoff ab, das H^- -Anion wird als Ganzes von einem anorganischen oder organischen Donator (DH) auf eine elektronenarme Stelle des Substrats (Acceptor; A) übertragen, ohne mit H^+ -Ionen zu H_2 zu reagieren.



In diese letzte große Gruppe der Reduktions-(Hydrierungs-)reaktionen, die oft reversibel sind (Redox-Reaktionen), gehören u. a. die Cannizzaro-Reaktion, die Reduktion nach Meerwein-Ponndorf und die Reduktion mit Formaldehyd oder Ameisensäure. Die größte präparative Bedeutung haben inzwischen die Hydrid-Übertragungen mit komplexen Metallhydriden.

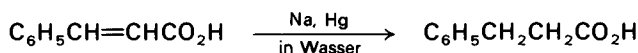
Weitere Mittel zur Reduktion, über deren Mechanismus nicht immer vollständige Klarheit herrscht, sind Hydrochinone und Endiole sowie Hydrazine, Hydrazone und ihre Oxidationsprodukte, sowie Diimin ($\text{HN}=\text{NH}$). Hierbei können Einzelelektronen-Übergänge bzw. H-Atome, also radikalartige Zwischenstufen eine Rolle spielen.

Schließlich ist von besonderer präparativer und technischer Wichtigkeit die direkte Anlagerung von Wasserstoffgas an ungesättigte Systeme in Gegenwart von feinverteilten Übergangsmetallen (Platinmetalle, Nickel, Kobalt u. a.), die man als katalytische Hydrierung bezeichnet. Eine Reihe von Metallionen und Komplexen, besonders der Platinmetalle erlaubt auch Katalyse der Wasserstoffübertragung in homogener Lösung.

Reduktion mit Metallen

Amalgam-, Clemmensen- und Birch-Reduktion

3-Phenylpropionsäure (Hydrozimtsäure) aus Zimtsäure mit Natriumamalgam



In einer Glasstöpselflasche von 250 ml Inhalt löst man 11,8 g Zimtsäure (80,0 mmol) unter Schütteln in 2N Natronlauge, die man portionsweise bis eben zum Umschlag des Universalindikatorpapiers zusetzt, und füllt mit Wasser auf ca. 100 ml auf. Dann trägt man in kleinen Stücken nach und nach 2proz. Natriumamalgam (Darstellung siehe unten) unter stetem Schütteln und öfterem Anheben des Stopfens ein; im ganzen etwa 260 g. Zum Schluß erwärmt man noch im Wasserbad (in warmes Wasser einstellen und dann anheizen) bis sich alles Amalgam zu Quecksilber verflüssigt hat, läßt nach dem Erkalten das Metall im Scheidetrichter ab und säuert mit Salzsäure an. Dabei scheidet sich die Hydrozimtsäure zunächst ölig ab und erstarrt erst beim Abkühlen und Reiben mit dem Glasstab. Man saugt ab und trocknet die rohe Säure im Exsikkator. Zur Reinigung wird sie aus einem kleinen Schwertkolben oder einem Kugelrohr im Vakuum destilliert, wobei sie bei 147–149°C / 11 Torr übergeht. Man erhält aus 10 g Rohsäure etwa 9 g mit Schmp. 47–48,5°C.

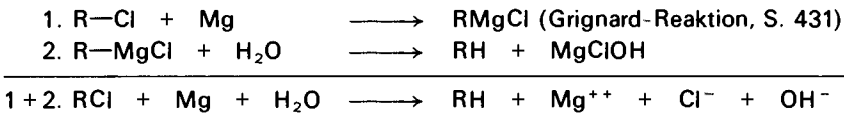
Das Umkristallisieren aus Wasser ist schwierig, weil sich die Säure in rohem Zustand zunächst ölig abscheidet.

Natriumamalgam: Quecksilber und Natrium reagieren miteinander unter Feuererscheinung. Daher muß man mit Schutzbrille im Abzug arbeiten.

Man erwärmt 300 g Quecksilber in einer mittelgroßen Reibschale auf 30–40°C vor, spießt das in kleine Würfel geschnittene Natrium (im ganzen 6,5 g) auf einen spitzen, etwa 30 cm langen Glasstab und drückt die einzelnen Stückchen in rascher Folge unter das Quecksilber, wobei man zum Schutz gegen das Verspritzen einen Tonteller auflegt. Das erstarrte Na-amalgam wird noch warm in kleine Stücke zerschlagen und in einem gut verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Will man Na-reicheres Amalgam erhalten, muß man in einem durch die Gasflamme geheizten Tiegel arbeiten.

Als reduzierende Metalle werden hauptsächlich verwendet: Na, Na-amalgam, Lithium, Zn, Zn-amalgam, Zink-Kupferpaar, Sn, Al-amalgam in Alkoholen, wasserhaltigen organischen Lösungsmitteln, in neutraler, saurer oder alkalischer wässriger Lösung oder in flüssigem Ammoniak. Die Metalle besitzen je nach ihrem elektrochemischen Potential die Tendenz, Elektronen aus der äußeren Schale abzugeben. Da sich unedle Metalle in protonhaltigen Flüssigkeiten unter Wasserstoffentwicklung auflösen, spricht man in diesem Zusammenhang oft von Reduktionen mit „naszierendem Wasserstoff“. Viele derartige Systeme entwickeln jedoch unter Bedingungen, unter denen sie organische Moleküle reduzieren, ohne Substrat kein Wasserstoffgas, z. B. Hg-reiches Na-amalgam in Wasser oder Zink in Eisessig (Wasserstoffüberspannung!). Man gewinnt ein umfassenderes Bild, wenn man als ersten

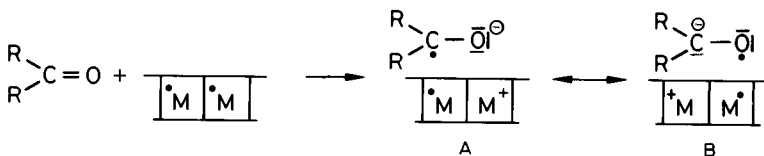
Schritt bei den meisten dieser Vorgänge eine direkte, nucleophile Reaktion des Metalls mit dem organischen Substrat (Chemisorption) annimmt. In Gegenwart von Protonendonatoren (Wasser, Alkohol u. a.) reagieren die zunächst entstehenden metallorganischen Verbindungen sogleich weiter, wobei an die Stelle des Metalls ein H^+ tritt. Ein übersichtliches Beispiel für die zwei Schritte einer solchen Reaktion bietet die stufenweise Reduktion eines Alkyl- oder Arylhalogenids mit Magnesium über die Grignard-Verbindung:



Man darf annehmen, daß bei der reduktiven Enthaloxygenierung mit naszierendem Wasserstoff ähnliche Umsetzungen vor sich gehen.

Von den ungesättigten Systemen sind erwartungsgemäß diejenigen leicht durch Metalle ($+H^+$) reduzierbar, die elektrophile Eigenschaften besitzen, wie $>C=O$, $-NO_2$ und $-NO$. Isolierte olefinische Doppelbindungen reagieren nicht, in Konjugation zu einem Arylrest, einer Carbonylgruppe oder einer weiteren Doppelbindung können sie jedoch reduziert werden, wie im vorstehenden Präparat gezeigt wird. Einfache Aromaten sind im allgemeinen gegen die metallischen Reduktionsmittel stabil, Substitution mit elektronenanziehenden Resten, wie in der Benzoesäure oder Terephthalsäure bewirkt partielle Reduzierbarkeit des Benzolrings (A. v. Baeyer, R. Willstätter). Ebenso sind die außerhalb der Resonanz stehenden Doppelbindungen polycyclischer Aromaten, z. B. mit Na in Alkoholen reduzierbar. Mit Natrium oder Lithium in flüssigem Ammoniak werden Aromaten zu den Dihydroaromaten reduziert (A. J. Birch, S. 515).

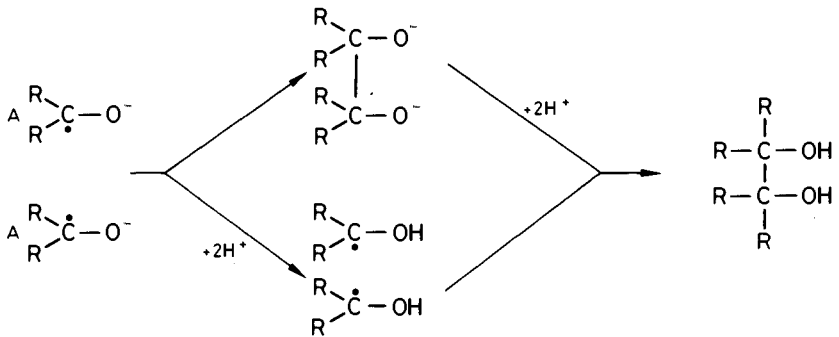
Die Reduktion der Carbonylgruppe durch Metalle ist wegen ihrer Variationsbreite von besonderem präparativen Interesse. Je nach dem pH des Lösungsmittels, seinem Gehalt an verfügbaren Protonen, der Natur des Metalls und der des Substrats, führt die Reduktion zu Alkoholen. 1,2-Glykolen (Pinakolen) oder Kohlenwasserstoffen (Clemmensen-Reduktion, S. 514). Zum Verständnis der verschiedenen Reaktionswege kann man sich von der chemisorbierten Carbonylverbindung die Vorstellung eines mesomeren über C und O gebundenen Ketyls (Radikalanions) (A–B) machen (M = einwertiges Metall mit hoher H_2 -Überspannung, \cdot = Elektron).



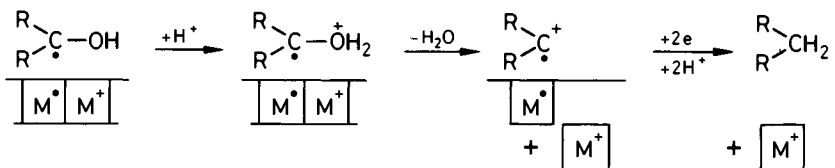
Durch den Chemisorptionsschritt ist schon ein Teil der Reduktion erfolgt, da hier-

bei mindestens ein Elektron von der Metalloberfläche aufs Substrat übergegangen ist. Auch das Vorliegen freier Radikalanionen muß in Betracht gezogen werden.

Bei Aldehyden findet in proton-reicher Umgebung H^+ -Addition an den wenig behinderten Kohlenstoff in B statt, es entstehen über die Alkoholatstufe vorwiegend primäre Alkohole. Ketone, deren Carbonylkohlenstoff allgemein weniger reaktionsfähig ist, reagieren aus der Form A heraus weitgehend unter Dimerisierung zu Pinakolen.



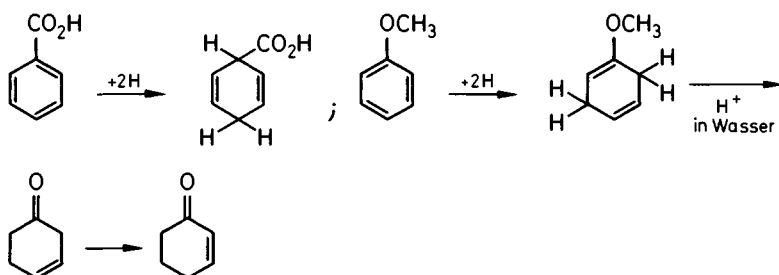
In stark saurer Lösung schließlich, in der die H_2 -Entwicklung am Metall (Zn) nur durch Amalgamierung zu verhindern ist (Überspannung!), kann A sogar seinen Sauerstoff verlieren und der Rest durch Elektronen aus dem Metall bis zur Stufe des Kohlenwasserstoffs reduziert werden (Reduktion nach Clemmensen).



Es sei hier auch die elektrolytische Reduktion an Kathoden hoher Überspannung (Blei, Quecksilber) erwähnt, die im Mechanismus sehr ähnlich sein dürfte. Kathoden aus Metallen ohne wesentliche Überspannung (Platin, Palladium, platinerte Metalle) liefern bei der Elektrolyse molekularen Wasserstoff, der durch die Anwesenheit des Edelmetalls katalytisch aktiviert wird und hydrierend wirkt. Über katalytische Hydrierung s. S. 546 ff.

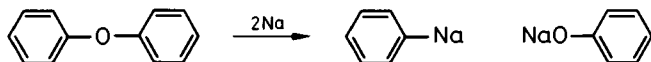
Lösungen der Alkalimetalle in Aminen, besonders in flüssigem Ammoniak werden als äußerst wirksame, z. T. spezifische Reduktionsmittel verwendet (Birch-Reduktion). Hierbei wird die blaue Farbe der Lösungen durch das Vorliegen solvatisierter Elektronen hervorgerufen, die wohl auch bei der Reduktion an die elektrophilen Zentren der Substrate herantreten. Die Radikalanionen werden in gleicher Weise, wie bei der Reduktion an Metalloberflächen (S. 511), entweder durch Dimerisierung weiter verändert oder durch stärkere Säuren als $NH_3(NH_4^+)$, Alkohol) unter Pro-

tonaufnahme zersetzt. Mit den stark reduzierenden Lösungen, besonders auch von Lithium in flüssigem Ammoniak, gelangen sogar Reduktionen an aromatischen Systemen mit Leichtigkeit. Naphthalin läßt sich mit Na in flüssigem NH_3 zu Tetralin reduzieren, Benzoesäure leicht in die 1,4-Dihydroverbindung überführen. Anisol wird in die 2,5-Dihydroverbindung verwandelt, die sich, als Enoether, durch wässrige Säuren über 3-Cyclohexen-1-on zu 2-Cyclohexen-1-on hydrolysieren läßt (Präparat S. 515).

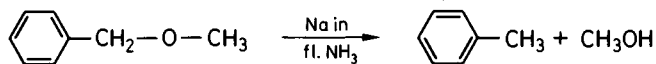
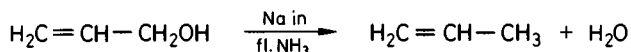


Auch zur Reduktion α,β -ungesättigter Ketone zu gesättigten ist die Methode nach Birch geeignet.

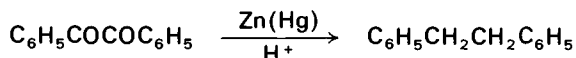
Am Diphenylether tritt mit der Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak eine reduzierende Spaltung zu Na-phenyl und Na-phenolat ein (Schorigin, S. 154).



Systeme, deren Spaltanionen in höherem Maß durch Mesomerie stabilisiert sind, werden noch leichter reaktiv gespalten, so z. B. Allylalkohol und seine Derivate unter Bildung von Propen, Benzylalkohol und seine Derivate zu Toluol.



Hierauf beruht eine Methode zur leichten Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppen bei Peptidsynthesen (S. 316).

Reduktion der Carbonylgruppe nach Clemmensen**1,2-Diphenylethan aus Benzil**

Amalgamiertes Zink: 30 g (0,45 g-Atome) dünne Zinkgranalien oder, noch vorteilhafter, in kleine Streifen geschnittenes Zinkblech von 0,2 mm Dicke werden im 250 ml Rundkolben 5 min mit der Lösung von 3 g Quecksilber(II)-chlorid in 50 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure geschüttelt. Anschließend dekantiert man und spült mit Wasser nach.

Das amalgamierte Zink wird mit 7,0 g Benzil (33 mmol) und 100 ml halbkonz. Salzsäure 5 h unter Rückfluß gekocht; nach der zweiten und vierten Stunde fügt man erneut je 10 ml konz. Salzsäure zu. Noch warm gießt man vom Zink ab und spült mit etwas heißem Wasser nach. Das beim Erkalten erstarrende Reaktionsprodukt wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus einem kleinen Schwertkolben oder Kugelrohr destilliert; Sdp. 280 °C. Ausbeute: 5,0–5,2 g (82–85%). Der Kohlenwasserstoff läßt sich aus wenig Alkohol oder niedrig siedendem Petrolether umlösen. Schmp. 50–52 °C. In gleicher Weise kann auch Benzoin zu 1,2-Diphenylethan reduziert werden.

4-Phenyl-buttersäure aus 3-Benzoyl-propionsäure

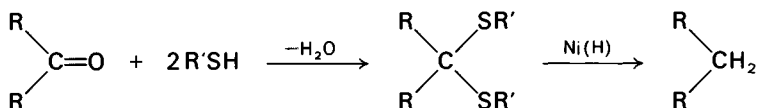
95 g Zink werden wie oben in einem 1-l-Rundkolben verquecksilbert. Nach Dekantieren der Sublimatlösung fügt man 60 ml Wasser, 120 ml konz. Salzsäure, 75 ml Toluol und 40 g 3-Benzoyl-propionsäure (220 mmol, S. 260) zu und kocht 40 h am Rückfluß; um das Sieden nicht unterbrechen zu müssen, arbeitet man zweckmäßig in einem Abzug des Nachtraums. Während der angegebenen Reaktionszeit setzt man noch dreimal je 50 ml konz. Salzsäure zu.

Nach dem Erkalten trennt man im Scheidetrichter die Toluolphase ab und schüttelt die wässrige Lösung nach Verdünnen auf das doppelte Volumen mit zweimal 100 ml Ether aus. Die vereinigten Toluol- und Etherlösungen werden mit Wasser gewaschen und durch Destillation zur Trockne gebracht, das Toluol wird zum Schluß im Wasserstrahlvakuum bei 80 °C Badtemperatur abgezogen. Anschließend überführt man den Rückstand in einen 100- oder 150-ml-Schwertkolben und destilliert die Phenylbuttersäure bei 169–171 °C / 15 Torr. 30–33 g farblose Carbonsäure (82–90%) erstarren in der Vorlage. Schmp. 47–48 °C.

Die Carbonylgruppe von Aldehyden und Ketonen läßt sich durch amalgamiertes Zink in starker Salzsäure bis zur Stufe des Kohlenwasserstoffs reduzieren. Die Reduktion verläuft nicht notwendigerweise über die Zwischenstufe des Alkohols, da Alkohole – außer Benzyl- und Allylalkoholen – unter den Bedingungen der Clemmensen-Reduktion nicht reduziert werden. Eine mögliche Erklärung des Verlaufs ist auf S. 512 gegeben.

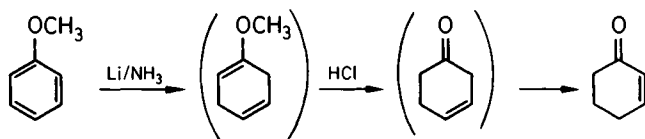
Zur Reduktion der Carbonyl- zur Methyl- bzw. Methylengruppe benutzt man auch die auf S. 544 präparativ ausgeführte Methode von Wolff-Kishner oder man

überführt in die Mercaptale, die hydrogenolytisch mit (H-haltigem) Raney-Nickel entschwefelt werden können.



Trotz des Umweges wird häufig auch zunächst mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert (S. 540), dieser in den Toluol- oder Methylsulfonsäureester umgewandelt und letzterer mit Lithium-aluminiumhydrid oder besser Superhydrid (S. 539) zum Kohlenwasserstoff reduziert.

2-Cyclohexen-1-on, Birch-Reduktion



Achtung! Wegen der Ammoniak-Dämpfe muß das Präparat unter einem gut ziehenden Abzug ausgeführt werden.

Ein 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, Gaseinleitungsrohr und Blasenähler wird mit 10 g (10 ml, 93 mmol) Anisol, 50 ml absol. THF und 50 ml *tert*-Butanol (als Protonendonator) beschickt und mit einem Methanol-Trockeneis-Bad auf -78°C gekühlt. Nun kondensiert man aus einer Ammoniak-Bombe ca. 300 ml NH_3 so ein, daß nur wenig Gas durch den Blasenähler entweicht, und fügt in 30 min unter kräftigem Rühren 2,3 g (0,33 g-Atom) Lithium in schmalen Streifen hinzu, die man durch Zerschneiden des flach gehämmerten Metalls mit einer Schere erhält. Nach beendeter Zugabe werden Kühlbad und Blasenähler entfernt. Man rührt noch eine Stunde, tropft vorsichtig 20 ml Methanol zur Zerstörung überschüssigen Lithiums zu und läßt das Ammoniak über Nacht verdampfen. Der Rückstand wird in 150 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 ml Petrolether (Sdp. $40\text{--}60^\circ\text{C}$) ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden zur Entfernung von Methanol und *tert*-Butanol viermal mit je 20 ml Wasser gewaschen.

Der so behandelte Extrakt wird in einem 500-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer im Eisbad auf ca. 5°C gekühlt. Nun tropft man unter Rühren 100 ml halbkonzentrierte, auf ca. 5°C vorgekühlte Salzsäure zu und rührt 30 min bei 0°C , 30 min bei 35°C , 1 h bei 60°C und über Nacht bei Raumtemperatur. Man trennt die organische Phase ab, schüttelt die wässrige Schicht dreimal mit je 50 ml Petrolether, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit je 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und destilliert den Petrolether nach Filtration über eine kurze Kolonne ab. Der Rückstand wird unter Wasserstrahl-Vakuum in einer Mikrodestillationsapparatur fraktioniert oder, weniger wirkungsvoll, in einem Kugelrohr destilliert; bei 68°C und 22 Torr gehen 3,7 g (41%) 2-Cyclohexen-1-on über.

Reduktion der Nitrogruppe

Die Reduktion der Nitroverbindungen mit Metallen in protonenhaltigen Lösungsmitteln liefert je nach der H^+ -Konzentration verschiedene Produkte. Am wichtigsten, auch technisch, ist die Umsetzung in *saurer* Lösung, die bis zur Aminogruppe führt.

Anilin aus Nitrobenzol mit Eisen und Salzsäure

(Reaktionsgleichung in der Erläuterung)

Ein Dreihalskolben von 2 Liter Inhalt trägt in der Mitte einen Rührer, seitlich einen Rückflußkühler und einen Tropftrichter von 200 ml Fassungsvermögen. Er kann in einem Ölbad erhitzt werden. Die Füllung von 220 g (ca. 4 g-Atom) Eisenpulver (*Ferrum reductum*), 300 ml Wasser und 26 ml (0,3 mol) konz. Salzsäure (d 1,18) wird unter kräftigem Rühren etwa 10 min gekocht. Dann läßt man innerhalb von 45 min 123 g (1,00 mol) Nitrobenzol zutropfen, wobei die Heizung gemäßigt werden kann. Anschließend wird noch eine Stunde zum Sieden erhitzt, dann wird das Anilin nach vorsichtigem Zusatz von 15 g Natriumcarbonat mit Wasserdampf übergetrieben. Wenn das Destillat nicht mehr milchig sondern wasserhell abtropft, läßt man noch 300 ml Flüssigkeit überdestillieren, löst dann pro 100 ml Destillat je 25 g fein pulverisiertes Kochsalz und schüttelt das Anilin dreimal mit je 100 ml Ether aus. Nun trocknet man die Etherlösung mit einigen Stückchen Kaliumhydroxid (nicht mit $CaCl_2$, da dieses mit Anilin einen Komplex bildet), verdampft das Lösungsmittel und destilliert das Anilin vorsichtig mit freier Flamme (Sdp. $184^\circ C$) oder besser im Vakuum. Ausbeute 80–87 g (86–93%).

p-Toluidin aus *p*-Nitrotoluol mit Zinn und Salzsäure

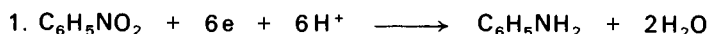
Granuliertes Zinn. – Man schmilzt in einem mit Ausguß versehenen eisernen Schöpfloöffel vor der Gebläseflamme derbes Zinn und gießt es aus einem Meter Höhe tropfenweise in einen Eimer voll Wasser. Granuliertes Zinn ist auch kommerziell erhältlich.

119 g (1,00 g-Atom) feine Zinngranalien werden in einem 2-l-Zweihalsrundkolben mit 68,6 g (0,50 mol) *p*-Nitrotoluol übergossen und in der folgenden Weise durch einen aufgesetzten Tropftrichter mit insgesamt 270 ml (3,15 mol) konz. Salzsäure (d 1,18) versetzt: Man gibt zuerst 30 ml der Salzsäure zu, setzt sofort ein nicht zu enges Steigrohr auf den Kolben und schüttelt um. Nach kurzer Zeit erwärmt sich die Mischung und gerät schließlich in lebhaftes Sieden. Man kühlt von außen mit Leitungswasser, ohne aber die Umsetzung völlig zu unterdrücken und fügt dann nach und nach, so daß die Reaktion stets gut in Gang bleibt, unter dauerndem Schütteln die restliche Salzsäure zu. Zum Schluß erhitzt man noch eine Stunde auf dem Wasserbad, versetzt die warme Lösung mit 100 ml Wasser und fügt allmählich eine Lösung von 150 g technischem Natriumhydroxid in 200 ml Wasser bis zur stark alkalischen Reaktion hinzu¹. Nun treibt man das Amin mit auf 160 – $180^\circ C$ überhitztem Wasserdampf über (siehe S. 56), wobei der Kolben in einem Ölbad von $160^\circ C$ erwärmt wird. Bei dieser Temperatur braucht man nur 1–1,2 Liter Destillat aufzufangen.

¹ Bei alkaliempfindlichen Aminen kommt auch die elektroytische Abscheidung in Frage.

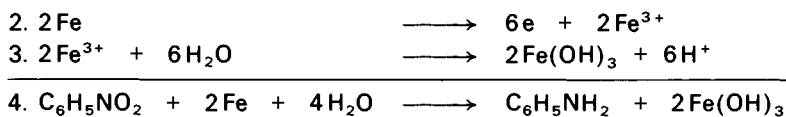
Dieses schüttelt man dreimal mit 100 ml Ether aus. Die Etherlösung wird getrocknet und eingedampft. Es bleiben 51–52 g rohes Amin mit Schmp. 40–42 °C zurück. Um-lösen aus wenig Petrolether (Fraktion 30–40 °C) führt zu 44–45 g (82–84 %) *p*-Toluidin in Form farbloser Tafeln vom Schmp. 43 °C. Beim Stehen an Licht und Luft verfärbt sich das Präparat leicht.

Zur vollständigen Reduktion der Nitrogruppe sind 6 Elektronen nötig, die vom Metall geliefert werden.



Vom Zinn können in Salzsäure 4 Reduktionsäquivalente ausgenutzt werden, doch wird in den oben beschriebenen Präparaten davon nicht ganz Gebrauch gemacht. Das intermediär entstehende Zinn(II)-chlorid ist selbst ein starkes Reduktionsmittel. Nitrile vermag es z. B. in Ether bei Gegenwart von HCl zu Aldehydiminen zu reduzieren (Stephens'sche Aldehydsynthese!).

In der Technik bedient man sich zur Reduktion der Nitroaromaten nicht des teuren Zinns, sondern man arbeitet noch heute – falls nicht katalytisch in der Gasphase hydriert wird – nach dem alten Verfahren von Béchamp (1854) mit Eisenpulver. Da die nötigen Elektronen 2 Fe-Atomen entnommen werden können (Gl. 2) und vom Fe^{3+} -Ion Wasser unter Lieferung der nötigen Protonen zersetzt wird (Gl. 3), lautet die theoretische Reduktionsgleichung, in die die Salzsäure nicht mit eingeht wie Gl. 4.



In praxi wird aber in Gegenwart von Salzsäure gearbeitet, da im neutralen Medium die Reduktion der Nitroverbindungen einen anderen Verlauf nimmt (siehe später). Auch scheidet sich nicht reines $\text{Fe}(\text{OH})_3$ ab, sondern $\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_n$, das durch Reaktion mit Fe^{2+} entsteht, so daß vom Metall mehr als 2 g-Atome auf 1 Mol Nitrobenzol genommen werden müssen.

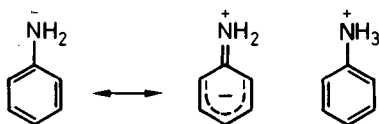
Neuerdings hat auch das katalytische Hydrierungsverfahren, und zwar mit Kupfer oder Nickel als Kontaktmetall, für die Bereitung von Anilin aus Nitrobenzol Eingang gefunden. Die katalytische Hydrierung einer aromatischen Nitroverbindung wird bei den Präparaten auf S. 555 und S. 556 ausgeführt. Auch die Umsetzung von Chlorbenzol mit konz. Ammoniak bei 340 °C und über 300 at, die über Dehydrobenzol (S. 282) verläuft, gewinnt für die Anilindarstellung an Bedeutung.

Für die Reduktionsversuche von Nitroverbindungen im kleinen nimmt man am zweckmäßigsten Zinn oder Zinn(II)-chlorid und konz. Salzsäure. Feste Substanzen werden in Suspension schwer angegriffen und verlangen zur Auflösung einen Zusatz von Alkohol oder Eisessig. Das Ende der Reduktion erkennt man im allgemeinen daran, daß das Reaktionsgemisch bei Zugabe von Wasser klar bleibt, da die Hydro-

chloride der entstandenen Basen in Wasser meist löslich sind. Dabei ist zu beachten, daß häufig schwerer lösliche Salze desamins mit Hexachlorzinn(IV)-säure, H_2SnCl_6 , auftreten, die aber vom kochenden Wasser meistens gelöst werden. Wenn solch ein Salz in reichlicher Menge auskristallisiert, kann es durch Absaugen isoliert und anschließend durch Lauge oder Schwefelwasserstoff zersetzt werden.

Die primären aromatischen Monoamine sind farblose Flüssigkeiten (Anilin, o-Toluidin, Xylidin) oder feste Stoffe (p-Toluidin, Naphtylamine u.a.). Sie sind ohne Zersetzung destillierbar und mit Wasserdampf flüchtig. In Wasser sind sie ziemlich schwer löslich, Anilin zu 3 Prozent. Manche von ihnen besonders β -Naphtylamin, sind krebserregend (Blasenkrebs). Man schütze sich deshalb beim Arbeiten vor der Berührung oder der Einatmung der Dämpfe! Die Di- und Polyamine sind meistens fest, mit Wasserdampf nicht flüchtig und im Wasser viel leichter löslich als die Monoamine.

Die Basizität der aromatischen Amine ist infolge der Beteiligung des nichtbindenden Elektronenpaares an der aromatischen Resonanz bedeutend geringer als die der aliphatischen Amine.



Das protonierte Aniliniumion, in dem die Mesomerie unterbunden ist, ist um den Betrag der Delokalisationsenergie energiereicher (20 bis 40 kJ/mol = 5–10 kcal/mol) und gibt deshalb leicht ein Proton ab. Daher reagieren die wässrigen Lösungen der Aniliniumsalze sauer ($\text{pK}_A = 4,6$). Sie enthalten die im Dissoziationsgleichgewicht stehende freie Base, die sich in kleiner, aber deutlich nachweisbarer Menge (Chlorkalkreaktion) mit Ether ausschütteln läßt.

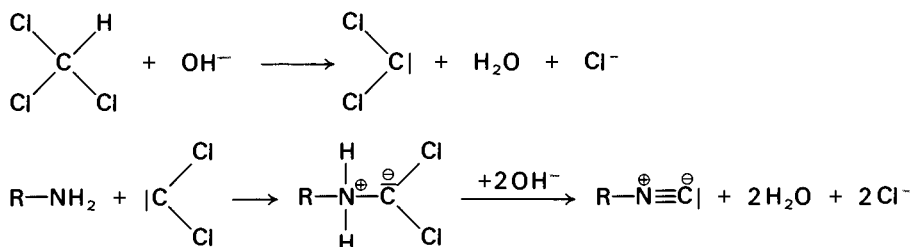
Versuch: Chlorkalkreaktion nach Runge – Man verdünnt 10 ml Anilinwasser (durch Schütteln von 3 Tropfen Anilin mit 10 ml Wasser im Reagenzglas erhalten) mit 100 ml Wasser und fügt einige ccm einer filtrierten Chlorkalklösung zu: Violettfärbung! Diese empfindliche Probe gibt nur die wässrige Lösung des freien Anilins. Man kann die Reaktion auch benutzen, um kleine Mengen vom Benzol oder Nitrobenzol zu erkennen, indem man die Nitrierung und Reduktion im Reagenzglas durchführt.

Die Chlorkalkreaktion ist für Anilin spezifisch. Der Farbstoff ist ein kompliziertes Chinonderivat, dessen Konstitution noch nicht geklärt ist.

Zur Charakterisierung der prim. und sek. aromatischen Amine dient oft die Überführung in ein bekanntes kristallines Derivat durch Acylierung, z. B. Acetylierung (S. 710) oder Benzoylierung, besonders auch durch Umsetzung mit Benzol- oder

p-Toluolsulfochlorid (Tosylchlorid). Bei prim. Aminen wird manchmal auch die Darstellung eines Azomethins (Schiff'sche Base, S. 344) herangezogen. Aromatische Amine können im Papier- oder Dünnschichtchromatogramm durch Kuppeln mit diazotierter Sulfanilsäure (Paulys Reagens) erkannt werden.

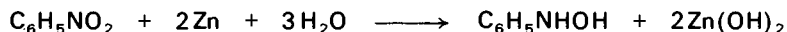
Versuch: Isonitrilreaktion – Man vermischt in einem Reagenzglas 2 Tropfen Anilin mit 2 ml Alkohol, fügt 0,5 ml konz. Kalilauge und 5 Tropfen Chloroform zu und erwärmt gelinde (Abzug). Charakteristischer, penetranter Geruch des Isonitrils (Isocyanids). Die Bildung erfolgt über das aus Chloroform und Lauge primär entstehende Dichlorcarben:



Ganz analog liefert Ammoniak Cyanid (formulieren!).

Von besonderer Wichtigkeit sind die methylierten Aniline, namentlich die tertiäre Base Dimethyl-anilin, die im Laufe des Praktikums mehrfach als Ausgangsmaterial herangezogen (S. 242) und die technisch sehr viel gebraucht wird. Man methyliert das Anilin im großen als salzsaures Salz mit Methylalkohol im Autoklaven. Das dabei auftretende Methylchlorid besorgt die Methylierung.

Phenylhydroxylamin aus Nitrobenzol mit Zink und Ammonchlorid



In einem 2-l-Stutzen versetzt man eine Lösung von 20 g Ammoniumchlorid in 400 ml Wasser mit 41 g (0,30 Mol) frisch destilliertem Nitrobenzol und trägt im Verlauf von etwa 40 min unter dauerndem Rühren mit einem Löffel 60 g Zinkstaub (mindestens 75proz., d.h. mindestens 0,7 g-Atome) ein. Der Stutzeninhalt wird dabei durch Einwerfen von Eisstücken auf höchstens 10 °C gehalten.

Nachdem alles Zink eingetragen ist, rührt man noch 10 min – dann soll der Geruch des Nitrobenzols vergangen sein – und filtriert an der Saugpumpe sofort das Zinkhydroxid auf einer Nutsche ab. Hierauf gießt man das Filtrat in ein Becherglas um (Lösung I). Den Zinkhydroxidschlamm wäscht man im Trichter mit 400 ml Wasser von 45 °C derart aus, daß man ohne zu saugen die Nutsche mit Wasser füllt, vorsichtig aufrührt und dann erst so schwach saugt, daß das Wasser langsam durchläuft. Erst zum Schluß wird scharf gesaugt, der Filterrückstand mit einem Glasstopfen zusammengepreßt und so Lösung II erhalten. In jeder der beiden Lösungen (I und II) werden 120 g

feingepulvertes Natriumchlorid völlig gelöst, wodurch das Phenylhydroxylamin in feinen Kristallflocken zur Abscheidung gebracht wird. Nach halbstündigem Stehen der Suspensionen im Eisbad wird jede scharf abgesaugt, dann auf einem Tonteller gut abgepreßt und auf dem Ton sofort in einem mit frischem Phosphorpentoxid beschickten Exsikkator gebracht, der nicht evakuiert wird. Man erhält insgesamt 20–25 g Rohprodukt. Wenn die zweite Fällung nicht wesentlich dunkler als die erste ist, löst man beide zusammen in 100–120 ml Benzol unter kurzem Aufkochen, filtriert rasch durch ein Faltenfilter im vorgewärmten Trichter und versetzt das warme Filtrat mit 50 ml Petrolether. Beim Abkühlen kristallisiert das Phenylhydroxylamin in glänzenden, weichen farblosen Nadeln vom Schmp. 81 °C. Zur Ausbeutervermehrung kann man die Mutterlauge mit weiterem Petrolether versetzt längere Zeit im Kühlschrank stehen lassen. Im ganzen erhält man 60–65% bezogen auf Nitrobenzol. Für die Weiterverarbeitung zu Nitrosobenzol (Präparat S. 489) wird das Präparat ohne besondere Reinigung verwendet. Dies muß jedoch bald geschehen, da die nichtumkristallisierte Substanz im besten Fall einige Tage lang unzer setzt haltbar ist. Im Gegensatz dazu ist *p*-Tolylhydroxylamin, das aus *p*-Nitrotoluol durch Reduktion mit Zinkstaub in Alkohol oder mit Ammoniumhydrogensulfid in der Kälte dargestellt wird, eine recht beständige Verbindung.

Da Phenylhydroxylamin bei manchen Personen schwere Ekzeme erzeugt, hüte man sich, es, besonders in Lösung, auf die Haut zu bringen!

***N*-Methylhydroxylamin aus Nitromethan mit Zink und Ammonchlorid**

Durch die auf S. 519 beschriebene Reduktionsmethode kann man auch *N*-Methylhydroxylamin aus Nitromethan bereiten: In einen Stutzen von 500 ml, der in Eis steht und mit gut wirkendem Rührer versehen ist, gibt man zur Emulsion von 30,5 g (0,50 mol) Nitromethan in 200 ml Wasser, in dem 15 g Ammoniumchlorid aufgelöst wurden, unter kräftigem Rühren sehr vorsichtig 95 g mindestens 75proz. Zinkstaub (d. h. mindestens 1 g-Atom). Die Temperatur muß ständig unter 15 °C gehalten werden. Als Außenkühlung ist eine Eis-Kochsalzmischung zu empfehlen. Bei guter Kühlung benötigt man zur Zinkzugabe etwa eine Stunde. Man saugt vom Zinkhydroxidschlamm ab, wäscht mit wenig kaltem Wasser aus und säuert die Filtrate mit Salzsäure an (Universalindikator pH 5–6). Durch Vakuumdestillation wird die Flüssigkeit bis zum Erstarren eingeeengt. Zwischendurch muß mehrmals das ausgefallene Ammoniumchlorid abgesaugt werden. Zur Reinigung löst man das auf der Nutsche abgepreßte Salzgemisch in 10 ml absol. Methanol, filtriert vom ungelösten Ammoniumchlorid ab und versetzt das Filtrat langsam mit absolutem Ether, zunächst bis zur beginnenden Kristallisation, dann vorsichtig weiter. Im ganzen werden 10 ml absoluter Ether zugegeben. Es scheiden sich etwa 20 g (= 50%) *N*-Methylhydroxylamin-hydrochlorid ab. Schmp. 84–87 °C.

Zur partiellen Reduktion der Nitrogruppe kann außer Zink in ammoniumchloridhaltigem Wasser auch amalgamiertes Aluminium, am besten als Gieß verwendet werden. (Aluminium einige Minuten in wässriger Sublimatlösung schütteln, dann abgießen). Dieses Metall läßt sich gut in Ether anwenden; das erforderliche Wasser wird tropfenweise zugegeben. Die Brauchbarkeit von Ammoniumhydrogensulfid in Alkohol zum selben Zweck ist auf S. 526 erwähnt.

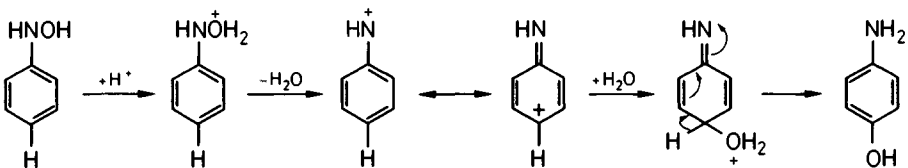
Die organischen Abkömmlinge des Hydroxylamins, besonders die aromatischen, sind schwache Basen. Phenylhydroxylamin ist eine unbeständige Verbindung, die sich unter dem Einfluß des Luftsauerstoffs, von Alkalien und von Säuren verändert. An der Luft oxidieren sich vor allem unreine Präparate zu Nitrosobenzol, das durch seinen stechenden Geruch beim in Zersetzung befindlichen Phenylhydroxylamin erkannt wird.

Da sich Nitrosobenzol mit Phenylhydroxylamin zu Azoxybenzol kondensiert (s. S. 491), findet man dieses unter den Zersetzungsprodukten des Phenylhydroxylamins. Nebenher wird Azoxybenzol von Phenylhydroxylamin zu Azobenzol reduziert. Alle Hydroxylaminderivate, RNHOH, wirken wie Hydroxylamin selbst reduzierend.

Versuch: Reduzierende Wirkung – Etwa 50 mg Phenylhydroxylamin in 2 ml warmem Wasser gelöst, werden mit einigen Tropfen ammoniakalischer Silbernitratlösung (S. 342) versetzt. Ausscheidung von Silber, z. T. als Spiegel.

Versuch: Einwirkung von Säure – 2,2 g (20 mmol) Phenylhydroxylamin werden nach und nach unter Außenkühlung mit Eis-Wasser zu einer kurz vorher bereiteten Mischung von 10 ml konz. Schwefelsäure und 30 g Eisstückchen gegeben. Man verdünnt dann mit 200 ml Wasser und kocht so lange, bis eine mit Dichromatlösung versetzte Probe nicht mehr nach Nitrosobenzol, sondern nach Chinon riecht (10–15 min). Die erhaltene Lösung wird in einem zur Wasserdampfdestillation vorbereiteten (S. 55) 500-ml-Kolben mit der Lösung von 2 g (0,7 mol) Natriumdichromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) in 20 ml Wasser versetzt, dann wird durch Wasserdampf das gebildete Chinon vorsichtig übergetrieben. Man kann 1,0–1,5 g (50–75%) davon isolieren. Eine Probe des Kolbenrückstands läßt beim Versetzen mit starker Natronlauge deutlich Ammoniak am Geruch erkennen.

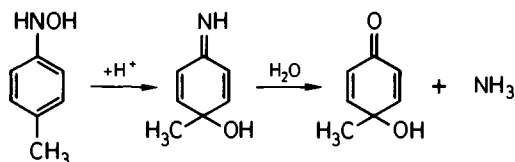
Durch Mineralsäuren in der Wärme erleiden Arylhydroxylamine eine „Umlagerung“: Aus Phenylhydroxylamin wird dabei p-Aminophenol, das im obenstehenden Versuch zu p-Benzochinon oxidiert wurde. Der Mechanismus der intermolekularen elektrophilen Substitution ist aus folgender Formulierung deutlich zu erkennen:



Auf dieser Reaktion beruht ein Verfahren, durch kathodische Reduktion von Nitrobenzol das als Zwischenprodukt für Farbstoffe wichtige p-Aminophenol darzustellen. Man arbeitet in alkoholisch-schwefelsaurer Lösung mit Bleikathoden, wobei das auch in saurer Lösung intermediär entstehende Hydroxylaminderivat durch

die große Geschwindigkeit der Umlagerung vor der Weiterreduktion zu Anilin bewahrt wird.

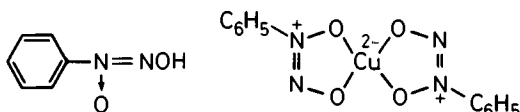
Ist die *p*-Stellung zur NHOH-Gruppe besetzt, wie z. B. im *p*-Toluyhydroxylamin, entstehen unter der Einwirkung starker Säuren andere Reaktionsprodukte. Zwar tritt auch jetzt H₂O in die *p*-Stellung des mesomeren Immoniumions ein, doch verhindert die Methylgruppe die Aromatisierung. Die Iminogruppe des Chinolamins wird aber rasch hydrolytisch gespalten.



So entsteht nach E. Bamberger das einfachste Chinol, eine in Wasser sehr leicht lösliche, im Gegensatz zum Chinon farblose Verbindung, deren präparative Isolierung nicht einfach ist.

Man vergewöhne sich und formuliere hier die intermolekularen Substitutionen bei anderen Anilinderivaten: Diazoaminobenzol \rightarrow *p*-Aminoazobenzol (S. 606): Azoxybenzol \rightarrow *p*-Hydroxyazobenzol (S. 491): *N*-Nitroso-*N*-methylanilin \rightarrow Nitrosomethylanilin (O. Fischer und E. Hepp, S. 243) und *N,N*-Dimethylaniliniumchlorid (bei 275°C) zu 2,4-Dimethylanilin-hydrochlorid.

Versuch: *N*-Nitrosophenylhydroxylamin (Cupferron) – 2,2 g (20 mmol) Phenylhydroxylamin werden in 20 ml 1N Salzsäure gelöst und unter Kühlung in Eis-Kochsalzmischung ziemlich schnell mit der Lösung von 1,4 g (20 mmol) Natriumnitrit in 5 ml Wasser versetzt. Es scheiden sich sofort weiße Nadeln aus, die abgesaugt, mit eiskaltem Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet werden. 2,0–2,5 g (65–82%) vom Schmp. 59°C. Um das wasserlösliche Ammoniumsalz herzustellen, löst man die Substanz in Ether (2 g in 100 ml) und fällt durch langsames Einleiten von trockenem Ammoniak das farblose Salz, das abgesaugt, mit Ether gewaschen und im Exsikkator getrocknet wird. Bei tropfenweiser Zugabe der gesättigten wässrigen Lösung des Cupferrons zu sehr verdünnten Eisen(III)- oder Kupfer(II)-salzlösungen fallen die wasserunlöslichen Metallkomplexe aus. Der *N*-Nitrosoverbindung hat man wegen ihrer ziemlich großen Acidität die Azoxystruktur eines *N*-Oxids, dem Kupferkomplex die danebenstehend abgebildete zuzuschreiben.



Andere N-Oxyde sind die schon auf S. 350 erwähnten Nitrone, die durch Kondens-

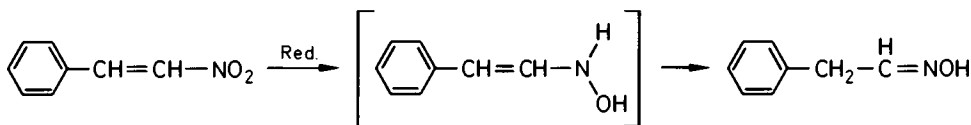
sation von organischen Hydroxylaminen mit Aldehyden oder Ketonen – ähnlich wie die mit ihnen verwandten Oxime – leicht entstehen.

Versuch: *N*-Phenylbenzalnitron



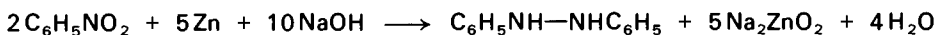
2,20 g (20,2 mmol) Phenylhydroxylamin werden zusammen mit 2,15 g (20,2 mmol) frisch destilliertem Benzaldehyd in 25 ml Alkohol 30 min auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen und Versetzen mit dem halben Volumen Wasser scheidet sich der größte Teil des Nitrons in gelben Kristallen vom Schmp. 105–107 °C aus. Man kann auf diese Weise 3,5 g (ca. 85%) isolieren und zur Reinigung aus 10 ml Benzol, dem man noch warm 10 ml Petrolether zusetzt, umkristallisieren. Eine kleine Probe wird im Reagenzglas mit 2N Schwefelsäure, der bis zur Lösung des Nitrons Alkohol zugesetzt wird, gekocht. Geruch von Benzaldehyd.

Die Reduktion ungesättigter Nitroverbindungen ergibt statt der Hydroxylamine die durch Prototropie entstandenen Aldoxime.



Nitrosoverbindungen, $\text{R}-\text{NO}$, die Primärprodukte der Reduktion von Nitroverbindungen, können nur unter ganz speziellen Reduktionsbedingungen erhalten werden; meist werden sie sogleich weiter reduziert. Sie sind am bequemsten durch Oxidation der Hydroxylaminderivate zugänglich und werden deshalb präparativ und theoretisch im Kapitel X auf S. 489 behandelt.

Hydrazobenzol aus Nitrobenzol mit Zink und Natronlauge



Ein 1-l-Zweihalsrundkolben trägt auf dem einen Tubus einen Rückflußkühler, der andere ist mit einem Korkstopfen verschlossen. Diese Apparatur wird so aufgestellt, daß sie ohne Mühe kräftig geschüttelt werden kann.

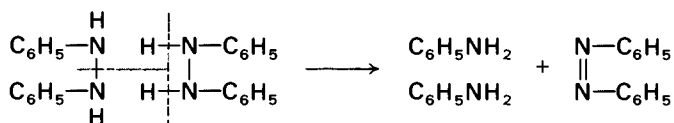
Es werden 50 g Natriumhydroxid (1,25 mol) in 150 ml Wasser gelöst; die noch warme Lauge wird zusammen mit 50 ml Alkohol und 41 g (0,33 mol) Nitrobenzol in den Kolben gegeben. Unter sehr kräftigem Schütteln setzt man zuerst 6–8 g Zinkstaub zu, läßt die anfangs heftige Reaktion, stets weiter schüttelnd, zu Ende gehen und erhält dann durch dauernde Zugabe von Zinkstaub das Reaktionsgemisch im Sieden. Man achte darauf, daß die Umsetzung nicht allzu stürmisch wird, vermeide es aber, ihren Verlauf durch Kühlen zu unterbrechen.

Der Kolbeninhalt färbt sich zuerst rot (Azobenzol), wird aber schließlich lichtgelb, wenn die nötige Menge des Reduktionsmittels zur Einwirkung gekommen ist. Man braucht etwa 120–150 g (75proz.) Zinkstaub (ca. 2 g-Atome). Sollte die Reaktion vorzeitig zum Stillstand kommen, erhitzt man auf einem lebhaft siedenden Wasserbad.

Es ist unerlässlich, den Kolbeninhalt fortwährend durch starkes Schütteln in Bewegung zu halten, damit der schwere Zinkstaub mit der organischen Substanz stets gut durchmischt wird.

Zu der reduzierten und auf dem Wasserbad erhitzten Mischung gibt man schließlich 500 ml Alkohol, der in der Siedehitze das ausgeschiedene Hydrazobenzol löst. Der ganze Kolbeninhalt wird siedend heiß auf einer Nutsche abgesaugt (vorher Flammen in der Nähe auslöschen!), der Kolben sofort mit 50 ml heißem Alkohol nachgespült und mit diesem der Filtrerrückstand ausgewaschen. Das Filtrat läßt man in der verschlossenen Saugflasche erkalten, steigert die Kristallisation durch Kühlung in einer Kältemischung, saugt nach einer Stunde scharf ab und wäscht das beinahe farblose Reaktionsprodukt einige Male mit 50proz. Alkohol, dem man eine kleine Menge wässriger schwefliger Säure zugefügt hat, bis das Filtrat nicht mehr alkalisch reagiert. Durch Umkristallisieren aus nicht zu viel Alkohol erhält man das Hydrazobenzol bei raschem Arbeiten völlig farblos und rein. Schmp. 124 °C unter Gelbfärbung. Bei der großen Neigung zur Autoxidation, die auch ein ununterbrochenes Arbeiten bei der Darstellung verlangt, ist Hydrazobenzol – im Vakuum gut getrocknet – nur in gut schließenden, mit CO₂ oder N₂ gefüllten Gläsern, besser noch in zugeschmolzenen Röhren, längere Zeit ohne Verfärbung haltbar. Die Ausbeute an Rohprodukt, das zu den weiteren Präparaten direkt benutzt werden kann, beträgt 20–25 g (60–80%).

Hydrazobenzol besitzt als Vorstufe des Benzidins, das aus ihm mit starken Säuren in intramolekularer Umlagerung entsteht, farbstofftechnische Bedeutung. Weiterhin dient es zur Synthese pharmazeutischer Präparate (Butazolidin®). Wie im Hydrazin, von dem es sich ableitet, läßt sich auch in Hydrazobenzol die N—N-Bindung durch starke Reduktionsmittel (Zinn(II)-chlorid, Dithionit) aufspalten, wobei zwei Mole Anilin gebildet werden. Die hervorstechendste Eigenschaft aber ist seine leichte Oxidierbarkeit, z. B. durch Brom, die zum stabilen Azobenzol führt. Beim Schmelzpunkt erleidet Hydrazobenzol eine für Hydrazinderivate ebenfalls typische Disproportionierung: 2 Moleküle Hydrazin geben 2 Ammoniak und N₂; Hydrazobenzol gibt Azobenzol und 2 Mole Anilin. Vgl. dazu die Zersetzung von 2 H₂O₂ zu H₂O und O₂.

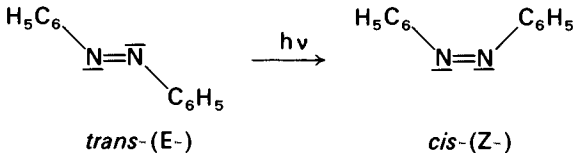


Versuch: Azobenzol durch Dehydrierung – Man läßt 10 g (130 mmol) Brom (= 3,2 ml) in 75 ml 2N Natronlauge (150 mmol) unter Eiskühlung tropfen und schüttelt mit dieser Hypobromitlösung in einem kleinen Scheidetrichter 9,2 g Hydrazobenzol

(50,0 mmol), die in 60 ml Ether aufgelöst wurden, 10 min lang durch. Die rote Etherschicht wird abgetrennt, verdampft und der rote Rückstand von Azobenzol aus wenig Alkohol umkristallisiert.

Azobenzol, mit dem Chromophor $-\text{N}=\text{N}-$ die Grundsubstanz der Azofarbstoffe (S. 601), ist eine sehr beständige, unzersetzt destillierbare Verbindung. Im Gegensatz zu den aliphatischen Azoverbindungen sind die aromatischen durch Resonanz der π -Elektronen der Azobrücke mit denen der beiden Kerne nachhaltig stabilisiert. Dies ist einer der Gründe für die bedeutende Echtheit der Azofarbstoffe.

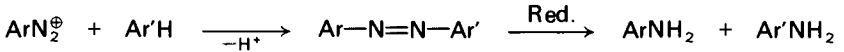
Azobenzol tritt als *Z*-(*cis*-) oder *E*-(*trans*-)Verbindung auf. Durch Licht wird die energieärmere (*E*)-Form in die energiereichere (*Z*)-Form umgelagert. Im folgenden Versuch werden beide im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel nebeneinander nachgewiesen.



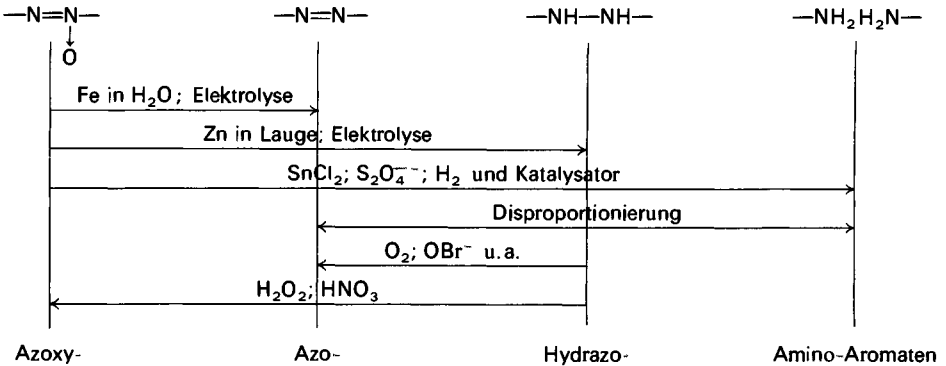
Versuch: Photochemische Umlagerung – Man bereite sich eine kleine Objektträger-Dünnschichtplatte mit Silicagel („Merck. G“) nach der auf S. 91 gegebenen Anleitung Wenige Milliliter einer etwa 1proz. Lösung von reinem Azobenzol in Benzol werden einige Minuten am Rückfluß gekocht und dann sofort zum Erkalten ins Dunkle gestellt. Für ein gutes Gelingen des Versuchs ist entscheidend, daß diese Lösung und – während des anschließenden Chromatographierens – das Chromatographiegefäß so weitgehend wie möglich vor Licht geschützt werden! Ein Tropfen der abgekühlten Azobenzollösung wird mit einer Kapillarpipette zu einem kleinen Fleck (\varnothing ca. 3 mm) auf den einen der beiden markierten Startpunkte der Dünnschichtplatte aufgetragen. Dieser Fleck wird einige Minuten dem direkten Sonnenlicht oder ca. eine halbe Stunde diffusem Tageslicht ausgesetzt. Dann wird schnell auf dem zweiten Startpunkt ein kleiner Tropfen der lichtgeschützten Lösung aufgetragen und der Dünnschicht-Objektträger in einen kleinen passenden, zum Chromatographieren in Benzol vorbereiteten Zylinder (Anleitung S. 93) gestellt, der verschlossen und sofort durch Überstülpen eines für Licht undurchlässigen Behälters abgedunkelt wird. Nach 10–20 min hat die Benzolfront das obere Plattenende erreicht; die Platte kann herausgenommen werden. Man sieht jetzt unterhalb der Lösungsmittelfront zwei orangefarbene Flecken, (*E*)-Azobenzol, außerdem nicht sehr weit über dem ersten belichteten Startpunkt das gelbe (*Z*)-Isomere.

Azobenzol hat schwach basische Eigenschaften. Mit konzentrierten Mineralsäuren gibt es rote Salze, was man durch Übergießen der Substanz mit Salzsäure feststellt. Durch Reduzieren mit geeigneten Mitteln erhält man aus Azoverbindungen wieder die Hydrazoverbindungen.

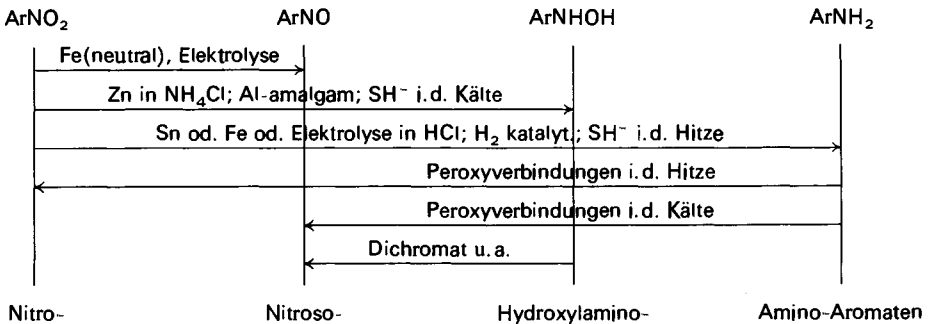
Starke Reduktionsmittel spalten, wie schon erwähnt Hydrazoverbindungen zu primären Aminen. Da sich Azoverbindungen durch Kupplung von Diazoniumsalzen mit geeigneten Partnern leicht erhalten lassen (S. 601), kann man durch ihre reduktive Spaltung besonders leicht aromatische Amine herstellen.



Aromatische Azoverbindungen lassen sich auch z. B. mit H_2O_2 oder Salpetersäure zu Azoxyverbindungen oxydieren. Wir können somit zwischen den Reduktionsprodukten der Nitroaromaten mit gepaartem Stickstoff folgende chemische Beziehungen formulieren (Reduktion v.l.n.r.):



Die Reduktion der aromatischen Nitroverbindungen ist nicht nur wissenschaftlich sondern auch technisch von großem Interesse. Die Nutzbarmachung der im Steinkohlenteer enthaltenen Kohlenwasserstoffe begann mit der Entdeckung der Nitrierungsreaktion. Die Reduktion des Nitrobenzols lieferte in technischem Ausmaß das Anilin, das Ausgangsmaterial für zahllose Farbstoffe und pharmazeutische Präparate. Ihm schließen sich die Toluidine, Xylidine, Naphtylamine usw. an. Aromatische Amine können aus den Nitroverbindungen durch die Elektronen eines Metalls in Säure, an der Kathode in saurer Lösung, durch katalytisch aktivierten Wasserstoff oder in bestimmten Fällen auch durch Ammoniumhydrogensulfid erhalten werden. Der Vorgang verläuft, wie am Nitrobenzol präparativ gezeigt wird, über eine Reihe von Zwischenprodukten:

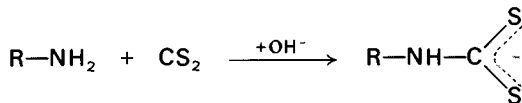


Wenn unter den Bedingungen der Anilindarstellung weder Nitrosobenzol noch Phenylhydroxylamin sich anreichern, so hat dies seine Ursache darin, daß im Säuren die Reduktionsgeschwindigkeit dieser Zwischenprodukte weit größer ist als die des Nitrobenzols selbst. Sie lassen sich jedoch in geeigneter Weise bei der elektrolytischen Reduktion und bei der katalytischen Hydrierung nachweisen.

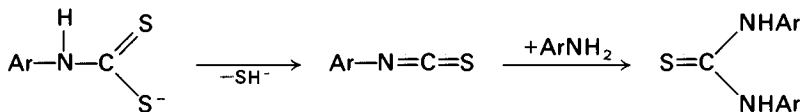
In neutraler Lösung verschieben sich die Verhältnisse zugunsten des Phenylhydroxylamins, das auch in alkalischer Lösung neben Nitrosobenzol entsteht. Dort kondensieren sich beide zum Azoxybenzol, das je nach Reduktionsart die auf S. 526 dargestellten weiteren Reduktionen erleiden kann. Beim mildesten Reduktionsverfahren, Kochen mit methylalkoholischer Na-methylatlösung, erhält man aus Nitrobenzol in guter Ausbeute Azoxybenzol (N. Zinin). Das reduzierende Methylat verwandelt sich dabei unter Oxidation in Formiat.

Phenylisothiocyanat und Thiole

Ähnlich wie CO_2 mit primären Aminen zu Carbaminaten reagiert CS_2 in Anwesenheit von Basen zu Dithiocarbaminaten.



In der aromatischen Reihe geht die Reaktion wegen der geringen Basizität des Stickstoffs unter Abspaltung von H^+ und dann S^{--} weiter. An das intermediär entstehende Isothiocyanat (Senfö) lagert sich sofort ein zweites Molekül des Amins an. Es entsteht Diarylthioharnstoff:



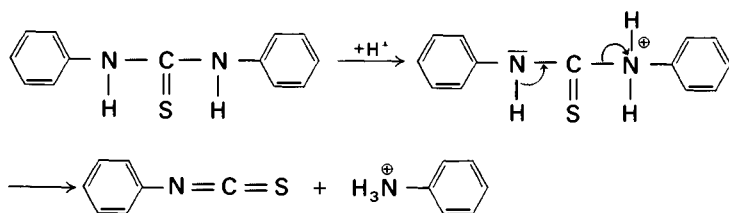
In der aliphatischen Reihe gelingt die Eliminierung des Schwefels unter Bildung der Senföle nur mit Schwermetallsalzen (HgCl_2 , FeCl_3).

Symm. Diphenylthioharnstoff (Thiocarbanilid) – Man erhitzt in einem mit langem Rückflußkühler versehenen Rundkolben 23 g (0,25 mol) Anilin, 30 g (0,40 mol) Schwefelkohlenstoff, 35 ml Alkohol und 6 g fein gepulvertes KOH drei h lang auf dem Wasserbad zum gelinden Sieden, destilliert am absteigenden Kühler Schwefelkohlenstoff und Alkohol ab, versetzt den Rückstand mit Wasser, saugt die gebildeten Kristalle des Diphenylthioharnstoffs ab und wäscht sie mit Wasser, verdünnter Salzsäure und nochmals mit Wasser. Nach dem Trocknen sind es 18–20 g (63–70%). Eine kleine Menge kristallisiert man aus Alkohol um (Schmp. 154°C), den Rest benutzt man ohne weitere Reinigung zur Darstellung von Phenylsenfö.

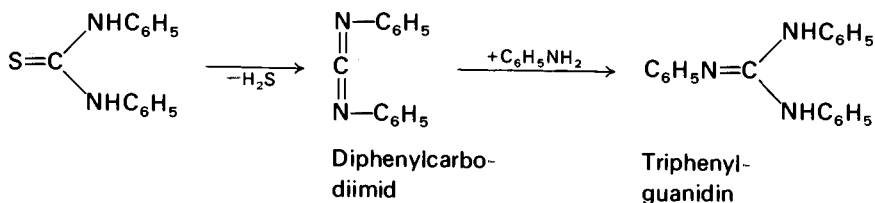
Phenylisothiocyanat (Phenylsenföl); Triphenylguanidin – 15 g (ca. 65 mmol) des rohen, oben erhaltenen Diphenylthioharnstoffs werden aus einem 250-ml-Kolben mit 60 ml konz. Salzsäure (d 1,18) auf dem Sandbad am absteigenden Kühler destilliert, bis der Rückstand nur noch 10–15 ml einnimmt. Das Destillat wird nach Zugabe des gleichen Volumens Wasser ausgeethert, der Ether mit wenig Sodalösung ausgeschüttelt, mit Calciumchlorid getrocknet, dann abgedampft und der Rückstand destilliert. Sdp. des Phenylsenföls 222 °C. Ausbeute um 8 g (90%).

Neben dem Senföl entsteht bei der Einwirkung von Salzsäure auf Thiocarbanilid noch Triphenylguanidin, das sich aus dem Kolbenrückstand nach Zugabe von 50 ml Wasser und mehrstündigem Stehen als Hydrochlorid abscheidet. Durch Zersetzung mit verdünnter Natronlauge in der Wärme erhält man die freie Base. Aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 143 °C.

Die Wirkung der konz. Salzsäure besteht hier hauptsächlich in der Abspaltung von Anilin:



Nebenbei wird in geringem Umfang auch Schwefelwasserstoff abgespalten. Das aus dieser Reaktion primär hervorgehende, äußerst reaktionsfähige Diphenylcarbodiimid lagert in der Lösung vorhandenes Anilin zu Triphenylguanidin an, ähnlich wie sich aus Cyanamid und Ammoniak das einfache Guanidin bildet.

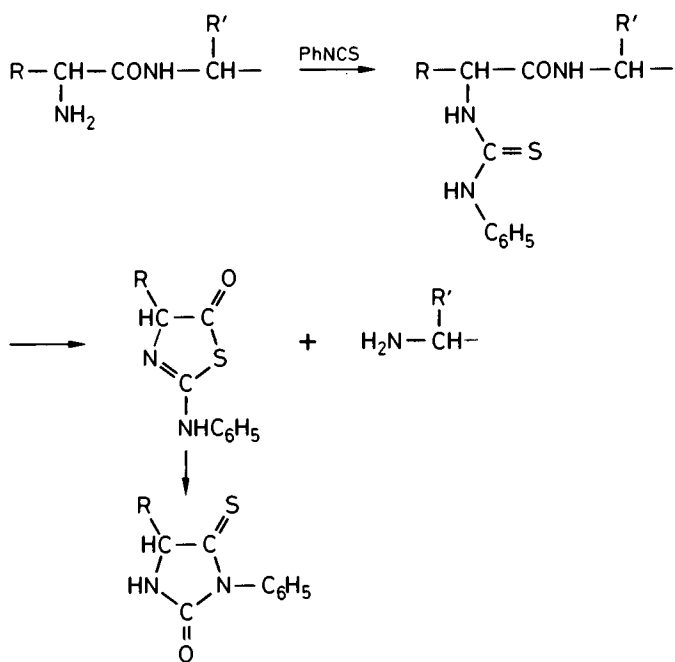


Die Senföle zeigen grundsätzlich die gleichen Additionsreaktionen wie die ihnen isologen Isocyan säureester (siehe S. 327), z. B. $\text{O=C=N-C}_6\text{H}_5$, sie reagieren jedoch viel langsamer, was schon aus der Darstellungsmethode für Phenylsenföl hervorgeht. Phenylisocyanat würde dabei durch Wasser sofort zersetzt.

Versuch: Reaktion der Amine mit Phenylisothiocyanat – Bei der im Präparat S. 527 beschriebenen Bildung des Diphenylthioharnstoffs reagiert das intermediär entstehende Senföl sofort mit Anilin weiter. Hier wird diese Reaktion für sich ausgeführt. 5 Tropfen

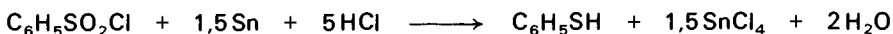
Phenylsenföl werden in einem kleinen Reagenzglas mit der gleichen Menge Anilin vermischt und über einer kleinen Flamme gelinde erwärmt. Beim Reiben mit dem Glasstab erstarrt die Schmelze zu Kristallen von Diphenylthioharnstoff, der aus Alkohol zur Schmelzpunktprobe umkristallisiert wird. Schmp. 154 °C.

Zum Vergleich sei auf die auf S. 328 geschilderte analoge Bildung von Diphenylharnstoff aus Phenylisocyanat und Anilin hingewiesen. Phenylsenföl hat sich als wertvolles Reagenz zum stufenweisen Abbau von Peptiden erwiesen (P. Edman, 1950). Es reagiert mit der terminalen Aminogruppe wie oben bei der Bildung von Diphenylthioharnstoff aus Anilin beschrieben (S. 528) zu einem Phenylthioureido-peptid, das unter H^+ -Einwirkung den Aminosäurerest als 2-Anilino-thiazol-5-on verliert, welches sich in Gegenwart von Wasser ins 3-Phenylthiohydantoin umlagert.



Versuch : Phenylisocyanat aus Phenylisothiocyanat mit Quecksilberoxid – Man erhitzt im Reagenzglas 0,5 ml Phenylisothiocyanat mit dem gleichen Volumen gelbem Quecksilberoxid bis zum Sieden des Senföls. Das Oxid geht hierbei in schwarzes Quecksilbersulfid über, gleichzeitig tritt der äußerst stechende Geruch des Phenylisocyanats auf.

Thiophenol aus Benzolsulfochlorid



In einen 250-ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter gibt man 20 g fein granuliertes Zinn (170 mg-Atome, Überschuß), erhitzt auf dem Wasserbad, läßt 50 ml

konz. Salzsäure zufließen und tropft dann unter öfterem Umschütteln 8 g (45 mmol) Benzolsulfochlorid ein. Wenn die Hauptmenge des Zinns gelöst ist, treibt man das Thiophenol mit Wasserdampf über, fügt zum Destillat eine Spatelspitze Natriumdithionit (um O_2 abzufangen), ethert es aus und trocknet die Etherschicht nach der Trennung mit Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen, zuletzt im Vakuum, wird das zurückbleibende Thiophenol destilliert und geht fast völlig bei $173^\circ C / 760$ Torr über. Ausbeute 3–4 g (60–80%).

Mit dem stark stinkenden Stoff darf nur unter einem gut ziehenden Abzug möglichst im Stinkraum umgegangen werden. Vor allem bringe man nichts davon an Hände oder Kleider, da der Geruch tagelang haften bleibt. Er kann durch Oxidation mit Hydrogenperoxid unschädlich gemacht werden.

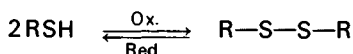
Während die sehr stabile Sulfonsäuregruppe praktisch nicht reduziert werden kann, läßt sich der Schwefel der Sulfonsäurechloride mit Metallen in die niedrigen Oxidationsstufen überführen. Mit Zink in Wasser entsteht das Zn-Salz der Sulfinsäure ($ArSO_2H$), mit Zinn in starker Mineralsäure über die Stufe der Sulfin- und Sulfensäure hinweg das Thiol. – Weitere Darstellungen der Arylthiole sind z. B. aus Diazoniumsalzen oder Grignard-Verbindungen möglich.

Aliphatische Thiole werden besser durch nucleophile Substitution z. B. aus den Alkylhalogeniden dargestellt (S. 160).

Die Thiole sind stärkere Säuren als die Alkohole, die aromatischen sogar so starke, daß sie mit Alkali und Phenolphthalein scharf titriert werden können (Thiophenol hat $pK_A \sim 7$). Charakteristisch sind die gelben Blei- und die farblosen Quecksilbersalze. Zum Nachweis der aliphatisch gebundenen SH-Gruppe (nicht der aromatisch gebundenen) ist die intensive Farbreaktion mit Na-pentacyanonitrososulfat (Nitroprussid-Natrium) in alkalischer Lösung besonders geeignet (siehe auch S. 162).

Versuch: Quecksilber-thiophenolat aus Thiophenol – Man versetzt die alkoholischen Lösungen von Blei(II)-acetat und Quecksilber(II)-chlorid jeweils mit einigen Tropfen Thiophenol.

Bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit der Elektronen vom Schwefel abgelöst werden; schon durch den Sauerstoff der Luft, sofort aber durch schwache Oxidationsmittel werden die Thiole zu den Aryl- bzw. Alkyldisulfiden oxidiert:

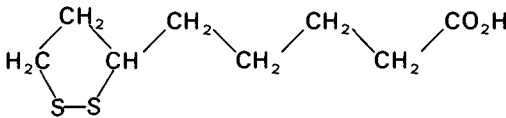


Versuch: Diphenyldisulfid durch Autoxidation des Thiophenols – Einige Tropfen Thiophenol werden mit einigen ml stark verdünnter Ammoniaklösung auf einem Uhrglas über dem Wasserbad langsam zur Trockne verdampft (Abzug!). Es hinterbleibt ein Öl, das beim Erkalten kristallisiert. Diphenyldisulfid vom Schmp. $61^\circ C$.

Durch Reduktion gehen die Disulfide unter Aufnahme von Wasserstoff wieder in die Mercaptane über. Auch durch andere nucleophile Agenzien wie Cyanid oder Sulfit werden sie gespalten. Dabei entsteht neben einem Mol Thiol ein Rhodanid, RSCN bzw. Thiosulfat (Bunte-Salz) RSSO_3^- .

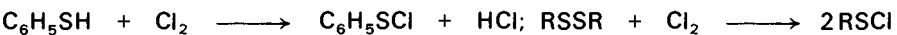
Versuch: Reduktion eines Disulfids zum Thiol – 2 Tropfen Thioglykolsäure werden in etwa 3 ml 2 Ammoniak gelöst. Dazu tropft man soviel 5–10proz. methanolische Iodlösung, wie gerade noch entfärbt wird. Jetzt gibt eine Probe keine positive Reaktion mit Nitroprussidnatrium; es ist das Disulfid entstanden. Versetzt man mit einigen Körnchen Natriumborhydrid (S. 539), kann man nach kurzer Zeit mit Nitroprussidnatrium wieder freie Sulfhydrylgruppen nachweisen. Ebenso tritt nach Zugabe von wenig Cyanid nach kurzer Zeit die Rotfärbung auf.

Ein biologisches Beispiel für ein Redox-System dieser Art liegt im Cystein-Cystin (siehe S. 475) oder Glutathion vor. Als cyclisches Disulfid verdient die Liponsäure (Thioctsäure) Erwähnung, die zum Enzymkomplex Pyruvatoxidase gehört.



Liponsäure

Mit Chlor setzen sich Thiole und Disulfide zu Arylsulfenylchloriden um; Phenylsulfenylchlorid ist eine tiefrote Flüssigkeit von großer Reaktionsfähigkeit, *o*-Nitrophenylsulfenylderivate von Aminosäuren in der Peptidchemie.

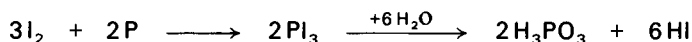


Durch energische Oxidation, z. B. mit Brom oder Peroxy-verbindungen, werden aus den Thiolen die Sulfonsäuren gebildet. Aus Cystin entsteht so Cysteinsäure, $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$.

Reduktion mit Ammoniumhydrogensulfid

Von den zahlreichen Möglichkeiten der Reduktion mit anorganischen Anionen soll hier nur ein Präparat ausgeführt werden. Andere Beispiele findet man in der Reduktion von Benzoldiazoniumchlorid zu Phenylhydrazin mit Sulfit auf S. 621, in der Reduktion von Indigotin zu Leukoindigo mit Dithionit auf S. 654, einer Azoverbindung zum aromatischen Amin mit demselben Reduktionsmittel auf S. 566, bei der reduktiven Verkochung des Benzoldiazoniumsalzes zu Benzol mit alkalischer Stannitlösung (S. 613), der Reduktion von *p*-Nitrosodimethylanilin zum Diamin mit SnCl_2

in HCl auf S. 576, sowie in der Reduktion des ungesättigten Azlactons mit Iodwasserstoff und Phosphor bei der Synthese von Phenylalanin nach Erlenmeyer (S. 371). Hierbei oxidiert sich das Reduktionsmittel HI zu elementarem Iod. Dieses bildet mit dem roten Phosphor Phosphortriiodid, das durch Hydrolyse neuerlich Iodwasserstoff liefert. Letztlich ist also der Phosphor das Reduktionsmittel, wie auch bei der Reduktion von Alkoholen auf S. 145.



Als ziemlich vielseitiges Reduktionsmittel (Alkylhalogenid \rightarrow Alkan, Olefine \rightarrow Alkane, Alkine \rightarrow trans-Olefine, Epoxide \rightarrow Olefine) sei auch das Cr(II)-Ion erwähnt.

Im anschließend beschriebenen Präparat wird von der reduzierenden Wirkung des Hydrogensulfids auf eine Nitrogruppe Gebrauch gemacht.

***m*-Nitranilin aus *m*-Dinitrobenzol mit Ammoniumhydrogensulfid**



16,8 g (0,10 mol) reines, nötigenfalls aus Alkohol umkristallisiertes *m*-Dinitrobenzol, werden unter Erwärmen in 90 ml Ethanol gelöst und nach dem Abkühlen ungeachtet einer Kristallisation mit 16 ml 35proz. wässriger Ammoniaklösung versetzt. Nachdem man den Kolben gewogen hat, sättigt man bei Zimmertemperatur mit Schwefelwasserstoff und erhitzt dann, ohne H₂S einzuleiten, 30 min am Rückfluß zum Sieden. Nach dem Abkühlen mit Eis-Wasser wird wieder mit H₂S gesättigt, wie eben erhitzt und dieser Vorgang ein drittes Mal wiederholt. Jetzt soll das Gewicht um 10,5 g (0,30 mol H₂S) zugenommen haben. Man verdünnt mit 100 ml Wasser, filtriert vom Schwefel ab, wäscht den Niederschlag mit Wasser und extrahiert ihn mehrmals in der Wärme mit 2N Salzsäure. Aus den sauren Filtraten wird das *m*-Nitranilin durch Neutralisierung mit konz. Ammoniaklösung in Freiheit gesetzt. Nach dem Absaugen kristallisiert man aus Wasser um. Man erhält 10–11 g (70–80%) gelbe Kristalle vom Schmp. 114 °C.

Die Reduktion beider Nitrogruppen der Dinitrobenzole kann mit Zinn und Salzsäure erreicht werden. Es entstehen dabei die entsprechenden Diaminobenzole (Phenylendiamine), die von farbstofftechnischer Bedeutung sind (Bismarckbraun). Will man nur eine Nitrogruppe reduzieren, bedient man sich des weniger energisch wirkenden Ammonium- oder Natriumhydrogensulfids. Eine sehr schonende Reduktion der Nitrogruppe ist auch mit Fe⁺-Ionen in alkalischer Lösung möglich. Dabei werden andere reduzierbare Gruppen nicht angegriffen und man erhält z. B.

aus *o*-Nitrobenzaldehyd : *o*-Aminobenzaldehyd,

aus *o*-Nitrozimtsäure : *o*-Aminozimtsäure.

Ortho- und *p*-Nitranilin werden durch Nitrierung von Anilin dargestellt, nachdem die oxidationsempfindliche und stark aktivierende Aminogruppe durch Acetylierung

geschützt worden ist (siehe S. 236). Auch die nucleophile Substitution des Chlors im *p*-Nitrochlorbenzol durch Ammoniak unter Druck bei höherer Temperatur ist eine Möglichkeit zur Synthese des *p*-Nitranilins.

Die Nitraniline sind gelb (Mesomerie), ihre protonierten Kationen farblos.

Die an sich schon geringe Basizität des Anilins (S. 518) wird durch eine Nitrogruppe, besonders in *o*- oder *p*-Stellung aus denselben Gründen, die eine Zunahme der Acidität der entsprechenden Phenole bewirken (S. 252), stark herabgesetzt.

Die Einführung einer zweiten Nitrogruppe in den Kern des Anilins setzt natürlich dessen Basizität noch weiter herab. Die Effekte sind aus den pK_A -Werten der konjugierten Säuren $Ar\overset{+}{N}H_3$ ersichtlich:

pK_A -Werte einiger Nitroaniliniumionen

Anilin	4,58
<i>m</i> -Nitranilin	2,60
<i>p</i> -Nitranilin	1,00
<i>o</i> -Nitranilin	0,87
2,4-Dinitranilin	unlöslich.

Die ungleiche Basizität der Mono-nitraniline läßt sich durch den folgenden Versuch anschaulich machen:

Versuch: Unterschiedliche Basizität der Nitraniline – Je 0,05 g der drei gelben Nitraniline werden in Reagenzgläsern in je 1 ml konz. Schwefelsäure unter Umrühren mit Glasstäben in Lösung gebracht. Die farblosen Lösungen werden in je 30 ml Wasser eingegossen. Gelbes *o*-Nitranilin scheidet sich, als die schwächste Base, z.T. aus, die *p*-Verbindung bleibt zwar gelöst, jedoch mit gelber Farbe, was teilweises Vorliegen der freien Base anzeigt und *m*-Nitranilin bleibt völlig protoniert und daher farblos in Lösung. Als Indikator zeigt es seinem pK_A gemäß ein Umschlagsintervall von pH 2–3.

Reduktion nach Meerwein-Ponndorf-Verley

Trichlorethylalkohol aus Chloral

Aluminiummethylat. – In einem 300-ml-Kolben mit Rückflußkühler übergießt man 5,4 g Aluminiumspäne oder Aluminiumgrieß (0,2 g-Atome) mit 60 ml absol. Alkohol und gibt etwa 30 mg Quecksilber(II)-chlorid und eine Spur Iod hinzu. Nach einigen Sekunden setzt heftige Wasserstoffentwicklung ein¹. Wenn die Reaktion sich verlangsamt, läßt

¹ Tritt die Reaktion nicht sofort ein, erwärmt man vorsichtig unter Schütteln auf dem Wasserbad; sollte das Aluminium auch dann nicht reagieren, muß man es mit verd. Natronlauge kurz anätzen und dann die Lauge durch wiederholtes Dekantieren mit absolutem Alkohol wieder entfernen.

man sie durch 2–3stündiges Sieden auf dem Wasserbad zu Ende gehen. Das Metall hat sich dann bis auf wenige Flocken gelöst. Dann wird der überschüssige Alkohol in einem Ölbad von 210–220 °C abdestilliert. Den dunklen flüssigen Rückstand gießt man rasch in einen Claisenkolben um und destilliert ihn mit der freien Flamme unter Verwendung eines kurzen und weiten Luftkühlers rasch im Vakuum über. Sdp. 200–210 °C / 10 Torr. Das noch flüssige Destillat wird in eine gut schließende Glasstöpselflasche umgefüllt, in der es beim Erkalten erstarrt. Ausbeute etwa 29 g (90%).

Zum Gebrauch pulvert man die nötige Menge Aluminiummethylat rasch in einem Mörser und wiegt sie ab.

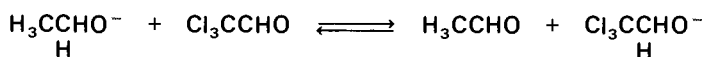
Trichlorethylalkohol. – In einen 500-ml-Dreihalskolben bringt man 60 g (0,44 mol) wasserfreies Chloral¹, 150 ml absoluten Alkohol und 18 g (1,1 mol) Aluminiummethylat. Auf den mittleren Hals kommt ein Liebigkühler, der so langsam mit Kühlwasser gespeist wird, daß sich während des nun folgenden Kochens des Kolbeninhalts eine Temperatur von 30–40 °C im Kühler einstellt. Auf diese Weise soll der bei der Reaktion entstehende Acetaldehyd aus dem Gleichgewicht entfernt werden. Durch den zweiten Ansatz wird aus einer Stahlflasche trockener Stickstoff langsam durch die Lösung geleitet. Die dritte Öffnung wird durch einen Stopfen verschlossen. Sie dient zur Entnahme von Proben.

Der Kolben wird jetzt im Ölbad auf 135 °C erhitzt. Nach etwa 24 h (verteilt auf 2–3 Tage) ist alles Chloral verbraucht, was mit folgender Reaktion zu erkennen ist:

Man entnimmt einige Tropfen des Reaktionsgemisches mit einer Pipette und versetzt sie in einem Reagenzglas mit Wasser. Nach dem Absitzen des Aluminiumhydroxids wird von diesem abgossen und etwas gelbes Ammoniumsulfid zugegeben. Solange Chloral anwesend ist, entsteht beim Aufkochen eine dunkelbraune Färbung.

Nachdem mit dieser Probe das Ende der Reaktion festgestellt worden ist, wird bei 120 °C der Alkohol abdestilliert und der Rückstand von Aluminiumtrichlorethylat nach dem Erkalten mit 60 ml 4N Schwefelsäure zerlegt. Darauf destilliert man mit Wasserdampf und trennt im Destillat das Öl im Scheidetrichter ab. Die Wasserphase sättigt man mit Natriumsulfat und schüttelt sie dreimal mit wenig Ether aus. Öl und etherische Lösung werden vereinigt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Ethers wird der Trichlorethylalkohol im Vakuum destilliert. Sdp. 84–97 °C / 125 Torr, Schmp. 16–17 °C, Ausbeute 45–50 g (74–82%).

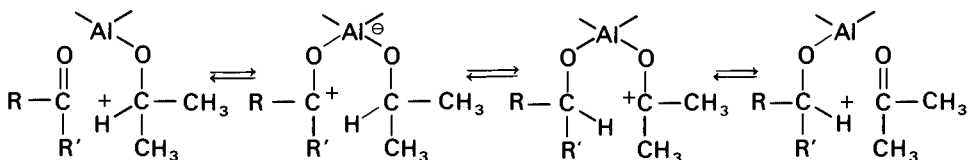
Das Prinzip dieser Reaktion besteht in der Einstellung eines Hydridverschiebungsgleichgewichts zwischen dem Reduktionsmittel (α -Wasserstoff eines prim. oder sek. Alkoholats) und der zu reduzierenden Carbonylverbindung, im obigen Fall Al-ethylat und Chloral.



Durch Abdestillieren der am leichtesten flüchtigen Komponente, hier des Acetaldehyds, wird das Gleichgewicht ganz nach rechts verschoben.

¹ Das wasserfreie Chloral stellt man sich aus Chloralhydrat durch Schütteln mit konz. Schwefelsäure, Trennung der beiden Schichten im Scheidetrichter und Destillation bei 98 °C / 760 Torr dar.

Das Aluminium hat sich wegen seiner Fähigkeit, die Reaktionspartner durch Komplexbildung in Reaktionsnähe zu bringen und zu polarisieren, besonders bewährt. Für schwerer zu reduzierende Carbonylverbindungen ist wegen der höheren Reaktionstemperatur Al-isopropylat in *sek*-Propanol wirksamer, das dabei zu Aceton oxydiert wird. Man versteht die Rolle des Al durch die folgenden Strukturformeln.



Bei Betrachtung der Reaktionsfolge von rechts nach links ist ohne weiteres erklärlich, daß Aceton – im großen Überschuß verwendet – Al-Salze primärer und sekundärer Alkohole dehydrieren kann: Präparative Oxidation nach Oppenauer. Die Al-Verbindung des zu dehydrierenden Alkohols wird dabei durch Zugabe von Al-*tert*-butylat oder Al-phenolat erzeugt. Als H-Akzeptoren werden besser höher siedende Ketone wie Cyclohexanon oder auch *p*-Benzochinon verwendet.

Weitere hydridabgebende Reduktionsmittel sind die Aldehyde (siehe Cannizzaro-Reaktion und Tischtschenko-Reaktion, S. 378), besonders Formaldehyd (reduktive Methylierung; Präparat Methylamin auf S. 356) sowie das Formiat (Reduktive Aminierung von Carbonylverbindungen mit Ammonium-formiat nach Leuckart-Wallach; S. 357).

Reduktion mit komplexen Metallhydriden

1,6-Hexandiol aus Adipinsäure-diethylester mit Lithium-aluminiumhydrid

Vorsicht! Lithium-aluminiumhydrid (Li-alanat) wird in Blechdosen unter Stickstoff geliefert. Angebrochene Packungen sollen alsbald verbraucht werden. Die Substanz ist als Pulver giftig für die Atemwege (Abzug!) und reagiert heftig mit Wasser. In Brand geratenes LiAlH_4 mit Sand löschen!

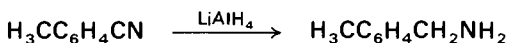


Der als Lösungsmittel verwendete Ether soll wasserfrei sein, ein kleiner Überschuß von Li-alanat sorgt allerdings für sofortige Entfernung von Wasserspuren. Hierzu werden 300 ml „absoluter“ Ether mit 2–3 Spatelspitzen gepulvertem Li-alanat eine Stunde am Rückfluß gekocht (Calciumchloridrohr!). Danach kann man den Versuch im selben Kolben ansetzen.

In einem 500-ml-Schliffrundkolben, der mit einem dichten Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler – beide mit CaCl_2 -Rohr – versehen ist, werden 150 ml des absoluten Ethers gebracht und sofort 4,2 g (0,11 mol) frisches Lithiumaluminiumhydrid zugegeben.

Ohne die Auflösung abzuwarten, läßt man zur Suspension unter gutem Rühren 20 g Adipinsäure-diethylester (0,10 mol, Präparat S. 296) mit einer solchen Geschwindigkeit zutropfen, daß der Ether nicht zu heftig siedet. Nach dem Eintropfen rührt man noch eine Stunde bei Zimmertemperatur, kühlt dann mit Eis-Wasser auf 0 °C ab und läßt langsam 5 ml Wasser zutropfen. Danach fügt man 30 ml 2 N Natronlauge zu, wobei sich die anorganischen Bestandteile als zäher Brei absetzen. Von diesem wird die Etherlösung abdekantiert, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert, zuletzt im Wasserstrahlvakuum. Es bleibt ein Öl zurück, das beim Einstellen des Kolbens ins Eisbad kristallisiert. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Chloroform erhält man 8 g Hexandiol (= 68%) vom Schmp. 40–41 °C.

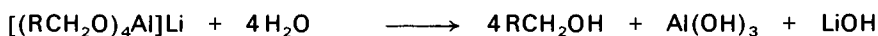
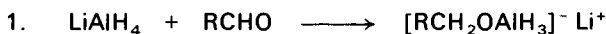
4-Methylbenzylamin aus *p*-Tolunitril mit Lithium-aluminiumhydrid



Vorsicht beim Umgang mit LiAlH₄. Man beachte die dem vorigen Präparat vorangestellten Bemerkungen!

In einem wie beim vorigen Präparat ausgestatteten mit 150 ml absolutem Ether beschickten 500-ml-Rundkolben werden 4,2 g frisches LiAlH₄ (0,11 mol) suspendiert. Man läßt unter Rühren eine Lösung von 11,7 g (0,10 mol) *p*-Tolunitril in 100 ml absolutem Ether mit einer solchen Geschwindigkeit zulaufen, daß der Ether eben im Sieden bleibt. Es wird noch eine Stunde bei Zimmertemperatur weitergerührt, dann mit Eis-Wasser auf 0 °C gekühlt und das überschüssige Hydrid durch tropfenweisen Zusatz von 10 ml Wasser zersetzt. Durch Zufügen von 30 ml 2N Natronlauge werden die anorganischen Bestandteile in Form eines zähflüssigen Niederschlags abgeschieden, von dem abdekantiert wird. Die Etherlösung wird nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat verdampft, der ölige Rückstand im Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert, wobei CO₂ der Luft durch Vorschalten eines Natronkalkrohrs vor die Siedekapillare ferngehalten wird. Bei 80–81 °C / 12 Torr gehen 9,7 g (= 80%) der flüssigen Base über.

Von den vielen komplexen Metallhydriden hat sich das in Ether und anderen organischen Lösungsmitteln lösliche Lithium-aluminiumhydrid als das wirksamste Reduktionsmittel besonders bewährt. Es entsteht bei der Reaktion von feinst gepulvertem Li-hydrid mit AlCl₃ in Ether. Da es seine Wirkung durch Abgabe von Hydrid-Ionen entfaltet, lassen sich mit ihm alle Verbindungen reduzieren, die ein elektrophiles Zentrum besitzen. Theoretisch können alle vier H-Atome für die Hydrierung ausgenutzt werden, so daß z. B. nach



1 mol Reagens 4 mole Aldehyd zum primären Alkohol zu reduzieren vermag. In der

Tabelle ist eine Auswahl der wichtigsten funktionellen Gruppen, die mit LiAlH_4 reduzierbar sind, zusammengefaßt:

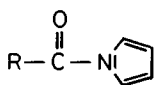
Verbindung	Produkt	mol LiAlH_4 pro mol (theoretisch)
Aldehyd, Keton	Alkohol	0,25
Chinon	Hydrochinon	0,25
Ester	prim. Alkohol	0,5
Carbonsäure	prim. Alkohol	0,75 ¹
Säurechlorid	prim. Alkohol	0,5
prim. Säureamid	prim. Amin (+ 2 H_2)	1,0 ¹
tert. Säureamid	tert. Amin	0,5
Nitril	tert. Amin; Aldehyd	0,5; 0,25
Nitroverb., aliph.	tert. Amine (+ 3 H_2)	1,5 ¹
Nitroverb., arom.	Azoverbindung, prim. Amine	1,0 1,5
Sulfochlorid	Thiol	0,75
Alkylhalogenid	Kohlenwasserstoff	0,25

¹ Zu den zwei theoretisch nötigen „Hydridionen“ kommen ein bzw. zwei weitere, die durch die aktiven Wasserstoffatome der CO_2H - bzw. der NH_2 -Gruppe unter Bildung von Wasserstoff verbraucht werden. Dasselbe gilt *ceteris paribus* für die Reduktion von Nitro-Verbindungen, wobei zu den nötigen 3 Elektronenpaaren und dem genannten der zusätzliche Verbrauch eines Hydridions (als H_2) durch intermediär entstehenden aktiven Wasserstoff kommt (formulieren!).

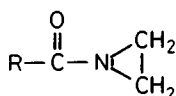
Wie das Beispiel der Reduktion von Tolunitril zeigt (Präparat S. 536), reagieren in manchen Fällen nicht alle Hydridwasserstoffe des Alanats mit dem Substrat, sondern einige werden in einer inerten Zwischenstufe konserviert, so daß *in praxi* mehr (hier 1 mol statt 0,5 mol) benötigt wird. Die nicht ausgenutzten Hydridäquivalente werden bei der Zersetzung mit Wasser schließlich als Wasserstoff frei. Man behandle daher Li-alanat und die mit ihm ausgeführten Reaktionsansätze mit äußerster Vorsicht. – Bemerkenswert ist die Reduktion der Carboxylgruppe zum primären Alkohol.

Die Reduktion von Derivaten der Carbonsäuren vollzieht sich in zwei Schritten. Im ersten wird ein Hydridion an die Carbonylgruppe addiert, im zweiten wird ein Sauerstoffrest nucleophil durch Hydrid verdrängt und das auch bei den Carbonsäureamiden, so daß diese nicht primäre Alkohole sondern Amine ergeben (formulieren!).

Da der Zweitschritt bei der Reduktion der Amide relativ langsam verläuft, hat man häufig versucht, die Reaktion zur Darstellung von Aldehyden nach der ersten Stufe durch Hydrolyse abzufangen. Wirkungsvoll gelingt dies nur bei gewissen Amiden, in denen die für Carbonsäureamide typische Delokalisierung des nichtbindenden Elektronenpaars am Stickstoff in die Carbonylgruppe behindert ist. Charakteristische Beispiele sind die Carbonsäure-imidazole (H. A. Staab) und -aziridide (= ethylenimide, H. C. Brown).

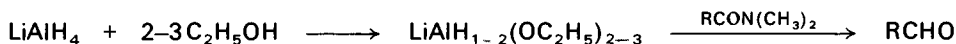


Carbonsäure-imidazolid



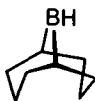
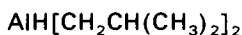
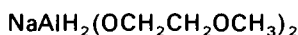
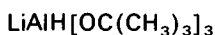
Carbonsäure-aziridid

In diesen sind die Carbonylgruppen reaktionsfähiger als in normalen Amiden, so daß der erste Teilschritt der Reduktion der nachfolgenden Substitution den Rang ablaufen kann. Nach H. C. Brown lassen sich jedoch auch normale *N,N*-Dialkylamide zu Aldehyden reduzieren, wenn man die Wasserstoffatome am Lithiumalanat zuvor teilweise mit Alkohol gegen Alkoxy-Reste ausgetauscht hat.



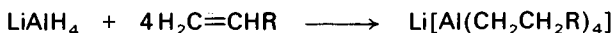
Diisobutylaluminiumhydrid (S. 453), das sich bei Raumtemperatur als Reduktionsmittel wie Lithiumalanat verhält, kann bei tiefen Temperaturen Ester, Amide und Nitrile mit guten Ausbeuten auf die Stufe der Aldehyde reduzieren.

Olefindoppelbindungen bleiben von Lithium-aluminiumhydrid in siedendem Ether meist unangegriffen. Das gilt jedoch nicht ohne weiteres für die Reduktion α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen zu Allylalkoholen, wo sogar das milde Natriumborhydrid die C,C-Doppelbindung teilweise angreifen kann. Zusatz von etwas Alkohol zu Lithium-aluminiumhydrid oder die Verwendung von Lithium-aluminium-*tert*-butoxy-hydrid (aus Lithiumalanat und *tert*-Butanol) oder Natrium-aluminium-di-methylglykolyoxy-dihydrid (aus Natrium-aluminiumhydrid und Glykolmonomethyl ether) kann hier hilfreich sein.



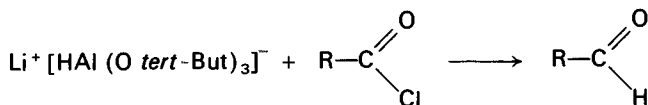
Auch Diisobutyl-aluminiumhydrid und 9-Bora-bicyclo-nonan werden für die saubere Reduktion α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen zu Allylalkoholen empfohlen.

Bei Temperaturen über 100°C reagiert LiAlH_4 mit Olefinen stufenweise unter Bildung von Li-aluminiumtetraalkylaten, die bei der Zersetzung mit Wasser Paraffine liefern.



Eine durchgehende Reduktion von Ketonen zu Kohlenwasserstoffen ermöglicht unter milderen Bedingungen der Zusatz von AlCl_3 zum LiAlH_4 .

Das abgeschwächt wirksame Lithium-aluminium-tri-*tert*-butoxy-hydrid reduziert Säurechloride zu Aldehyden.



Diese Reaktion kann die klassische Reduktion nach Rosenmund (S. 549) ersetzen.

Von den anderen zahlreichen komplexen Metallhydriden ist besonders das Natriumborhydrid (Na-boranat, NaBH_4) von präparativer Bedeutung. Es ist ohne wesentliche Zersetzung in eiskaltem Wasser löslich. In verdünnter Lauge ist es auch bei Zimmertemperatur recht stabil, in Alkoholen löst es sich weniger gut und entwickelt langsam Wasserstoff. Durch wässrige Säuren wird es rasch unter H_2 -Entwicklung hydrolysiert. In neutraler oder alkalischer Lösung kann man die Hydrolyse durch Zusatz eines Edelmetallsalzes katalytisch stark beschleunigen. Platinsalze werden z. B. spielend leicht zu feinst verteiltem Platin reduziert, das als Katalysator wirksam ist. Der dabei entstehende Wasserstoff kann direkt zu katalytischen Hydrierungen benutzt werden; das feinverteilte Metall, besonders auf Aktivkohle, stellt einen sehr wirksamen Hydrierungskatalysator dar (siehe S. 554; H. C. Brown, 1962).

Natriumborhydrid ist ein wesentlich milderer Reduktionsmittel als Li-alanat. Es greift nur die elektronenärmsten Stellen an. Die Tabelle zeigt die Unterschiede zum Li-alanat, die man für partielle Reduktion ausnutzen kann. So werden Ketoester und Ketosäuren zu Hydroxyestern und -säuren bzw. deren Lactonen reduziert, die aromatische Nitrogruppe wird bei der Reduktion des *p*-Nitrobenzoylchlorids nicht angegriffen.

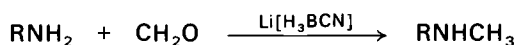
Reaktionen mit Natriumboranat

Reduzierbar	Produkt
Aldehyde, Ketone	Alkohole
Säurechloride	Alkohole
Hydroperoxide	Alkohole
Disulfide	Thiole

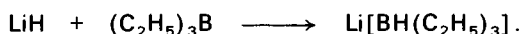
nicht reduzierbar:

Säuren, Säureanhydride, Ester, Amide, Nitrile,
Imide, Acetale, Nitroverbindungen, Halogenide.

Auch die Boranate lassen sich durch partiellen Ersatz ihrer Wasserstoffe in Reaktivität und Spezifität abwandeln. Hier sei nur das stärker wirkende Na-cyanobor-trihydrid, $\text{Na}^+[\text{H}_3\text{BCN}]^-$, erwähnt, das in speziellen Lösungsmitteln die Reduktion von Tosylaten zu Kohlenwasserstoffen erlaubt und als Reduktionsmittel bei der reduktiven Methylierung von primären Aminen (ähnlich wie auf S. 356) mit Erfolg herangezogen wird.



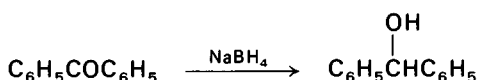
α -Oxosäuren werden in Anwesenheit von Ammoniumionen (über die Iminosäuren) reaktiv in α -Aminosäuren überführt. Auch mit Natriumborhydrid kann man Alkyltosylate in Dimethylsulfoxid zu Kohlenwasserstoffen reduzieren. Li-triethylborhydrid, $\text{Li}[\text{BH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]$ („Superhydrid“), ist eines der stärksten bekannten Nucleophile. Man erhält es aus Lithiumhydrid und Triethylboran



Es dient u. a. zur glatten Reduktion von Alkylhalogeniden oder -tosylaten zu Kohlenwasserstoffen.

Natriumborhydrid ist nicht so feuchtigkeitsempfindlich wie LiAlH_4 ; es kann ohne wesentlichen Aktivitätsverlust monatelang in einer gut schließenden Flasche aufbewahrt werden.

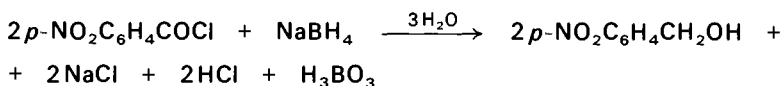
Natriumborhydrid-Reduktion von Ketonen und Aldehyden, Benzhydrol



In die Lösung von 1,8 g Benzophenon (oder 10 mmol eines anderen Ketons oder Aldehyds) in 8 ml Methanol gibt man unter Rühren mit einem Magnetstab portionsweise 0,4 g Natriumborhydrid und rührt noch 45 min. Danach versetzt man mit Wasser, schüttelt dreimal mit Ether aus, wäscht die Etherphase neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration dampft man i. Vak. ein, kristallisiert den Rückstand aus Petrolether und erhält 1,5 g (82%) Benzhydrol vom Schmp. 68 °C.

In derselben Weise kann man Benzalacetophenon (S. 362) zu Diphenylallylalkohol (1,3-Diphenyl-2-propen-1-ol, aus Petrolether, Schmp. 58 °C), Dibenzalacetone (S. 362) zu 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-ol (aus Petrolether-Benzol, Schmp. 64 °C) und Zimt-aldehyd zu Zimtalkohol (Sdp. 131 °C bei 12 Torr, Schmp. 39 °C) reduzieren.

p-Nitrobenzylalkohol



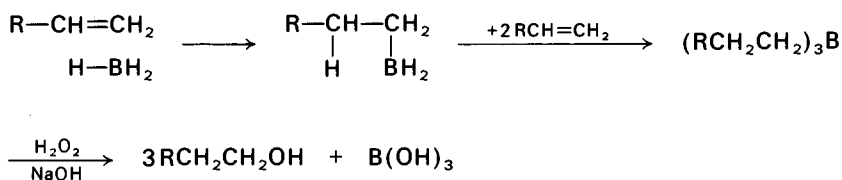
9,3 g (50 mmol) *p*-Nitrobenzoylchlorid werden in 50 ml wasserfreiem¹ Dioxan gelöst. Dazu gibt man 1,5 g (40 mmol; Überschuß) fein pulverisiertes Natriumborhydrid und erhitzt die Suspension etwa 8 h lang in einem 250-ml-Schliffkolben auf einem Ölbad zum gelinden Sieden. Man ersetzt das Ölbad durch ein Eisbad, läßt gut abkühlen (ohne daß das Dioxan fest wird), und fügt dazu etwa 70 ml Wasser, anfangs – so lange sich Wasserstoff entwickelt – langsam tropfenweise unter dauerndem Umschwenken des Kolbens im Eiswasser. Dann schüttelt man kräftig durch und läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nun wird der gesamte Kolbeninhalt durch Abdampfen der Lösungsmittel im Vakuum zur völligen Trockne gebracht, der Rückstand mit 120 ml 1N Natronlauge versetzt und erst mit 100 ml, dann 5 mal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Die ver-

¹ Eine Probe darf mit wenigen mg NaBH_4 kein H_2 entwickeln. Reinigung und Trocknung des Dioxans siehe S. 114.

einigten Etherauszüge werden nach dem Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Es bleiben etwa 5,5 g roher *p*-Nitrobenzylalkohol zurück (70%). Dieser wird ohne große Verluste durch Vakuumdestillation aus einem kleinen Schwertkolben oder Kugelrohr gereinigt. Sdp. 185 °C / 12 Torr; Schmp. 93 °C.

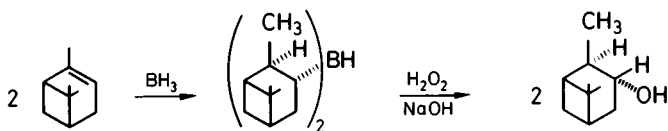
Hydroborierung

Die olefinische Doppelbindung wird vom Natriumborhydrid nicht angegriffen, hingegen von Diboran, B_2H_6 (H. C. Brown, 1959). Dieses reduziert nicht nur alle polaren Doppelbindungen, sondern lagert sich in Form des monomeren BH_3 sehr leicht an alle sterisch gut zugänglichen C,C-Doppelbindungen so an, daß drei mol Olefin zu Bortrialkylen aufgenommen werden. Dabei addiert sich das positive Bor regio-selektiv an die elektronenreichere Seite, so daß nach

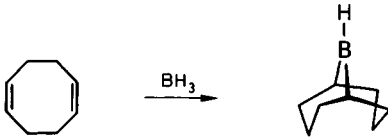


oxidativer Spaltung der B,C-Bindungen mit Wasserstoffperoxid in alkalischem Medium Alkohole resultieren, die scheinbar durch eine Anlagerung von Wasser im anti-Markownikow-Sinne an die Olefin-Doppelbindung zustande gekommen sind. Hierin besteht der besondere präparative Wert der Methode.

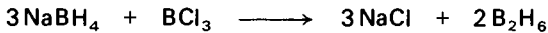
Sterisch anspruchsvolle Olefine addieren sich nur zweimal oder, im Falle des Tetramethylethylens nur einmal (formulieren!) an BH_3 . Die Addition erfolgt immer stereospezifisch als *syn*-(*cis*-)-Addition und die so erhaltene Konfiguration bleibt auch bei der Oxidation erhalten. Diese Verhältnisse lassen sich besonders klar an der Hydroborierung des α -Pinen zeigen (siehe Präparat S. 543): Durch Addition von 2 mol α -Pinen an 1 mol BH_3 bildet sich das Diisopinocampheylboran, in dem das Bor an das weniger stark substituierte C-Atom der Doppelbindung getreten ist und zur Methylgruppe *trans*-ständig steht. Bei der Oxidation zum Isopinocampheol bleibt diese Konfiguration erhalten:



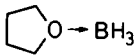
Durch Addition von BH_3 an 1,5-Cyclooctadien erhält man das stabile, lagerfähige 9-Borabicyclononan (9-BBN), das die meisten Reaktionen des BH_3 in gedämpfter Form eingeht.



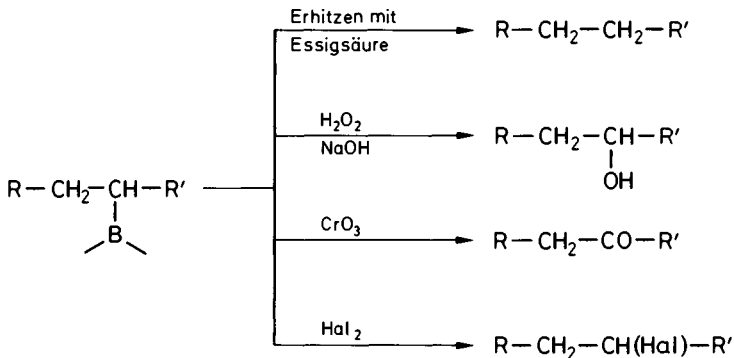
Das gasförmige giftige Diboran wird selten in Substanz verwendet. Man erzeugt es *in situ* aus Boranat und Bortrichlorid (oder BF_3) (Präparat S. 543):



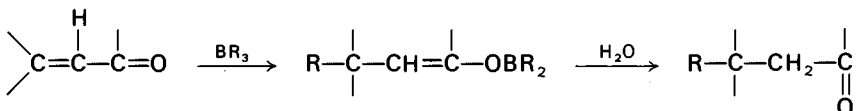
oder in einem getrennten Kolben, aus dem es in das Reaktionsgefäß oder zur Bereitung einer Stammlösung in Tetrahydrofuran übergeleitet wird. In THF ist das BH_3 an den Ethersauerstoff gebunden:



Die Trialkylborverbindungen sind durch Erhitzen mit Eisessig oder wasserfreier Propionsäure zu den Kohlenwasserstoffen (+ Säureanhydriden) spaltbar (Protonolyse). Diese Reaktionsfolge bedeutet eine *cis*-Anlagerung von Wasserstoff an die ursprüngliche Doppelbindung, wovon jedoch selten Gebrauch gemacht wird. Der größere präparative Wert der Hydroborierung liegt in der oben beschriebenen Oxidierbarkeit der Boralkyle mit alkalischem Hydroperoxid zu Alkoholen. Oxidation mit Chromtrioxid in saurer Lösung liefert Ketone, mit Halogenen gehen die Alkylborane in Alkylhalogenide über.



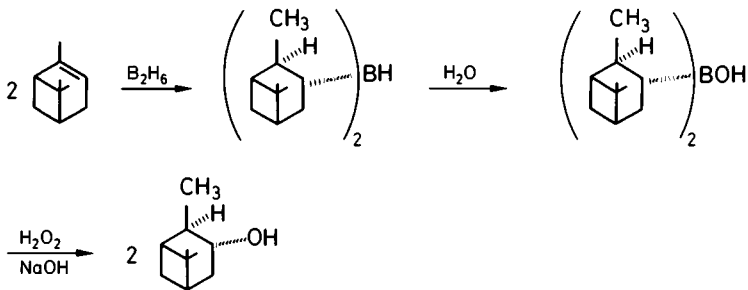
Eine weitere präparative Verwendung ist durch die Addition von Trialkylboranen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen gegeben. Durch reduktive Alkylierung erhält man so gesättigte Ketone mit längerer Kette



Man unterrichte sich auch über die Einschubungen von Kohlenoxid in die B,C-Bindung der Borane.

Diboran und 9-BBN sind vorzügliche Reduktionsmittel, welche Aldehyde und Ketone glatt reduzieren, mit unterschiedlicher Geschwindigkeit auch Säurechloride, -amide und Nitrile, kaum jedoch Ester. Bemerkenswert ist die besonders glatt verlaufende Reduktion von Carbonsäuren mit B_2H_6 zu primären Alkoholen.

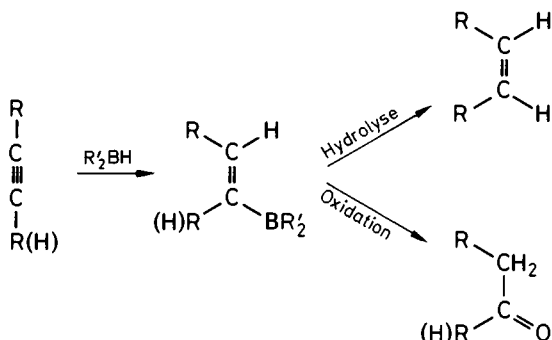
(+)-Isopinocampheol



Ein 250-ml-Dreihalskolben, der mit einem Tropftrichter mit Druckausgleich, einem Thermometer, einem Rührer (Magnetrührer reicht aus) und einem Rückflußkühler ausgestattet ist, der über ein Calciumchlorid-Rohr und einen Schlauch mit dem Abzugskamin verbunden ist, wird durch Erwärmen unter Stickstoff getrocknet und mit 1,65 g Natriumborant, 60 ml durch Destillation über Lithiumalanat getrocknetem Diglykoldimethylether und 13,6 g (–)- α -Pinen beschickt. Man taucht den Kolben in ein Wasserbad von Raumtemperatur und tropft unter gutem Rühren in 15 min 7 ml Bortrifluorid-Etherat zu. Dabei scheidet sich das Diisopinocampheylboran als weißer Niederschlag ab. Man rührt 1 h, und zersetzt das Boran dann durch vorsichtiges Zutropfen von 10 ml Wasser (Wasserstoffentwicklung!). Man wärmt das Wasserbad auf 40 °C an, setzt in einem Schuß 11 ml 12proz. Natronlauge und danach 11 ml 30proz. Wasserstoffperoxid zu und rührt noch 30 min bei Raumtemperatur. Das Gemisch wird mit 100 ml Ether ausgezogen und die etherische Phase zur Entfernung des Diglykoldimethylethers fünfmal mit dem gleichen Volumen Wasser ausgewaschen. Man trocknet die Etherphase über Magnesiumsulfat, destilliert den Ether über eine kurze Kolonne ab und den Rückstand bei 2 mm und 80–82 °C in einem Kugelrohr, wo das Isopinocampheol (13,1 g, 85%) alsbald erstarrt. Es kann aus 5 ml Petrolether umkristallisiert werden und gibt dann Nadeln vom Schmp. 55–57 °C, $[\alpha]_D^{20} = +32,8^\circ$ ($c = 1,0$ in Benzol).

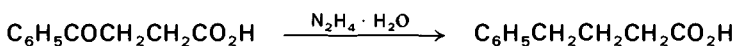
Die Anlagerung von B_2H_6 an die Dreifachbindung läßt sich nach dem ersten Schritt anhalten. Besonders gut gelingt dies mit Dialkylboranen. Die Alkenylborane geben mit Essigsäure schon bei 0 °C unter Hydrolyse *cis*-(Z)-Alkene, bei der Oxidation mit H_2O_2 über die Enole Carbonylverbindungen. Aus endständigen Acetylenen gewinnt man so durch Addition von Dialkylboranen und nachfolgende Oxidation

mit H_2O_2 Aldehyde der gleichen C-Atom-Zahl (scheinbare anti-Markownikow-Anlagerung von Wasser).



Reduktion nach Wolff-Kishner

4-Phenylbuttersäure

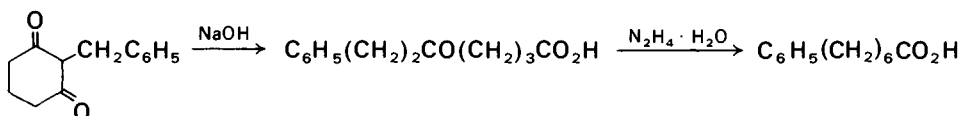


In einem 500-ml-Schliffkolben werden 20 g 3-Benzoylpropionsäure (112 mmol, S. 260) in 200 ml Diglykol mit 20 ml 80proz. Hydrazinhydrat (320 mmol) und 25 g Kaliumhydroxid (450 mmol) im Ölbad 2 h unter Rückfluß gekocht. Dann unterbricht man das Sieden, tauscht den Rückflußkühler gegen eine Destillationsbrücke aus und destilliert Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat ab. Nun wird die Badtemperatur auf 180–190 °C gesteigert, wobei Stickstoffentwicklung einsetzt, die nach 4 h abgeschlossen ist.

Nach dem Erkalten gießt man die klare gelbe Lösung in 200 ml Eis-Wasser und säuert mit konz. Salzsäure vorsichtig an, wobei zuweilen die Carbonsäure sofort auskristallisiert; eine ölige Abscheidung erstarrt nach mehrstündigem Aufbewahren im Kühlschrank zum Kristallkuchen. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen im Exsikkator erhält man 16–17,5 g rohe 4-Phenyl-buttersäure (87–95%) mit Schmp. 44–46 °C.

Zur Reinigung destilliert man entweder im Vakuum aus einem Schwertkolben bzw. in einem Kugelrohr oder man kristallisiert aus wenig niedrig siedendem Petrolether um, wobei man durch Animpfen eine ölige Abscheidung vermeidet; die Aufarbeitung der Mutterlauge ist nötig. Schmp. 48–50 °C.

7-Phenylheptansäure



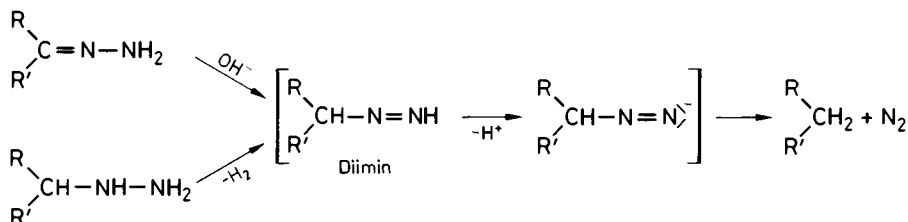
In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Innenthermometer werden 8,0 g feingepulvertes Natriumhydroxid in 60 ml Diethylenglykol gelöst. Dazu gibt man 8,0 g (40 mmol)

2-Benzyl-1,3-cyclohexandion (S. 415), 5,0 ml (85 mmol) 85proz. Hydrazinhydrat und 7 ml Methanol und kocht 30 h unter Rückfluß. Anschließend destilliert man die flüchtigen Anteile ab, bis die Innentemperatur 195 °C beträgt und beläßt 14 h bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit dem gleichen Volumen Wasser, säuert mit konz. Salzsäure vorsichtig an, schüttelt mit Ether aus, trocknet die Etherphase über Natriumsulfat, filtriert, dampft i. Vak. ein und destilliert den Rückstand bei 14 Torr und Sdp. 201 °C in einem Kugelrohr, Ausbeute an der öligen Säure 8,0 g (98%).

Die hier beschriebene Reduktion einer Carbonylgruppe bis zur Stufe des Kohlenwasserstoffs wurde durch ihre ersten Bearbeiter so ausgeführt, daß ein Hydrazone zu heißer wässriger Lauge getropft (N. Kishner, 1911) oder mit Na-ethylat in Alkohol im Einschmelzrohr viele Stunden auf 180 °C erhitzt wurde (L. Wolff, 1912). Später fand man, daß das Hydrazone nicht vorher gebildet zu sein braucht, sondern während der Reaktion entstehen kann und daß die Verwendung von Lösungsmitteln genügend hohen Siedepunkts das Einschlußrohr unnötig macht. Bei der hier beschriebenen Arbeitsweise von Huang-Minlon wird in Diglykol HOCH₂CH₂OCH₂CH₂OH (Sdp. 250 °C) mit 80proz. Hydrazin unter Rückfluß das Hydrazone gebildet, durch Abdestillieren überschüssiges Hydrazin und Wasser entfernt und dann auf die Zersetzungstemperatur gesteigert.

Nach D. J. Cram läßt sich die Reaktion sogar bei Raumtemperatur ausführen, wenn man die vorher dargestellten trockenen Hydrazone in eine Lösung von *tert*-Butanolat in absolutes Dimethylsulfoxid portionsweise einträgt.

Zum Mechanismus der Reaktion wird angenommen, daß sich unter der katalytischen Wirkung der Base das Hydrazone zum Anion der Diazoverbindung, einem Derivat des Diimins, umlagert, welche dann unter N₂-Abgabe zerfällt. Das Diimin entsteht auch intermediär bei der gelinden Oxidation von Alkylhydrazinen, z. B. mit K₃Fe(CN)₆, die zu N₂ und Kohlenwasserstoff führt.



Bei dem Beispiel der Phenylheptansäure geht die Säurespaltung des 2-Benzyl-1,3-cyclohexandions (S. 415) unter den Reaktionsbedingungen der Reduktion voran.

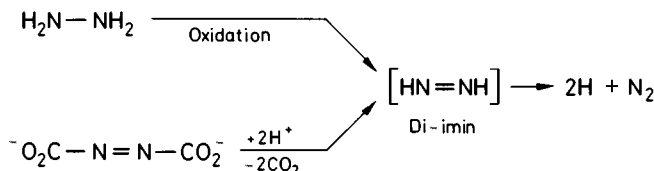
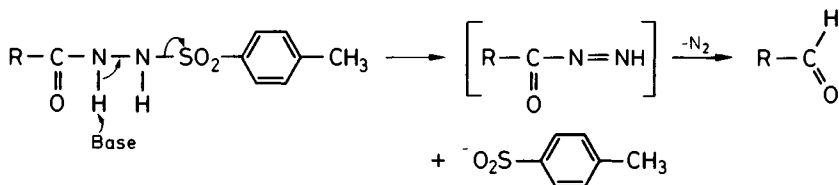
Die Wolff-Kishner-Reduktion ergänzt die auf S. 514 abgehandelte Clemmensen-Reduktion, welche demselben Zweck dient, dort, wo es sich um säureempfindliche Stoffe handelt, wie z. B. in der Pyrrol-, Indol- oder Furan-Reihe. Weitere Reaktionen

mit dem gleichen Resultat: Dithioketale + Raney-Ni (S. 340), Reduktion mit Hydri-
den (S. 515).

Im Zusammenhang mit dem reduzierenden Zerfall des Alkyldiimins sei auf das
Phenyldiimin hingewiesen, das aus Phenylhydrazin bei der Oxidation (S. 622) oder
aus dem Benzoldiazoniumion bei der Reduktion (S. 620) entsteht und in analoger
Weise zerfällt:



Hierher gehört auch die Stevens'sche Aldehydsynthese aus *p*-Toluolsulfonylhy-
draziden von Carbonsäuren, bei der ein Acyldiimin als Zwischenprodukt anzuneh-
men ist und die hydrierende Wirkung des unbeständigen Grundkörpers Diimin
 $\text{HN}=\text{NH}$, der als starkes Reduktionsmittel wie bei der katalytischen Hydrierung
(unten) die beiden H-Atome an C,C-Doppelbindungen anlagert.



Die hydrierende Wirkung des Hydrazins in Gegenwart von feinverteilten Über-
gangsmetallen wird im nächsten Abschnitt gezeigt.

Katalytische Hydrierung

Ohne Katalyse zeigt molekularer Wasserstoff selbst bei höherer Temperatur keine
hydrierende Wirkung (obwohl z. B. die Absättigung einer $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung mit
ca. 125 kJ/mol (30 kcal/mol) exotherm verläuft; aber große Aktivierungsenergie!).
In Gegenwart spezieller Katalysatoren lagert er sich dagegen an ungesättigte Mole-
külgruppierungen schon bei Zimmertemperatur an. Die katalytische Hydrierung hat
mit der Entwicklung dieser Kontakte besonders in der Technik, aber auch im Labor-

atorium eine hervorragende Bedeutung gewonnen. In letzter Zeit hat auch die Entwicklung löslicher Katalysatoren große Fortschritte gemacht.

Heterogene katalytische Hydrierung

Als heterogene Katalysatoren für Hydrierungsreaktionen verwendet man feinst verteilte Metalle aus der Gruppe der Übergangselemente, am häufigsten Nickel, Platin oder Palladium, gelegentlich auch Kobalt, die zur weiteren Vergrößerung der Oberfläche häufig auf Träger (Kohle, Kieselgel) aufgebracht sind.

Auf der Oberfläche des Katalysators werden sowohl Wasserstoff als auch Substrat zunächst locker physikalisch adsorbiert (van der Waals-Kräfte). Dann findet unter Beteiligung der Elektronen eine aktivierende Adsorption (Chemisorption) statt. Dabei werden die ursprünglichen Bindungen gelockert oder im Falle des molekularen Wasserstoffs sogar mehr oder weniger bis zur Aufspaltung getrennt und gleichzeitig stärkere Bindungen zur Katalysatoroberfläche hergestellt. Bei der exothermen Chemisorption werden Energien von 40–200 kJ/mol (10–50 kcal/mol) und mehr frei. Um diese Beträge verringert sich die Energiebilanz der katalytischen Reaktion gegenüber der ohne Katalysator.

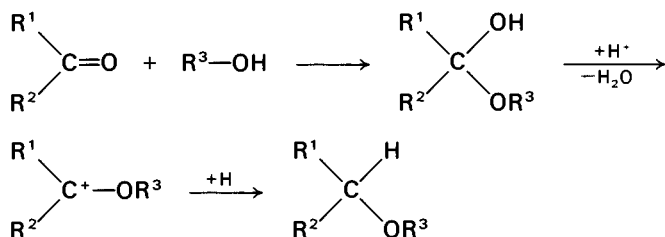
Am leichtesten lagert sich der Wasserstoff in Gegenwart der oben genannten Katalysatoren an unpolare Mehrfachbindungen, C,C-Doppel- und Dreifachbindung an. Daher ist die katalytische Hydrierung eine wertvolle Ergänzung zu den im ersten Teil dieses Kapitels aufgeführten elektronen- oder hydridabgebenden Reduktionsmitteln, welche C,C-Mehrfachbindungen im allgemeinen nicht angreifen. Die Leichtigkeit, mit der solche ungesättigten Systeme Wasserstoff aufnehmen, hängt wesentlich von den benachbarten Substituenten ab. So wird unter vergleichbaren Bedingungen z. B. Ethylen etwa 100mal rascher hydriert als Isobuten, 50mal rascher als 2-Buten und 10mal rascher als Propen.

Die Addition erfolgt stereospezifisch in *cis*-Stellung. Dies erkennt man an den unterschiedlichen Hydrierungsprodukten aus (*E/Z*)-(*cis,trans*)-isomeren Olefinen (formulieren!).

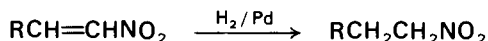
An die Dreifachbindung erfolgt die Wasserstoffanlagerung rascher als an die Doppelbindung, so daß eine partielle Absättigung möglich ist. Ein durch Blei inaktivierter Pd-Kontakt gestattet es, die Hydrierung auf der Stufe des *cis*-Olefins anzuhalten (H. Lindlar).

Die mit nucleophilen Reduktionsmitteln besonders gut reagierenden polaren Mehrfachbindungen, wie sie in der C=O, N=O und C≡N-Gruppe vorliegen, werden in Gegenwart der oben genannten Katalysatoren weniger leicht hydriert. Deshalb kann man α,β -ungesättigte Ketone meist glatt zu den gesättigten hydrieren. Bei der katalytischen Hydrierung von Carbonylverbindungen zu Alkoholen in Gegenwart von Säuren treten Ether als Nebenprodukte auf. Ihre Bildung ist auf Alkoxy-carbeniumionen zurückzuführen, die aus Halbacetalen durch Wasserabspaltung entstehen.

Kaum noch angegriffen wird die C=O-Gruppe in den Carboxylderivaten, etwa



den Amidien oder Estern. Man kann jedoch auch hier die Stufe der Amine bzw. Alkohole erreichen, wenn man in Gegenwart eines Kupferoxid-Kupferchromit-(CuO—CuCr₂O₄)-Spezialkatalysators bei höherer Temperatur im Autoklaven arbeitet (H. Atkins). Die katalytische Reduktion der Nitro- und Nitrosogruppe zur Aminogruppe verläuft mit befriedigender Geschwindigkeit, jedoch mit Abstand langsamer, als die der olefinischen Doppelbindung. So kann man Nitroolefine in Nitroalkane überführen:

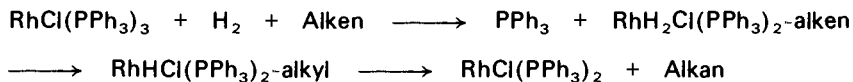


Sehr resistent, aber doch katalytisch hydrierbar, sind aromatische und heteroaromatische Systeme. Die Reaktionsgeschwindigkeit läßt sich hier – und natürlich ganz allgemein bei katalytischen Hydrierungen – durch Erhöhung von Wasserstoffdruck und Temperatur beträchtlich steigern. In der Technik wird vorwiegend unter höheren Drucken und in der Gasphase hydriert.

Die gleichen Katalysatoren, die die Absättigung der Doppelbindung ermöglichen, wirken bei höheren Temperaturen, wie zu erwarten, auch beschleunigend auf die entgegengesetzte Reaktion, die Dehydrierung ein.

Homogene katalytische Hydrierung

Einige Übergangsmetalle lassen sich auch als Komplexe in homogener Lösung zur katalytischen Wasserstoffübertragung verwenden. Es sei hier das am besten untersuchte Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)-chlorid erwähnt, das mit Alkenen und Wasserstoff unter Ligandenverdrängung einen oktaedrischen Dihydrid-komplex mit π -gebundenem Alken bildet. Einschiebung (Insertion) des organischen Substrats zwischen Metall und Hydrid ergibt eine metallorganische σ -Bindung, die durch das zweite Wasserstoffatom in Katalysator und Alkan gespalten wird.



Dieser katalytischen Hydrierung sind nur Alkene und Alkine zugänglich, CO, CN oder Azo-Bindungen werden nicht angegriffen. Als Lösungsmittel dienen meist

Benzol oder Gemische aus Benzol und Alkohol, jedoch sind selbst Aceton oder Nitrobenzol geeignet. Die Hydrierung mit dem löslichen Katalysator ist sehr von sterischen Gegebenheiten des Substrats abhängig. So wird bei dem auf S. 557 gegebenen Beispiel (Dihydrocarvon) die asymmetrisch disubstituierte Doppelbindung hydriert, die trisubstituierte indessen nicht.

In Wasser gelöst katalysiert Pentacyanocobalt(II), $[\text{CO}(\text{CN})_5]^{3-}$, wohl auch als Hydridokomplex, bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck die Anlagerung von Wasserstoff an „aktivierte“, z. B. konjugierte C,C-Doppelbindungen (1,3 Butadien \rightarrow 1-Buten und 2-Buten; Styrol, Zimtaldehyd) sowie an Chinone, Nitro- und Nitrosoverbindungen (\rightarrow Azo-aromaten).

Substitutionen durch katalytisch aktivierten Wasserstoff (Hydrogenolyse)

Elektronegative Atome, wie z. B. die Halogene in Aliphaten und Aromaten, lassen sich katalytisch durch Wasserstoff ersetzen. Aus Säurechloriden kann man nach K. W. Rosenmund (1918) auf diese Weise Aldehyde darstellen. Hierzu verwendet man einen vergifteten Katalysator. Chlor in Benzyl- oder Allylstellung unterliegt leicht der Hydrogenolyse. In dieser Position ist sogar der Sauerstoff durch H ersetzbar. So liefern Benzylalkohol und seine Ester Toluol. Diese Reaktion macht man sich in der Peptidchemie zur schonenden Abspaltung des Benzyloxycarbonylrests zunutze (siehe Präparat S. 317).

Mit Raney-Nickel (H-haltig) gelingt die schon mehrfach erwähnte hydrogenolytische Eliminierung des Schwefels.

Die Hydriereinrichtung

Die Hydriereinrichtung setzt sich aus der Wasserstoffquelle und der Hydrierapparatur zusammen. Beide sind über ein Hahnkreuz (H) und den Schlauch miteinander verbunden.

Alle Schlauchverbindungen sind aus (möglichst kurzem) frischem Vakuumschlauch herzustellen; alle Schliffe sorgfältig einzufetten, die Schliffverbindungen durch kräftige Federn zu sichern. Die gesamte Anlage muß gasdicht sein. Davon überzeuge man sich vorher, indem man sie unter dem Druck des Gasometers längere Zeit stehen läßt. Sie wird unter einem Abzug aufgebaut (kein Feuer in der Nähe!).

Die Wasserstoffquelle (Abbildung 77) besteht im wesentlichen aus der Wasserstoffstahlflasche mit Druckminderventil (B; siehe S. 550) und dem Gasometer (G) mit dem Niveaugefäß (N). Den Gasometer bildet ein Meßzylinder, dessen Größe dem Wasserstoffverbrauch anzupassen ist. (Für die anschließend beschriebenen Präparate sollte er möglichst 1 Liter Fassungsvermögen haben.) Sperrflüssigkeit ist Wasser.

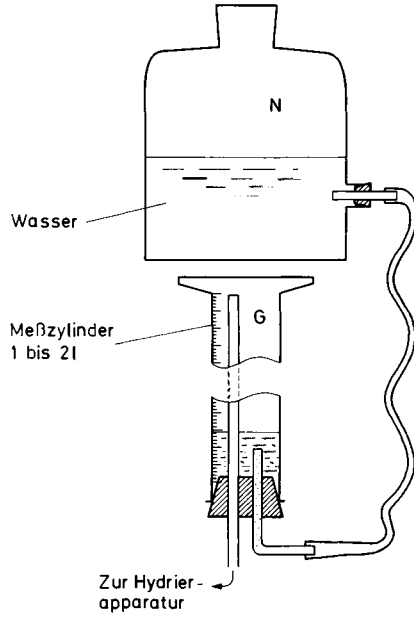
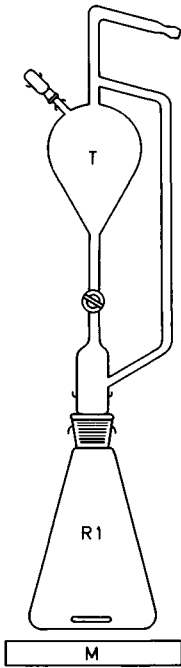
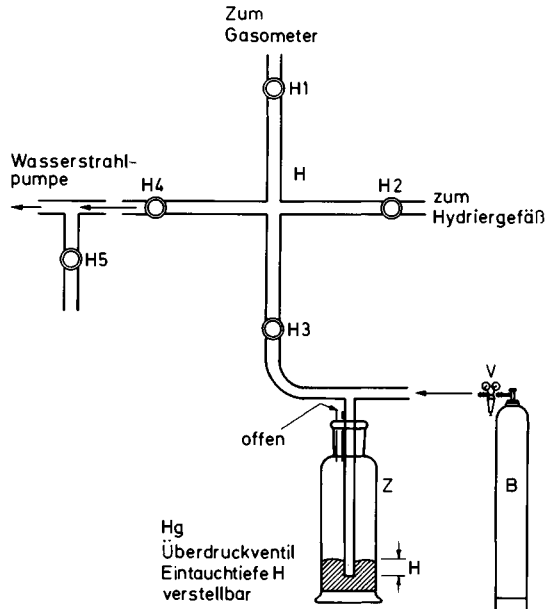
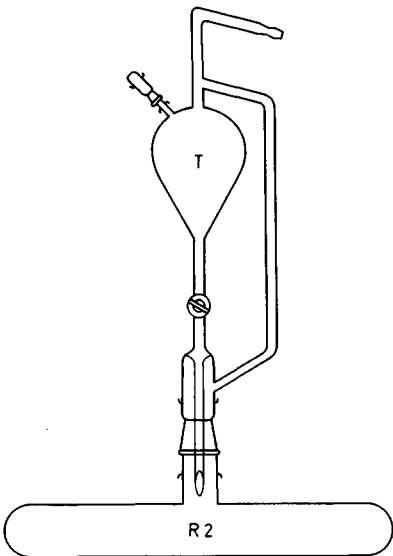


Abb. 77



Erläuterungen zur Abbildung:

- B = Wasserstoffstahlflasche mit Druckminderventil
- H = Hahnkreuz
- G = Gasometer-Meßzylinder
- H1 = Glashahn
- M = Magnetrührmotor
- N = Gasometer – Niveaugefäß
- R = Reaktionsgefäß (R 1 zum Magnetrühren; R 2 zum Schütteln)
- T = Tropftrichter mit Druckausgleichrohr
- V = Stahlflaschenventil
- Z = Überdruckventil; gleichzeitig Blasenähler

Tabelle 3 Füllen der Hydrierapparatur mit H₂ und Hydrieren. 2mal Füllen und Abpumpen, dann Füllen und Hydrieren

Hahn-Nr.	Hahnstellung A (auf) oder Z (zu)			
	1	2	3	4
Ausgangsstellung	Z	Z	A	A
1. H ₂ -Flasche moderat auf, Pumpe läuft bei offenem 5				
2. Füllen des Gasometers Gasometer gefüllt	A Z			sofort danach Z sofort danach A
3. H ₂ -Flasche abdrehen			Z	
4. 1. Füllung des Hydriergefäß's				
a) Evakuieren Hahn 5 zu		A		A
b) Gefäß evakuieren Hahn 5 auf				Z
c) H ₂ einlassen	langsam A, dann Z			
5. 2. Füllung				
a) wie 4a)				
b) wie 4b)				
c) wie 4c)				
6. 3. Füllung, wie vorher				
7. Hydrieren, Schütteln	A	A	Z	Z
Nachfüllen des Gasometers dann wie 1–3	Z	Z	A	A

Die eigentliche Hydrierapparatur. – Wegen der geringen Löslichkeit des Wasserstoffs in allen Lösungsmitteln muß während der Hydrierung der suspendierte oder gelöste Katalysator selbst dauernd mit der Gasphase in Berührung gebracht werden, damit er sich immer wieder neu mit H₂ beladen kann. Das erreicht man durch intensives Rühren oder durch kräftiges Schütteln oder Vibrieren. In der Abbildung 77 bildet eine etwa 500 ml fassende Saugflasche mit ebenem Boden (R 1) (dickwandiges Glas oder ein normaler Rundkolben) das Reaktionsgefäß. Sie trägt über eine Schließverbindung den abgebildeten Tropftrichter (T) mit Gaseinleitungsrohr und steht auf

einem Magnet-Rührmotor (M). Der Rohransatz ist mit einem Hahnkreuz (H) verbunden.

Soll geschüttelt werden, kann an die Stelle von R 1 ein Schüttelgefäß mit angesetztem Tropftrichter (R 2, Abb. 77), und an die Stelle des Magnetrührers ein Schüttelstativ treten. Auch andere etwa birnenförmige Schüttelgefäße sind üblich.

Alle Teile der Hydrierapparatur müssen vakuumfest sein.

Vorbereitung und Ausführung der Hydrierung

Wasserstoff-Luftgemische werden durch den Katalysator (der in Spuren an den Wänden des Reaktionsgefäßes haften kann) entzündet. Deshalb ist stets vor dem Einströmlassen des einen Gases das andere durch Evakuieren (oder Verdrängen mit Stickstoff) sorgfältig zu entfernen! Außerdem ist eine Schutzbrille zu tragen!

1. Einfüllen der Substanzen. – In das Reaktionsgefäß (R) wird der Katalysator und ein Teil des Lösungsmittels gegeben, in den Tropftrichter (T) die im anderen Teil des Lösungsmittels gelöste Substanz. Die Katalysatormenge beträgt etwa 5–10% der Substanzmenge. Als Lösungsmittel benutzt man etwa Eisessig, Essigester, einen Alkohol, Ether oder Wasser. Die Wahl des Lösungsmittels spielt eine wichtige, noch nicht ganz verstandene Rolle. Der Erfolg einer Hydrierung hängt oft entscheidend von der Reinheit des Hydrierguts und des Lösungsmittels ab, da vor allem Schwefel – oft auch halogenhaltige und andere Begleitstoffe den Katalysator desaktivieren („vergiften“).

2. Füllen des Gasometers. – Bevor man die Hydriereinrichtung in Betrieb nimmt, wird der Gasometerzylinder (G) frisch gefüllt. Dazu wird gemäß den Punkten 1–3 der Tab. 3 verfahren. Wenn Zweifel über die Luftfreiheit des Gasometers bestehen, muß der gesamte Vorgang noch ein- bis zweimal wiederholt werden. In der gleichen Weise wird der Zylinder während der Hydrierung nachgefüllt, wenn der Wasserstoff verbraucht ist.

3. Füllen der Hydrierapparatur mit Wasserstoff. – Dazu verfährt man gemäß Punkten 4–6 der Tab. 3. Um Reste von Luft zu verdrängen, ist es ratsam, das Evakuieren und Füllen gemäß Punkt 4 noch zweimal zu wiederholen. Dabei – und vor der Hydrierung – ist selbstverständlich der Gasometer wieder zu füllen.

4. Ausführung der katalytischen Hydrierung. – Zuerst wird bei Hahnstellung 7 Tab. 3 der Katalysator „aushydriert“, indem man den Magnetrührer (oder das Schüttelstativ) in Gang setzt und am Meßzylinder (G) – ohne Nivellierung – den Wasserstand einige Zeit lang beobachtet. Wenn er sich nicht, oder nicht mehr ändert, stellt man den Rühr- (bzw. Schüttel-)motor ab, läßt den Inhalt des Tropftrichters (T) zum Katalysator fließen und mißt das Anfangsvolumen am Gasometer (G). Dazu bringt man durch Senken des Niveaugefäßes (N) dessen Wasserspiegel mit dem im Zylinder auf eine Höhe. Nun kann man (nach Hochstellen des Niveaugefäßes N) durch Wiedereinschalten des Motors die Hydrierung anlaufen lassen. Während des gesamten Hydriervorgangs notiere man von Zeit zu Zeit das Gasvolumen und fertige sich ein Diagramm der Kinetik an. Dieses gestattet, das voraussichtliche Ende der Reaktion abzuschätzen.

Manche Hydrierungen gehen glatter vonstatten, wenn man den Inhalt des Tropftrichters nicht auf einmal, sondern während der Umsetzung tropfenweise zufließen läßt, so daß das Substrat stets auf einen großen Katalysatorüberschuß trifft.

Wenn kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird, evakuiert man gemäß Punkt 4 a der Tab. 3 und läßt über H5 vorsichtig Luft ein.

Berechnung des Wasserstoffverbrauchs. – Ein mol Substanz braucht für je eine Doppelbindung 22,4 Liter Wasserstoff unter Normalbedingungen. Nach der Formel

$$V = V_0 \cdot \frac{T \cdot 760}{273 \cdot p}$$

– wobei p der abgelesene Barometerstand minus der Dampftension des Wassers bei der betreffenden Temperatur, T die absolute Temperatur ist – beträgt das Volumen eines Mols bei $p = 760$ Torr und $t = 18^\circ\text{C}$ 25,2 Liter.

5,00 g Zimtsäure (Mol.-Gewicht 148) sind 0,034 mol; der Bedarf an Wasserstoff im Präparat S. 555 beträgt unter den obigen Bedingungen daher 850 ml.

Die Messung der H_2 -Aufnahme bei bekannter Substanzeinwaage, speziell im Mikromaßstab, ist eine elegante Methode zur Bestimmung der Anzahl ungesättigter Gruppen in einer unbekanntem Verbindung.

Herstellung einiger Hydrierungskatalysatoren.

Da die stark oberflächenaktiven (pyrophoren) Metallkatalysatoren an der Luft sehr leicht verglimmen, achte man bei ihrer Herstellung und Handhabung sorgfältig darauf, daß auch keine kleinen Reste irgendwo haften bleiben oder z. B. mit dem Filtrierpapier in den Abfallbehälter gelangen (siehe dazu Versuch S. 556).

a) Palladium-Mohr. – In einem 1,5–2-l-Weithals-Erlenmeyerkolben oder Becherglas werden 0,5 g Palladium(II)-chlorid in 1 Liter $80\text{--}90^\circ\text{C}$ heißem Wasser unter kräftigem Durchmischen mit einem Vibromischer (oder auch Rührmotor) aufgelöst und mit 7 g Natriumformiat in 50 ml Wasser versetzt. Dabei fällt das Pd-Mohr augenblicklich in feinsten Flocken aus, die sich beim weiteren Rühren am Boden des Gefäßes zusammenballen. Unter Dekantieren wird der Niederschlag ausgiebig mit Wasser gewaschen. Man bewahrt den Katalysator stets unter Wasser auf (0,3 g Pd in etwa 10 ml), von dem man, wenn nicht in Wasser hydriert werden soll, das Wasser abdekantiert und durch das gewünschte Lösungsmittel ersetzt.

Häufiger als in dieser reinen feinstverteilten Form werden Palladium und Platin auf einem Träger, meist Aktivkohle oder auch Asbest (mit 5–30% Pd bzw. Pt) angewendet.

b) Palladium-Tierkohle. – Die Tierkohle reinigt man, wenn nötig, indem man sie 6 h lang in 10proz. Salpetersäure auf dem Wasserbad erhitzt, abfiltriert, säurefrei wäscht und bei 100°C trocknet. Man benutzt die auf S. 550 beschriebene Hydriereinrichtung. In den Tropftrichter (T) gießt man die Lösung von 0,1 g Palladium(II)-chlorid in 10 ml etwa 0,1N Salzsäure, im Reaktionsgefäß (R1) suspendiert man 2 g Tierkohle in 100 ml Wasser. Nun leitet man so lange Wasserstoff durch die Apparatur, bis eine im umgekehrten Reagenzglas aufgefangene Probe des ausströmenden Gases mit ruhiger Flamme abbrennt. Dann stellt man die Hähne gemäß Stellung 7 der Tab. 3 so, daß das Reaktionsgefäß nur noch unter dem Druck des Gasometers steht und läßt unter kräftigem magne-

tischen Röhren langsam die Palladiumchloridlösung eintropfen. Ist die Lösung entfärbt, wird der Katalysator auf einer Filterplatte abgesaugt und mit viel Wasser nachgewaschen, wobei er wegen Entzündungsgefahr immer von Wasser bedeckt sein muß. Wenn im Filtrat keine Säure mehr nachweisbar ist, wäscht man schnell zweimal mit Alkohol und absolutem Ether und bringt das etherfeuchte Präparat sofort in einen Exsikkator, der evakuiert wird. Nach 24 Stunden wird der Exsikkator durch vorsichtiges Einleiten von Stickstoff oder Kohlendioxid geöffnet; der vollständig trockene Katalysator verglimmt an der Luft nicht mehr und ist gut haltbar.

Palladium auf Bariumsulfat ist ein weiterer sehr wirksamer Hydrierungskatalysator, den man durch Fällen von Bariumsulfat in der Palladiumchloridlösung bereitet. Er ist in mancher Beziehung den anderen Katalysatoren überlegen und ermöglicht die Hydrierung z. B. von reduzierenden Zuckern zu ihren Alkoholen oder der Nitrile zu primären Aminen bedeutend schneller als die anderen Edelmetallkontakte.

c) Platinoxid nach Adams. – Die Lösung von 2,1 g Hexachloro-platin(IV)-säure (H_2PtCl_6) in 5 ml Wasser wird in einem großen Porzellantiegel mit 20 g reinstem Natriumnitrat vermischt und unter ständigem Rühren mit einem dicken Glasstab über einer kleinen Flamme zur Trockne eingedampft. Man steigert die Temperatur allmählich. Der Tiegelinhalt schmilzt und es beginnen sich braune Dämpfe von Stickstoffdioxid zu entwickeln. Nun heizt man mit zwei großen Bunsenbrennern kräftig bis zur mittleren Rotglut (500–600 °C). Die Stickoxid-Entwicklung wird heftiger und geht nach 5–10 min stark zurück. Man läßt erkalten, laugt mit destilliertem Wasser aus, wäscht den schweren Bodenkörper mehrere Male unter Dekantieren nach, saugt ab und trocknet im Exsikkator. Das so erhaltene Platinoxid soll eine mittelbraune Farbe haben.

Der Platinoxidkatalysator nach Adams wird unmittelbar vor seiner Anwendung im Hydriergefäß mit Wasserstoff zu dem eigentlich wirksamen feinverteilten Platin reduziert, das schwarz aussieht.

Ein Platin-Aktivkohle-Katalysator wurde von H. C. Brown entwickelt. Er entsteht durch Reduktion einer Hexachloroplatin(IV)-säure-Lösung mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Aktivkohle.

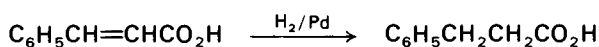
Da die Edelmetall-Kontakte komplexe Hydride unter Bildung von Wasserstoff zersetzen, kann durch Zutropfen einer NaBH_4 -Lösung im „Eintopfverfahren“ der Katalysator gebildet und – nach Zugabe des Substrats – hydriert werden, ohne daß eine Gas-Stahlflasche nötig ist.

d) Raney-Nickel. – Es ist schwierig, diese feinverteilte Form des Nickels im Laboratorium herzustellen. Sie wird dadurch erhalten, daß man aus einer durch Schmelzen bei 1200–1500 °C entstandenen Ni—Al-Legierung das Aluminium mit Lauge herauslöst, wobei wasserstoffhaltiges Nickel (ca. 1 H pro 2 Ni) in äußerst feiner schwarzer Suspension zurückbleibt. Diese wird mit Wasser alkalifrei gewaschen und unter Alkohol luftabge-

schlossen aufbewahrt. Raney-Nickel darf nie trocken werden, da es pyrophor ist! Man mißt es nach Volumen; 1 ml abgesetzte Suspension enthält etwa 0,6 g Ni. Als Katalysator wird es gewöhnlich im Gewichtsverhältnis 1 : 10 angewendet. Es katalysiert alle in Frage kommenden Hydrierungen bei Zimmertemperatur etwa wie die Edelmetalle, viele Reaktionen erfordern jedoch geringen Wasserstoff-Überdruck (2–5 bar). Gegen Halogen ist Raney-Nickel besonders empfindlich.

Auf Grund seines Gehalts an „aktiviertem“ Wasserstoff kann Raney-Nickel ohne zusätzliches Wasserstoffgas H_2 -Additionen bewirken oder organisch gebundenen Schwefel durch H ersetzen (S. 557).

3-Phenylpropionsäure aus Zimtsäure

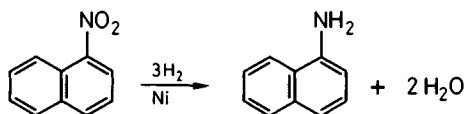


Im etwa 250 ml fassenden Hydriergefäß wird 0,50 g Pd-Tierkohle (S. 553) in 10 ml 80proz. Methanol suspendiert. In den Tropftrichter kommt die Lösung von 5,0 g (0,33 mol) Zimtsäure in 20–30 ml desselben Lösungsmittels. Nach der oben geschilderten Arbeitsweise läßt man Wasserstoff absorbieren, von dem in ca. 3 h die berechnete Menge (850 ml bei 18 °C und 760 Torr; auf die örtlichen Verhältnisse umrechnen!) aufgenommen werden. Man filtriert vom Katalysator ab, verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert die hydrierte Säure wie auf S. 510 beschrieben um. Schmp. 47 °C, Ausbeute über 80%.

Härtung eines Speiseöls

Einige ml Olivenöl, Leinöl oder Lebertran werden auf einer Analysenwaage genau gewogen, in 50 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 50–100 mg Platinoxidkatalysator (S. 554) wie im vorstehenden Präparat hydriert. Katalysator vorhydrieren! Dabei wird die Wasserstoffaufnahme sorgfältig bestimmt und daraus anschließend die durchschnittliche Zahl der Doppelbindungen des untersuchten Öls ausgerechnet. Die hydrierten Produkte sind nach Abdampfen des Lösungsmittels talgartig fest, sie schmelzen oberhalb von 50 °C.

1-Naphthylamin aus 1-Nitronaphthalin



a) mit Wasserstoff und Raney-Nickel

20,0 g 1-Nitronaphthalin (115 mmol, S. 237) werden in 250 ml Methanol gelöst und mit 2 ml Raney-Nickel-Suspension (ca. 1–1,2 g Nickel) in ein 1-l-Hydriergefäß gespült; an der Wand haftende Teilchen des Katalysators spült man mit etwas Methanol herunter.

Man verdrängt die Luft durch Wasserstoff (vgl. S. 552) und beginnt mit dem Rühren oder Schütteln. Nach Aufnahme von ca. 8600 ml (theor. 0,345 mol) Wasserstoff kommt die Hydrierung zum Stillstand; die benötigte Zeit hängt von der Aktivität des Raney-Nickels ab, dürfte aber kaum mehr als 3–4 h betragen. Ist die Wasserstoffaufnahme rasch, unterbreche man jeweils das Rühren oder Schütteln, wenn man Wasserstoff in das Meßgefäß nachfüllt.

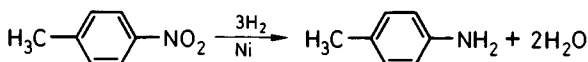
Beim Abfiltrieren hält man wegen der Gefahr der Selbstentzündung das Raney-Nickel stets methanolfeucht; nach dem Waschen mit Methanol kann man sich von den pyrophoren Eigenschaften des Nickels überzeugen, wenn man das Filter in einer Porzellanschale trocken werden läßt. Die methanolische Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit wenig Lösungsmittel in einem 50 ml Schwertkolben mit Claisenaufsatz gespült. Bei 154–157 °C / 15 Torr gehen 14–16 g 1-Naphthylamin als rasch erstarrendes Öl über. Umkristallisieren aus 150 ml Cyclohexan führt zu 12–13,5 g feinen, bei 50 °C schmelzenden Nadeln (73–82%).

b) mit Hydrazin und Raney-Nickel

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wird eine Lösung von 20 g 1-Nitronaphthalin in 250 ml Methanol mit 3–4 ml Raney-Nickel-Suspension versetzt und zum Sieden erhitzt. In die gerührte, rückflußkochende Lösung läßt man durch den Tropftrichter eine Mischung von 40 ml 80proz. Hydrazinhydrat und 80 ml Methanol innerhalb einer Stunde einfließen. Nach einer weiteren Stunde Rühren und Rückflußkochen läßt man erkalten, filtriert (Vorsicht! pyrophores Nickel), destilliert das Methanol ab und versetzt mit 60 ml Methylenchlorid und 20 ml Wasser. Nach Schichtentrennung wird die wässrige Phase noch einmal mit 20 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Methylenchlorids überführt man in einen Schwertkolben und arbeitet wie unter a) auf. Aus 14–15 g Destillat werden durch Umkristallisieren 12–12,5 g reines 1-Naphthylamin mit Schmp. 50 °C erhalten (73–76%).

Bei der zuletzt beschriebenen Hydrierung wird der Wasserstoff durch die metallkatalysierte Zersetzung des Hydrazins geliefert, wodurch sich der apparative Aufwand stark verringert. Der Anwendungsbereich dieser oft bequemen Methode ist jedoch stark eingeschränkt, da viele Verbindungen, wie Amide, Ester, Aldehyde und Ketone mit dem Hydrazin reagieren. Die katalytische Hydrierung der Hydrazone (und der Oxime) führt zu primären Aminen.

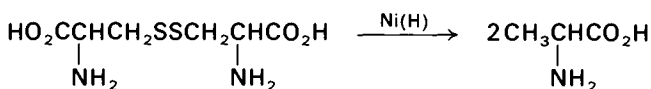
p-Toluidin aus *p*-Nitrotoluol



5,0 g *p*-Nitrotoluol (40 mmol), welches zuvor aus Methanol bis zur Schmelzpunktkonstanz umkristallisiert werden muß (Schmp. 51,4 °C), gibt man in ein 500 ml fassendes Hydriergefäß. In einem kleinen Meßzylinder wird in Wasser aufgeschlämmtes Raney-Nickel mit Methanol ausgewaschen und nach dem Sedimentieren 5 ml des

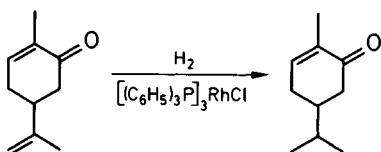
methanolfeuchten Katalysators abgemessen. Dieser wird zusammen mit 250 ml Methanol zu der zu hydrierenden Substanz gegeben. Die Apparatur wird wie üblich sorgfältig von Luft befreit und mit Wasserstoff gefüllt. Bei kräftigem Rühren oder Schütteln werden über 90% des berechneten H_2 -Volumens in etwa 40 min aufgenommen. Die Reaktion ist beendet, wenn über einen längeren Zeitraum (30 min) keine H_2 -Aufnahme mehr feststellbar ist. Im Durchschnitt beträgt die Gesamtdauer der Hydrierung $2\frac{1}{2}$ h. Zum Schluß wird der Katalysator abfiltriert (Vorsicht! siehe Präparat S. 556), mit Methanol ausgewaschen, das Filtrat zusammen mit dem Wasch-Methanol im Vakuum eingedampft und das verbleibende rohe *p*-Toluidin in einem Säbelkolben oder Kugelrohr destilliert. Sdp. $200^\circ C / 760$ Torr; Schmp. 45° ; weiße grobkristalline Substanz. Ausbeute 3,1 g (80%).

Versuch: Alanin aus Cystin mit Raney-Nickel



In einem Reagenzglas löst man 50–70 mg Cystin in 5 ml 1N Ammoniak und fügt dazu eine Spatelspitze Raney-Nickel. Nun wird das Reagenzglas 30–35 min lang unter öfterem Schütteln in kochendes Wasser getaucht. Die erhaltene Lösung kann man direkt neben den Vergleichsaminosäuren Cystin und Alanin auf einen entsprechenden Filtrierpapierbogen oder auf eine Dünnschichtplatte auftragen. Nach der auf S. 318 gegebenen Vorschrift wird im Laufmittel *sek*-Butanol/Ameisensäure/Wasser = 75:15:10 chromatographiert. Anschließend werden die Flecke mit Ninhydrinlösung (s. S. 318) sichtbar gemacht.

Dihydrocarvon



In dem Hydriergefäß löst man 0,45 g Tris(triphenylphosphin)rhodiumchlorid in 80 ml über Calciumhydrid destilliertem Benzol, evakuiert, füllt mit Wasserstoff, tropft dann die Lösung von 5,0 g (–)-Carvon in 10 ml Benzol zu und beginnt zu schütteln. Die Aufnahme der theoretisch berechneten Menge (830 ml) Wasserstoff benötigt etwa 3 h. Anschließend filtriert man das Hydrierungsgemisch durch eine kurze Säule mit 60 g Kieselgel, wäscht diese zweimal mit je 150 ml Ether nach, dampft die gesammelten Filtrate i. Vak. ein, destilliert den Rückstand bei 14 mm und $100\text{--}102^\circ C$ in einem Kugelrohr und erhält 4,5–4,8 g (89–95%) Dihydrocarvon.

Darstellung des Komplexes: Die Hydrierung springt zuverlässiger an, wenn man den Katalysator-Komplex frisch herstellt. Dazu löst man 0,9 g frisch kristallisiertes Triphenylphosphin in 26 ml heißem Ethanol, gibt 0,15 g Rhodiumtrichlorid-Trihydrat in 5 ml Ethanol hinzu und erhitzt 30 min zum Sieden. Anschließend werden die burgunder-

roten Kristalle heiß abgesaugt, mit 25 ml entgastem Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet. Man erhält 0,45 g, Ausbeute 84%, vom Schmp. 157–158°C.

Weiterführende Literatur zu Kapitel XI

- K. N. Campbell und B. K. Campbell, The Addition of Hydrogen to Multiple Carbon-Carbon Bonds, *Chem. Rev.* 31, 77 (1942).
- E. L. Martin, The Clemmensen Reduction, *Org. React.* 1, 155 (1942).
- E. Vedejs, Clemmensen Reduction of Ketones in Anhydrous Organic Solvents, *Org. React.* 22, 401 (1975).
- G. S. C. Buchanan und P. D. Woodgate, The Clemmensen Reduction of Difunctional Ketones, *Quart. Rev.* 23, 522 (1969).
- D. Staschewski, Der Mechanismus der Clemmensen-Reduktion, *Angew. Chem.* 71, 726 (1959).
- W. Hüchel, Reduktion von Kohlenwasserstoffen durch Metalle in flüssigem Ammoniak, *Fortschr. Chem. Forsch.* 6, 197 (1966).
- A. J. Birch, The Reduction of Organic Compounds by Metal-Ammonia Solutions, *Quart. Rev.* 4, 69 (1950).
- A. J. Birch und H. Smith, Reduction by Metal-Amine Solutions: Applications in Synthesis and Determination of Structure, *Quart. Rev.* 12, 17 (1958).
- R. G. Harvey, Metal-Ammonia Reduction of Aromatic Molecules, *Synthesis* 1970, 161.
- D. Caine, Reduction and Related Reactions of α,β -Unsaturated Compounds with Metals in Liquid Ammonia, *Org. React.* 23, 1 (1976).
- A. J. Birch und G. Subba Rao, Reductions by Metal-Ammonia Solutions and Related Reagents, *Adv. Org. Chem.* 8, 1 (1972).
- G. R. Pettit und E. E. van Tamelen, Desulfuration with Raney Nickel, *Org. React.* 12, 356 (1962).
- H. Muth und M. Sauerbier, Reduktion mit anorganischen Reduktionsmitteln, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 4/1c, S. 563 (1980).
- H. Muth und M. Sauerbier, Metall-Salze als Reduktionsmittel, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 4/1d, S. 487 (1981).
- H. K. Porter, The Zinin-Reduction of Nitroarenes, *Org. React.* 20, 455 (1973).
- A. L. Wilds, Reduction with Aluminum Alkoxides (The Meerwein-Ponndorf-Verley Reduction), *Org. React.* 2, 178 (1944).
- O. Bayer, Herstellung von Aldehyden durch Oxydoreduktion, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller)*, 4. Aufl., Bd. 7/1, S. 186, Thieme, Stuttgart 1954.
- T. Bersin, Reduktion nach Meerwein-Ponndorf und Oxidation nach Oppenauer, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, 4. Aufl., Bd. 1, S. 137, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- C. Djerassi, The Oppenauer Oxidation, *Org. React.* 6, 207 (1951).
- N. C. Deno, H. J. Peterson und G. S. Saines, The Hydride-Transfer Reaction, *Chem. Rev.* 60, 7 (1960).
- N. G. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Interscience Publishers, New York und London 1956.
- A. Hajós, *Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der organischen Chemie*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966.
- H. Hörmann, Reduktion von Carbonyl-Verbindungen durch komplexe Hydride, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, Bd. 2, S. 145, Verlag Chemie, Weinheim 1960; *Angew. Chem.* 68, 601 (1956).
- W. G. Brown, Reductions by Lithium Aluminum Hydride, *Org. React.* 6, 469 (1951).
- H. C. Brown und S. Krishnamurthy, Forty Years of Hydride Reductions, *Tetrahedron* 35, 567 (1979).

- A. Hajos, Reduktion mit Metallhydriden bzw. komplexen Hydriden, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 4/1d, S. 1 (1981).
- H. A. Staab und W. Rohr, Synthesen mit heterocyclischen Amidinen (Azoliden), Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 5, S. 53, Verlag Chemie, Weinheim 1967; H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407 (1962).
- J. Carnduff, Recent Advances in Aldehyde Synthesis, Reduction of Carboxylic Acids and Their Derivatives, Quart. Rev. 20, 175 (1966).
- E. Mosettig, The Synthesis of Aldehydes from Carboxylic Acids, Org. React. 8, 218 (1954).
- E. Schenker, Anwendung von komplexen Borhydriden und von Diboran in der organischen Chemie, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 4, S. 173 (1966); Angew. Chem. 73, 81 (1961).
- E. Winterfeldt, Applications of Diisobutylaluminium Hydride and Triisobutylaluminium as Reducing Agents in Organic Synthesis, Synthesis 1975, 617.
- H. Lehmkuhl und K. Ziegler, Dialkyl-aluminium-hydride als Reduktionsmittel, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 13/4, S. 216, Thieme, Stuttgart 1970.
- S. Krishnamurthy, Trialkylborohydrides as New Versatile Reducing Agents in Organic Synthesis, Aldrichimica Acta 7, 55 (1974).
- H. C. Brown, Hydroboration, W. A. Benjamin, New York 1962.
- H. C. Brown, Boranes in Organic Chemistry, Cornell University Press, Ithaca, N. Y. 1973.
- G. Zweifel und H. C. Brown, Hydration of Olefins, Dienes and Acetylenes via Hydroboration, Org. React. 13, 1 (1963).
- H. C. Brown, Organoboranes – the Modern Miracle, Pure Appl. Chem. 47, 49 (1976).
- H. C. Brown, Organoborane-Carbon Monoxide Reactions. A New Versatile Approach to the Synthesis of Carbon Structures, Acc. Chem. Res. 2, 65 (1969).
- C. F. Lane, Reduction of Organic Compounds with Diborane, Chem. Rev. 76, 773 (1976).
- D. Todd, The Wolff-Kishner Reduction, Org. React. 4, 378 (1948).
- S. Hünig, H. R. Müller und W. Thier, Zur Chemie des Diimins, Angew. Chem. 77, 368 (1965).
- A. Furst, R. C. Berlo und S. Hooton, Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds (Catalytic Hydrazine Reductions), Chem. Rev. 65, 51 (1965).
- F. Zymalkowski, Katalytische Hydrierungen im organisch-chemischen Laboratorium, Enke Verlag, Stuttgart 1965.
- F. Zymalkowski e.a., Katalytische Hydrierung, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 4/1c, S. 14 (1980).
- R. E. Harmon, S. K. Gupta und D. J. Brown, Hydrogenation of Organic Compounds Using Homogeneous Catalysts, Chem. Rev. 73, 21 (1973).
- B. R. James, Homogeneous Hydrogenation, J. Wiley & Sons, New York, London, Sydney, Toronto 1973.
- A. J. Birch und D. H. Williamson, Homogeneous Hydrogenation Catalysts in Organic Synthesis, Org. React. 24, 1 (1976).
- E. Mosettig und R. Mazingo, The Rosenmund Reduction of Acid Chlorides to Aldehydes, Org. React. 4, 362 (1948).
- O. Bayer, Aldehyde durch Reduktion von Carbonsäurechloriden, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 7/1, S. 285, Thieme, Stuttgart 1954.

XII. Synthesen und Reaktionen der Chinone, chinoiden Farbstoffe

Experimente:

2-Methyl-1,4-naphthochinon

1,4-Naphthochinon

p-Benzochinon aus Anilin

Versuch: Hydrochinon aus Chinon

Versuch: Chinhydron

Versuch: Anilinochinon

Versuch: Cycloaddition an Cyclohexadien

Tetrachlor-*o*-benzochinon

Versuch: Dehydrierung von Brenzkatechin zu *o*-Benzochinon

Dehydrierung des Tetralins

4-Methoxy-1,2-benzochinon (Teuber-Oxidation)

Kalium-nitrosodisulfonat

Anthrachinon

Versuch: Anthrahydrochinon

Alizarin

Chinizarin

p-Amino-dimethylanilin

Versuch: Wursters Rot

Bindschedlers Grün

Versuch: Methylenblau

Malachitgrün

Kristallviolett

Versuch: Verhalten gegen Alkalien und Säuren

Fluorescein und Eosin

Kupfer-Phthalocyanin

Triphenylmethyl

Versuch: Lambert-Beer'sches Gesetz

Versuch: Triphenylmethylkation

Tetraphenylhydrazin

Versuch: Diphenylaminyl (Diphenylstickstoff)

Versuch: Farbreaktion des Tetraphenylhydrazins mit Schwefelsäure

1.3.5-Triphenylverdazyl

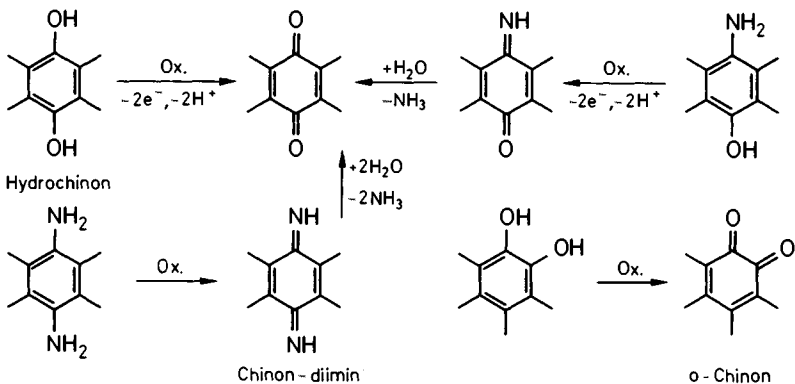
Versuch: Chemisches Verhalten des Radikals

XII. Synthesen und Reaktionen der Chinone, chinoiden Farbstoffe und Radikale

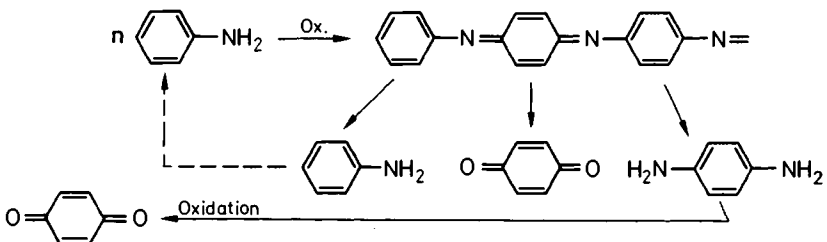
Chinone

Herstellung der Chinone

Chinone können sich durch Einwirkung von Oxidationsmitteln aus aromatischen Kohlenwasserstoffen bilden. So läßt sich z. B. 2-Methyl-1,4-naphthochinon durch Oxidation von 2-Methylnaphthalin mit Cr(VI)-oxid erhalten (Präparat S. 565). Über die Oxidation von Anthracen zu Anthrachinon siehe unten. In der Benzol- und auch in der Naphthalinreihe geht man von Phenolen oder Aminen aus; die übersichtlichsten Synthesen sind Oxidation von *p*- oder *o*-Dihydroxy-, Diamino- oder Amino-hydroxyaromaten, die zu *p*-Chinonen bzw. *o*-Chinonen führen.

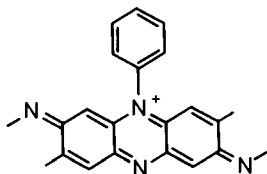


Da *p*-Aminophenole durch Diazokupplung (S. 607) von Phenolen und anschließende Reduktion der Azoverbindung gut zugänglich sind, stellt ihre Oxidation eine der gebräuchlichsten Chinonsynthesen dar. Dies wird am Beispiel des Naphthochinon-1,4 aus α -Naphthol gezeigt (S. 566). Der Grundkörper der *p*-Chinone, *p*-Benzochinon, wird durch Oxidation von Anilin erhalten (S. 567). Ein durch Elek-

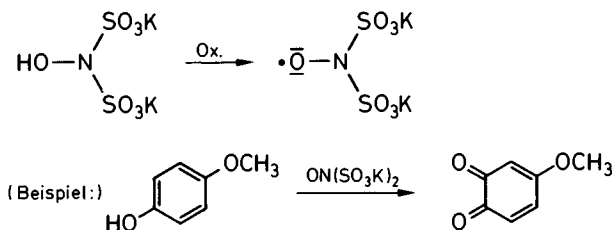


tronenentzug (Oxidation) aus dem Amin entstehendes elektrophiles Gebilde (Radikal oder Kation) kuppelt mit einem Anilinmolekül, das Dimere in analoger Weise usw. zu dunkelgrünen Farbstoffen des Chinondiimintyps (Indaminchromophor), die durch hydrolytische Spaltung sowie Weiteroxidation des dabei auftretenden *p*-Phenylen-diamins und Anilins in *p*-Chinon übergehen.

Das „Anilinschwarz“ der Färberei ist das polymere Produkt einer weiteren oxidativen Kondensation der obigen Polydiimine mit Anilin, das wahrscheinlich Phenazoniumgruppierungen enthält.

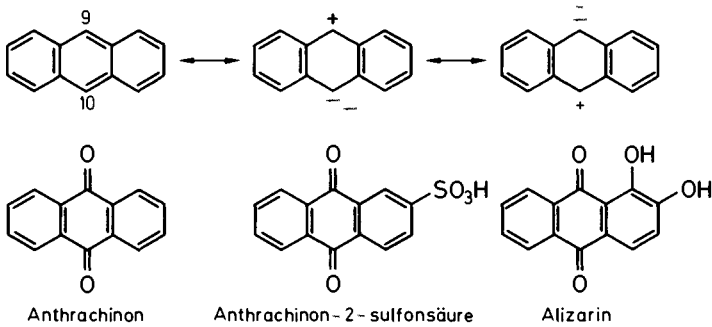


Die Oxidation von *o*-Dihydroxyaromaten gibt die allgemein empfindlicheren *o*-Chinone. Den Grundkörper erhielt R. Willstätter aus Brenzkatechin mit Silberoxid in trockenem Ether. Als Oxidationsmittel besonders gut geeignet ist nach L. Horner Tetrachlor-*o*-benzochinon (Versuch S. 572). Dieses *o*-Chinon ist aus Brenzkatechin durch Chlorierung zum Tetrachlorbrenzkatechin und dessen Oxidation mit Salpetersäure zugänglich (S. 571). Billiger bereitet man es aus dem technischen Pentachlorphenol mit demselben Oxidationsmittel (S. 571). Eine glatte Einführung von Sauerstoff in die *p*- oder *o*-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe oder Aminogruppe und Weiteroxidation zu den entsprechenden Chinonen gelingt oft nach H.-J. Teuber mit dem Radikal Kalium-nitrosodisulfonat (Fremy'sches Salz). Diese tief violette Verbindung wird aus Kalium-hydroxylamindisulfonat durch Oxidation mit Permanganat gewonnen (siehe Präparat S. 572).



Da beim Anthracen Grenzstrukturen mit zwei benzoiden Ringen besondere Bedeutung haben, werden die dazwischenliegenden C-Atome 9 und 10 besonders leicht zum stabilen Anthrachinon oxidiert (mit Chromsäure in Eisessig/Schwefelsäure, S. 573).

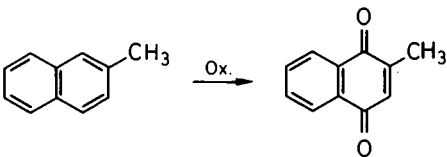
Anthrachinon ist infolge seiner zwei Benzolringe so stabil, daß es allen aromatischen Substitutionsreaktionen unterworfen werden kann (S. 250). Sulfurierung liefert vorwiegend die 2-Sulfonsäure, deren Na-Salz („Silbersalz“) bei der großtechnischen, klassischen Synthese des Alizarins (1,2-Dihydroxyanthrachinon) Verwendung findet.



Hierbei wird es nach Graebe und Liebermann einer Alkalischmelze unterworfen, während derer durch Luftsauerstoff, im späteren Verfahren durch zugesetztes Oxidationsmittel z. B. Kaliumchlorat, die Hydroxylgruppe in 1-Stellung eingeführt wird (S. 574).

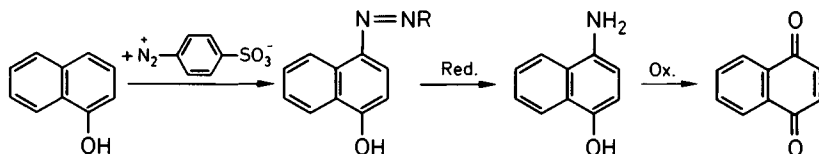
Alizarin, einer der ältesten „Beizen“-Farbstoffe kommt, als Glykosid seines Hydrochinons in der Krappwurzel vor (Ruberythrin säure, Krapplack) und bildete früher einen der wichtigsten Farbstoffe. Es wird auf die Faser aufgebracht, nachdem diese durch Ausfällung von Oxiden des Chroms, Eisens oder Aluminiums „gebeizt“ worden ist und bildet mit den Metallionen leuchtend farbechte Phenolatkomplexe. Chinizarin (1,4-Dihydroxyanthrachinon), das durch eine Friedel-Crafts-Reaktion von Phthalsäureanhydrid mit Hydrochinon gut zugänglich ist (Präp. S. 574), besitzt nicht die Eigenschaft der Beizenfarbstoffe, da die beiden Hydroxylgruppen nicht zueinander benachbart sind.

2-Methyl-1,4-naphthochinon



In einem 500-ml-Kolben werden 14,2 g (0,10 mol) 2-Methyl-naphthalin in 150 ml Eisessig gelöst. Unter mechanischem Rühren läßt man aus einem Tropftrichter eine Lösung von 50 g (0,5 mol) Chrom(VI)-oxid in 35 ml Wasser im Laufe von 10 min zutropfen. Die Reaktion verläuft unter Selbsterwärmung. Die Außenkühlung mit Eiswasser soll so bemessen sein, daß die Reaktionstemperatur bei etwa 60 °C bleibt. Die Abkühlung zeigt das Ende der Reaktion nach Zugabe des Oxidationsmittels an. Nach einstündigem Erwärmen der Reaktionslösung auf siedendem Wasserbad wird in 500 ml Wasser eingerührt. Man saugt den grüngelben Niederschlag des Methyl-naphthochinons ab und wäscht solange mit Wasser, bis die Waschflüssigkeit keine saure Reaktion mehr zeigt. Das noch feuchte Rohprodukt wird in 75 ml Methanol 15 min unter Rückfluß gekocht und die Lösung heiß in einen Erlenmeyerkolben filtriert. Man läßt langsam erkalten, stellt noch 3 h in den Kühlschrank und saugt die gelben Nadeln vom Schmp. 105 °C ab. Die Ausbeute an 2-Methyl-1,4-naphthochinon beträgt 6,5–7 g (38–40% d. Th.).

1,4-Naphthochinon



Diazotierung von Sulfanilsäure (s. auch S. 606).

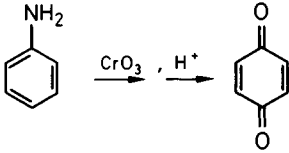
In einem 500-ml-Weithals-Erlenmeyerkolben werden 29 g (167 mmol) technische Sulfanilsäure mit 9 g wasserfreier Soda in 170 ml Wasser unter Rühren und Erwärmen gelöst. Man läßt im Eisbad auf 15 °C abkühlen, gibt die Lösung von 12 g (175 mmol) Natriumnitrit in 35 ml Wasser zu und rührt das Gemisch sofort in 200 g Eis und 36 ml konzentrierte Salzsäure in einem 1-l-Erlenmeyerkolben ein. Die Mischung wird nunmehr 15–25 min im Eisbad gekühlt.

Kupplung mit α -Naphthol (s. auch S. 605) und Reduktion.

In der Zwischenzeit löst man in einem 2-l-Becherglas 24,0 g (166 mmol) α -Naphthol (Schmp. 96 °C) in der noch warmen Lösung von 37 g NaOH in 200 ml Wasser. Nach Erkalten gibt man 140 g zerstoßenes Eis zu und rührt langsam die eiskalte Lösung der Diazosulfanilsäure ein. Die tiefpurpurrote Lösung des Azofarbstoffs rührt man noch 1 h, erwärmt auf 45–50 °C und gibt unter mechanischem Rühren innerhalb von 10 min 80 g Natriumdithionit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) zu. Die Reaktionslösung nimmt dabei nach und nach eine schmutzigbraune Färbung an. Bleibt der Farbumschlag aus, so muß mehr Dithionit zugesetzt werden. Man erwärmt noch kurz auf 70 °C und läßt im Eisbad abkühlen, wobei sich das gebildete 1-Amino-4-naphthol ausscheidet. Der dunkle Niederschlag wird abgesaugt und mit frischer 1proz. Natriumdithionit-Lösung gewaschen.

Das noch feuchte Produkt bringt man rasch mit 0,7 g Zinn(II)-chlorid und 21 ml konz. Salzsäure in 270 ml Wasser unter Erwärmen in Lösung, filtriert und erhitzt nach Zugabe von 35 ml konz. Salzsäure 5–10 min zum Sieden. Nach Versetzen mit weiteren 35 ml konz. Salzsäure wird die aufgehellte Lösung auf 0 °C abgekühlt, wobei das Hydrochlorid des 1-Amino-4-naphthols in schwach gefärbten Nadeln auskristallisiert.

Das abgesaugte, noch feuchte Produkt wird unter Rühren in 700 ml Wasser suspendiert und nach Zugabe von 35 ml konz. Schwefelsäure heiß gelöst. Unbeschadet einer Trübung wird in eine Lösung von 24,5 g (82 mmol) Natriumdichromat in 340 ml Wasser in einem 2-l-Rundkolben eingerührt, worauf sich nach kurzer Zeit das Naphthochinon in Form braunschwarzer Kristalle ausscheidet. Man läßt auf Raumtemperatur erkalten, saugt ab und wäscht mit Wasser. Das noch feuchte Produkt wird in 500 ml warmem Ether gelöst und 10 min mit 4 g Aktivkohle geschüttelt. Man saugt ab und digeriert den Kohlerückstand noch zweimal je 5 min mit je 300 ml warmem Ether. Aus den vereinigten, klaren Lösungen destilliert man solange Ether ab, bis sich die gelben Kristalle auszuscheiden beginnen. Man läßt erkalten, stellt noch 1 h in den Kühlschrank und saugt ab. Die Mutterlauge wird nochmals mit Aktivkohle behandelt und wie oben aufgearbeitet. Die Gesamtausbeute beträgt 12–15,5 g (45–59% d. Th., bezogen auf α -Naphthol) an gelben Nadeln vom Schmp. 124–125 °C.

***p*-Benzochinon aus Anilin**

Zu einer Lösung von 23 g Anilin ($\frac{1}{4}$ mol) in einer Mischung von 100 ml reiner konzentrierter Schwefelsäure und 500 ml Wasser läßt man unter Eiskühlung und Rühren allmählich aus einem Tropftrichter die Lösung von 30 g Natriumdichromat in 75 ml Wasser hinzufließen; die Temperatur soll nicht über 10°C steigen. Das Reaktionsgemisch bleibt dann an einem kühlen Ort über Nacht stehen, und am nächsten Morgen gibt man auf gleiche Art 40 g Dichromat in 120 ml Wasser hinzu. Nach 6 h saugt man die dunkelbraune Lösung auf einer großen Nutsche ab und wäscht mit wenig Wasser. Das Filtrat wird zweimal mit je $\frac{1}{2}$ Liter Ether ausgeschüttelt. Die Etherlösung wird alsbald in einem Kolben, der nachher zur Wasserdampfdestillation dient, abgedampft; den abdestillierten Ether benützt man in 2 Anteilen zum nochmaligem Ausschütteln der Oxidationslösung und dampft die Auszüge abermals ein. Auf das zurückbleibende rohe Chinon, mit dem man den Filterrückstand samt dem Nutschenfilter vereinigt hat, leitet man direkt Wasserdampf und treibt es so in prächtigen goldgelben Kristallen in die Vorlage. Ausbeute 14–16 g (ca. 50%). Das Chinon wird zuerst kurz zwischen Filtrierpapier und dann im nicht evakuierten Exsikkator über CaCl_2 getrocknet. Schmelzpt. 116°C . Wegen seiner großen Flüchtigkeit darf es nicht längere Zeit offen an der Luft gehalten werden (Versuch mit einer Probe). Zum Umkristallisieren können Alkohol oder Petrolether verwendet werden. Das reine, trockne Präparat ist längere Zeit haltbar. Durch Laugen wird es momentan in ein schwarzes hochmolekulares Produkt unbekannter Konstitution, huminsaures Salz, verwandelt.

Versuch: Hydrochinon aus Chinon – Etwa 2 g Chinon werden in 50 ml Wasser suspendiert, das Wasser wird unter häufigem Umschütteln des Kolbens mit Schwefeldioxid gesättigt. Nach einigem Stehen wird die entfärbte Lösung zweimal ausgeethert. Nach dem Trocknen mit CaCl_2 und Verdampfen des Ethers hinterbleibt das Hydrochinon kristallisiert; es wird aus wenig Wasser umkristallisiert. Schmelzpt. 169°C . Eine Probe läßt beim Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure und einigen Tropfen Dichromatlösung Chinongeruch auftreten.

Versuch: Chinhydrin – Man löst je 0,5 g Chinon und Hydrochinon in 50 ml warmem Wasser und gießt in Lösungen zusammen. Fast augenblicklich kristallisieren die grünen Nadeln von Chinhydrin aus, die man absaugt, mit Wasser wäscht und zwischen Filtrierpapier im nicht evakuierten Exsikkator über CaCl_2 trocknet. Man koche einige Kristalle im Reagenzglas mit Wasser und rieche an den Dämpfen.

Versuch: Anilinochinon – 4 g Chinon werden in 400 ml Wasser aufgelöst. Zu der auf 0°C abgekühlten Lösung bringt man 1,72 g Anilin, gelöst in 10 ml 20proz. Essigsäure. Man läßt unter häufigem Umschütteln 3 h lang in Eis stehen, saugt dann die rotbraune kristallisierte Ausscheidung ab, trocknet sie im Vakuum und entzieht ihr durch mehr-

faches, vorsichtiges Auskochen mit Petrolether (Siedep. 80–90 °C) die Monoanilino-
verbindung, die beim Erkalten in goldbraunen Nadelchen herauskommt. Schmelzpunkt
119 °C. Der unlösliche Anteil besteht aus Dianilinochinon.

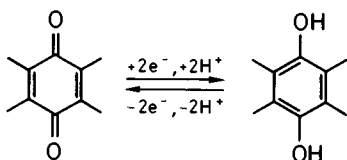
Versuch: Cycloaddition an Cyclohexadien – 2 g Chinon werden mit 6 g Cyclo-
hexadien (S. 197) am Rückflußkühler so lange – etwa 20 h – erhitzt, bis sich Kristalle
ausgeschieden haben. Der Kristallbrei wird mit wenig Alkohol digeriert, abgesaugt und
mit Alkohol gewaschen. Das Anlagerungsprodukt von 2 Dienmolekülen an ein Chinon
wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmelzp. 196 °C. Die ungleich rascher verlaufende
Cycloaddition des Chinons an ein Molekül Cyclopentadien ist auf S. 202 beschrieben.

Reaktionen der Chinone

Die wichtigsten Reaktionen der Chinone beruhen einerseits auf ihrer Reduzierbar-
keit, andererseits auf der Reaktionsfähigkeit der durch die Carbonylgruppen akti-
vierten C,C-Doppelbindungen.

Redoxverhalten

Durch Reduktion geht das chinoide System in das aromatische der Hydrochinone
über. Diese ihrerseits sind mehr oder weniger leicht zu den Chinonen oxidierbar.
Ob gegenüber einem zweiten Redoxsystem die oxidierende Wirkung des Chinons



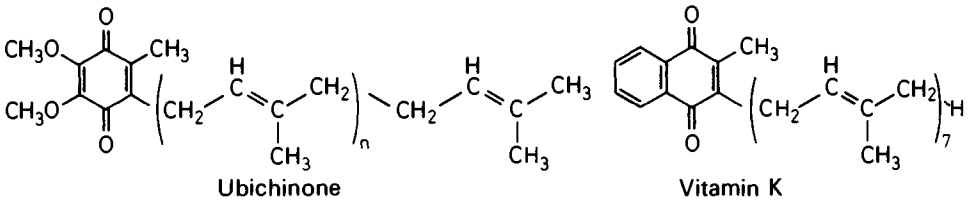
oder die reduzierende des Hydrochinons überwiegt, hängt von der Substitution und
von der Struktur ab und drückt sich im Normalpotential, E_0 , aus. *p*-Benzochinon
läßt sich schon durch schweflige Säure zu Hydrochinon reduzieren (Versuch S. 567)
ist also ein starkes Oxidationsmittel, aus Iodid setzt es in saurer Lösung Iod frei. Die
Chinhydronelektrode besitzt gegenüber der Normalwasserstoffelektrode ein Potent-
ial von +0,71 V, Chinhydron (d. h. sein Chinonanteil) ist relativ stark elektrophil.

Chinhydron. Die im obigen Versuch aus äquimolekularen Mengen von Chinon
und Hydrochinon entstehenden dunkelgrünen, metallisch schillernden, in Wasser
schwerlöslichen Kristalle, Chinhydron, bestehen aus einer 1 : 1-Verbindung, in der
beide Komponenten durch die Wechselwirkung der π -Elektronen des elektronen-
reicheren Hydrochinons mit dem elektronenärmeren Chinon zusammengehalten
werden (Elektronendonator-Akzeptor-Komplex, Charge Transfer Complex). Wie
schon auf S. 253 ausgeführt, bilden sich solche Molekülverbindungen allgemein zwi-
schen planaren Strukturen unterschiedlicher Elektronenaffinität, hier z. B. auch aus

Chinon und Hexamethylbenzol. In ihren chemischen Reaktionen verhalten sich die Charge-transfer-Verbindungen wie ihre getrennten Komponenten.

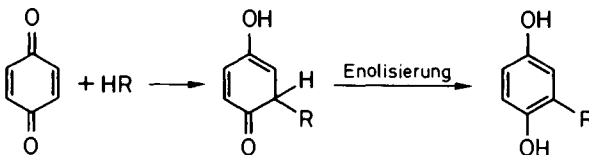
Chinhydron, als definiertes 1 : 1 Gemisch von Oxidans und Reduktans, bildet bekanntlich ein Standardsystem zur elektrochemischen Potentialmessung. Sein Anteil an Oxidans (Chinon) gibt ihm gegenüber der Wasserstoffelektrode, wie schon erwähnt, ein Normalpotential von +0,71 V. Im analogen Gemisch aus Tetrachlor-*p*-benzochinon (Chloranil) und seinem Hydrochinon findet man $E_0 = 0,74$, beim Tetramethyl-*p*-benzochinon $E_0 = 0,46$ V. Der elektronenanziehende (–I)-Effekt der (Halogen) Substituenten drückt sich in einer (geringen) Steigerung der Oxidationskraft des Halogen-Chinons gegenüber dem unsubstituierten (und damit in einer Verminderung der Reduktionskraft des entsprechenden Hydrochinons) aus, der +I-Effekt wirkt entgegengesetzt. *o*-Benzochinon ($E_0 = +0,8$ V) ist ein stärkeres Oxidationsmittel als das *p*-Chinon, doch wird sein Hydrochinon (Brenzkatechin) durch Tetrachlor-*o*-benzochinon ($E_0 = 0,87$ V) zum Chinon oxidiert. – Die Chinone der konjugierten Aromaten besitzen niedrigere Redoxpotentiale: 1,4-Naphthochinon: $E_0 = 0,47$ V, Anthrachinon: $E_0 = 0,15$ V. Hier ist die hydrierte Form weniger begünstigt als etwa im Hydrochinon, so daß vom Anthrahydrochinon fast alle Chinone reduziert werden. Auch Sauerstoff wird reduziert und zwar zum Hydrogenperoxid (technischer Herstellung von H_2O_2).

Infolge geeigneter Substituenten haben die an der biologischen Elektronenübertragung beteiligten Chinone mit isoprenoider Seitenkette, wie die Ubichinone oder die K-Vitamine genau die zu ihren Redoxfunktionen passenden Potentiale.



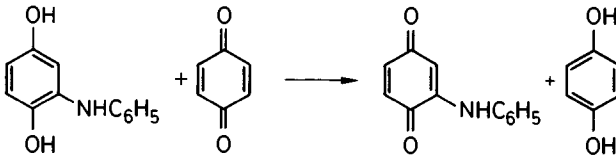
Reaktionen der chinoiden Doppelbindungen

Die C,C-Doppelbindungen der Benzochinone und der Naphthochinone sind durch die nachbarständigen Carbonylgruppen aktiviert und damit – wie α,β -ungesättigte Ketone – zur Addition nucleophiler Reaktionspartner bereit. Es entstehen Derivate des Hydrochinons.

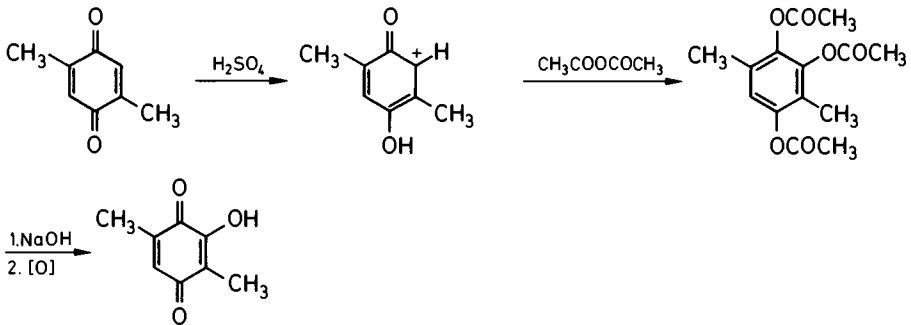


Diesem Schema gehorchen die meisten wichtigen Reaktionen der Chinone, z. B. die Anlagerung von HCl, HCN, Aminen, Thiolen u. a. Mit HCl entsteht als erstes Produkt Chlorhydrochinon ($R = \text{Cl}$), das zu Chlor-*p*-benzochinon oxidiert wer-

den kann. Bei weiterer Addition von HCl und Oxidation kommt man zum gelben 2,3,5,6-Tetrachlor-*p*-benzoquinon (Chloranil), das wie Tetrachlor-*o*-benzoquinon als präparatives Oxidationsmittel benutzt wird. Die Reaktion von *p*-Benzoquinon mit Anilin (Versuch S. 567) führt zuerst zum Anilinohydrochinon, das infolge seines niedrigeren Redoxpotentials von noch anwesendem Chinon zum Anilinochinon oxidiert wird. Dieses lagert in gleicher Weise Anilin an die bisher unbeteiligte Doppelbindung an, das so entstehende Dianilinohydrochinon wird wiederum vom Monoanilinochinon zum Dianilinochinon oxidiert.

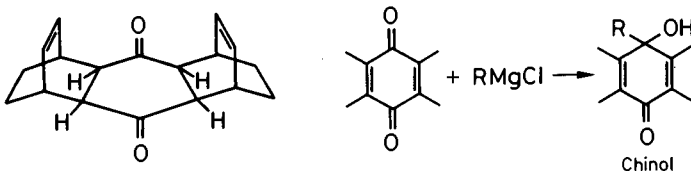


Einen interessanten Verlauf nimmt die säurekatalysierte Addition von Acetanhydrid an Chinone (Thiele-Reaktion):

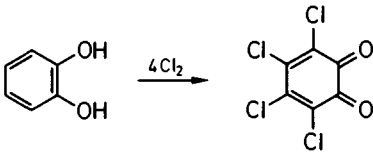


Man gewinnt auf diese Weise die acetylierten Hydroxyhydrochinone, die nach Verseifung und Dehydrierung zu den Hydroxychinonen führen.

Die C,C-Doppelbindungen der Chinone addieren ferner Brom zu Dibromcyclohexendion-1,4 und weiter zu Tetrabromcyclohexendion-1,4. Ihre dienophilen Eigenschaften treten bei der glatt verlaufenden Reaktion des *p*-Benzoquinons mit Cyclohexadien zum Bis-(endo-ethylen)-octahydro-anthrachinon in Erscheinung.



Die Carbonylgruppen der Chinone können in normaler Weise reagieren, z. B. mit Hydroxylamin zu Oximen (Chinonmonoxim siehe bei *p*-Nitrosophenol, S. 278) oder mit Grignard-Verbindungen zu Carbinolen. Solche Addukte, in denen die chinoiden Konjugation partiell erhalten ist, heißen Chinole.

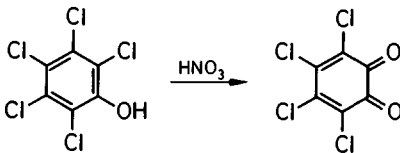
Tetrachlor-*o*-benzochinon

a) aus Brenzkatechin

In einem mit Gaseinleitungsrohr und Thermometer versehenen 2- oder 3fach tubulierten 500-ml-Rundkolben werden 15,0 g (136 mmol) Brenzkatechin in 100 ml Eisessig gelöst. Man leitet im Abzug trockenes Chlor in kräftigem Strom ein, wobei die Temperatur durch Außenkühlung mit kaltem Wasser unter 30 °C gehalten wird. Die Lösung färbt sich orange und scheidet im Laufe von 30 min die farblosen Nadeln des Tetrachlorbrenzkatechins aus. Unter gelegentlichem Umschütteln leitet man weiterhin Chlor ein, bis nichts mehr absorbiert wird (etwa 15 min).

Nach Aufbewahren über Nacht im verschlossenen Kolben läßt man unter mechanischem Rühren eine Mischung von 20 ml rauchender Salpetersäure und 50 ml Eisessig aus einem Tropftrichter in dünnem Strahl rasch zulaufen. Der Kristallbrei löst sich innerhalb 3 min, die tiefrote Lösung wird nach weiteren 2 min auf 400 g Eis + Eiswasser gegossen, wobei das Chinon als tiefrotes Pulver ausfällt. Nach 10 min saugt man scharf ab und trocknet im Vakuumexsikkator. Die Ausbeute an rohem Tetrachlor-*o*-benzochinon vom Schmelzpunkt 120–123 °C beträgt 25–26 g (74,5–77,5% d. Th.). Das Produkt läßt sich durch Umkristallisieren aus etwa 50 ml Tetrachlorkohlenstoff reinigen; 23–24,5 g tieferer Kristalle vom Schmelzpunkt 129 °C.

b) aus Pentachlorphenol



Zur Suspension von 150 g (ca. 0,8 mol) techn. Pentachlorphenol in 300 ml Methylchlorid, die auf dem Wasserbad siedet und gut gerührt wird, läßt man innerhalb von einer Minute 20 ml konzentrierter Salpetersäure zulaufen. Der Kolbeninhalt färbt sich unter Aufsieden tiefrot. Nach einer weiteren Minute gibt man 40 ml konzentrierte Salpetersäure rasch zu und rührt 15 min weiter. Dann wird mit Eiswasser auf 20 °C abgekühlt, langsam mit 120 ml Wasser versetzt, weiter auf 10 °C abgekühlt, der ganze Ansatz abgesaugt und der Rückstand auf der Nutsche mit wenig Methylchlorid gewaschen. Er besteht aus 18 g (13%) rohem Tetrachlor-*p*-chinon (Chloranil).

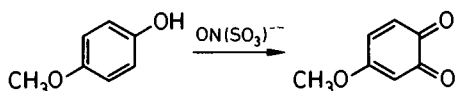
Das Filtrat, das aus 2 Schichten besteht, wird in einem Standzylinder von 500 ml im Ausgußbecken mit einem kontinuierlichen langsamen Wasserstrom gewaschen, der von oben durch ein Glasrohr eintritt, das am Ende eine Fritte trägt und bis zum Boden des Gefäßes reicht. Nach 30 min fließt neutrales Wasser ab. Jetzt trennt man die Schichten im Scheidetrichter, trocknet die rote Methylchloridphase mit Na₂SO₄ und dampft im Vakuum zur Trockne. Den Rückstand löst man heiß in 150 ml Tetrachlorkohlenstoff

und läßt 2 h bei tiefer Temperatur kristallisieren. Man erhält 73 g Rohprodukt vom Schmelzpt. 124 °C. Zur weiteren Reinigung löst man es in Ether, filtriert von einem gelben Bodensatz ab, dampft die Etherlösung ab und kristallisiert aus Tetrachlorkohlenstoff um. Das so erhaltene Chinon schmilzt jetzt bei 127–128 °C. Aus der Mutterlauge kristallisiert nach Einengen auf die Hälfte und Kaltstellen nochmals Tetrachlor-*o*-benzochinon vom Schmelzpt. 120 °C aus, das ebenfalls aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert wird und dann über 125 °C schmilzt. Insgesamt resultieren 53 g (38,5%).

Versuch: Dehydrierung von Brenzkatechin zu *o*-Benzochinon – Zu einer Lösung von 25 g Tetrachlor-*o*-benzochinon in 250 ml wasserfreiem Ether fügt man auf einmal 11 g reines Brenzkatechin in 50 ml Ether zu. Nach halbstündigem Kühlen auf –20 °C bis –70 °C scheidet sich *o*-Benzochinon in tiefroten Blättchen ab. Man saugt ab und wäscht vor dem Trockensaugen sofort gründlich mit vorgekühltem trockenem Ether nach. Ausbeute 6,4–7 g (60–65% d. Th.). Aufbewahrung im Exsikkator über P₂O₅. Je nach Reinheitsgrad ist *o*-Benzochinon wenige Stunden bis mehrere Tage haltbar.

Versuch: Dehydrierung des Tetralins – 7,5 g Tetrachlor-*o*-benzochinon und 1,9 g Tetralin (Siedepunkt 206 °C) werden in 20 ml Benzol 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasserdampf destilliert, bis kein Naphthalin mehr übergeht. Man trennt die Benzolphase ab und destilliert das Lösungsmittel ab. Nach Umkristallisieren des Rückstandes aus 3–4 ml Methanol erhält man die glänzenden, farblosen Blättchen des Naphthalins vom Schmelzpunkt 79–80 °C.

4-Methoxy-1,2-benzochinon aus Hydrochinon-monomethylether (Teuber-Oxidation)



In einem 2-l-Weithalsrundkolben, der in einem größeren Gefäß mit Eis steht und mit einem Rührer und Tropftrichter versehen ist, werden 3,0 g Hydrochinon-monomethylether (24 mmol, S. 153) in 30 ml Ether gelöst. In einem zweiten 1-l-Gefäß, das ebenfalls in Eis steht, löst man gleichzeitig 15,0 g Kalium-nitrosodisulfonat (56 mmol) und 3 g Natrium-dihydrogenphosphat in 800 ml Wasser. Diese Lösung gießt man portionsweise in den Tropftrichter und läßt sie von dort unter Rühren rasch zum Hydrochinon-ether tropfen. Die Temperatur im Reaktionsgefäß soll dabei nicht über 5 °C steigen. Danach rührt man noch etwa 1 h weiter und schüttelt das Reaktionsgemisch sechsmal mit je 100 ml Chloroform aus. Die rote Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei Zimmertemperatur eingedampft. Es bleiben 3,2 g (90%) rubinrote Nadeln zurück, die sich gegen 85 °C dunkel färben und bei 86–89 °C unter Zersetzung schmelzen. Das *o*-Chinon ist selbst im Kühlschrank nicht sehr lange haltbar.

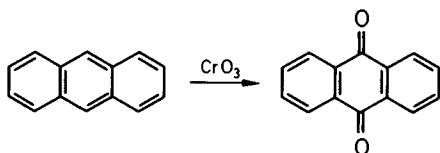
Darstellung von Kalium-nitrosodisulfonat

In einem 1-l-Weithalskolben, den man dauernd in Eiswasser schüttelt, gießt man auf 200 g Eis 100 ml 40-proz. Natrium-hydrogensulfit-Lösung (techn. Bisulfitlauge; 0,37 mol),

100 ml 35proz. Natriumnitritlösung (0,50 mol), 20 ml Eisessig sowie – nachdem man 5 min gewartet hat – 25 ml konzentriertes Ammoniumhydroxid. Dazu läßt man unter dauerndem Weiterschütteln im Eisbad eine gut vorgekühlte Lösung von 13 g Kaliumpermanganat (0,09 mol) aus einem Tropftrichter in möglichst rascher Tropfenfolge zu laufen. Anschließend läßt man noch etwa 10 min stehen und saugt dann unter Eiskühlung auf einer großen Nutsche vom Braunstein ab (Saugflasche in Eiswasser stellen, Eisstückchen in die Nutsche legen). Zu dem Filtrat gießt man das gleiche Volumen einer gut gekühlten, gesättigten Kaliumchloridlösung und läßt es 1–2 h in Eis stehen. Nun wird das auskristallisierte Kalium-nitroso-disulfonat auf einer Glasfritte scharf abgesaugt. Das rote Salz ist nur kurze Zeit beständig; um ein haltbares Präparat zu bekommen, muß man es sofort umkristallisieren. Dazu teigt man es in einem Becherglas mit 100 ml 1N Kaliilauge an und gibt es unter Rühren in 800 ml einer auf 60 °C (nicht höher!) erwärmten 1N Kaliilauge. Dabei löst es sich zu einer violetten Lösung, die sofort durch eine Glasfritte gesaugt und in Eiswasser gestellt wird. Nach etwa 2 h werden die ausgeschiedenen orangeroten Kristalle abgesaugt, vier- bis fünfmal mit je 200 ml Methanol gewaschen (die Waschflüssigkeit muß zum Schluß neutral reagieren) und in einem *sauberen* Vakuumexsikkator über Ätzkali getrocknet. Man erhält so 52 g (73%) Kaliumnitroso-disulfonat. Dieses ist im Exsikkator über Alkali längere Zeit haltbar; an feuchter Luft, besonders mit Säuredämpfen zersetzt es sich leicht unter Aufbrausen.

Bei freier *p*-Stellung des Phenols tritt der Sauerstoff dort ein, sonst in die ortho-Position zum Ersts substituenten. So hat man eine besonders bequeme Möglichkeit zur Darstellung von *o*-Chinonen, die früher auf andere Weise nur schwierig zugänglich waren. Bei einer Umsetzung, wie sie im vorstehenden Präparat beschrieben ist, werden pro mol Phenol zwei mol des Radikal-Salzes verbraucht, von denen das eine zu Hydroxylamin-disulfonat, das zweite zu Imidodisulfonat reduziert wird. Die Oxidation verläuft nach einem radikalischen Reaktionsmechanismus.

Anthrachinon

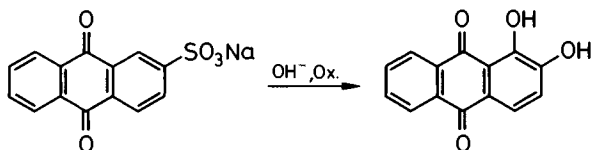


1 g möglichst reines Anthracen wird in der eben nötigen Menge Eisessig in der Siedehitze gelöst; dazu fügt man ohne weiteres Erhitzen 3 ml konzentrierte Schwefelsäure und unbeschadet einer Trübung oder Ausscheidung tropfenweise die Lösung von 4 g Natriumdichromat in ganz wenig Wasser. Sehr heftige Reaktion unter fast augenblicklichem Verbrauch der Chromsäure; nach Zugabe von allem Dichromat kocht man noch 5 min. Beim Verdünnen mit Wasser fällt das Anthrachinon flockig aus; es wird nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen aus Eisessig umkristallisiert. Hellgelbe feine Nadeln vom Schmelzpunkt 285 °C.

Die vollkommen reine Verbindung ist farblos, Vergleich mit Benzo- und Naphthochinon.

Versuch: Anthrahydrochinon – Durch Erwärmen mit Natronlauge und Zinkstaub wird Anthrachinon reduziert. Es geht mit tieferer Farbe als Dinatriumsalz des Anthrahydrochinons in Lösung. Die filtrierte Lösung scheidet bei der Berührung mit Luft alsbald wieder Anthrachinon ab. – Formulieren Sie einige mesomere Grenzstrukturen des farbigen Di-anions.

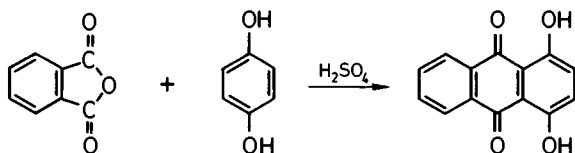
Alizarin (1,2-Dihydroxy-9,10-anthrachinon)



In einem Autoklaven erhitzt man die Mischung von 2 g (0,02 mol) Kaliumchlorat, 30 g technischem Natriumhydroxid und 10 g (0,03 mol) feingepulvertem Natrium-2-anthraquinonsulfonat mit 40 ml Wasser 20 h lang auf 170 °C (Ölbad). Die erkaltete Schmelze wird wiederholt mit heißem Wasser ausgezogen, die vereinigten filtrierte Lösungen säuert man in der Hitze mit Salzsäure an. Der Niederschlag wird nach dem Erkalten abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure, dann mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Zur Reinigung kocht man das Rohprodukt (am besten im Extraktionsapparat, Abb. 51) mit Eisessig aus. Schöne rote Nadeln vom Schmelzpunkt 289 °C. Auch die Sublimation im Vakuum (S. 57) ist zu empfehlen. Beim Arbeiten im offenen Rundkolben, Temperatur 180–190 °C, erhält man viel schlechtere Ausbeuten an Alizarin.

Chinizarin (1,4-Dihydroxy-9,10-anthrachinon)



Eine Mischung von 5 g Hydrochinon und 20 g Phthalsäureanhydrid wird in einem offenen Kolben mit einem Gemisch von 50 ml reiner konzentrierter Schwefelsäure und 10 ml Wasser 3 h im Ölbad auf 170–180 °C und schließlich noch 1 h auf 190–200 °C erhitzt. Die noch heiße Lösung gießt man dann unter Umrühren in 400 ml Wasser, welches sich in einer Porzellanschale befindet, erhitzt bis zum Sieden und saugt heiß auf der Nutsche ab. Der ganze Ansatz wird einmal wiederholt.

Der Rückstand wird im Trockenschrank bei 120 °C getrocknet. Er wird dann mit 30 ml Xylol in einem Rundkolben mit aufgesetztem Rückflußkühler zum Sieden erhitzt und durch einen Heißwassertrichter filtriert. Das Chinizarin kristallisiert in roten Blättchen aus. Diesen Vorgang wiederholt man viermal, wobei man die Mutterlauge immer wieder zum Extrahieren verwendet. Falls erforderlich, setzt man noch etwas Xylol zu. Dieses Rohprodukt wird getrocknet. Ausbeute 3–4 g. Schmelzpunkt 193–194 °C

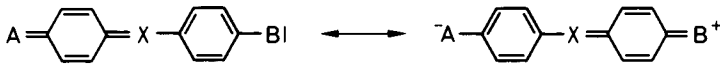
Zur Reinigung löst man das rohe Chinizarin in heißem Eisessig und setzt dann die gleiche Menge heißes Wasser zu. Das Chinizarin fällt dabei teils in Blättchen, teils amorph aus. Es wird heiß abfiltriert, getrocknet und aus Xylol umkristallisiert. Der Farbstoff wird bei 120 °C getrocknet. Schmelzpunkt 196 °C. Ausbeute 3–3,5 g.

Chinizarin löst sich in Alkalien, ebenso wie Alizarin, mit tief violetter Farbe. Es läßt sich unzersetzt sublimieren.

Hydrochinon, infolge seiner Hydroxylgruppen mit Elektrophilen leicht reagierend, braucht für die Friedel-Crafts-Reaktion mit dem Anhydrid nicht den starken Katalysator AlCl_3 ; Protonenkatalyse ist hier genügend.

Chinoide Farbstoffe

Durch Einbau chinoider π -Elektronensysteme in mesomere Strukturen entstehen stark farbige Verbindungen, unter geeigneten Voraussetzungen Farbstoffe. Die Bedingungen zur Mesomerie erfüllt in einfachster Weise die Anordnung



wobei X allgemein N oder CR sein kann, während A O oder NR_2^+ und B OH oder NR_2 sind. Die zunächst zu behandelnde Gruppierung mit $\text{X} = \text{N}$ kam schon in dem bei der Anilinoxidation auf S. 563 beschriebenen farbigen Zwischenprodukt vor. Sie gehört einem Chinonimin an. Bei $\text{X} = \text{C}(\text{Ar})$ trifft man auf die Triphenylmethan-Farbstoffe.

Chinonimin-Farbstoffe

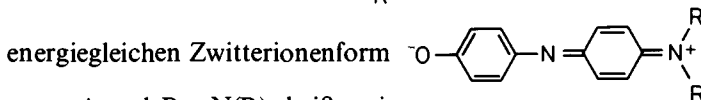
Verschiedenartige Chinonimin-Farbstoffe erhält man bei Variation der Substituenten A und B. Wenn $\text{A} = \text{O}$, $\text{B} = \text{OH}$ sind, heißen sie

a) **Indophenole** $\text{O}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ mesomer als Anionen



wenn $\text{A} = \text{O}$, $\text{B} = \text{N}(\text{R})_2$ heißen sie

b) **Indoaniline** $\text{O}=\text{C}_6\text{H}_4=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R})_2$ mesomer mit der fast



wenn A und B = $\text{N}(\text{R})_2$ heißen sie

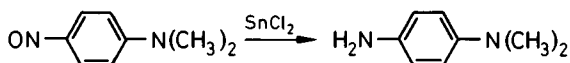
c) **Indamine**, mesomere Kationen



Von den Indophenolen hat nur 2,6-Dichlorindophenol (Tillmann's Reagens) als Titrationsreagens für Ascorbinsäure gewisse Bedeutung, da das blaue Anion durch das Reduktionsmittel entfärbt wird. Auch die Indoaniline beanspruchen weniger Interesse als die Indamine. Deren Herstellung erfolgt durch oxidative Kupplung der *N,N*-Dialkyl-*p*-phenylendiamine mit aromatischen *tert*-Aminen. Als Beispiel wird hier *p*-Aminodimethylanilin mit seinen Reaktionen beschrieben.

Man erhält das Diamin durch Reduktion von *p*-Nitrosodimethylanilin. Die grüne Nitrosoverbindung entsteht sehr leicht durch elektrophile Substitution am Dimethylanilin durch salpetrige Säure, wie im Präparat S. 242 gezeigt wird.

p-Amino-dimethylanilin



In einem kurzhalsigen Rundkolben von $\frac{1}{2}$ Liter Inhalt löst man 100 g Zinn(II)-chlorid in 120 ml konzentrierter Salzsäure und trägt unter starkem Rühren oder Schütteln 38 g (0,2 mol) *p*-Nitroso-dimethylanilin-hydrochlorid (Präparat S. 242) in Form des feuchten Rohproduktes nach und nach in kleinen Anteilen ein. Wenn die Reaktion nicht sofort einsetzt, erwärmt man auf dem Wasserbad; das eingetragene Salz soll nach kurzer Zeit vollkommen in Lösung gehen. Die Reaktion muß so reguliert werden, daß sie ständig in Gang bleibt, ohne allzu stürmisch zu werden.

Die zum Schluß hellgelbe Lösung wird abgekühlt und unter Außen- und Innenkühlung (etwas Eis einwerfen) mit einer Lauge aus 150 g technischen NaOH in 300 ml Wasser alkalisch gemacht; die anfangs ausgeschiedene Zinnsäure geht in der Hauptsache in Lösung. Nun nimmt man die frei gemachte ölige Base ohne Rücksicht auf kleine Mengen noch ungelöster Zinnsäure in Ether auf, ethert noch 1–2 mal nach, trocknet kurz mit geglühtem Kaliumcarbonat, dampft dann den Ether ab und läßt dieser Operation sofort die Vakuumdestillation der freien Base folgen. Sie geht fast vollständig farblos bei 138–140 °C / 12 Torr über. Ausbeute 18–20 g (etwa 75%). Erstarrt beim Abkühlen, Schmelzpunkt 41 °C. Das freie Amin ist ungemein luftempfindlich. Schon nach einigen Stunden bräunt sich das anfangs farblose Präparat. Unter Stickstoff eingeschmolzen, läßt es sich einige Wochen aufbewahren, in Berührung mit Luft kaum einen Tag. Dagegen sind die Salze beständig. Man führt die Base deshalb ins Hydrochlorid über. 14 g (ca. 0,1 mol) werden mit 20 ml 6N Salzsäure in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad eingedampft; der Rückstand wird im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure und (getrennt aufgestelltem) festem KOH vollständig getrocknet.

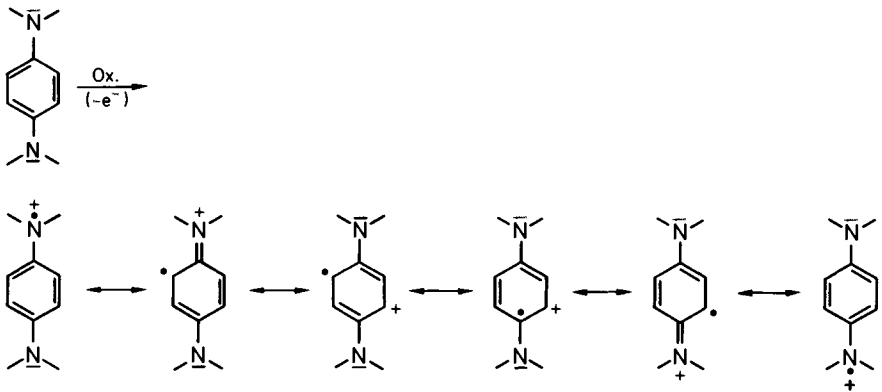
Sehr schön erhält man fast allgemein die Hydrochloride organischer Amine, wenn man sie bis zur sauren Reaktion auf Kongopapier mit alkoholischer Salzsäure neutralisiert und dann durch allmähliche Zugabe von absolutem Ether das Salz unter Reiben zur Ausscheidung bringt. Man hüte sich, durch allzu rasch hinzugefügten Ether das Salz amorph auszufällen. Man warte erst die Kristallisation ab, die sich

meist darin kundgibt, daß sich an den mit dem Glasstab geriebenen Stellen ein pulveriger Überzug bildet.

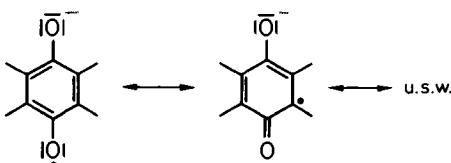
Durch Übergießen mit der gleichen Gewichtsmenge Essigsäureanhydrid wird die Base acetyliert. Kurz im Wasserbad erwärmen, dann mit Wasser verdünnen. Um die noch basische Acetylverbindung abzuscheiden, wird mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Schmelzpunkt der aus Wasser umkristallisierten Substanz ist 130 °C.

Versuch: Wursters Rot – Man löst einige Körnchen des Hydrochlorids im Reagenzglas in einigen Tropfen verdünnter Essigsäure, fügt etwa 5 ml Wasser und einige Eisstückchen und dann einige Tropfen stark verdünntes Bromwasser oder Dichromatlösung zu. Es tritt eine prächtige Rotfärbung auf, die bei Zusatz von weiterem Oxidationsmittel stark zurückgeht. Arbeitet man etwas konzentrierter und erhitzt die oxidierte Lösung zum Sieden, so nimmt man den Geruch des *p*-Benzochinons wahr.

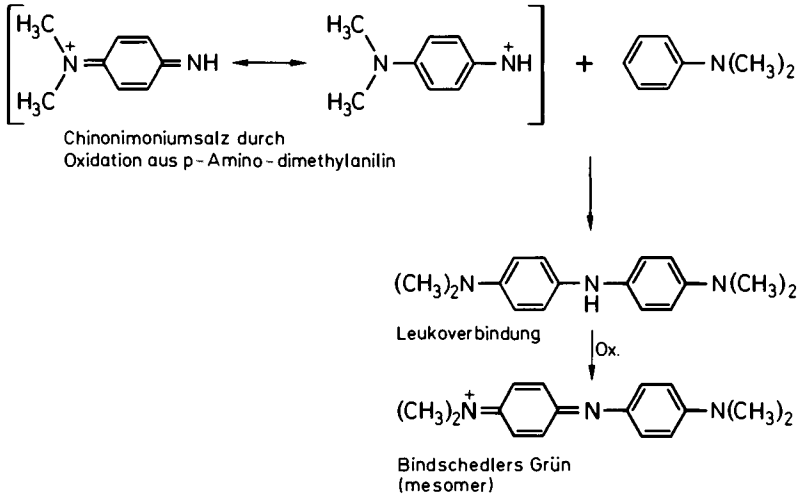
Bei der Oxidation von *p*-Aminodimethylanilin, hier mit Brom oder Dichromat, wird das Optimum an Farbstoff, dem sogenannten Wurster'schen Rot bei Zugabe von einem Atom pro Molekül, also bei Wegnahme eines Elektrons erzeugt. Es bildet sich ein Radikalkation, das seine Stabilität der Delokalisierung der positiven Ladung und des Einzelelektrons verdankt.



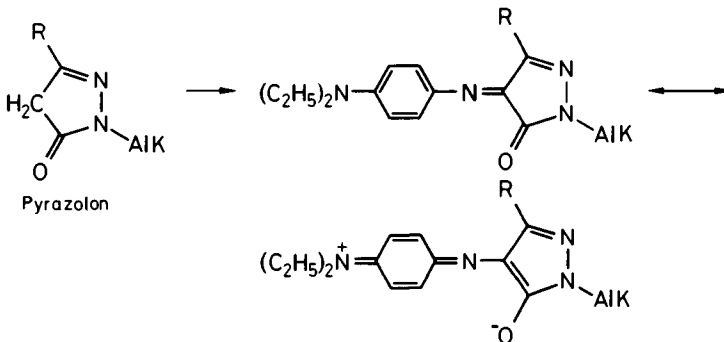
Geht man vom Tetramethyl-*p*-phenylendiamin aus, so entsteht das Radikalkation „Wursters Blau“. Monovalente Oxidation geeigneter Hydrochinone in Gegenwart von Basen führt zu ebenfalls farbigen Radikalanionen. Solche Radikalanionen hat man früher als Semichinone bezeichnet.



Bei weiterer Oxidation geht das *p*-Aminodimethylanilin ins säurelabile Chinonimmoniumsalz über, das zu Chinon hydrolysiert wird. In der Kälte und in Anwesenheit einer reaktionsfähigen Komponente wie Phenol, Anilin oder Dimethylanilin wird das Kation hingegen in einer elektrophilen Substitutionsreaktion zum Leukoindonanilin bzw. zum Leukoindamin abgefangen. Die Leukoverbindungen werden durch das Oxidationsmittel sofort zu den Farbstoff-Kationen oxidiert. Mit Dimethylanilin entsteht so Bindschedlers Grün.

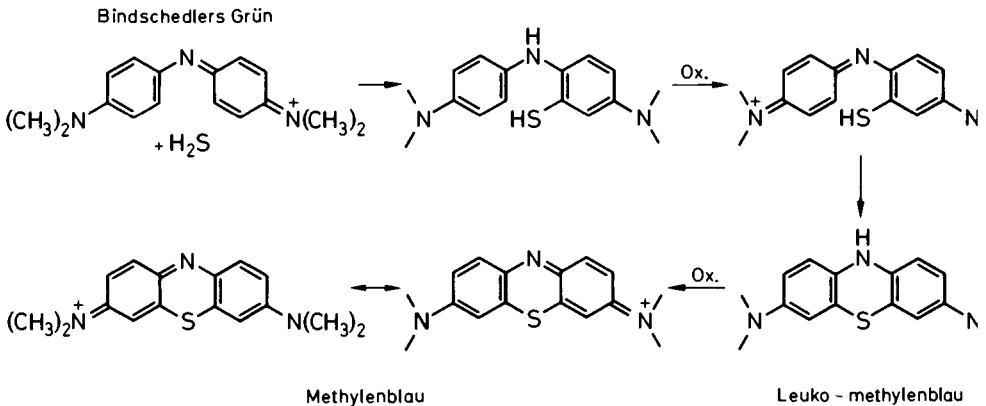


Die eben beschriebene Kupplung des Chinondiimins, aber mit aktiven Methylengruppen, z. B. Pyrazolonen, bildet das Prinzip der chromogenen Entwicklung in der Farbphotographie. Das durch Oxidation mit den Silberionen aus *N,N*-Diethyl-*p*-phenylendiamin entstandene Chinondiimin koppelt mit der Komponente zur Leukoverbindung, die durch weiteres Ag^+ zum Farbstoff oxidiert wird.



Während die Indaminfarbstoffe kein färberisches Interesse haben, kommt ihren tricyclischen Verwandten, den Phenazin-, Phenthiazin- und Phenoxazinfarbstoffen

eine gewisse Bedeutung zu. Bei ihnen ist der Brückenstickstoff Glied eines heterocyclischen 6-Ringes. Als Beispiel sei der sehr bekannte Phentiazinfarbstoff Methylenblau genannt. Das Experiment seiner Herstellung aus Bindschedlers Grün mit Schwefelwasserstoff lehrt den Zusammenhang der Farbstoffklassen. H_2S lagert sich an die chinoide C,C-Doppelbindung an, das Thiol schließt nach oxidativer Erzeugung einer neuen Chinoniminstruktur auf analoge Weise den Ring zur Leukoverbindung, die zum cyclischen Indamin oxidiert wird.



Ähnlich verläuft der technische Prozeß, der von *p*-Aminodimethylanilin + Dimethylanilin ausgeht und zur Einführung des Schwefels Thiosulfat benutzt. Methylenblau läßt sich leicht, auch durch biologische Systeme zur farblosen Leukoverbindung reduzieren und hat dieser Eigenschaft seine wichtige Stellung auch in diesem Bereich der Chemie zu verdanken.

Bindschedlers Grün

7 g *p*-Aminodimethylanilin werden zusammen mit 6 g Dimethylanilin in 40 ml konzentrierter Salzsäure, die man mit ebensoviel Wasser verdünnt hat, gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren läßt man dazu aus einem Tropftrichter die Lösung von 10 g Natriumdichromat in 20 ml Wasser langsam zufließen. Dann setzt man die Lösung von 10 g Zinkchlorid in 20 ml Wasser zu, worauf, besonders beim Reiben, das schöne Zinkdoppelsalz des Farbstoffs auskristallisiert. Nach einer halben Stunde saugt man ab, wäscht erst mit kaltem Wasser, dann mit Alkohol und schließlich mit Ether. Ausbeute 10–12 g. Der Farbstoff ist, gut getrocknet, längere Zeit haltbar.

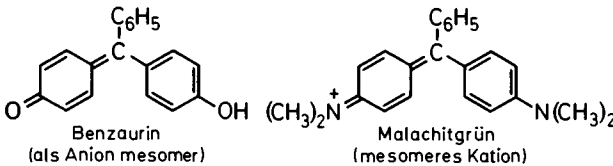
2–3 g des Farbstoffs bringt man mit 20 ml 2N Salzsäure in einen Fraktionierkolben und leitet bei vorgelegtem Wasserkühler Wasserdampf ein. Nach kurzer Zeit sieht man die charakteristischen gelben Nadeln von Chinon übergehen.

Versuch: Methylenblau – In eine möglichst konzentrierte wässrige Lösung von Bindschedlers Grün leitet man langsam Schwefelwasserstoff ein, bis nach einiger Zeit der Farbton auf Gelbrot zurückgeht. Jetzt setzt man verdünnte Salzsäure und die Lösung

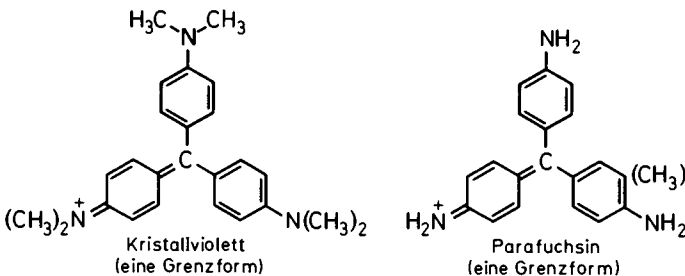
von 0,3 g Natriumdichromat zu und bringt mit konzentrierter Zinkchloridlösung das Zink-Doppelsalz über Nacht zur Ausscheidung.

Triphenylmethanfarbstoffe

Denkt man sich im mesomeren Indaminsystem den Stickstoff durch eine phenylsubstituierte Methingruppe ersetzt, so hat man die Klasse der Triphenylmethanfarbstoffe vor sich. Den Indophenolen entspricht bei den Triphenylmethanfarbstoffen der Benzaurintyp, den Indaminen der Typ des Malachitgrüns.

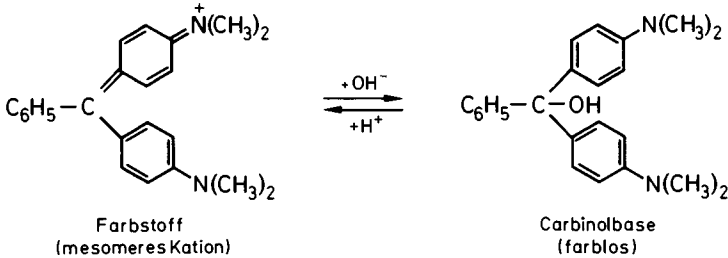
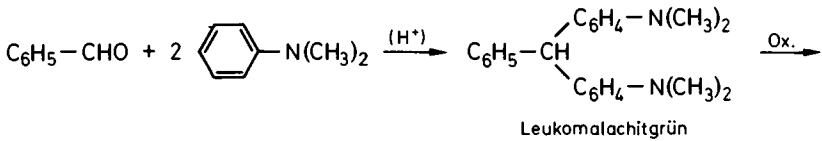


Durch eine zusätzliche „auxochrome“ Gruppe in *p*-Stellung des dritten Phenylrests wird die Farbe vertieft: eine weitere Dimethylaminogruppe im Malachitgrün führt zum Kristallviolett, dessen methylfreier Grundkörper Parafuchsin heißt (Fuchsin enthält einen monomethylierten Benzolring). Sowohl die Indamin- wie auch die Triphenylmethanfarbstoffe lassen sich prinzipiell als Polymethinfarbstoffe (siehe Cyaninfarbstoffe S. 682) auffassen.

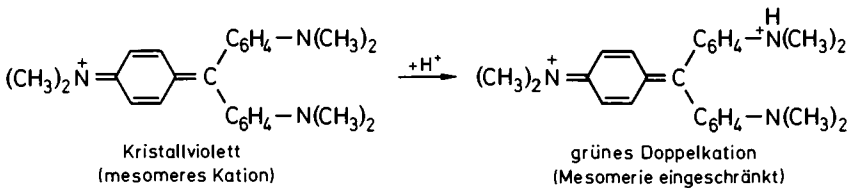


Basische Triphenylmethanfarbstoffe

Die Synthese des Malachitgrüns erfolgt durch H^+ -katalysierte Kondensation (elektrophile Substitution) von Dimethylanilin mit Benzaldehyd, wobei 2 Moleküle der Base in Reaktion treten. Sie führt zur Leukoverbindung des Farbstoffs, der daraus durch Oxidation mit Bleidioxid über die farblose Carbinolbase abgeschieden und mit Oxalsäure als Salz erhalten wird.



Kristallviolett wird durch Kondensation von Michlers Keton (4,4'-Bis-dimethylaminobenzophenon, zugänglich aus Dimethylanilin und Phosgen) und Dimethylanilin mit POCl_3 als Lewis-Katalysator synthetisiert. Die Wasserabspaltung zum chromophoren System erfolgt gleichzeitig mit der Substitution am Dimethylanilin. Hydroxidionen lagern sich mit verfolgbarer Geschwindigkeit an den Methinkohlenstoff an, wobei unter Entfärbung die Carbinolbase entsteht, die in Wasser sehr schwer löslich ist und so auch hier die Reingewinnung des Farbstoffs gestattet, der durch Behandlung mit Säure aus ihr hervorgeht. Durch Säureüberschuß wird eine Dimethylaminogruppe protoniert und damit von der Mesomerie ausgeschlossen: aus dem Kristallviolett entsteht das grüne Doppelkation vom Farbcharakter des Malachitgrüns.



Malachitgrün

(Formeln siehe oben)

Darstellung der Leukobase: Eine Mischung von 30 g (0,25 mol) Dimethylanilin und 10 g Benzaldehyd (ca. 0,1 mol) (beide frisch destilliert) wird mit 10 g Schwefelsäure, die man vorher mit 8 ml Wasser verdünnt hat, in einem Rundkolben mit Anschütz-Aufsatz zusammengebracht. Der Kolben ist seitlich mit einem kurzen Kühler und im vertikalen Rohr mit einem Rührer versehen. Man hält nun unter dauerndem Rühren 20 h lang im Sieden (Ölbad von 150°C), macht nach dem Erkalten mit Natronlauge alkalisch und treibt mit Wasserdampf das überschüssige Dimethylanilin weg.

Nachdem die Flüssigkeit erkalte ist, gießt man das Wasser ab, wäscht den Rückstand mehrmals mit Wasser nach, das man zum Schluß möglichst vollständig entfernt, und löst

ihn im Kolben selbst unter Erwärmung auf dem Wasserbad in der eben nötigen Menge Alkohol auf. Nach dem Filtrieren läßt man die Lösung über Nacht im Kühlschrank stehen, wobei die Base sich in farblosen Kristallen abscheidet, welche abfiltriert, mit Alkohol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet werden. Durch Einengen der Mutterlauge läßt sich noch eine zweite Kristallisation gewinnen. Ausbeute 30 g.

Oxidation der Leukobase. 16,5 g des trockenen Präparats (0,05 mol) werden in 120 ml 2N Salzsäure heiß gelöst, die praktisch farblose Lösung verdünnt man mit 280 ml Wasser und trägt unter guter Eiskühlung und stetem kräftigem Umschütteln des Gefäßes die Aufschlämmung von 13 g Bleidioxid in 30 ml Wasser in die Lösung ein.

Aus der Farbstofflösung wird das Blei mit der Lösung von 25 g Natriumsulfat ausgefällt, dann wird vom Bleisulfat abgesaugt und aus dem Filtrat die Carbinolbase der wässrigen Lösung von 25 g wasserfreiem Natriumcarbonat, ausgefällt. Nach dem Absaugen wird der mit Wasser gut ausgewaschene Niederschlag in der siedenden Lösung von 10 g Oxalsäure und 1 g Ammoniumoxalat in 40 ml Wasser gelöst, wobei man die Base in kleinen Anteilen einträgt. Zum Schluß wird filtriert und das Filtrat zu sehr langsamem Erkalten aufgestellt. Die Kristallisation dauert gewöhnlich 1–2 Tage. Die abgesaugten schönen Kristalle des Farbstoff-Oxalats werden im Exsikkator getrocknet.

Bleidioxid

Falls käufliches Bleidioxid nicht ausreichend aktiv sein sollte, kann man sich auf folgende Weise eine Paste von aktivem Bleidioxid herstellen: 50 g Bleitetraacetat werden auf Zentrifugengläser verteilt und so lange unter 460 ml Wasser zerdrückt und verrieben, bis alles Bleitetraacetat in braunes Bleidioxid übergegangen ist. Nun zentrifugiert man 10 min, dekantiert, rührt den Rückstand noch viermal mit je 460 ml Wasser auf und zentrifugiert jedesmal wieder, dann ist das überstehende Wasser schließlich neutral. Man wirbelt den Niederschlag mit 50 ml Wasser auf, saugt auf einer Nutsche nicht ganz trocken und rührt mit wenig Wasser zu einer Paste auf.

Kristallviolett

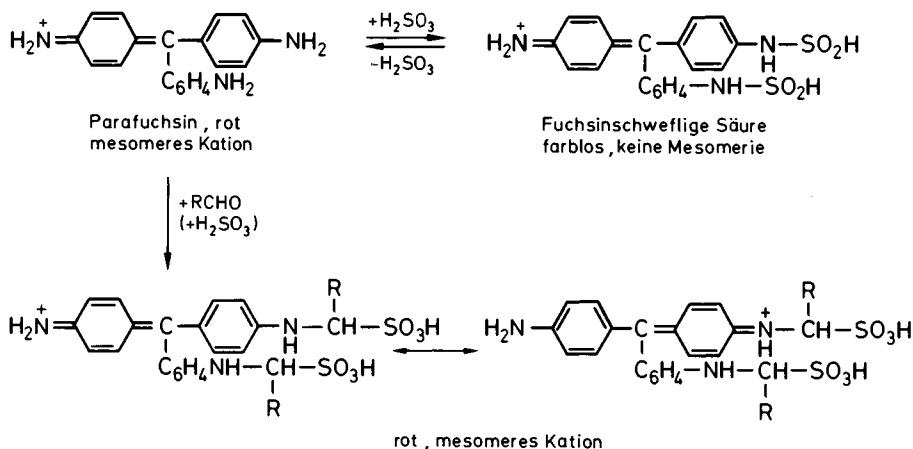
(Formeln S. 580, 581)

Eine Mischung von 24 g (0,25 mol) Dimethylanilin, 10,8 g (0,04 mol) 4,4'-Bis-dimethylaminobenzophenon (Michlers Keton) und 10 g Phosphoroxychlorid wird in einem offenen trockenen Kolben 5 h lang im lebhaft siedendem Wasserbad erhitzt. Die blau gefärbte Schmelze wird dann in etwa 400 ml Wasser eingegossen und die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht. Der Überschuß an Dimethylanilin wird mit Wasserdampf abgeblasen (Kühler); wenn keine Öltropfen mehr übergehen, läßt man erkalten, saugt die erstarrte Carbinol-Base ab, wäscht gut mit Wasser nach und kocht mit der Lösung von 4 ml konzentrierter Salzsäure in $\frac{1}{2}$ l Wasser gründlich aus. Die blaue Lösung wird siedend heiß durch ein Faltenfilter filtriert, den Rückstand kocht man mit kleineren Mengen der gleichen verdünnten Salzsäure so oft aus, bis fast alles in Lösung gegangen ist. Die vereinigten Auszüge versetzt man nach dem Erkalten unter kräftigem Umrühren so lange mit feingepulvertem Kochsalz, bis der Farbstoff ausgefällt ist. Er wird abgesaugt und aus wenig Wasser umkristallisiert. Beim Erkalten scheidet sich das Kristallviolett in derben, bronzeglänzenden Prismen ab, die man nach dem Absaugen auf Filtrierpapier an der Luft trocknet. Ausbeute 14–15 g (um 75%).

Beim Auskochen ist zu beachten, daß man mit möglichst wenig Salzsäure auskommt, da bei einem Überschuß an Säure das viel leichter lösliche saure Salz des Farbstoffs gebildet wird.

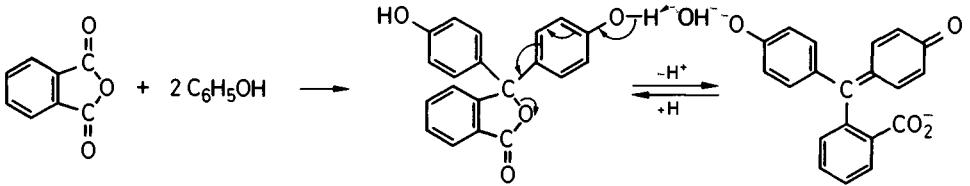
Versuch: Verhalten gegen Alkalien und Säuren – Die wässrige Lösung eines Triphenylmethanfarbstoffs wird mit einigen Tropfen Natronlauge versetzt. Der Farbton geht bald zurück, indem sich gleichzeitig schwach angefärbte Flocken des Carbinols ausscheiden. Bei Zugabe von konzentrierter Salzsäure geht die Farbe über grün ins Gelb des voll protonierten Moleküls über.

Die Entfärbung des Fuchsins durch schweflige Säure, wie sie zur Herstellung des Schiffchen Reagenzes auf Aldehyde (S. 344) ausgeführt wird, beruht auf der Ausbildung von Amidosulfinsäuren in denen die Sulfinsäuregruppen als Akzeptoren die freien Elektronenpaare des Stickstoffs an der Mesomerie mit dem Rest des Moleküls hindern. Aldehyde bilden im System Amin – schweflige Säure α -Aminoalkylsulfonsäuren, in denen die Elektronen am Stickstoff wieder für die Mesomerie des Farbstoffs frei sind.

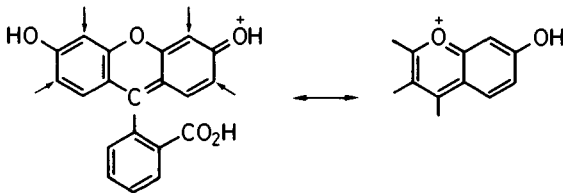


Saure Triphenylmethanfarbstoffe

In dieser Klasse sind die Phthaleine von Bedeutung. Die Stammverbindung Phenolphthalein entsteht bei der durch Säure katalysierten Kondensation von Phthalsäureanhydrid mit 2 Molekülen Phenol, wobei sich das farblose γ -Lacton der 4,4'-Dihydroxytriphenylcarbinol-*o*-carbonsäure bildet. Durch OH^- -Ionen wird eine Phenolgruppe deprotoniert, der Lactonring spaltet sich gleichzeitig auf, so daß das chromophore System des tiefroten, mesomeren doppelten Anions entsteht. Mit H^+ -Ionen ist der Vorgang rückläufig.



Die analoge Schmelze von Phthalsäureanhydrid mit Resorcin führt zur Ausbildung des Xanthenringsystems als Baustein des Fluoresceins. Dieser Farbstoff sowie sein Tetra-*o*-bromderivat, das Eosin, sind auch im sauren Milieu farbig (gelb bzw. rot). Man schreibt ihnen deshalb die chinoiden Form zu, die hier vor der Spiranstruktur des Lactons energetisch begünstigt ist, da sie mit der Oxoniumstruktur mesomer ist. Die Anionen fluoreszieren intensiv gelbgrün bzw. orangerot.



Fluorescein

Eosin (Tetrabromderivat, Br an den mit Pfeilen bezeichneten Stellen)

Durch Hydrierung zum Triphenylmethan (Leukoform) wird bei allen Farbstoffen der Farbcharakter beseitigt; viele Leukoverbindungen gehen schon an der Luft in die Farbstoffe über. Vom Eosin abgeleitete, in der Phthalkomponente chlorierte Phthaleine (Phloxin, Rose bengale) und solche mit basischen Gruppen (Rhodamine) haben noch heute Bedeutung als Seidenfarbstoffe. Der Rest des stark fluoreszierenden Fluoresceins und Rhodamins kann in der Molekularbiologie zur Markierung von Proteinen, z. B. Antikörpern dienen, die sehr empfindlich im Fluoreszenzmikroskop erkannt werden. Hierzu wird z. B. ein Derivat verwendet, das in *p*-Stellung zur Carboxylgruppe eine Isothiocyanatgruppe, $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, enthält, die Aminogruppen des Proteins unter Thioharnstoffbildung (S. 529) addiert.

Fluorescein und Eosin

(Formeln oben)

15 g Phthalsäureanhydrid (0,1 mol) werden in einer Reibschale mit 22 g Resorcin (0,2 mol) innig verrieben und im Ölbad auf 180 °C erwärmt. Hierzu verwendet man zweckmäßig einen 100 ml Weithals-Erlenmeyer-Kolben aus dickwandigem Duranglas. In die geschmolzene Masse trägt man unter Umrühren mit einem Glasstab im Laufe von 10 min 7 g vorher durch Schmelzen entwässertes und dann pulverisiertes Zinkchlorid ein. Man steigert darauf die Temperatur auf 210 °C und fährt mit dem Erhitzen so lange fort, bis die immer dickflüssiger werdende Masse vollkommen fest geworden ist, wozu 1–2 h Zeit erforderlich sind. Die erkaltete, spröde Schmelze wird mit Hilfe eines scharfen In-

strumentes aus dem Gefäß herausgekratzt, fein pulverisiert und in einer Porzellanschale mit 200 ml Wasser unter Zusatz von 10 ml konzentrierter Salzsäure 10 min lang gekocht. Es gehen hierbei die nicht in Reaktion getretenen Ausgangsmaterialien und basisches Zinksalz in Lösung. Man filtriert dann das Fluorescein von der wässrigen Flüssigkeit ab, wäscht es so lange mit Wasser nach, bis das Filtrat nicht mehr sauer reagiert und trocknet im Trockenschrank. Ausbeute fast quantitativ. Ein Körnchen des Präparats löse man in wenig Ammoniak und verdünne im Becherglas mit 1 Liter Wasser.

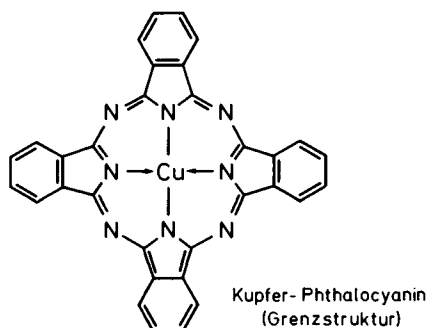
Eosin. Zu 16,5 g (0,05 mol) Fluorescein, welche man in einem Kolben mit 80 ml Alkohol übergossen hat, läßt man aus einem Tropftrichter unter Umschütteln 36 g (= 12 ml) Brom (0,05 mol) innerhalb 20 min zutropfen. In der Mitte der Reaktion tritt vorübergehend Lösung ein – Dibromfluorescein ist in Alkohol löslich –, dann aber kommt das schwer lösliche Eosin kristallin zur Abscheidung.

Nach 2 h wird filtriert, der Niederschlag mehrmals mit Alkohol gewaschen und im Trockenschrank bei 110°C getrocknet, wobei der Farbton heller wird.

Ammoniumsalz. Auf eine Kristallisierschale mit flachem Boden, welche zu $\frac{1}{3}$ mit konzentriertem wässrigem Ammoniak gefüllt ist, legt man ein weitmaschiges Drahtnetz und darauf ein Filterpapier, breitet auf diesem Eosin in einer Schicht von etwa $\frac{1}{2}$ cm Dicke aus und überdeckt das Ganze mit einem Trichter. Die hellroten Kristalle nehmen sehr bald eine dunklere Färbung an und sind nach etwa 3 h vollständig in das Ammoniumsalz verwandelt, welches dunkelrote, grünschillernde Kristalle bildet. Das Ende der Reaktion ist daran zu erkennen, daß sich eine Probe in Wasser vollständig auflöst.

Natriumsalz. 6 g Eosin werden mit 1 g entwässertem Na-carbonat verrieben, in einem nicht zu kleinen weithalsigen Erlenmeyerkolben mit wenig Alkohol durchfeuchtet und nach Zusatz von 5 ml Wasser so lange im Wasserbad erwärmt, bis die Entwicklung von Kohlendioxid aufgehört hat. Zu der wässrigen Lösung von Eosin-Natrium fügt man 20 g Alkohol, erhitzt zum Sieden und filtriert die heiße Lösung. Beim Erkalten scheiden sich, manchmal erst nach längerem Stehen, prächtige, braunrote Nadeln mit metallischem Glanz ab, die nach dem Absaugen mit Alkohol gewaschen werden.

Hier sei noch ein anderer, aus der Phthalsäure erhältlichlicher Farbstoff erwähnt, das Phthalocyanin.

Kupfer-Phthalocyanin

Ein inniges Gemisch von 5,0 g Phthalsäure (30 mmol) oder 4,5 g Phthalsäureanhydrid, 1,0 g Kupfer(II)-chlorid (7,5 mmol), 25 g Harnstoff (mehr als zehnfacher Überschuß) und etwa 50 mg Ammoniummolybdat wird in einem dickwandigen großen Reagenzglas unter häufigem Umrühren sechs bis sieben h lang im Ölbad auf 180°C Innentemperatur erhitzt. Dann läßt man erkalten, kocht die blaue Masse mit Salzsäure aus, saugt ab und digeriert den Rückstand mit kalter 2N Natronlauge, saugt wieder ab, kocht das schön blaue Pulver nochmals mit 2N Salzsäure, wäscht wiederum gut mit Wasser, saugt ab und trocknet im Exsikkator. Ausbeute: 3–3,5 g (70–80%).

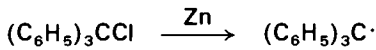
Der hier im Eintopfverfahren hergestellte Kupferkomplex des Phthalocyanins wurde 1934 durch Erhitzen von Phthalonitril mit Kupfersalz von Linstead synthetisiert.

Die Komplexe mit Kupfer und anderen Schwermetallen sind so beständig, daß sie sich aus konz. Schwefelsäure mit Wasser unverändert ausfällen lassen (Versuch!). Der Platinkomplex läßt sich sogar bei dunkler Rotglut im Vakuum unzersetzt sublimieren. Diese große Stabilität ist auf den aromatischen Charakter des konjugiert-ungesättigten heterocyclischen Tetraazaporphins [(4 × 4) + 2π-Elektronen] zurückzuführen. Da die Phthalocyanine sehr lichtecht sind, werden sie häufig als Farbstoffe verwendet. Auf Textilien können sie wegen ihrer Unlöslichkeit nicht direkt aufgebracht werden, sondern müssen aus ihrem Vorprodukt, dem 1-Amino-3-iminoisoindolenin (Phthalamidin) durch Wasserdampf auf der Faser entwickelt werden.

Durch sechzehnfache Chlorierung des Phthalocyanins entsteht ein ebenso wertvoller grüner Farbstoff. Phthalocyanine ohne Benzolringe, Tetraazaporphine können in ähnlicher Weise aus Succinimid hergestellt werden. Das Porphingerüst der Natur begegnet uns am Beispiel des Hämins (siehe S. 694).

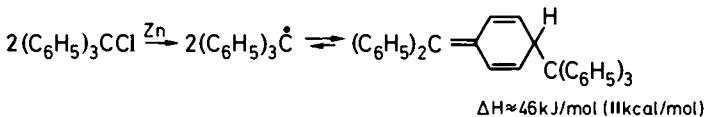
Organische Radikale

Triphenylmethyl



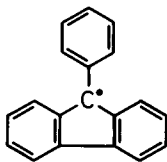
Darstellung einer Triphenylmethylösung. 2 g ganz reines, farblos lösliches Triphenylchloromethan werden in einer Glasstöpselflasche von 25 ml Inhalt in 20 ml Benzol gelöst. Dann trägt man 5 g Zinkstaub ein und schüttelt 5 min lang kräftig durch. Mit der gold- bis orangegelben Radikallösung stellt man zuerst den bekannten Schmidlinschen Dissoziationsversuch an. Man gießt von der klaren Lösung etwa 2 ml in ein großes Reagenzglas, verdünnt mit 2 ml Benzol und schüttelt um. Die Lösung entfärbt sich, alsbald aber kehrt die Farbe wieder. Durch erneutes Schütteln mit Luft kann das Radikal wieder in das farblose Peroxid übergeführt werden. Die schöne Erscheinung läßt sich noch einige Male wiederholen. Tritt beim ersten Schütteln nicht sofort Entfärbung ein, dann hat man zuviel von der Triphenylmethylösung verwendet. Man wiederholt dann den Versuch mit der halben Menge. Den Rest der Hauptlösung filtriert man durch ein Faltenfilter und schüttelt mit Luft den ungesättigten Kohlenwasserstoff als Peroxid aus, das in farblosen Kristallen herauskommt und nach einigem Stehen abgesaugt und mit Ether gewaschen wird. Schmelzpunkt unter Rotfärbung und Zersetzung bei 183 °C.

Der Schmidlinsche Versuch, der hier ausgeführt wurde, demonstriert das Gleichgewichtsverhältnis zwischen Triphenylmethyl und seinem Dimeren. Das Verschwinden der gelben Farbe beim Schütteln mit Luft zeigt an, daß im Gleichgewicht vorhandene gelbe Radikale rasch mit Sauerstoff zum farblosen Peroxid abreagieren. Die Wiederherstellung des Gleichgewichts unter erneuter Dissoziation von farblosem Dimeren erfolgt so langsam, daß man das Entstehen des gelben Radikals in der farblos gewordenen Lösung beobachten kann.



Triphenylmethyl, historisch die erste organische Verbindung, bei der das Vorhandensein einer freien Valenz, eines ungepaarten Elektrons, erkannt worden ist, wurde von M. Gomberg 1900 bei Versuchen zur Darstellung von Hexaphenylethan entdeckt. Triphenylmethyl dimerisiert jedoch nicht zu Hexaphenylethan, sondern ein Triphenylmethyl-Kohlenstoff kombiniert mit dem Kohlenstoff in 4-Stellung einer Phenylgruppe eines zweiten mesomeren Radikals (siehe oben) unter Bildung von 1-Diphenylmethylen-4-triphenylmethylcyclohexa-2,5-dien (W. T. Nauta). Diese Art der Dimerisierung ist gegenüber der Bildung von Hexaphenylethan bevorzugt, weil die sterische Abschirmung des Methylkohlenstoffs durch die 3 propellerartig angeordneten Phenylreste eine direkte Dimerisierung der Methylkohlenstoffe ver-

hindert. Ein echtes Hexaphenylethanderivat liegt jedoch im Dimeren des 9-Phenyl-9-fluorenyl vor (H.A. Staab).

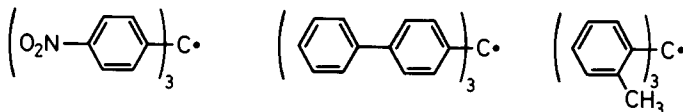


Das Dissoziationsgleichgewicht des Triphenylmethyldimeren liegt bei Raumtemperatur weitgehend auf der Seite des Dimeren (Gleichgewichtskonstante

$K = 6,56 \cdot 10^{-4}$ in *m*-Xylol bei 25°C). Aus $K = \frac{4\alpha^2}{1-\alpha} c$ (α = Dissoziationsgrad) er-

gibt sich, daß in einer 1 M Dimerenlösung bei 25°C nur ca. 1% des Dimeren dissoziiert vorliegt (bei 0,1 M sind es 4%, bei 0,01 M 13%). Während im allgemeinen beim Verdünnen farbiger Lösungen die Anzahl der farbigen Moleküle gleich bleibt (Gesetz von Bouguer-Lambert-Beer: $E = \epsilon \cdot c \cdot d$; die Extinktion ist proportional zur Konzentration und zur Schichtdicke), steigt die Extinktion von Triphenylmethylösungen mit zunehmender Verdünnung an, weil sich die Anzahl der farbigen Triphenylmethylmoleküle durch die wachsende Dissoziation erhöht.

Versuch: Lambert-Beer'sches Gesetz – Man überzeuge sich von seiner Gültigkeit, indem man zwei, mit schwarzem Papier umwickelte Reagenzgläser mit gleichviel ml (1–2) einer verdünnten Farbstofflösung (Tinte) beschickt, die Gleichheit der Farbintensität durch Betrachtung von oben gegen einen weißen Untergrund feststellt und dann eine Lösung mit 5–10 ml Wasser verdünnt. Denselben Versuch führe man mit zwei gleichgroßen Proben der gelben Radikallösung aus, die man ohne starke Luftberührung, am besten unter Stickstoff, in die Gläser einfüllt.



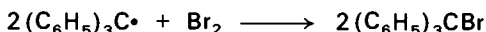
Die Dimerisierung von Triarylmethylradikalen wird überwiegend durch sterische Effekte bestimmt. Jeder zusätzliche Substituent in den Phenylresten des Triphenylmethyls erhöht den Dissoziationsgrad. Tris(4-nitrophenyl)methyl und Tris(4-biphenyl)methyl sind als monomere dunkelgrüne Radikale in kristallisiertem Zustand bekannt, und auch Tris(2-methylphenyl)methyl liegt in Lösung nahezu monomer vor. In diesen Beispielen ist entweder der zentrale Methylkohlenstoff durch *o*-Substituenten sterisch weitgehend abgeschirmt oder die Dimerisierung des Methylkohlenstoffs mit einem Kohlenstoff in 4-Stellung der Arylreste durch große *p*-Substituenten erheblich erschwert.

Triphenylmethyl zeichnet sich durch eine hohe Reaktivität aus. Seine Lösungen

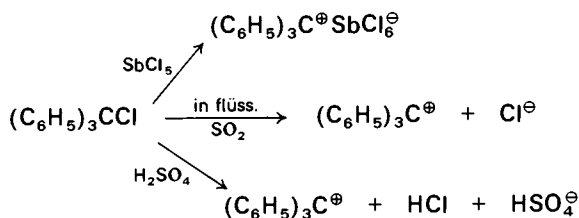
werden bei Zutritt von Luft entfärbt unter Bildung von farblosem Triphenylmethylperoxid. Die Reaktion spielt sich in einer (kurzen) Kette ab (K. Ziegler)



Halogene reagieren momentan mit Triphenylmethyl unter Bildung von Halogenderivaten (Umkehr der Darstellung).

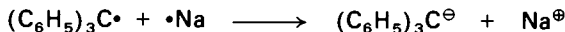


Triphenylchlormethan dissoziiert in flüssigem Schwefeldioxid unter Bildung des orangegelb gefärbten Triphenylmethylkations (Leitfähigkeitsmessungen, P. Walden). Das gleiche Carbeniumion entsteht auch beim Lösen von Triphenylcarbinol oder Triphenylchlormethan in konzentrierter Schwefelsäure und bei dessen Umsatz mit Metallchloriden (Lewis-Säuren wie ZnCl_2 , AlCl_3 , SnCl_4 , SbCl_5) in Form von Doppelsalzen.

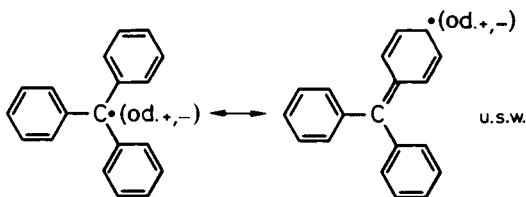


Versuch: Triphenylmethylkation – Man bringt einige Körnchen Triphenylcarbinol oder Triphenylchlormethan in 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure mit einem Glasstab in Lösung. Durch Zusatz von wenig Wasser wird die tief orangegelbe Lösung vollkommen entfärbt. Gleichzeitig kommt das Carbinol unverändert zur Abscheidung.

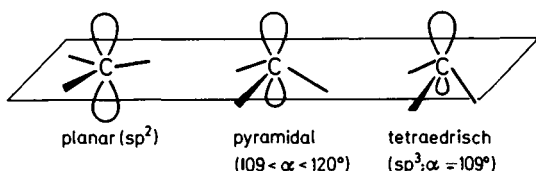
Auch Carbanionen können aus Triarylmethanderivaten leicht hergestellt werden. Die Umsetzung von Triphenylmethyl mit Natrium ergibt unter Elektronentransfer das rote Triphenylcarbanion, das man einfacher aus Triphenylchlormethan mit Natriumamalgame hergestellt oder durch Umsetzung von Triphenylmethan mit Natriumamid erhält.



Die auffallende Farbvertiefung, die bei der Umwandlung der farblosen Triarylmethanderivate in Triarylmethylradikale und Triarylmethylionen auftritt, beruht auf der Ausbildung eines großen π -Elektronensystems, in dem das ungepaarte Elektron, bzw. die Ladung delokalisiert wird. Wie die vergleichbare Lage der ersten Absorptionsbande anzeigt: $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^+$: 430 nm $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}\cdot$: 514 nm und $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^-$: 500 nm, stehen die mesomeren Systeme in naher Beziehung zueinander.

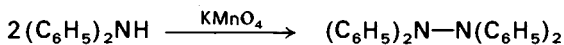


C-Radikale, die man als Bindeglied zwischen Carbeniumionen und Carbanionen ansehen kann, können planar, flach pyramidal oder tetraedrisch sein. Carbeniumionen sind in der Regel planar, der zentrale Kohlenstoff ist dann sp^2 -hybridisiert. Carbanionen dagegen besitzen in vielen Fällen eine pyramidale oder tetraedrische Konfiguration.



Die spektroskopische Untersuchung (Elektronenspinresonanz, optische Spektren) und Röntgenstrukturanalyse ergab für die meisten C-Radikale eine planare oder nahezu planare Konfiguration. Der Methylenkohlenstoff in diesen Spezies ist sp^2 -hybridisiert, und das ungepaarte Elektron befindet sich in einem p -Orbital. Man bezeichnet diese Radikale als p - bzw. π -Radikale. Es gibt jedoch auch pyramidale bzw. tetraedrische C-Radikale, z. B. $\dot{C}HF_2$, $\dot{C}F_3$, usw.

Tetraphenyl-hydrazin



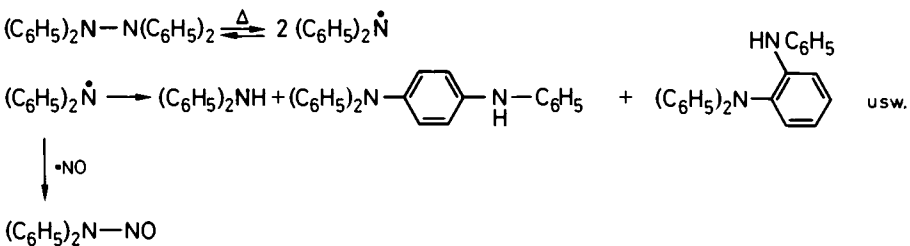
34 g (0,2 mol) Diphenylamin werden in einer mit Gummi- oder Glasstopfen dicht verschließbaren Flasche von etwa 400 ml Inhalt in 200 ml reinem Aceton gelöst. (Das käufliche reine Aceton ist meist gegen Permanganat beständig. Andernfalls trägt man so lange gepulvertes $KMnO_4$ ein, bis dessen Farbe auch beim Kochen am Rückflußkühler etwa $\frac{1}{2}$ h lang bestehen bleibt; das dann abdestillierte Aceton ist für Oxidationen in diesem Lösungsmittel brauchbar.) In die gekühlte Lösung trägt man unter fortgesetzter Kühlung in Eiswasser und lebhaftem Schütteln nach und nach sehr fein gepulvertes Kaliumpermanganat ein; vor jeder neuen Zugabe wartet man, bis Entfärbung eingetreten ist. Nachdem im Verlauf von $1\frac{1}{2}$ h etwa 16 g Permanganat verbraucht sind, trägt man weiteres Oxidationsmittel ohne Außenkühlung ein, und zwar so lange, bis die Farbe $\frac{1}{2}$ h lang bestehen bleibt; keinesfalls jedoch mehr als 14 g. Ein Teil des Diphenylamins wird bis zum Phenylisonitril oxidiert (Geruch, Entwicklung von CO_2). Hierauf entfärbt man mit einigen Tropfen Alkohol oder Formaldehyd, saugt vom Braunstein ab, den man scharf abreißt und zweimal mit wenig warmem Aceton auswäscht. Die klare Acetonlösung wird

bei geringem Unterdruck aus einem Wasserbad von 35 °C mit vorgelegtem Kühler abgedampft, den Rest entfernt man im guten Vakuum bei einer Badtemperatur von 20 °C.

Das auskristallisierte Tetraphenylhydrazin wird unter Eiskühlung durch Übergießen mit 20–30 ml Ether von Schmierstoffen befreit und nach einigem Stehen scharf abgesaugt. Durch Auftropfen von Ether wäscht man das Präparat rein. Man gewinnt so 20 bis 24 g fast farbloses Rohprodukt (60–70% der Theorie), das für die nachfolgende Operation direkt verwendet werden kann.

Reines Tetraphenylhydrazin vom Schmelzpunkt 144 °C (unter Zersetzung) gewinnt man durch Umkristallisieren aus Benzol-Methanol. Das Rohprodukt wird in 100 ml Benzol bei Raumtemperatur unter Rühren gelöst, die Lösung filtriert, und dem Filtrat langsam ca. 200 ml kaltes Methanol unter Umschütteln zugesetzt. Das reine Präparat wird nach dem Absaugen mit Benzol-Alkohol 1 : 1, dann mit Alkohol allein gewaschen und sofort im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Mutterlaugen kann man im Vakuum eindampfen und den Rückstand wie oben durch Digerieren mit kaltem Ether isolieren. Die reine und gut getrocknete Substanz hält sich, vor Licht und Säuren geschützt, jahrelang unverändert.

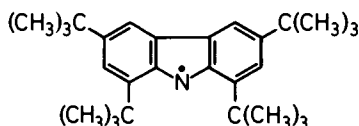
Versuch: Diphenylaminyl (Diphenylstickstoff) – Man löst etwa 0,5 g Tetraphenylhydrazin in 5 ml Xylol und erwärmt langsam über einer kleinen Flamme. Die anfangs farblose Lösung wird, noch ehe der Siedepunkt des Xylols erreicht ist, intensiv olivgrün. Dies ist die Farbe des freien Radikals ($\lambda_{\max 1} \sim 700 \text{ nm}$), das sich bei dieser Temperatur sehr rasch weiter verändert. Das kurzlebige Diphenylaminyl disproportioniert unter Bildung von Diphenylamin und *p*- bzw. *o*-Semidinderivaten (Dimere, Trimere usw.). In Gegenwart von NO jedoch läßt sich Diphenylaminyl als Diphenylnitrosamin abfangen.



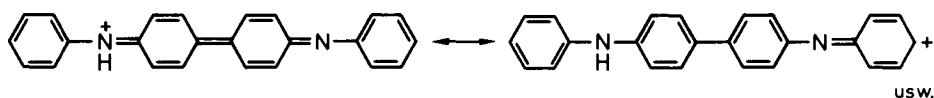
Wie der Versuch von H. Wieland zeigt, dissoziiert Tetraphenylhydrazin oberhalb 80 °C sichtbar in Diphenylaminylradikale. Diese Dissoziation läßt sich, ohne die sterischen Verhältnisse zu verändern, durch *p*-Substitution beeinflussen und nimmt mit der Natur der *p*-Substituenten in folgender Reihe zu: $\text{NO}_2 < \text{CN} < \text{COOC}_6\text{H}_5 < \text{H} < \text{OCH}_3 < \text{N}(\text{CH}_3)_2$. Die Dissoziation der Tetraarylhydrazine wird überwiegend durch den Hydrazingrundzustand bestimmt, insbesondere durch die Wechselwirkung der freien Elektronenpaare an den N-Atomen mit den Aryl- π -Elektronensystemen. Diese Wechselwirkung muß bei der Dissoziation im Übergangszustand aufgehoben werden, um die Integration der entstehenden freien Valenz in das π -Elektronensystem zu ermöglichen. Die elektronendrückende Wirkung der *p*- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3 und CH_3 -Gruppen führt offenbar zu einer hohen Elektronen-

dichte an den Hydrazin-N-Atomen, die die homolytische Spaltung der N—N-Bindung erleichtert. Elektronenakzeptor-Substituenten dagegen verstärken die Wechselwirkung der freien Elektronenpaare mit den Aryl- π -Elektronensystem und stabilisieren die Hydrazin-Bindung.

Durch eine ausreichende sterische Abschirmung des Aminylstickstoffs kann die Dimerisierung unterdrückt werden, ein Beispiel dafür ist das monomere, in Form von tiefblauen Kristallen isolierbare 1,3,6,8-Tetra-*tert*-butyl-9-carbazolyl.

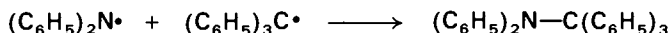


Versuch: Farbreaktion des Tetraphenylhydrazins mit Schwefelsäure – Man übergießt etwa 100 mg Tetraphenylhydrazin mit konzentrierter Schwefelsäure. Es tritt anfangs eine schöne rote Farbe auf, die nach kurzem Stehen in ein intensives Blauviolett übergeht. Dieser Farbstoff ist identisch mit demjenigen, der bei dem bekannten Nachweis von Salpetersäure (und anderen Oxidationsmitteln) mit Diphenylamin gebildet wird, nämlich dem Hydrogensulfat des *N,N'*-Diphenyldiphenochinon-diiimoniumions.

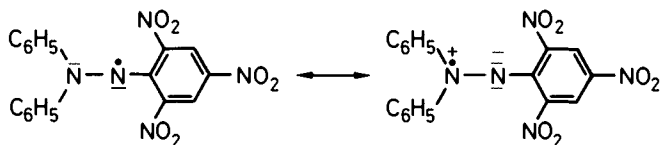


Aus Tetraphenylhydrazin geht der Farbstoff in einer der Benzidinumlagerung vergleichbaren Reaktion mit anschließender Oxidation hervor.

Abfangreaktionen, wie die mit dem Radikal NO werden häufig zur chemischen Identifizierung kurzlebiger Radikale herangezogen. Diphenylaminyl reagiert z. B. auch mit Triphenylmethyl.

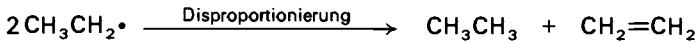
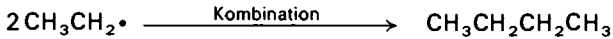


Als Radikalstandard wird häufig das violette monomere 2,2-Diphenyl-1-pikrylhydrazyl (S. Goldschmidt) eingesetzt. Hydrazyle, deren freie Valenz am Stickstoff leichter zugänglich ist als der Kohlenstoff des Triphenylmethyls stehen mit den entsprechenden farblosen Tetrazanen in einem Dissoziationsgleichgewicht.

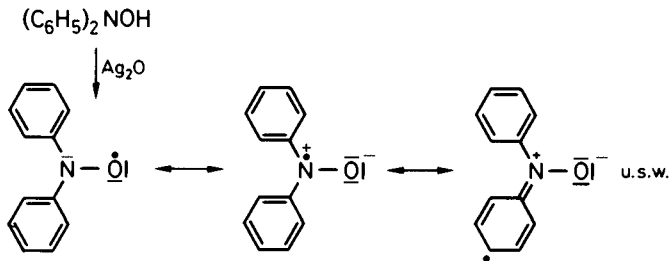


In vielen Fällen, z. B. bei Alkylradikalen wird neben der Rekombination auch eine Disproportionierung beobachtet, bei der ein Wasserstoffatom von einem Radikal

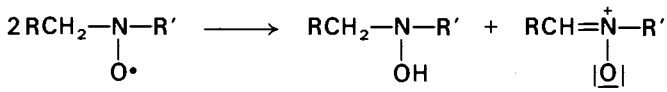
auf das andere übertragen wird. Diese Reaktion kann außer anderem zum Abbruch von Radikalkettenreaktionen führen (vgl. S. 211).



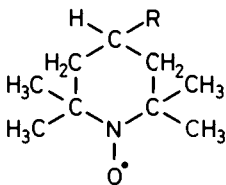
Nitroxidradikale, Vertreter einer sehr interessanten Radikalgruppe, werden durch Dehydrierung von Hydroxylamin oder durch Oxidation von Amin mit Peroxiden erhalten (vgl. die Herstellung des K-Nitrosodisulfonats auf S. 572). Die Dehydrierung von Diphenylhydroxylamin mit Silberoxid z. B. liefert das prachtvoll kristallisierte granatrote Diphenylnitroxid.



Nitroxide mit benachbarten CH-Gruppierungen disproportionieren leicht zu Hydroxylaminen und Nitronen:



Wird diese Disproportionierungsreaktion durch Alkylsubstitution in allen α -Stellungen ausgeschlossen, wie z. B. in den 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl-Derivaten, dann erhält man sehr stabile monomere Radikale, die unter Erhalt der freien Valenz durch chemische Reaktionen (z. B. in 4-Stellung) variiert werden können. Diese Radikale sind als Spinsonden in der Biochemie von besonderer Bedeutung, da die Struktur des ESR-Spektrums von der Orientierung des Radikals in seiner Umgebung beeinflusst wird.

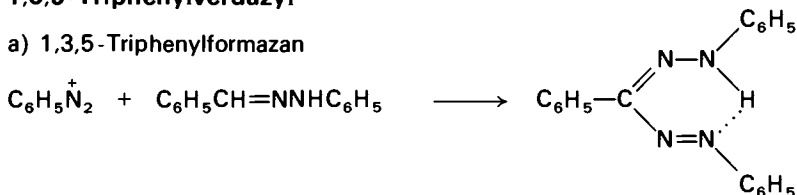


Die Nitroxide verdanken ihre Stabilität der Delokalisierung des Elektrons auf Stickstoff und Sauerstoff, sind also gleichermaßen als N- und O-Radikale zu bezeichnen.

Sauerstoff-Radikale sind auch von Verbindungen bekannt, die den Sauerstoff an Kohlenstoffatome gebunden enthalten. Durch monovalente Reduktion (Elektronenzufuhr) mit Alkalimetall entstehen aus Ketonen Ketylen, Radikalanionen. Ein unter O_2 -Ausschluß stabiles Ketyl ist das auf S. 383 gezeigte rote Benzilkalium. Andere O-Radikale, die Aroxye entstehen durch monovalente Oxidation von 2,4,6-substituierten Phenolen, z. B. aus 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol das blaue kristalline Phenoxyl (E. Müller). Die Stabilität ist auf eine Delokalisierung des einsamen Elektrons zurückzuführen, wobei die C-Radikal-Grenzstrukturen durch sperrige Reste (bis auf die Reaktion mit O_2) geschützt sind. Radikalkationen finden wir auf S. 577 (Wursters Rot, Wursters Blau). – An das Auftreten von kurzlebigen Radikalen bei der Photochlorierung (S. 175), der Allylbromierung (S. 196), der Polymerisation von Olefinen (S. 208) oder bei Antioxidantien (S. 475) sei hier erinnert.

1,3,5-Triphenylverdazyl

a) 1,3,5-Triphenylformazan



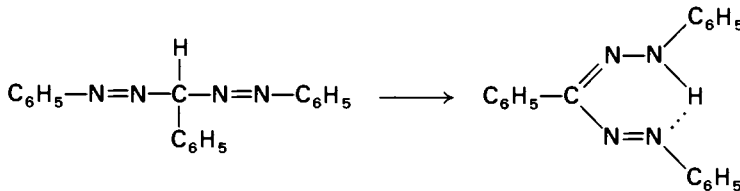
10,2 g (0,11 mol) Anilin werden in 75 ml 4N Salzsäure mit der Lösung von 7,6 g (0,11 mol) Natriumnitrit in 15 ml Wasser, wie beim Präparat S. 604 beschrieben, diazotiert. Parallel dazu stellt man Benzaldehydphenylhydrazon her. Zur Lösung von 10,6 g (0,1 mol) reinem Benzaldehyd in 50 ml Dimethylformamid in einem 1-l-Erlenmeyer-Weithalskolben werden unter Umschwenken 10,2 g (0,1 mol) reines Phenylhydrazin zugesetzt (Erwärmung), die gelbe Lösung wird 30 min bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend verdünnt man mit 250 ml Dimethylformamid und 100 ml Pyridin und stellt die Mischung in ein Kältebad (Eis-Salz). Unter intensivem Rühren tropft man zu dieser Mischung die oben hergestellte Diazoniumsalzlösung zwischen $-5^\circ C$ und $+2^\circ C$ zu und läßt die Reaktionsmischung nach Beendigung der Zugabe 1 h im Kältebad stehen. Das ausgefallene rotbraune Formazan wird abgesaugt und intensiv mit Methanol, gefolgt von Wasser und wiederum Methanol gewaschen. Das Produkt wird in heißem Dimethylformamid (ca. 100–150 ml, $\sim 100^\circ C$) gelöst, die Lösung filtriert und nach Zusatz von Methanol (ca. 100–150 ml) in den Kühlschrank gestellt. Das reine Präparat wird nach dem Absaugen mit Methanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet: 16,5 g rotbraune Kristalle (55% d. Th.), Zersetzungspunkt $174-175^\circ C$.

b) 1,3,5-Triphenylverdazyl (siehe Formel S. 595)

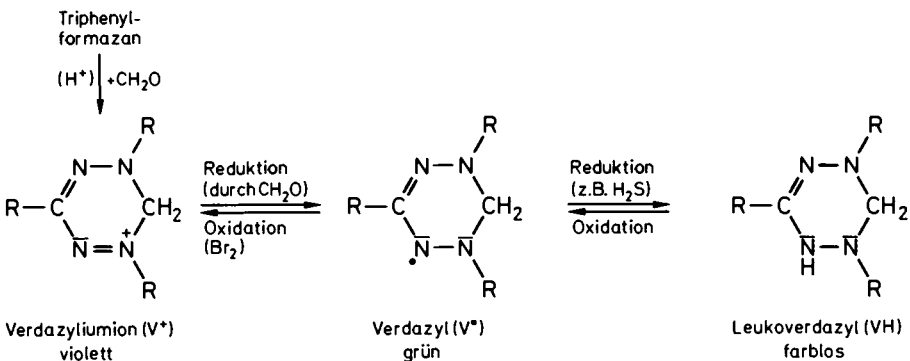
Zur Lösung von 2 g 1,3,5-Triphenylformazan in 100 ml Dimethylformamid in einem 500-ml-Erlenmeyer-Weithalskolben setzt man 5 g Kaliumhydrogensulfat und 5 ml 30proz. wässrigen Formaldehyd zu und rührt die Mischung 4 h bei Raumtemperatur, wobei die ursprünglich rote Lösung tief violett wird. Nach Zusatz von ca. 150 g Eis gibt man unter Rühren 2N Natronlauge (ca. 25 ml) zu, bis die Farbe der Reaktionsmischung nach grün umschlägt. Das abgesaugte grüne Rohprodukt wird mit Wasser und mit wenig Methanol gewaschen und auf dem Dampfbad in siedendem Aceton (ca. 50–80 ml) ge-

löst. Der filtrierten Lösung setzt man ca. 30 ml heißes Methanol zu und läßt das Produkt im Kühlschrank auskristallisieren. Das abgesaugte reine Verdazyl wird mit Methanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet: 1,2 g nahezu schwarze Kristalle (57 % d. Th.) vom Zersetzungspunkt 141–142 °C.

Bei der Kupplung des Benzoldiazoniumsalzes mit Benzaldehydphenylhydrazon entsteht zuerst Phenyl-bis(phenylazo)methan, das isoliert werden kann, wenn die Kupplung im pH-Bereich 3–8 durchgeführt wird, in Gegenwart von Base (Pyridin) jedoch über das entsprechende Anion sofort zum dunkelroten Formazan isomerisiert, das sich durch eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke auszeichnet.



In Gegenwart von Säure (KHSO_4 , BF_3 , HCl) kondensieren viele Formazane mit Formaldehyd unter Bildung von tiefvioletten Verdazylumionen, die auf Zusatz von Base durch überschüssigen Formaldehyd zu den grünen Verdazylradikalen reduziert werden (R. Kuhn).



Versuch: Chemisches Verhalten des Radikals – Ca. 20 mg 1,3,5-Triphenylverdazyl werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst, die grüne Lösung wird auf 3 Reagenzgläser aufgeteilt.

- Bei Einleitung von Schwefelwasserstoff wird die grüne Lösung nach kurzer Zeit farblos.
- Zu einer Verdazyl-Lösung läßt man etwas Bromdampf aus einer Bromflasche absinken, die grüne Lösung wird violett.
- Auf Zusatz von 1 Tropfen 2N Schwefelsäure wird die grüne Lösung ebenfalls sofort violett. Setzt man zu dieser violetten Lösung wenige Tropfen 2N wässrigen Ammoniaks zu, dann wird das grüne Verdazyl zurückgebildet.

Verdazyle sind die paramagnetische mittlere Oxidationsstufe zwischen farblosen Leukoverbindungen und violetten Kationen. Durch Schwefelwasserstoff werden Verdazyle rasch zu den Leukoverbindungen, 1,2,3,4-Tetrahydro-s-tetrazinen, reduziert. Halogene oxidieren Verdazyle zu den tiefgefärbten Verdazyliumionen. In Gegenwart von Säure disproportionieren 2 Verdazyle, wie Absorptionsmessungen unter Sauerstoffausschluß zeigen, quantitativ in ein farbloses Leukoverdazyl und ein violettes Verdazyliumion; durch Zusatz von Base komproportionieren diese wiederum zu 2 Verdazylen.

Weiterführende Literatur zu Kapitel XII

S. Patai (Herausg.), *The Chemistry of the Quinoid Compounds*, Teile 1 und 2, John Wiley and Sons, London, New York, Sydney und Toronto 1974.

J. Cason, *Synthesis of Benzoquinones by Oxidation*, *Org. React.* 4, 305 (1948).

O. Hoffmann-Ostenhof, *Vorkommen und biochemisches Verhalten der Chinone*, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Herausg. L. Zechmeister, Bd. 6, S. 154, Springer, Wien 1950.

M. G. Evans und J. de Heer, *Relation between the Oxidation-Reduction Potentials of Quinones and Their Chemical Structure*, *Quart. Rev.* 4, 94 (1950).

Tri- und Diarylmethanfarbstoffe, *Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl., Herausg. W. Foerst, Bd. 17, S. 656, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin 1966.

F. Baumann e. a., *Isoindolenine als Zwischenprodukte der Phthalocyanin-Synthese*, *Angew. Chem.* 68, 133 (1956).

J. W. F. McOmie und J. M. Blatchly, *The Thiele-Winter Acetoxylation of Quinones*, *Org. React.* 19, 199 (1972).

W. Teilacker e. a., *Neue Ergebnisse über freie Kohlenstoff-Radikale*, *Angew. Chem.* 69, 322 (1957).

C. Rüchardt, *Zusammenhänge zwischen Struktur und Reaktivität in der Chemie freier Radikale*, *Angew. Chem.* 82, 845 (1970).

F. A. Neugebauer, *1,2,4,5-Tetraazapentenyle, Verdazyle und Tetrazolinyle*, *Angew. Chem.* 85, 485 (1973).

XIII. Herstellung und Reaktionen der Diazoverbindungen

Experimente:

Benzoldiazoniumsulfat

a) 1-Benzolazo-2-naphthol (Sudangelb)

b) 4-Benzolazo-1-naphthol

Versuch: Löslichkeit in Natronlauge

Diazoaminobenzol, *p*-Aminoazobenzol

Helianthin (*p*-Dimethylaminoazobenzol-sulfonsäure)

Versuch: Reduktive Spaltung

Kongorot

Natrium-*p*-nitrophenyl-(*E*)-(*anti*)-diazotat

(*Z*)- und (*E*)-Diazocyanide

a) (*Z*)-*p*-Nitrobenzol-diazocyanid

(*E*)-*p*-Nitrobenzol-diazocyanid

b) (*Z*)-*p*-Chlorbenzol-diazocyanid

(*E*)-*p*-Chlorbenzol-diazocyanid

c) (*Z*)-*p*-Brombenzol-diazocyanid

(*E*)-*p*-Brombenzol-diazocyanid

Phenol aus Anilin

Iodobenzol, Iodosobenzol, Iodobenzol

p-Tolunitril aus *p*-Toluidin (Sandmeyer-Reaktion)

p-Toluylsäure

Fluorbenzol (Schiemann-Reaktion)

p-Chlorbiphenyl

Triptycen

1,3,5-Tribrombenzol aus Tribromanilin

Phenylhydrazin

Versuch: Benzol aus Phenylhydrazin

Phenylazid aus Phenylhydrazin

Diazomethan

a) aus Nitrosomethylharnstoff

b) aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid

Gehaltsbestimmung der Diazomethanlösung

Versuch: Methylierungen mit Diazomethan

Bis-chlormethylquecksilber

4-Phenyl-2-pyrazolin-3-carbonsäure-methylester

β -Naphthylessigsäureamid (Wolff-Umlagerung)

a) β -Naphthoylchlorid

b) β -Naphthoyldiazomethan

c) β -Naphthylessigsäureamid

Cycloheptanon aus Cyclohexanon

Glycin-ethylester; Diazoessigester

a) Glycin-ethylester-hydrochlorid aus Chloressigsäure

b) Glycin-ethylester-hydrochlorid über Methylenamino-acetonitril

Versuch: Hippursäure

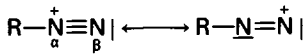
c) Diazoessigsäure-ethylester

Versuch: Reaktion mit Säuren oder Iod

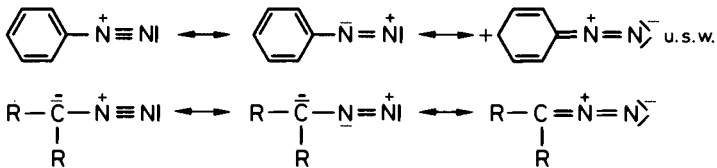
Trichlormethyl-oxirancarbonsäure-ethylester

XIII. Herstellung und Reaktionen der Diazoverbindungen

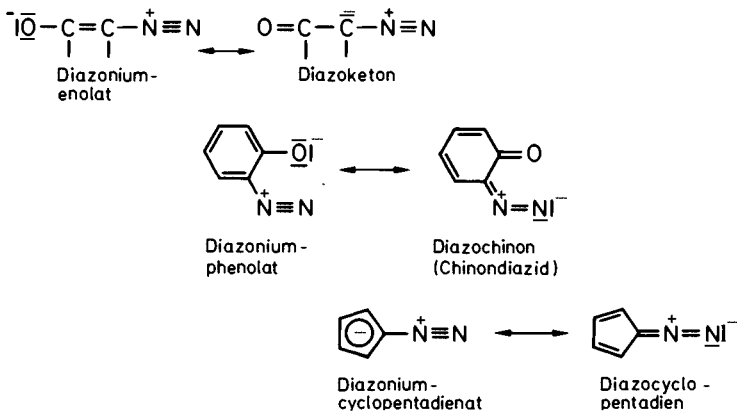
Als Diazoverbindungen bezeichnet man Derivate des Distickstoffs, in denen dieser an einen organischen Rest gebunden ist. Da die Inanspruchnahme eines Elektrons von $|\text{N}\equiv\text{N}|$ zur Ausbildung einer positiven Ladung führt, liegen einseitig substituierte Derivate des Stickstoffs als Diazoniumionen vor.



Solche sind jedoch nur beständig, wenn sie durch Mesomerie stabilisiert werden, also vor allem in der aromatischen Reihe und bei einigen speziell substituierten Olefinen. In der *aliphatischen* Reihe sorgt dagegen ein freies Elektronenpaar am N-bindenden Kohlenstoff für Resonanzstabilisierung der Diazoalkane. Diazoalkane sind als Deprotonierungsprodukte der instabilen aliphatischen Diazoniumionen aufzufassen.



Es leuchtet ein, daß die Beständigkeit der Diazoverbindungen durch Gruppen erhöht wird, welche das dem Stickstoff benachbarte, nichtbindende Elektronenpaar delocalisieren können, z. B. die Carbonylgruppe in Diazoketonen oder Diazoessigestern und in den Chinondiaziden (Diazochinonen) oder der Cyclopentadienylring durch Erlangung des 6π -aromatischen Zustands, u. a.



Die Herstellung von Diazoverbindungen erfolgt in der aromatischen Reihe fast ausschließlich vom primären Amin ausgehend durch „Diazotierung“ mit salpetriger Säure oder einem ihrer Ester oder mit Nitrosylchlorid. Auch Distickstofftrioxid kann verwendet werden. In der aliphatischen Reihe werden relativ säurestabile Diazoverbindungen ebenfalls durch Diazotierung erhalten (siehe Diazoessigester, S. 634), für Diazoalkane müssen Acylderivate primärer Amine nitrosiert und die *N*-Nitrosoverbindungen durch Basen zersetzt werden. Näheres hierüber und weitere Synthesemöglichkeiten der aliphatischen Diazoverbindungen findet man auf S. 624.

Aromatische Reihe

Herstellung von Diazoniumsalzen

Man stellt Diazoniumsalzlösungen aus primären aromatischen Aminen durch Versetzen der mineralsauren wässrigen Lösung mit Nitritlösung, meist unter Kühlung her. Die Abscheidung von festen Diazoniumsalzen gelingt mit geeigneten Anionen z. B. als Perchlorate, Tetrafluoroborate, Hexafluorophosphate oder unter Vermeidung von Wasser z. B. in Alkohol mit Estern der salpetrigen Säure und nachfolgender Ausfällung z. B. mit Ether. Die meisten sollen wegen ihrer explosiven Zersetzlichkeit keinesfalls getrocknet und auch in feuchtem Zustand nicht mit einem Spatel oder sonstigen harten Gegenständen berührt werden. Die Tetrafluoroborate sind hingegen auch im trockenen Zustand beständig.

Das nitrosierende Agens ist das Nitrosylkation NO^+ . Die Amine reagieren trotz der hohen Mineralsäurekonzentration rasch, weil aromatische Amine relativ schwache Basen sind und der unprotonierte, reagierende Anteil noch bei niedrigem pH genügend groß ist. Würde man die Säurekonzentration verringern, so käme man in einen pH-Bereich, in dem die bereits entstandenen Diazoniumionen mit den Aminogruppen des noch nicht umgesetzten Amins zur Diazoaminverbindung kuppeln (siehe S. 601).

Außerdem soll das zu diazotierende Amin möglichst in Lösung sein, was sich am einfachsten durch eine genügend hohe Konzentration an Säure erreichen läßt. Sogar äußerst schwach basische, schwer zu diazotierende Amine, nämlich solche mit elektronenanziehenden Substituenten im Ring wie die Nitraniline, reagieren mit dem Nitrosylreagens, wenn man sie in Eisessig löst und in eine Lösung von Na-nitrit in konzentrierter Schwefelsäure eintropft.

Reaktionsfähigkeit der Diazoniumsalze

Das Diazoniumion zeichnet sich durch vielseitige Reaktivität aus. Die positiv geladene Diazogruppe ist der bei weitem stärkste elektronenanziehende Substituent

(Hammet-Substituentenkonstante σ (para) = 1,9, für *p*-Nitro = 0,78, vgl. S. 285). Dies hat zur Folge, daß nucleofuge Substituenten in *o*- oder *p*-Stellung zum Diazoniumrest durch andere Nucleophile, z. B. —NO_2 durch —OH substituierbar sind (vgl. S. 613). Wichtig für präparatives Arbeiten aber sind

Reaktionen mit Nucleophilen am β -Stickstoff und
Reaktionen unter Stickstoffabgabe.

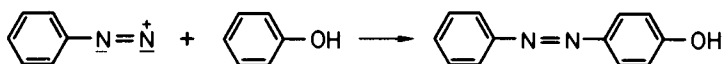
Schließlich spielt auch die Reduktion unter Erhalt der Stickstoff-Stickstoffbindung zu Arylhydrazinen eine Rolle, da die meisten von diesen auf anderem Weg nicht zugänglich sind.

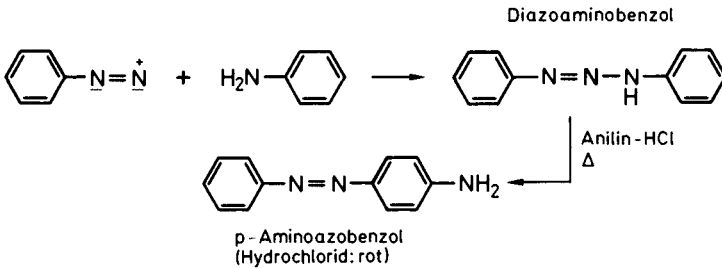
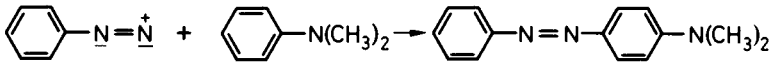
Elektrophile Reaktionen des Diazoniumions

Die Diazoniumionen zeigen am β -Stickstoff eine aus der Grenzstruktur ablesbare beachtliche elektrophile Reaktivität, die sie zu einer Bindung an geeignete nucleophile Partner befähigt. Diese in der Farbstoffchemie als „Kupplung“ bezeichnete Reaktion bezieht sich nicht nur auf die dort notorischen Phenole und aromatischen Amine, sondern auch auf viele Heterocyclen, aliphatische Carbanionen (Acetessigester, Malonester), nucleophile Anionen wie Hydroxid, Cyanid, Hydrogensulfit oder Azid und andere.

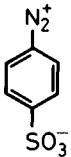
Azofarbstoffe

Die Kupplungsreaktion, mit deren Hilfe die überaus große Zahl der technischen Azofarbstoffe hergestellt wird, besteht in einer elektrophilen Substitution an Phenolen oder aromatischen Aminen durch das Diazoniumion, wobei das sehr beständige *Azo*-derivat gebildet wird. Phenole werden in alkalischer (als Phenolationen) bis neutraler Lösung, Amine in schwach saurer Lösung gekuppelt. Der Angriff erfolgt an den bei der elektrophilen Substitution bevorzugten Stellen, meist ganz vorwiegend in *p*-Stellung, bei β -Naphthol in α -Stellung, stets unter Ausbildung der (E)-(*trans*)-Azoverbindung; der einfachste Azofarbstoff, der aber technisch bedeutungslos ist, entsteht aus Benzoldiazoniumion und Phenol: (E)-*p*-Hydroxy-azobenzol. Dimethylanilin kombiniert sich in analoger Weise; es entsteht *p*-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb). Anilin nimmt – wie alle primären aromatischen Amine – in schwach saurer Lösung das Diazoniumion an der nucleophilsten Stelle, dem Aminostickstoff auf, es entsteht (E)-Diazoaminobenzol, ein Triazenderivat; solche werden auch durch Kupplung aliphatischer sekundärer Amine erhalten. Beim Erhitzen mit überschüssigem Anilin in Gegenwart der schwachen Säure Anilinhydrochlorid wird die Diazoaminoverbindung zu *p*-Aminoazobenzol umgelagert (Präparat S. 606). Beim Kuppeln unter stärker, jedoch nicht zu stark sauren Bedingungen gelingt es, das *p*-Aminoazobenzol direkt zu erhalten.



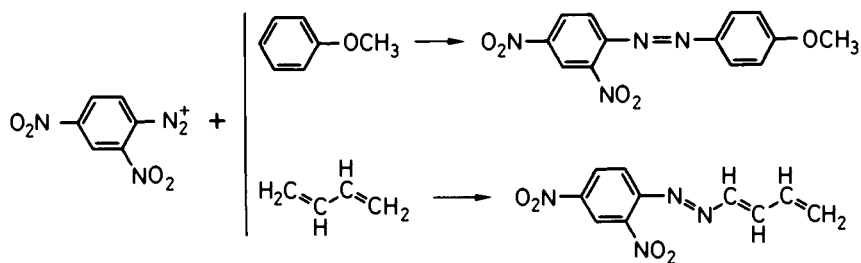


Die praktisch verwendeten Azofarbstoffe leiten sich häufig vom Naphthalin ab und tragen entweder in der Diazokomponente oder im zu kuppelnden Aromaten eine Sulfonsäuregruppe, die sowohl Wasserlöslichkeit als auch Haftung auf der Wollfaser (Salzbildung mit den Aminogruppen des Proteins, aber auch Wechselwirkung des aromatischen Teils mit den hydrophoben und aromatischen Seitenketten) bewirkt. Viel verwendet wird diazotierte Sulfanilsäure (*p*-Diazobenzolsulfonsäure), die man beim Präparat „Helianthin“ (Methylorange, S. 606) mit Dimethylanilin, für β -Naphtholorange mit β -Naphthol kuppelt; 2-Naphthol-3,5-disulfonsäure, R-Säure (R für Rot), ist eine viel benutzte Kupplungskomponente. Diazotierte Sulfanilsäure liegt als Zwitterion vor:

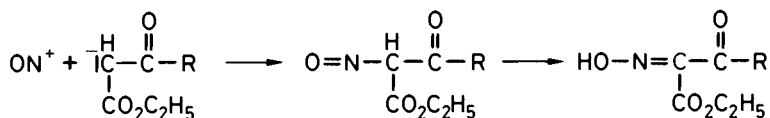
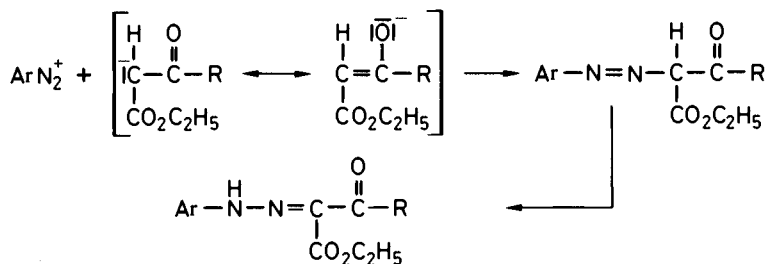


Als „Pauly-Reagens“ ist die frisch bereitete Lösung der diazotierten Sulfanilsäure zum Nachweis von Phenolen (z. B. Tyrosin in Proteinen) oder Imidazolen (Histidin) in der analytischen Biochemie im Gebrauch. Wie man einerseits Azofarbstoff-liefernde Komponenten durch die Kupplungsreaktion nachweisen kann, so kann man andererseits aromatische Amine durch Diazotierung und Kupplung, z. B. mit R-Säure in Alkali erkennen.

Die Elektrophilie der Diazoniumionen wird durch elektronenanziehende Gruppen in *o*- oder *p*-Stellung gesteigert. Das *p*-Nitrobenzol-diazoniumion kuppelt – im Gegensatz zum unsubstituierten – auch mit den weniger nucleophilen Phenolettern, z. B. Anisol, bei zwei Nitrogruppen sogar mit Mesitylen oder Butadien. Die relativen Geschwindigkeiten der Kupplung von verschiedenen *p*-substituierten Diazoniumionen mit einem Phenol betragen beim Vorliegen von NO₂: 1300, SO₃⁻: 13, Br: 13, H: 1, CH₃: 0,4, OCH₃: 0,1.

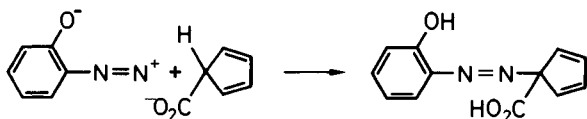


Imidazol und Pyrazol kuppeln an einem ihrer N-Atome, CH-acide aliphatische Verbindungen wie 1,3-Dicarbonylverbindungen (Japp-Klingemann-Reaktion) oder Nitroalkane als Carbeniat-Enolat Ionen am Kohlenstoff. Ist am selben C-Atom ein weiteres H-Atom vorhanden, so lagern sich die Kupplungsprodukte zu den tautomeren Arylhydrazonen um. Dies erinnert an die Umlagerung der analogen Nitrosoverbindungen in die Oxime.

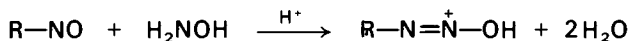


Nicht nur hierbei, sondern in ihrer elektrophilen Reaktivität auch gegenüber Phenolen und aromatischen sekundären Aminen (Dimethylanilin, S. 242) gleichen die Diazoverbindungen der salpetrigen Säure.

Einen Sonderfall bildet die schon auf S. 599 erwähnte Klasse der Diazochinone (Chinondiazide), die durch Diazotierung von *o*- oder *p*-Aminophenolen erhalten werden. Beim Belichten spaltet ein Teil der Moleküle Stickstoff ab, das so entstehende Carben lagert sich zu Cyclopentadiencarbonsäure um, einer CH-aciden Verbindung, die mit unverändertem Diazochinon zu einem rotbraunen Farbstoff kuppelt. Darauf beruht ein Verfahren der Lichtpause (Diazotypie).



Aromatische Azoverbindungen können auch aus Aminen und Nitrosoverbindungen hergestellt werden (S. 490), doch hat dieses Verfahren wegen der schwierigen Zugänglichkeit der Nitrosoverbindungen für die Farbstofftechnologie keine Bedeutung. Dasselbe gilt für die in Sonderfällen angewandte Herstellung einer Diazoverbindung aus der Nitrosoverbindung und Hydroxylamin



Von präparativer Bedeutung ist die reduktive Spaltung der Azobrücke zu zwei primären Aminogruppen, die unter anderem mit Zinn(II)-chlorid, Na-dithionit oder katalytischer Hydrierung leicht erreicht wird. Man erhält so aus kupplungsfähigen Molekülen über die Azoverbindung das Amin, zum Beispiel aus Helianthin *p*-Aminodimethylanilin (Aminophenole → Chinone, siehe S. 563). Das erste chemotherapeutisch brauchbare Bakteriostatikum, Prontosil, war ein Azofarbstoff der aus diazotiertem *p*-Aminobenzolsulfonsäureamid hergestellt war und der im Gewebe durch biochemische Reduktion in das Sulfonamid zurückgeführt wird (siehe S. 250). Dieses ist der eigentliche Wirkstoff, Antagonist der *p*-Aminobenzoessäure beim Bakterienwachstum.

Benzoldiazoniumsulfat

Zu 100 ml Wasser läßt man unter gutem Rühren 20 ml konzentrierte Schwefelsäure laufen und in die heiße verdünnte Säure 20 g (0,22 mol) frisch destilliertes Anilin. Nachdem man nach und nach 250 g Eis hinzugefügt hat, läßt man zu der auch außen mit Eis (nicht mit Kältemischung!) gekühlten Anilinsulfatlösung, aus der sich das schwer lösliche Salz teilweise ausgeschieden hat, aus einem Tropftrichter allmählich die Lösung von 15,2 g (0,22 mol) Natriumnitrit in 60 ml Wasser fließen; dabei muß tüchtig gerührt werden. Wenn die Hauptmenge des Nitrits hinzugegeben ist, prüft man mit Kaliumiodid-Stärkepapier, ob überschüssige salpetrige Säure vorhanden ist. Dabei ist zu beachten, daß gegen Ende der Reaktion – also bei stark abnehmender Konzentration der Reaktionsteilnehmer – die Umsetzung langsam vor sich geht; man muß daher jeweils einige min warten, ehe man die Prüfung vornimmt. Wenn man schließlich nach 5 min noch freie salpetrige Säure in geringer Menge nachweisen kann, ist die Diazotierung beendet; das Anilinsulfat muß natürlich vollständig in Lösung gegangen sein.

Eine Probe darf durch Natriumacetatlösung keine Trübung erfahren. Fügt man zu der Acetat-gepufferten Probe einige Tropfen der Lösung eines Anilinsalzes zu, so fällt gelbes Diazo-aminobenzol aus, das nach Zugabe einiger Eisstückchen mit konzentrierter Salzsäure wieder in Lösung geht. Ferner löse man einige Körnchen β -Naphthol oder R-Säure in einem kleinen Überschuß von 2N Natronlauge und setze zu dieser Lösung eine Probe der Diazoniumsalzlösung. Die intensiv rote Farbstofflösung, die aus dieser „Kupplung“ hervorgeht, bildet ein untrügliches Erkennungsmittel für das Diazoniumsalz und damit auch für das ihr zugrunde liegende primäre aromatische Amin. Die Lösung des Diazoniumsalzes wird möglichst rasch zur Kupplung mit β -Naphthol (Präparat a), α -Naphthol, b) und mit Anilin (Präparat S. 606) verwendet.

a) 1-Benzolazo-2-naphthol (Sudangelb)

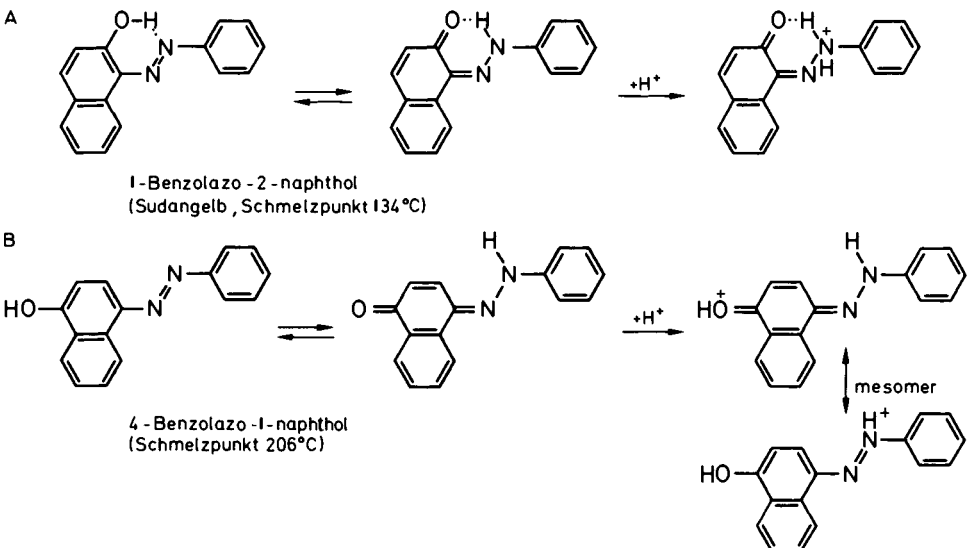
1,44 g (0,01 mol) β -Naphthol löst man in 40 ml 1N Natronlauge und gibt zur Lösung anteilsweise unter gutem Umrühren ein zwanzigstel der oben bereiteten Diazoniumsalz-Lösung. Der orange Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält ca. 2 g ($\sim 80\%$) goldorange Nadeln vom Schmelzpunkt 134°C .

b) 4-Benzolazo-1-naphthol

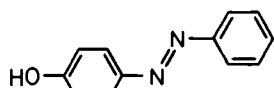
Man gibt unter Eiskühlung dieselbe Menge der Benzoldiazoniumsalzlösung wie unter a) zur Lösung von 1,44 g α -Naphthol in 10 ml 1N Natronlauge und setzt weitere 30 ml 1N Natronlauge zu. Vom geringfügigen dunkelbraunen Niederschlag (2,4-Bis-benzolazo-1-naphthol) wird abgesaugt und das Filtrat mit Salzsäure angesäuert. Der Azokörper wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Man erhält 1,7 g Rohprodukt (69%), das aus Benzol umkristallisiert werden kann. Dunkelrote Nadelchen vom Schmelzpunkt 206°C .

Versuch: Löslichkeit in Natronlauge – Man schüttelt je 0,1 g von beiden Azonaphtholen im Reagenzglas mit einigen ml 1N Natronlauge. Die *o*-Verbindung bleibt ungelöst, während die *p*-Verbindung sich mit braunroter Farbe löst. Zugabe von einigen Tropfen konzentrierter Kalilauge erzeugt bei der gelösten Probe eine kristalline Fällung des schwerlöslichen Kaliumsalzes.

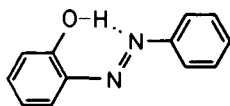
Sudangelb (A) und das Azonaphthol B lassen sich auch aus Naphthochinon-1,2 beziehungsweise Naphthochinon-1,4 mit Phenylhydrazin erhalten und sind deshalb zeitweilig als die entsprechenden Monophenylhydrazone angesehen worden. Heute weiß man, daß es sich in beiden Fällen um Gemische von Tautomeren handelt, wobei sich die Gleichgewichte sehr rasch einstellen.



Bei den entsprechenden *p*- und *o*-Hydroxy-phenylazoverbindungen liegen keine Anhaltspunkte für das Vorkommen von Phenylhydrazonen vor, sie sind reine Azoverbindungen.



Schmelzpunkt 152 °C



Schmelzpunkt 83 °C

Sowohl bei den Naphthol- wie auch bei den Phenol-azoverbindungen ist im Fall der *o*-Substitution die Acidität der Hydroxylgruppe stark vermindert, wie die Unlöslichkeit des 1-Benzolazo-2-naphthols in wässriger Lauge zeigt. Es wird hierfür eine Wasserstoffbrücke verantwortlich gemacht, die den Austritt des Protons erschwert und – im Falle der Tautomerie – nahezu unmöglich macht. Auf die intramolekulare Wasserstoffbrücke sind die Wasserdampfflüchtigkeit, Sublimierbarkeit und die relativ stark erniedrigten Schmelzpunkte der *o*-Isomeren gegenüber den *p*-Verbindungen zurückzuführen (bei denen intermolekulare H-Brücken den Kristall fester zusammenhalten).

Diazoaminobenzol, *p*-Aminoazobenzol

Man löst 10 g Anilin (0,11 mol) in der Mischung von 50 ml Wasser und 10 ml konzentrierter Schwefelsäure klar auf, kühlt ab und versetzt unter Eiskühlung mit der Hälfte der oben bereiteten Lösung von Benzoldiazoniumsulfat. Dazu fügt man unter Umrühren die Lösung von 50 g Na-acetat in 200 ml Wasser. Der nach Klärung der Flüssigkeit abgesaugte und mit Wasser gewaschene gelbbraune Niederschlag von Diazoaminobenzol wird erst auf Ton, dann im Vakuum scharf getrocknet, hierauf nach Zugabe von wenig Tierkohle aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 98 °C. Eine Probe wird im Reagenzglas mit verdünnter Salzsäure erwärmt. Stickstoffentwicklung.

Ferner erwärmt man in einem Reagenzglas 2 g trockenes Diazoaminobenzol in 5 g Anilin, dem man vorher 1 g trockenes, fein zerriebenes Anilinhydrochlorid zugesetzt hat, unter öfterem Umrühren 1/2 Stunde lang im Wasserbad auf 30 °C, dann ebenso lange auf 45 °C. Wenn eine Probe jetzt, mit Salzsäure erwärmt, keinen Stickstoff mehr entwickelt, löst man das Anilin mit 24 ml 10proz. Salzsäure (6 ml konzentrierte und 18 ml Wasser) heraus. Das zurückbleibende rote Aminoazobenzolhydrochlorid wird aus der 100fachen Menge mit wenig Salzsäure versetztem heißem Wasser umkristallisiert. Durch Behandlung des Salzes mit Na-carbonat erhält man die orangegelbe Base.

Helianthin (*p*-Dimethylaminoazobenzol-sulfonsäure)

15,9 g (0,1 mol) Sulfanilsäure werden in 40 ml 2N Natronlauge gelöst; dazu fügt man die Lösung von 6,4 g Natriumnitrit in 80 ml Wasser. Unter Eiskühlung wird hierauf diese Lösung in 40 ml 2N Salzsäure eingegossen.

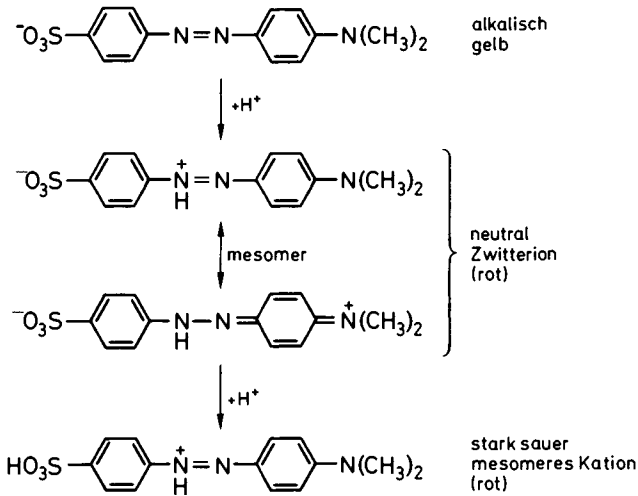
Vorher hat man 9,5 g Dimethylanilin in 80 ml 1N Salzsäure gelöst und bringt nun die

oben bereitete Lösung von Na-diazobenzol-sulfonat mit der des Dimethylanilinsalzes zusammen. Wenn man hierauf bis zur deutlich alkalischen Reaktion Natronlauge zufügt, so scheidet sich sehr bald das Natriumsalz des Farbstoffs in schönen orangebraunen Kristallblättern ab. Man saugt nach mehrstündigem Stehen scharf ab und kann das schon ziemlich reine Präparat aus wenig Wasser umkristallisieren. Die Ausbeute ist beinahe quantitativ.

Man kann auch 15,9 g Sulfanilsäure, in 80 ml Wasser suspendiert, mit 9,5 g Dimethylanilin zur Lösung bringen und dann unter Eiskühlung die Nitritlösung langsam hinzufügen. Das Natriumsalz des Farbstoffs scheidet sich dann direkt aus.

Der hier erhaltene Azofarbstoff ist der in der Alkalimetrie viel benutzte Indikator Methylorange. Die verdünnte gelbe Lösung des Helianthins wird mit Säuren rot.

Das gelbe Natriumsalz leitet sich von der „Azo“-Form ab, während durch Zugabe von Säuren über das rote mesomere Zwitterion das rote Kation gebildet wird.



Methylrot ist das analog aus diazotierter Anthranilsäure mit Dimethylanilin erhaltliche Produkt.

Beim Dimethylaminoazobenzol selbst („Buttergelb“) und einigen anderen Azofarbstoffen ist eine krebserregende Wirkung beobachtet worden.

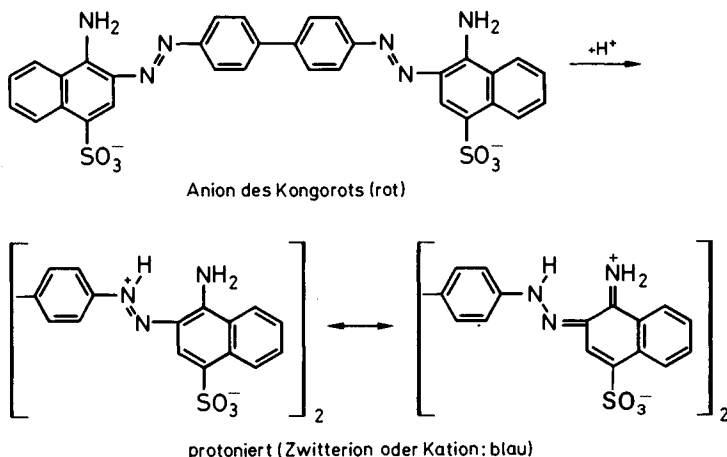
Versuch: Reduktive Spaltung – 3 g Helianthin werden in möglichst wenig heißem Wasser gelöst; man fügt so lange von einer Lösung von 8 g Zinn(II)-chlorid in 20 ml konzentrierter Salzsäure in der Hitze hinzu, bis Entfärbung eingetreten ist. Beim Abkühlen und Reiben mit einem Glasstab kristallisiert Sulfanilsäure aus, die man nach einiger Zeit absaugt. Das Filtrat wird mit starker Lauge übersättigt und ausgeethert. Die mit einem Stückchen KOH getrocknete Etherlösung hinterläßt nach dem Abdampfen des Ethers das neben Sulfanilsäure entstandene Diamin, das durch die auf S. 577 angegebene Farb-reaktion (Wursters Rot) nachgewiesen wird. Die Base wird beim Abkühlen kristallin.

Zum Nachweis eignet sich auch das Acetylderivat, das durch kurzes Erwärmen der Rohbase mit $\frac{1}{2}$ ml Essigsäureanhydrid im Wasserbad (Reagenzglas) erhalten wird. Mit Wasser verdünnen und die Essigsäure mit Natriumcarbonat abstumpfen. Dies ist nötig, weil die Acetylverbindung wegen der $N(CH_3)_2$ -Gruppe noch basischen Charakter hat. Farblose Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert werden können, Schmelzpunkt $130^\circ C$.

Kongorot

4,6 g (2,5 mmol) Benzidin¹ werden in 12 ml konzentrierter Salzsäure, die mit Wasser auf 100 ml verdünnt sind, heiß gelöst, weitere 150 ml Wasser hinzugefügt und die klare, auf $2-3^\circ C$ abgekühlte Lösung mit 3,6 g (52 mmol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser innerhalb einer Minute diazotiert. Die „Tetrazo“- (besser Bis-diazo-)Lösung läßt man nach 5 min unter Umrühren in die Lösung von 16 g naphthionsaurem Natrium und 20 g kristallisiertem Natriumacetat in 250 ml Wasser einlaufen. Wenn eine Probe der Flüssigkeit, mit Salzsäure erwärmt, keinen Stickstoff mehr entwickelt, wird der blauschwarze Niederschlag der Farbsäure mit Na-carbonat unter Erwärmen zum roten Natriumsalz aufgelöst, die Lösung filtriert und mit (nicht zu viel) Kochsalz ausgesalzen. Nach dem Absaugen wird mit Kochsalzlösung gewaschen. Salzsäure fällt aus der Lösung des Natriumsalzes die blaue Säure.

Durch doppelte Diazotierung des Diamins und doppelte Kupplung mit 1-Aminonaphthalin-4-sulfonat entsteht der Grundkörper der Substantivfarbstoffe (Direktfarbstoffe), der die Baumwolle (Cellulose) direkt färbenden Benzidinfarbstoffe. Die gegenüber den bisher genannten Azofarbstoffen stark erhöhte Absorption auf der Faser beruht wohl auf der Länge der Farbstoffmoleküle, die überdies in der Flotte als kolloide Aggregate vorliegen.

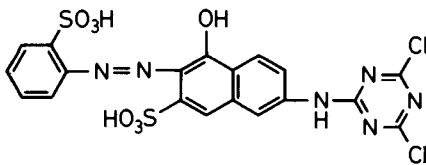


Bei Zusatz von Säure tritt doppelte Protonierung zum mesomeren Zwitterion ein; da ein Molekül 2 positive Ladungen aufnehmen muß, ist eine höhere H^+ -Konzen-

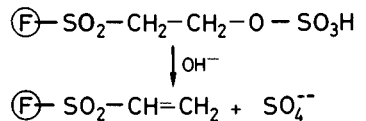
¹ Vorsicht! Benzidin ist cancerogen.

tration als beim Methylorange nötig, um den Indikatorumschlag von rot nach blau hervorzubringen (pH 3–4).

Weitgehend waschechte Färbungen von Baumwolle und ihren hydrophoben Abkömmlingen (Acetatseide) erhält man auch durch Färben mit Dispersionsfarbstoffen, lipophilen, das heißt nicht ionisierenden Mono- und Bisazofarbstoffen, die mit der Faser in hydrophobe Wechselwirkung treten, ferner mit Küpenfarbstoffen, die sich aus der löslichen Leukoform nach Oxidation unlöslich niederschlagen (siehe Indigo, S. 654) oder mit Entwicklungsfarbstoffen. Hierbei zieht man kupplungsfähige Phenole, meist Naphthole, (β -Naphthol AS, 2-Naphthol-1-carbonsäureanilid), die sich fest an die Baumwollfaser adsorbieren, als Salze auf und kuppelt nach Trocknung mit beliebigen Diazokomponenten zu besonders licht- und waschechten Färbungen. Alle diese Verfahren traten aber etwas in den Hintergrund, als die *Reaktivfarbstoffe* eingeführt wurden (ab 1955). Es handelt sich um Farbstoffe beliebigen Typs (Anthrachinone, Phthalocyanine, hauptsächlich aber Azoverbindungen), die eine reaktive Gruppe tragen, welche – bei schwach alkalischem Milieu – mit den Hydroxylgruppen der Baumwolle, natürlich auch mit Aminogruppen von Wolle und Seide unter Ausbildung einer Kovalenz reagieren. Als solche Gruppen können z. B. chlorierte Heterocyclen dienen, meistens Chlortriazine, in denen die Chloratome abgestuft nucleophil leicht substituierbar sind oder additionsfreudige Doppelbindungen, von denen die Vinylsulfongruppe genannt sei. Diese wird aus Schwefelsäureestern von β -Hydroxysulfonen durch das Alkali beim Färbevorgang erzeugt. Als Beispiele seien hier nur das Procionbrillantorange GS und die Klasse der Remazolfarbstoffe genannt.

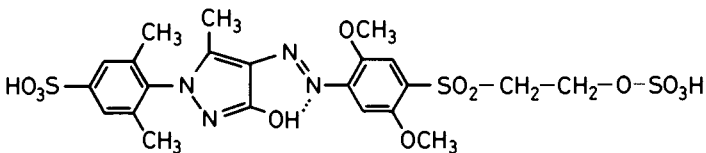


Procionbrillantorange



\textcircled{F} = Farbstoffmolekül

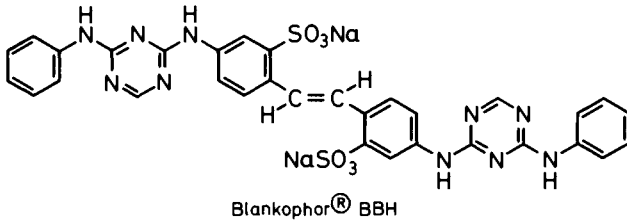
Als typischer Vertreter der Remazolfarbstoffe sei das Remazolgoldgelb G erwähnt, ein Azofarbstoff, der durch Kuppeln des diazotierten 4-Amino-2,5-dimethoxyphenyl- β -hydroxyethylsulfons mit einem substituierten Pyrazolon und Veresterung mit Schwefelsäure entsteht.



Remazolgoldgelb G

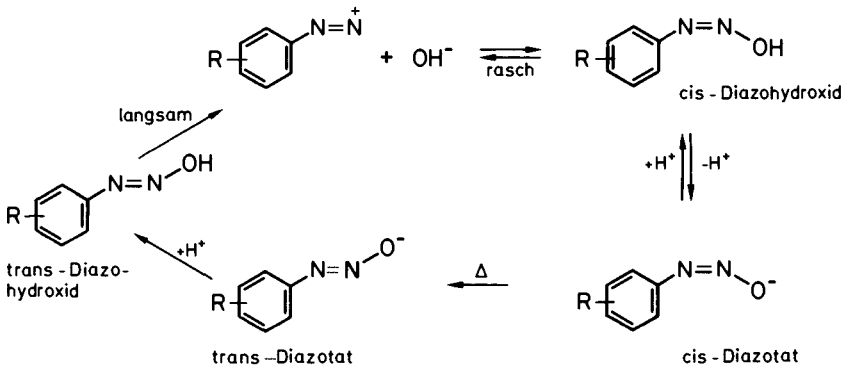
Als optische Aufheller („Weißmacher“) bezeichnet man Fluoreszenzfarbstoffe, deren Absorptionsbande im UV-Bereich liegt. Sie kompensieren den Gelbstich der

Fasern indem sie den UV-Anteil des auffallenden Lichts in blau-violettes, sichtbares Fluoreszenzlicht umwandeln. Der Struktur nach leiten sie sich vom 2-Pyrazolin (Kap. XIV), vom Cumarin (Kap. XV) oder – wie Blankophor® BBH – vom Stilben ab.

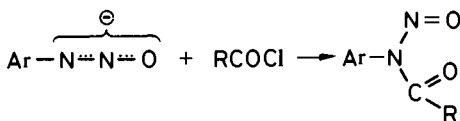


Kupplung mit einfachen Anionen

Einige Anionen kuppeln mit Diazoniumsalzen zu stabilen Azoverbindungen. Mit Hydroxidionen entstehen Diazohydroxide, mittelstarke Säuren, die an weitere OH⁻-Ionen Protonen unter Ausbildung von Diazotatanionen abgeben. Alkalidiazotate scheiden sich in vielen Fällen aus genügend konzentrierten Lösungen kristallin ab. Das mesomere Anion ist natürlich zur (elektrophilen) Kupplung zu Azoverbindungen nicht mehr befähigt. Da seine Bildung reversibel ist, entsteht mit Mineralsäure wieder das Diazoniumion. Dieser Vorgang läuft erheblich langsamer ab, wenn die alkalische Diazotatlösung einige Zeit erwärmt worden ist. Man hat anzunehmen, daß aus dem zunächst gebildeten reaktionsfähigeren (Z)-(*cis*-, *syn*-)Diazotat die stabilere reaktionsträge (E)-(*trans*-, *anti*-)Form entstanden ist.



Als ambidente Anionen geben die Diazotate mit Säurechloriden *N*-Nitrosoacylamine.



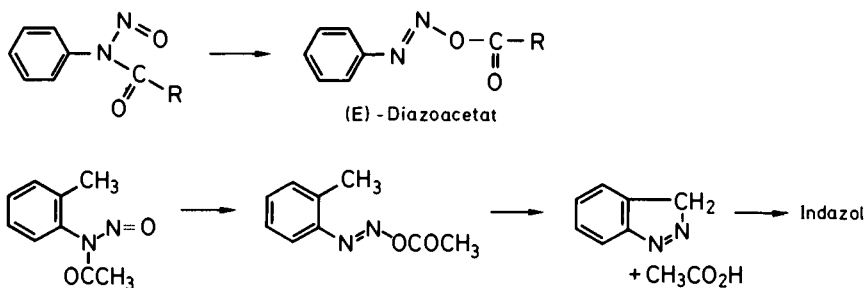
Mit Sicherheit ist die Existenz von (Z)- und (E)-Diazotaten im festen Zustand erwiesen.

Dem im folgenden Präparat aus *p*-Nitrobenzoldiazoniumchlorid durch 4N Natronlauge erhaltenen kristallisierten Salz wird die E-Konfiguration zugeschrieben. Die goldgelbe Farbe weist auf eine Beteiligung der Nitrogruppe an der Mesomerie hin.

Natrium-*p*-nitrophenyl-(E)-(anti)-diazotat

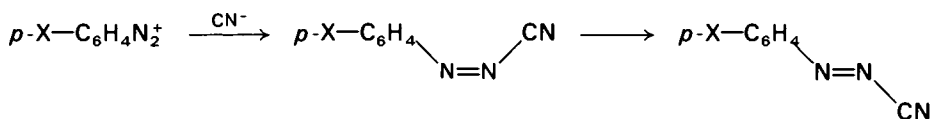
14 g *p*-Nitranilin (0,1 mol) werden in der Hitze in 60 ml Salzsäure (30 ml konzentrierte und 30 ml Wasser) gelöst; die Lösung gießt man auf 80 g Eis, die sich in einem kleinen Filtrierstutzen befinden. Man diazotiert nun bei 5–10 °C mit der Lösung von 8 g Natriumnitrit in 20 ml Wasser, die man unter kräftigem Rühren auf einmal hinzufügt, und läßt, nachdem man sich von der Vollendung der Reaktion überzeugt hat, die Diazoniumsalzlösung unter Umrühren in 400 ml auf 40–50 °C erwärmte etwa 4N Natronlauge einfließen. Während des Erkaltsens kommt das (E)-Diazotat in schönen goldgelben Blättchen zur Abscheidung. Nach mehrstündigem Stehen saugt man das Salz ab und wäscht es mit gesättigter Kochsalzlösung. Es ist nach dem Trocknen auf Ton beliebig lange haltbar und wird durch Auflösen in Alkohol von 60 °C, Abfiltrieren des ungelösten Salzes und Abdampfen des Alkohols rein erhalten. Ausbeute 18 g (90%).

Von den *neutralen* aromatischen Diazoverbindungen verdienen die Carbonsäureester der Diazohydroxide Erwähnung, z. B. das viel untersuchte Benzoldiazoacetat (Bamberger, Huisgen). Die sehr leicht unter N₂-Abgabe und Phenylierung des Lösungsmittels (S. 618) zerfallende Verbindung, die bei normaler Temperatur nicht isoliert werden kann, entsteht in der E-Konfiguration bei der spontanen Umlagerung von *N*-Nitrosoacetanilid und (wahrscheinlich in der Z-Form) aus Diazoniumion und Acetat. Die Diazoacetate kuppeln in nicht-wässrigen Lösungsmitteln rasch, z. B. mit Phenolen oder intramolekular sogar gegen räumlich günstig gelagerte Methylgruppen (Indazol aus *N*-Nitrosoaceto-*o*-toluidid, S. 658).



Weitere gut untersuchte neutrale Diazoverbindungen sind die Diazocyanide. Diazotiertes *p*-Nitro- oder *p*-Halogenanilin gibt in der Kälte mit Cyanid in Wasser

schwerlösliches niedrigschmelzendes (Z)-Diazocyanid, das sich schon beim Lagern, rasch beim Erwärmen in Lösung in hochschmelzendes (E)-Diazocyanid umlagert (folgendes Präparat).



(Z)- und (E)-Diazocyanide

(Z)-*p*-Nitrobenzol-diazocyanid

Man suspendiert 13,8 g (0,1 mol) gut gepulvertes *p*-Nitranilin in 45 ml konzentrierter Salzsäure + 45 ml Wasser. Bei 0° bis +4 °C gibt man unter gutem Rühren langsam eine Lösung von 6,9 g Na-nitrit in 10 ml Wasser zu. Man erhält eine fast klare Lösung, die man sofort filtriert. Die Lösung wird, um Erstarren zu vermeiden, mit 50 ml Alkohol versetzt und im Trockeneisbad auf –10 bis –15 °C gekühlt. Zur gekühlten Lösung tropft man unter starkem Rühren und Einleiten von Stickstoff eine kalte Lösung von 13 g Kaliumcyanid in 25 ml Wasser. Dabei fällt ein helloranger Niederschlag aus, der abgesaugt und rasch mit kaltem Wasser gewaschen wird. Man preßt ihn auf Ton ab, löst sofort in Ether, trocknet mit Mg-sulfat, filtriert, versetzt mit etwa der gleichen Menge Benzin (40 °C) und kühlt in Methylenchlorid-CO₂. Es kristallisieren 3,5–4 g (ca. 23%) von (Z)-*p*-Nitrobenzoldiazocyanid, die bei 47–48 °C schmelzen. Läßt man die Kristalle bei Raumtemperatur stehen, so wird die Substanz allmählich dunkler, der Schmelzpunkt sinkt innerhalb von 24 h auf 29–30 °C (Mischschmelzpunkt) und liegt nach 4 Tagen bei 79–80 °C (E-Form).

(E)-*p*-Nitrobenzol-diazocyanid

500 mg der Z-Verbindung (Schmelzpunkt 47–48 °C) werden in 50 ml Benzol 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdampfen im Vakuum hinterbleibt ein rotbrauner Kristallrückstand, der aus Benzol-Benzin (40 °C) umkristallisiert wird. Man erhält 400 mg (80%) orange-rote Nadeln vom Schmelzpunkt 85–86 °C.

(Z)-*p*-Chlorbenzol-diazocyanid

12,7 g (0,1 mol) *p*-Chloranilin werden, wie voranstehend beschrieben, mit 6,9 g NaNO₂ in 10 ml Wasser diazotiert. Zur klaren Lösung gibt man bei –10 °C 50 ml Alkohol und langsam unter starkem Rühren unter Stickstoff die Lösung von 13 g Kaliumcyanid in 25 ml Wasser. Man erhält 3–3,5 g (ca. 20%) Z-Verbindung vom Schmelzpunkt 25–26 °C. Nach Umkristallisieren aus Ether-Benzin hellorange Nadeln.

(E)-*p*-Chlorbenzol-diazocyanid

Die *cis*-Verbindung wird in Benzol 15 min unter Rückfluß gekocht, der Abdampfrückstand aus Benzin (60–95 °C) umkristallisiert: orange Prismen vom Schmelzpunkt 103 °C. Ausbeute fast quantitativ.

(Z)-*p*-Brombenzol-diazocyanid

17,2 g (0,1 mol) *p*-Brom-anilin geben bei gleichartiger Reaktion etwa 3,5 g Z-Verbindung vom Schmelzpunkt 45–46 °C. Nach Umkristallisieren aus Ether-Benzin hellorange Nadeln.

(E)-*p*-Brombenzol-diazocyanid

Es wird analog der *p*-Chlorverbindung durch Umlagerung erhalten. Schmelzpunkt 131 bis 132 °C.

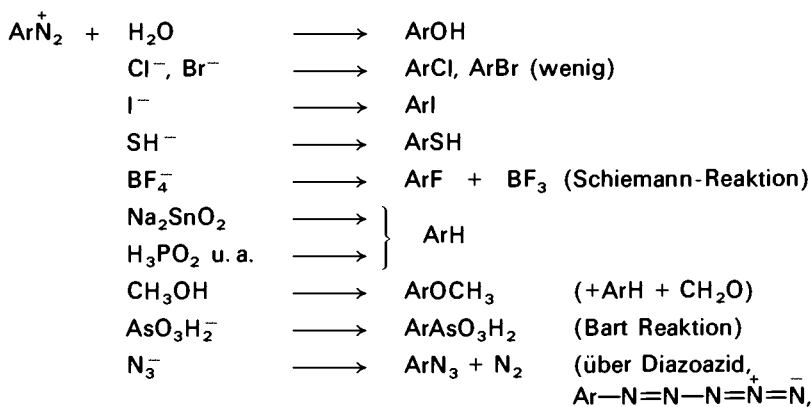
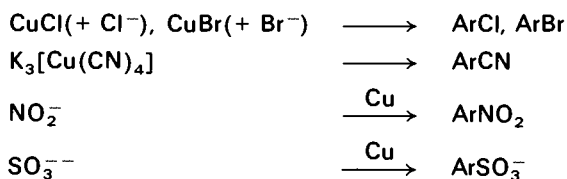
Zu den Anionen, die mit Diazoniumsalzen kovalent kuppeln, gehören auch Arsenit AsO_3^- und Sulfit SO_3^- . Über das Phenyl-(E)-diazosulfonat, $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}=\text{N}-\text{SO}_3^-$ geht die als Präparat auf S. 621 ausgeführte Synthese des Phenylhydrazins. Mit Azid entstehen die unbeständigen Diazoazide (siehe S. 614), mit Thiolen entstehen Diazothiolate, $\text{R}-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$.

Reaktionen unter Stickstoffabgabe

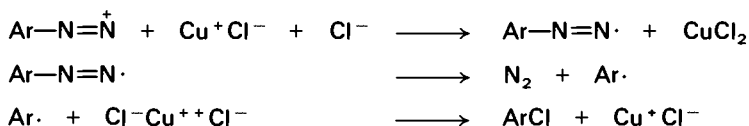
Die Tendenz zur Abspaltung elementaren Stickstoffs verleiht der Kohlenstoff-N₂-Bindung eine gewisse Labilität. Schon bei Zimmertemperatur zerfallen viele Diazoniumionen langsam in Stickstoff und Arylkationen, die sofort nucleophile Teilchen, in Wasser H₂O-Moleküle, binden (S_N1-Reaktion). Diese Reaktion dient, durch Temperaturerhöhung beschleunigt, als „Verkochung“ zur Gewinnung von Phenolen. Zusatz von Säure verhindert eine als Nebenreaktion mögliche Kupplung von Diazoniumsalz mit dem Phenol. Sind nucleophile Anionen anwesend, so treten auch Produkte ihrer Bindung an das Arylkation auf, deren Menge von der Nucleophilie abhängt. Das relativ schwach nucleophile Chloridion erzeugt nur wenige Prozente an Halogenaromaten, Bromid führt zu einer erhöhten Menge, Iodid läßt den Iodaromaten als Hauptprodukt entstehen. Mit Hydrosulfid, SH⁻ entstehen Thiole, aus den festen Diazoniumtetrafluoroboraten beim Erhitzen Fluoraromaten (Schiemann-Reaktion). Nimmt man die Phenolverkochung in Gegenwart von Alkoholen vor, so entstehen als Nebenprodukte aliphatische Ether, primäre Alkohole wirken dabei auch reduzierend, so daß die den Diazoniumsalzen zugrunde liegenden Kohlenwasserstoffe entstehen. Zur präparativen Reduktion wendet man in manchen Fällen besser Stannit, Ameisensäure oder unterphosphorige Säure, H₃PO₂, an. In die Tab. 4 ist auch die Substitution durch Arsenit zu Arsonsäuren (Bart-Reaktion) und die durch Azid zu Arylaziden aufgenommen, die jedoch anders, über eine Kupplung zum instabilen Diazoazid (unter partieller Beteiligung des Arylpentazols, siehe S. 662), verläuft.

Tabelle 4

Substitutionen des Stickstoffs in Aryldiazoniumionen

Katalyse mit Cu^+ (Sandmeyer-Reaktion) oder Cu-Metall (Gattermann-Reaktion)

Im unteren Teil der Tabelle sind die durch Kupfer(I)-Salze oder durch Kupferpulver katalysierten Substitutionsreaktion (Sandmeyer-Reaktion, Gattermann-Reaktion) mit aufgeführt, denen Radikalmechanismen zugrunde liegen. Man nimmt an, daß Cu^+ oder Cu^0 das Diazoniumion durch Übertragung eines Elektrons reduzieren, worauf es unter homolytischer N_2 -Abspaltung ein Arylradikal ergibt. Das beim Redoxvorgang entstandene Cu(II)-ion erhält ein Elektron zurück durch die Reaktion des Arylradikals mit dem in der Nähe befindlichen geeigneten Anion, hier Cl^- , aber auch Br^- , NO_2^- oder CN^- .



Eine wie beim Präparat S. 604 bereitete Lösung von Benzoldiazoniumsulfat wird zu gleichen Teilen für die beiden folgenden Präparate verwendet.

Phenol aus Anilin

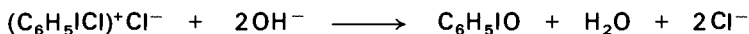
Die Hälfte der Diazoniumsalzlösung (S. 604) wird bei 40–50 °C solange stehen gelassen, bis die Stickstoffentwicklung aufgehört hat. Nun wird das entstandene Phenol mit Wasserdampf überdestilliert. Wenn etwa 400 ml Destillat übergegangen sind (negative FeCl₃-Reaktion) sättigt man es mit Kochsalz, ethert mehrere Male aus, trocknet die Etherlösung mit CaCl₂ und destilliert bei Normaldruck. Es gehen bei 183 °C 6–7 g (~70% d. Th.) Phenol über, das alsbald erstarren muß (Schmelzpunkt 42 °C).

Iodbenzol, Iodosobenzol, Iodobenzol

Die Hälfte der auf S. 604 bereiteten Lösung von Benzoldiazoniumsulfat wird im 500-ml-Rundkolben mit der Lösung von 15 g Kaliumiodid in 20 ml Wasser einige h unter Wasserkühlung aufbewahrt. Dann erwärmt man mit aufgesetztem Kühler auf dem siedenden Wasserbad bis die Stickstoffentwicklung aufhört, macht mit konzentrierter Natronlauge stark alkalisch, um mitgebildetes Phenol zu binden und destilliert das Iodbenzol mit Wasserdampf über. Nach Trennung im Scheidetrichter und Ausethern trocknet man mit Calciumchlorid und destilliert. Siedepunkt 189–190 °C, Ausbeute 14–16 g (~67% d. Th.)

Phenyljodidchlorid. 3 g Iodbenzol werden in 15 ml Chloroform gelöst. Unter Eiskühlung leitet man aus der Bombe Chlor ein, bis keine Absorption mehr erfolgt. Die schönen hellgelben Kristalle, [C₆H₅ICl]⁺Cl⁻, werden abgesaugt, mit Chloroform gewaschen und auf Filterpapier an der Luft getrocknet.

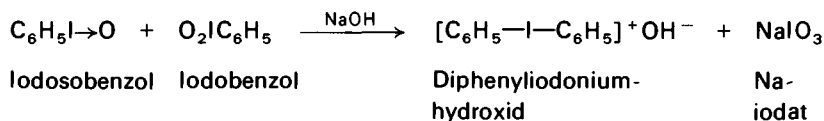
Iodosobenzol. 2 g Phenyljodidchlorid werden in einer Reibschale mit 10 ml 3N NaOH gut zerrieben. Nach dem Stehen über Nacht saugt man das gebildete Iodosobenzol ab, wäscht mit Wasser aus und trocknet auf Ton. Die Substanz ist nicht kristallin.



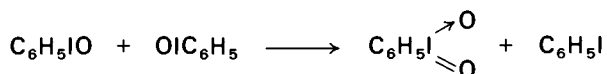
Aus dem alkalischen Filtrat (ohne die Waschwässer) fällt beim Einleiten von Schwefeldioxid – zur Reduktion des gebildeten Iodats – ein farbloses Salz, das nach einigem Stehen abgesaugt und aus heißem Wasser umkristallisiert wird: Diphenyliodoniumjodid.

Iodobenzol. Die Hauptmenge des dargestellten Iodosobenzols wird, mit wenig Wasser zu einem Brei angeteigt, im Rundkolben mit strömendem Wasserdampf behandelt, bis alle Substanz gelöst und das gebildete Iodbenzol übergegangen ist. Die (wenn noch trüb, heiß filtrierte) Lösung wird auf dem Wasserbad eingedampft, bis aus einer abgegossenen Probe im Reagenzglas beim Abkühlen reichlich Iodobenzol auskristallisiert.

Die Iodoniumbasen entstehen allgemein aus Iodoso- und Iodoverbindung in Gegenwart von Alkalien; die beiden iodhaltigen Moleküle vereinigen sich unter Abspaltung von Iodat.



Iodobenzol stammt aus Iodosobenzol, aus dem es durch intermolekulare Disproportionierung neben Iodbenzol gebildet wird.



Diese Reaktion findet in geringem Umfang schon in der Kälte statt und so erklärt sich das Auftreten der Iodoniumbase, deren Iodid isoliert wird, als Nebenprodukt bei der Darstellung von Iodosobenzol.

Die Iodoso- und namentlich die Iodoverbindungen verpuffen beim Erhitzen. Aus angesäuerter Kaliumiodidlösung setzen sie die äquivalente Menge Iod in Freiheit, wobei sie in Iodbenzol zurückverwandelt werden.

Die Iodoniumionen entsprechen den Ammonium-, Sulfonium- und Oxoniumionen. Auch Diphenylchloroniumchlorid ist beständig. Diphenyliodoniumiodid zerfällt beim Erhitzen in exothermer Reaktion in 2 Moleküle $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$. Versuch mit einer kleinen Probe im Reagenzglas!

Die aromatischen Verbindungen des mehrwertigen Iods hat man lange Zeit für eine Monopolklasse der aromatischen Chemie angesehen, bis Thiele (1909) die ganze Verbindungsreihe auch bei den Olefinen, im einfachsten Beispiel am Chloriodethylen $\text{ClCH}=\text{CHI}$ kennen lehrte. Selbst Methyljodid vermag bei tiefer Temperatur Chlor anzulagern, aber dieses Produkt zerfällt leicht und zwar in Methylchlorid und Chloriod (Ersatz von Iod durch Chlor, vgl. dagegen die Finkelstein-Reaktion auf S. 167). Die Derivate des mehrwertigen Iods werden erst beständig, wenn das Iod, wie der Stickstoff bei Diazoniumionen, an einem sp^2 -hybridisierten C-Atom haftet.

Die Herstellung über das Diazoniumion ist nicht der einzige Weg zur Einführung von Iod in den aromatischen Ring. Die direkte oxidative elektrophile Substitution am Benzol durch Iod in rauchender Salpetersäure als bequemste Synthese des Iodobenzols ist schon auf S. 233 erwähnt.

***p*-Tolunitril aus *p*-Toluidin (Sandmeyer-Reaktion)**

In einem Kolben von 2 l Inhalt löst man unter Erhitzen auf dem Wasserbad 50 g Kupfersulfat (0,2 mol) in 200 ml Wasser auf und fügt unter fortwährendem Erwärmen allmählich eine Lösung von 55 g Kaliumcyanid (0,85 mol) in 100 ml Wasser hinzu. Da sich hierbei Dicyan entwickelt, führe man diese Reaktion unter dem Abzug aus.

Während die komplexe Kupfer(I)-cyanidlösung auf dem Wasserbad auf 60–70°C weiter erhitzt wird, stellt man sich eine *p*-Toluoldiazoniumchloridlösung in der folgenden Weise her: 21,4 *p*-Toluidin (0,2 mol) werden mit einer Mischung von 50 g konzentrierter Salzsäure und 150 ml Wasser bis zur Lösung erhitzt, worauf die Flüssigkeit ins Eisbad eingetaucht und mit einem Glasstab lebhaft umgerührt wird, damit sich das salzsaure Toluidin möglichst feinkristallin abscheidet. Man fügt dann unter Kühlung mit Eis so lange eine Lösung von 16 g Natriumnitrit in 80 ml Wasser zu, bis man eine bleibende Reaktion auf salpetrige Säure mit Kaliumiodid-Stärkepapier erhält. Das so erhaltene Diazoniumchlorid fügt man dann aus einem Kolben etwa im Laufe von 10 min unter kräfti-

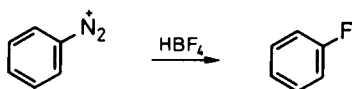
gem Umschütteln zu der warmen Kupfer(I)-cyanidlösung. Nachdem man noch etwa 15 min mit aufgesetztem Steigrohr auf dem Wasserbad erwärmt hat, treibt man das Tolunitril mit Wasserdampf über (Abzug, HCN!). Man ethert aus, schüttelt die Etherlösung zur Entfernung von mitgebildetem *p*-Kresol zweimal mit 2 N Natronlauge durch, verdampft den Ether und beseitigt die Gelbfärbung des Präparats verursachende Azotoluol durch Schütteln des warmen Rückstandes mit der Lösung von 4 g Zinn(II)-chlorid in 10 ml konzentrierter Salzsäure. Dann verdünnt man mit Wasser, saugt das bald erstarrende Tolunitril ab und trocknet auf Ton. Wenn das Präparat teilweise ölig bleibt, nimmt man in Ether auf, schüttelt die Etherlösung zur Entfernung von aufgenommenem SnCl₂ nochmals mit Lauge, trocknet sie und unterwirft schließlich das Nitril der Destillation. Siedepunkt 218 °C, Schmelzpunkt 29 °C. Ausbeute 12–14 g (~65%).

Benzonitril. Auf analoge Weise läßt sich mit etwa der entsprechenden Ausbeute die Diazoniumchloridlösung von 18,6 g Anilin in Benzonitril überführen. Flüssigkeit vom Siedepunkt 186 °C.

***p*-Toluylsäure.** Wer nicht schon früher die Verseifung eines Nitrils zur Säure (Benzylcyanid → Phenyllessigsäure, S. 326) ausgeführt hat, soll diese Reaktion hier kennenlernen.

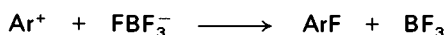
5,9 g Tolunitril (0,05 mol) werden nach und nach in die Mischung von 20 ml konzentrierter Schwefelsäure mit 10 ml Wasser, die sich in einem kleinen Rundkolben befindet, eingebracht und unter Rückfluß auf dem Drahtnetz oder Sandbad etwa 1 Stunde lang im Sieden gehalten. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser, saugt die kristallisierte *p*-Toluylsäure ab, beseitigt etwa beigemengtes Amid durch Lösen des Rohprodukts in verdünnter Lauge und Filtrieren und fällt das Filtrat mit Salzsäure. Ein reines Produkt erhält man, wenn man die Verseifung bei 150 °C (im Ölbad) 5 h lang vor sich gehen läßt. Zur Reinigung löst man, ohne vorher zu trocknen, in möglichst wenig siedendem Alkohol, spritzt so viel Wasser zu, daß eben keine Trübung eintritt und kocht noch einige min mit wenig Tierkohle, die man jedoch nicht in die siedende Lösung eintragen darf. Die beim Abkühlen der filtrierten Lösung auskristallisierende Säure schmilzt bei 177 °C. Ausbeute 4 g (~60%).

Fluorbenzol (Schiemann-Reaktion)



Die Lösung aus 20 g wie oben diazotiertem Anilin wird mit 60 ml einer etwa 40proz. wässrigen Borfluorwasserstoffsäure versetzt. Der Kristallbrei wird nach 30 min abgesaugt und mit wenig eiskalter Borfluorwasserstoffsäure, dann mit Alkohol und Ether gewaschen. Der Destillierkolben, in dem anschließend die thermische Zersetzung erfolgt, trägt ein Thermometer und ist mit einer Eis-Kochsalz gekühlten Vorlage dicht verbunden, welcher noch zwei mit verdünnter Natronlauge beschickte Wasserflaschen angeschlossen sind. 34 g des gut getrockneten Diazoniumfluoroborats werden mit fächernder Flamme vorsichtig zersetzt; die Geschwindigkeit kann an der Blasenfolge in den Waschflaschen abgeschätzt werden. Es gehen zwischen 75 °C und 87 °C 12,8 g rohes Fluorbenzol über. Es wird mit 2N Natronlauge durchgeschüttelt und über geglühtem Na₂SO₄ getrocknet, sodann fraktioniert destilliert. Dabei erhält man 8 g (ca. 50%) farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 85 °C / 760 Torr.

Die Fluorierung von Aromaten durch elektrophile Substitution des Wasserstoffs läßt sich wegen der großen Reaktivität des Fluors nicht durchführen. Zur Einführung des Fluors ist die thermische Zersetzung der Diazoniumfluorkomplexsalze, vorwiegend der Tetrafluorborate nach Schiemann die einzige zuverlässige Methode. Anstelle der Tetrafluorborate können auch Pentafluorosilikate oder Hexafluorophosphate zersetzt werden. Man kann die Reaktion als elektrophile Substitution des Fluorids im Komplex durch das Arylkation formulieren



Das im Aromaten gebundene Fluor ist äußerst reaktionsträge, befinden sich aber in *o*- und *p*-Stellung elektronenanziehende Substituenten, so kann es leicht nucleophil substituiert werden. Das aus Fluorbenzol durch energische Nitrierung erhältliche 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol wird zur Dinitrophenylierung endständiger Aminogruppen bei Proteinen und Peptiden verwendet (Sangers Reagens).

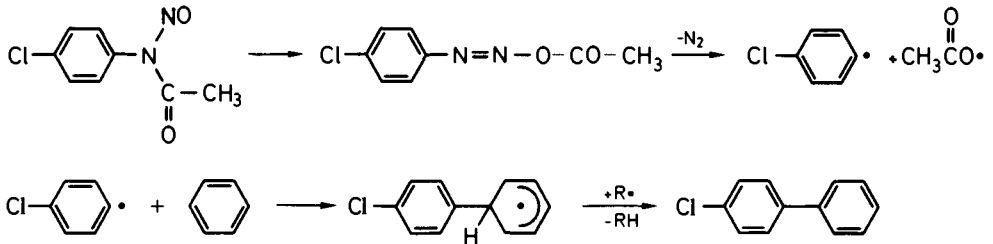
Selbst stark elektronenanziehend, verleiht Fluor den *o*-ständigen H-Atomen z. B. im Fluorbenzol beträchtliche Protonenbeweglichkeit, so daß ein Proton durch starke Basen abgelöst wird. Sehr starke Basen wie Alkali-amide reagieren auch mit dem *o*-ständigen Wasserstoff von *Chloraromaten*. Die sich daran anschließenden Reaktionen des Dehydrobenzols und der Arine sind auf S. 282 besprochen.

p-Chlorbiphenyl

15 g *p*-Chloranilin (~0,12 mol) werden in 60 ml Eisessig warm gelöst und mit 40 ml Acetanhydrid versetzt. Nach einigen min kühlt man auf 0 °C, wobei sich das Acetylderivat kristallin ausscheidet. In die Suspension leitet man nitrose Gase ein, die man sich durch langsames Zutropfen etwa 60prozentiger Schwefelsäure zu Natriumnitrit, am besten in einer Saugflasche, unter Zwischenschaltung einer leeren Waschflasche, bereitet. Im Laufe von 20 bis 30 min erhält man eine klare grüne Lösung, aus der beim weiteren Einleiten das *N*-Nitroso-*p*-chlor-acetanilid auszukristallisieren beginnt. Der beim Zusatz von 70 ml Eiswasser erhaltene Kristallbrei wird abgesaugt, nach dem Auswaschen mit Wasser scharf abgepreßt und in 200 ml Benzol gelöst. Man schüttelt die Lösung bei Raumtemperatur 10 min unter Zusatz von 10 g geglühtem Natriumsulfat, filtriert unter gelindem Saugen und wäscht mit 50 ml Benzol nach. Nach 24 h ist die spontane Stickstoffentwicklung abgeschlossen. Die dunkle Lösung wird mit Wasser gewaschen, alsdann auf dem Wasserbad das Benzol möglichst vollständig abdestilliert. Bei der anschließenden Vakuumdestillation des Rückstands im Schwertkolben mit Claisenaufsatz ist die Ölbadtemperatur sorgfältig zu regulieren wegen der Gefahr des Schäumens. Bei 151–154 °C / 11 mm gehen 10 g Chlorbiphenyl als beim Erkalten erstarrendes Öl über. Nach Umlösen aus wenig siedendem Alkohol derbe Tafeln von aromatischem Geruch, die bei 78 °C schmelzen.

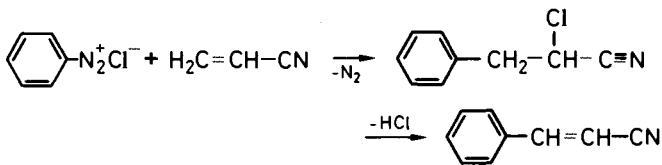
Bei der eigentlichen Gomberg-Reaktion, die gewöhnlich schlechtere Ausbeuten liefert, wird aus einem Diazoniumsalz durch Zusatz von Lauge in Gegenwart des zu

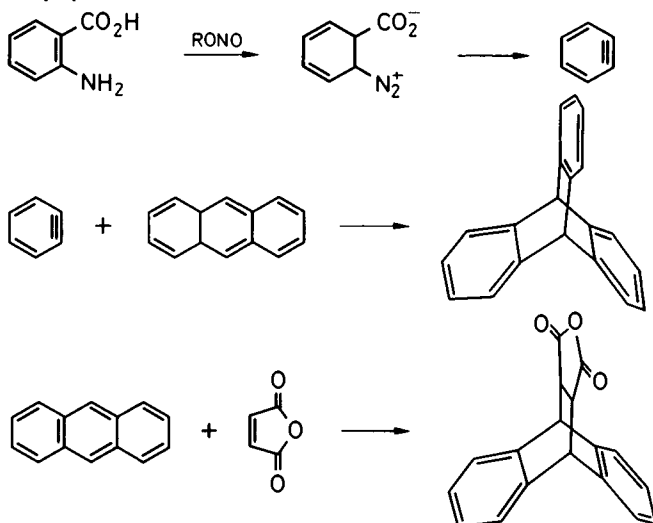
arylierenden flüssigen oder gelösten Aromaten unter guter Durchmischung das Diazohydroxid erzeugt, das unter homolytischer Stickstoffabspaltung das reaktive Arylradikal liefert. Bei der hier ausgeführten homogenen Arylierung macht man von der spontanen Umlagerung der Nitrosoacyl-arylamine zu Diazoacylatsen Gebrauch (S. 611), die ebenfalls unter Radikalbildung zerfallen.



Entsprechende Phenylierungsreaktionen können auch mit Phenylazo-triphenylmethan oder mit Dibenzoylperoxid ausgeführt werden. In allen Fällen werden mit Vorzug *o*- und *p*-Stellung zu einem bereits vorhandenen Substituenten besetzt unabhängig von dessen Natur.

Ebenfalls radikalischer Natur ist die durch Kupfersalze katalysierbare Meerwein-Arylierungsreaktion, bei der sich die Bestandteile eines Diazoniumchlorids nach N_2 -Abspaltung an geeignet reaktive olefinische Doppelbindungen anlagern. Das z. B. aus Acrylnitril und Benzoldiazoniumchlorid entstehende 2-Chlor-3-phenylpropionitril kann HCl abspalten, wodurch Zimtsäurenitril, das Produkt der Phenylierung des Olefins gebildet wird.



Triptycyn

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler bringt man die Lösung von 25 g (0,14 mol) Anthracen und 19,5 g (22 ml, 0,17 mol) Isoamylnitrit in 400 ml 1,2-Dichlorethan zum Sieden und tropft in 30 min die filtrierte Lösung von 20 g (146 mmol) Anthranilsäure in 100 ml Diethylenglykoldiethylether zu. Nach weiteren 20 min Kochen setzt man einen absteigenden Kühler auf und destilliert, bis die Siedetemperatur 150–160 °C erreicht hat. Dann wird etwas abgekühlt und nach Zusatz von 10 g Maleinsäureanhydrid 2–3 min zum Sieden erhitzt. Nun kühlt man mit einem Eisbad, fügt die Lösung von 40 g Kaliumhydroxid in 500 ml Methanol/Wasser 2:1 hinzu und saugt die auf 0–10 °C gekühlte schwarze Mischung ab. Der Filtrückstand wird mit ca. 100 ml Methanol/Wasser (4:1) gewaschen, bis das Filtrat farblos ist. Das rohe Triptycyn wird bei 100 °C getrocknet und wiegt ca. 20 g (54%), Schmp. 251–254 °C.

Zur Reinigung wird es in 200 ml Methyläthylketon unter gelindem Erwärmen gelöst, mit 2–3 g Aktivkohle behandelt und filtriert, auf 140 ml eingengt, mit 160 ml Methanol versetzt und bei 0 °C kristallisiert. Das Triptycyn wird abgesaugt und mit 60 ml kaltem Methanol gewaschen: 15,6 g (42%) vom Schmp. 254–255 °C.

Aus dem Diazonium-Betain der Anthranilsäure kann man das instabile Dehydrobenzol (siehe S. 283) gewinnen, das Wittig zuerst als Produkt der Behandlung von *o*-Bromfluorbenzol mit Lithiumamalgam nachgewiesen hat. Es wird allgemein durch eine Diensynthese, hier mit Anthracen abgefangen. Dabei entsteht das schön symmetrische Triptycyn. Überschüssiges Anthracen wird zuvor durch eine Diensynthese mit Maleinanhydrid entfernt.

Reduktion des Diazoniumions

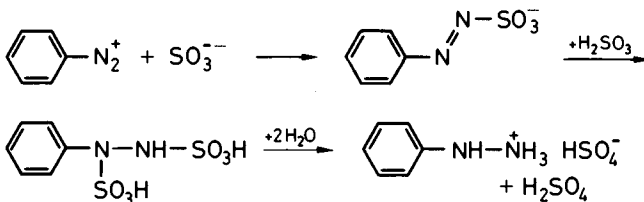
Auf S. 613 wurde erwähnt, daß die „Verkochung“ von Diazoniumverbindungen in Gegenwart von Reduktionsmitteln (Ethanol, Hypophosphit, Ameisensäure) Was-

serstoff anstelle des Stickstoffs treten läßt. Als geeignetes Reduktionsmittel verwendet man im folgenden Präparat – wie schon Peter Griess, der Entdecker der Diazoniumsalze – Ethylalkohol.

1,3,5-Tribrombenzol aus Tribromanilin

33 g (0,1 mol) 2,4,6-Tribromanilin werden in einem 1-l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Einlaß-Stopfen in 200 ml 95proz. Alkohol plus 50 ml Benzol durch Erwärmen auf dem Dampfbad gelöst. Dann tropft man 14 ml konzentrierte Schwefelsäure zu und gibt dann portionsweise 14 g (0,2 mol) Na-nitrit so rasch zu, daß die Flüssigkeit nicht hochsiedet. Dann erhitzt man 1 Stunde über das Ende der Gasentwicklung hinaus zum Sieden. Jetzt wird im Eisbad gekühlt und nach 1 h das Kristallisat abgesaugt. Man wäscht auf der Nutsche mit 10proz. Schwefelsäure, saugt dann ab und wäscht mit Wasser. Man erhält 24 g (72%) rotbraunes kristallines Rohprodukt. Zur Entfärbung wird es aus 300 ml siedendem Eisessig, dem 50 ml Wasser zugesetzt sind, unter Verwendung von Tierkohle umkristallisiert. 21 g leicht gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 121 °C.

Die Diazoverbindungen lassen sich auch unter Erhaltung der N,N-Bindung zur Stufe des Hydrazins reduzieren. Phenylhydrazin, das wichtigste aromatische Derivat des Hydrazins wurde erstmalig von E. Fischer wie im folgenden Präparat erhalten. Das klassische Verfahren mit Na-sulfit als Reduktionsmittel geht über das Kupplungsprodukt Phenyl-(E)-diazosulfonat, das häufig zu Anfang der Reaktion in schönen orangegelben Kristallen herauskommt. In zweiter Stufe wird aus einem zweiten mol Sulfit im Ansatz durch Salzsäure schweflige Säure freigesetzt, die sich an die Azodoppelbindung anlagert. Hydrolytische Abspaltung beider N-Sulfonsäurereste als Schwefelsäure hinterläßt das reduzierte Produkt.



Phenylhydrazin

47 g Anilin (0,5 mol) werden in 100 ml konzentrierter Salzsäure, die mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt sind, gelöst und wie z. B. auf S. 616 beschrieben, mit der Lösung von 38 g (0,55 mol) Natriumnitrit in 100 ml Wasser unter guter Kühlung diazotiert. Vorher hat man eine möglichst gesättigte wässrige Lösung von 1,25 mol = 158 g neutralem wasserfreiem oder 315 g kristallwasserhaltigem (7 H₂O) Natriumsulfit bereitet, deren Gehalt der Menge der angewandten Salzsäure entspricht; es ist dies ein Überschuß von 25% über den stöchiometrischen Bedarf. Die frisch bereitete Diazoniumchlorid-

lösung gießt man rasch in die kalte Sulfidlösung ein, die sich in einem 2-l-Rundkolben befindet. Die orangerote Lösung, die entsteht, darf sich, wie an einer Probe im Reagenzglas zu prüfen ist, beim Kochen nicht trüben. Ist dies doch der Fall, so muß mehr Sulfid zugefügt werden. Man setzt nun unter Umschütteln nach und nach 100 ml konzentrierte Salzsäure zu, wobei der Farbton der Lösung in Gelb umschlägt. Dann erhitzt man auf dem Wasserbad, fügt einige ml Eisessig hinzu und hellt durch Zusatz von wenig Zinkstaub die Farbe der Lösung auf. Die heiß filtrierte Flüssigkeit wird alsbald mit 300 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und langsam erkalten gelassen.

Der Kristallbrei von Phenylhydrazoniumchlorid wird auf der Nutsche abgesaugt, möglichst scharf abgepreßt, mit Salzsäure (1 Volumen konzentrierte HCl + 3 Volumen Wasser) gewaschen und alsbald in einem Scheidetrichter mit 150 ml 4N Natronlauge unter Ether zersetzt. Man ethert zweimal nach, trocknet die Etherlösung der Base mit geglühtem Kaliumcarbonat und destilliert schließlich das Phenylhydrazin im Vakuum. Sdp. 120°C / 12 Torr. Ausbeute rund 30 g (28%).

Das Präparat muß beim Einstellen in kaltes Wasser nach kurzer Zeit vollkommen erstarren und soll sich in verdünnter Essigsäure ohne Trübung lösen. Schmp. 23°C.

Eine zweite Methode zur Darstellung von Phenylhydrazin stammt von V. Meyer, derzufolge Diazoniumchloride in stark salzsaurer Zinn(II)-chloridlösung zu Arylhydrazinen reduziert werden. Man beachte den Unterschied der Reaktionsweise von Zinn(II)-salz in saurer und alkalischer Lösung.

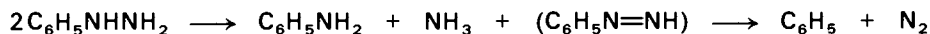
Phenylhydrazin ist ein wichtiges technisches Präparat (Antipyrin, Pyramidon u. a.) und wird im Laboratorium oft als Charakterisierungsreagenz für Carbonylverbindungen benutzt. Da es stark giftig ist, hüte man sich vor dem Kontakt mit der Haut und vor den Dämpfen! Die Darstellung von Benzaldehyd-phenylhydrazon wird auf S. 347 beschrieben.

2,4-Dinitrophenylhydrazin, das noch schwerer lösliche Hydrazone gibt, wird durch nucleophile Substitution des Chlors durch Hydrazin aus 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol erhalten (Präp. S. 279).

Phenylhydrazin hat in der Zuckerchemie eine hervorragende Rolle gespielt. Bemerkenswert ist seine mehrfache Einwirkung auf Aldosen oder Ketosen, die unter formaler Oxidation des Zuckers und Reduktion eines Moleküls (zu NH_3 und Anilin) zu Osazonen führt (siehe S. 388). Es ist, wie alle Derivate des Hydrazins ein Reduktionsmittel. Durch Cu^{++} , Fe^{3+} oder Ag^+ (Diamminkomplex) wird es zu Phenyl-diimin oxidiert, das sofort in Stickstoff und Benzol zerfällt.

Versuch: Benzol aus Phenylhydrazin – In einen gewöhnlichen Destillierkolben, der mit absteigendem Kühler versehen ist, und in dem die Lösung von 25 g Kupfersulfat ($.5\text{H}_2\text{O}$) in 75 ml Wasser zum Sieden erhitzt wird, läßt man 5 g Phenylhydrazin, in 5 ml Eisessig und 10 ml Wasser gelöst, langsam einfließen. Heftige Stickstoffentwicklung. Das entstandene Benzol geht mit den Wasserdämpfen über und wird wie üblich aufgefangen und rein gewonnen. Ausbeute 2–3 g.

Beim Überhitzen zersetzt sich Phenylhydrazin analog dem Hydrazobenzol, indem ein Molekül ein zweites hydriert. Das Phenyldiimin zerfällt in Benzol und Stickstoff:



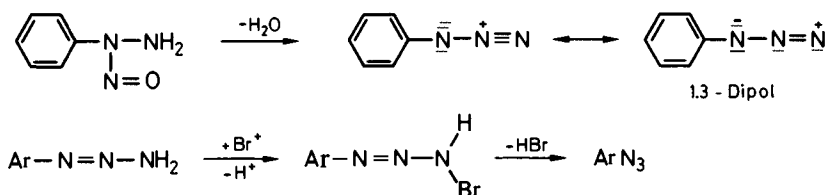
Fein verteilte Platinmetalle wirken katalytisch beschleunigend.

Phenylazid aus Phenylhydrazin

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Thermometer und Rührer werden unter Eis-Kochsalzkühlung 17 g (0,5 mol) frisch destilliertes Phenylhydrazin zu 180 ml 1,5N Salzsäure in 5 min zugetropft. Man rührt weiter bis die Temperatur von 0 °C erreicht ist und überschichtet die Suspension der Phenylhydrazin-hydrochlorid-Kriställchen mit 100 ml Ether. Dann wird die Lösung von 12,5 g Natriumnitrit in 15 ml Wasser so langsam zuge tropft, daß 5 °C nicht überschritten werden. Durch anschließende Destillation mit Wasserdampf treibt man 300 ml Wasser mitsamt dem Ether über, läßt die Etherschicht ab, ethert die wässrige Schicht einmal nach und trocknet die Extrakte über geglühtem Na_2SO_4 . Durch Vakuumdestillation bei 5–6 Torr erhält man mindestens 10 g (60–65%) öliges, stechend riechendes Azid vom Siedepunkt 42–44 °C.

Vorsicht: Die Destillation muß unter allen Vorsichtsmaßnahmen (Kolben in einem Drahtnetzylinder, Drahtglasschirm, Schutzbrille und -scheibe) ausgeführt werden, da Azide bei raschem Erhitzen und bei hohen Temperaturen explodieren können.

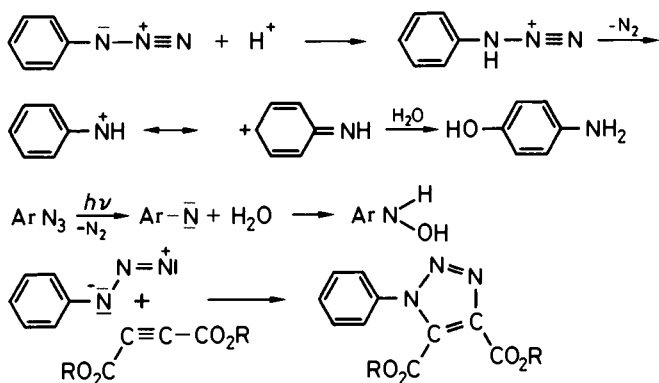
Bei der hier ausgeführten Synthese von Phenylazid (Azidobenzol) entsteht zuerst die *N*-Nitroso-Verbindung, die unter Wasserabspaltung und Umlagerung in das Azid übergeht.



Eine andere Synthesemöglichkeit aromatischer Azide aus Diazoniumsalzen plus Na-azid ist auf S. 613 erwähnt. Man kann sie auch durch Brom-Oxidation der (nicht isolierten) Aryltriazene, Kupplungsprodukten der Diazoniumsalze mit Ammoniak, erhalten. Hierbei führt der Abgang des Bromanions zur Azidogruppe. Andere nucleofuge Gruppen wie OH^- beim Kupplungsprodukt des Diazoniumions mit Hydroxylamin oder sogar NH_3 (nach Kupplung mit Hydrazin) können analog zur Azidbildung führen.

Die Arylazide sind sehr reaktionsfähig. Mit Säuren wird z. B. Stickstoff abgespalten, es bildet sich aber nicht Phenylhydroxylamin, sondern – in Schwefelsäure – durch

Wasseranlagerung an die mesomere Grenzform des Arylkations das stabilere *p*-Aminophenol, das mit Säure auch aus Phenylhydroxylamin entsteht, in konzentrierter Salzsäure in analoger Weise *p*-Chloranilin. Durch Belichten mit langwelligem UV entsteht ebenfalls unter N_2 -Abspaltung das „Nitren“, das seine Oktettlücke durch Reaktion mit vielen Nucleophilen schließen kann. Die oben formulierte 1,3-dipolare Struktur erklärt die Additionsfreudigkeit der Azide an dipolarophile Mehrfachbindungen. So wird z. B. aus Phenylazid und Acetylendicarbonsäureester 1-Phenyltriazol-2,3-dicarbonsäureester erhalten.



Azide addieren sich besonders glatt an die Doppelbindungen gespannter Olefine (Ziegler). In ihrer 1,3-dipolaren Aktivität und auch in anderen Beziehungen ähneln die Azide sehr den im folgenden behandelten aliphatischen Diazoverbindungen.

Aliphatische Reihe

Bildung der Diazoalkane

Wie einleitend bemerkt wurde, sind aliphatische Diazoverbindungen, in denen die N_2^+ -Gruppe an einem gesättigten Kohlenstoffatom sitzt, bei Raumtemperatur nicht stabil, sie gehen jedoch nach Abspaltung eines Protons in resonanzstabilisierte Zwitterionen über. Diazoalkane können daher nicht durch die in der aromatischen Reihe übliche Diazotierung in saurer Lösung erhalten werden. Die klassische Pechmann-Synthese des Diazomethans, des Prototyps und wichtigsten Vertreters der Verbindungsklasse geht denn auch von einem durch Ethoxycarbonyl „geschützten“ Methylamin (*N*-Nitrosomethylurethan) oder vom *N*-Nitrosomethylharnstoff aus. Aus diesen Derivaten spaltet starke Lauge oder Alkoholat den Acylrest ab. Das danach zu erwartende Alkyldiazotat läßt sich in fester Form isolieren, wenn man z. B. *N*-Nitrosomethylurethan mit *K*-ethanolat in Ether spaltet (Hantzsch) oder Methylamin in Gegenwart von wasserfreier Base (*K*-methanolat) mit Nitrosylchlorid „diazotiert“ (E. Müller).

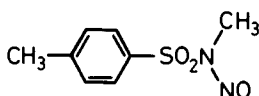
40 ml Wasser wird nun zu der Lösung des Methylharnstoffs hinzugefügt; zu der Mischung läßt man unter Eiskühlung und mechanischer Rührung 100 ml kalte 25proz. Schwefelsäure zutropfen. Die in kristallinen Flocken sich ausscheidende Nitrosoverbindung wird nach beendeter Operation abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator aus etwa der doppelten Menge Methylalkohol umkristallisiert. Zur Erhöhung der Ausbeute kühlt man die Lösung in Eis-Kochsalz auf -15°C , saugt nach einigem Stehen ab und wäscht mit Ether. Hellgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 124°C (Zersetzung) Ausbeute 20 g. Die Substanz ist im Kühlschrank aufzubewahren.

Auf billigere Weise läßt sich Nitrosomethylharnstoff auf folgendem Wege darstellen: Zu 165 ml konzentriertem Ammoniak läßt man bei Kühlung mit Eis-Kochsalz unter kräftigem Turbinieren 100 g Dimethylsulfat (Vorsicht! Dimethylsulfat ist ein Haut- und Atemgift, Abzug! Reste mit Ammoniaklösung zerstören.) zutropfen; die Temperatur soll dabei nicht über 20°C hinaufgehen. Dann erwärmt man 2 h auf dem Wasserbad, kocht weitere 15 min lang, fügt 85 g Harnstoff zu und kocht nochmals 3 h. Dann wird die Lösung von 40 g Natriumnitrit in 70 ml Wasser zugesetzt und abgekühlt. Die kalte Lösung bringt man in kleinen Anteilen zu einem Gemisch von 50 g konzentrierter Schwefelsäure und 200 g Eis und verfährt im übrigen wie oben angegebenen. Ausbeute 25 g.

Zur Überführung in Diazomethan trägt man 10 g Nitrosomethylharnstoff in kleinen Anteilen in 100 ml reinen Ether ein, der mit 30 ml stark gekühlter 40proz. Kalilauge unterschichtet ist. Die Spaltung wird in einem Scheidetrichter, der in einem Eisbad steht (Stutzen oder Becherglas), unter dem Abzug vorgenommen. Man muß dauernd schütteln und die Temperatur auf 0° bis $+5^{\circ}\text{C}$ halten. Nach 10–20 min ist die Reaktion beendet; man läßt die wässrige Schicht ab, gießt die tiefgelbe Etherlösung in einen Erlenmeyerkolben und trocknet etwa 3 h lang über etwa 10 g KOH-Plätzchen. Die Lösung wird in einer kleinen enghalsigen Glasflasche, die mit einem Stopfen mit Kapillarrohr verschlossen ist, im Kühlschrank aufbewahrt, falls das Präparat nicht sofort Verwendung findet. Die Diazomethanlösung hält sich mehrere Tage, erleidet aber doch eine stetige, wenn auch langsame Zersetzung unter Stickstoffentwicklung.

Da Nitrosomethylharnstoff, in der Kälte aufbewahrt, längere Zeit haltbar ist, stellt man sich jeweils nur die für den augenblicklichen Bedarf notwendige Menge Diazomethan her.

b) aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid (Diactin®)



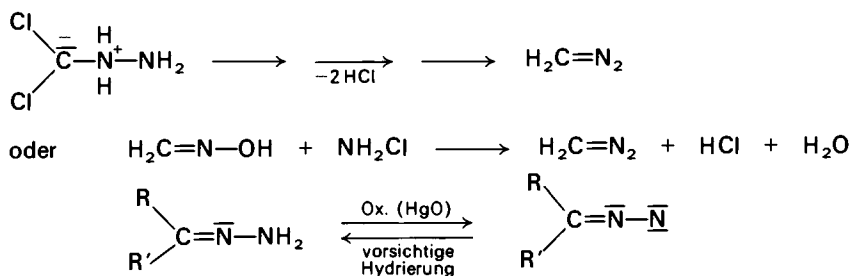
Zur Herstellung einer etherisch-methanolischen Diazomethanlösung dient eine Destillierapparatur, deren 500-ml-Rundkolben einen 3fach durchlöcheren Gummistopfen trägt (keine scharfen Kanten). Durch eine Bohrung geht ein Gaseinleitungsrohr für Stickstoff, durch die zweite ein 500-ml-Tropftrichter, die dritte führt zu einem gut wirkenden absteigenden Kühler, dessen Ende mit einem Vorstoß in 50 ml Ether eintaucht, die sich in der Eis-Kochsalzgeköhlten Vorlage (500-ml-Kolben) befinden. Der Destillierkolben enthält die Lösung von 12 g KOH in 15 ml Wasser, dem nach Auflösen 50 ml Methanol und 50 ml Ether zugesetzt wurden. Der Reaktionskolben wird im Wasserbad auf ca.

50 °C erwärmt, dann läßt man unter Durchleiten von Stickstoff die Lösung von 43 g (0,2 mol) „Diactin®“ so rasch zutropfen wie der gelbe Diazomethan-Ether abdestilliert. Zum Ende tropft man noch so lange Ether zu, bis das Destillat farblos übergeht. Man erhält so 5–6 g (bis zu 75% d. Th.) Diazomethan in 200 ml Ether-Methanol.

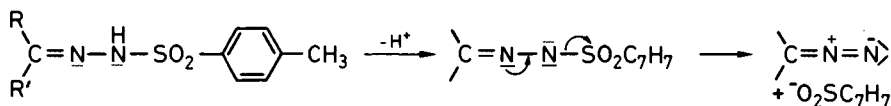
Diazomethan ist ein gelbes, sehr giftiges Gas vom Siedepunkt -24°C , das für präparative Zwecke nur in Lösung gewonnen wird. In freiem Zustand ist es explosiv. Als indifferente Lösungsmittel können außer Ether auch Benzol und Petrolether verwendet werden, für kurze Zeit auch Aceton und Alkohole.

Gehaltsbestimmung der Diazomethanlösung. Einen aliquoten Teil der Diazomethanlösung (etwa $\frac{1}{20}$) läßt man, mit absolutem Ether verdünnt, in eine mit Eis gekühlte 0,2N -etherische Benzoesäurelösung unter Schütteln einfließen. Diese wird hergestellt durch Auflösen von 1,22 g reiner Benzoesäure im 500-ml-Meßkolben in absolutem Ether; sie muß gegenüber Diazomethan im Überschuß sein, was man daran erkennt, daß bis zum Schluß der Zugabe N_2 -Entwicklung eintritt und die Lösung farblos bleibt. Die übrige Benzoesäure wird mit 0,1N NaOH zurückgemessen.

Diazomethan entsteht auch, wenn man die „Isonitril-Reaktion“ (S. 519), Einwirkung von Chloroform und starker Lauge, auf Hydrazin anwendet (H. Staudinger). Das Addukt von Dichlorcarben an Hydrazin geht in einer Reihe von HCl-Abspaltungen und prototropen Umlagerungen in Diazomethan über. Außerdem läßt es sich in einer „Foster“-Reaktion aus Formaldoxim mit Chloramin erhalten (Rundel).

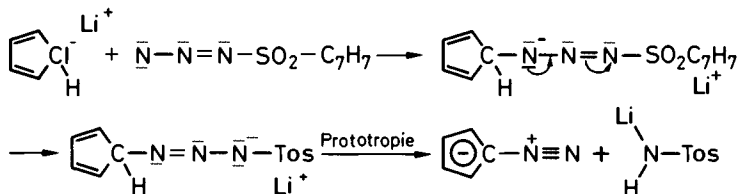


Eine allgemeine Herstellungsmethode für Diazoalkane ist die Dehydrierung von Hydrazonen, eine umkehrbare Reaktion. Benzophenonhydrazon gibt z. B. mit HgO das tiefrote kristalline Diphenyldiazomethan (Schmelzpunkt 30°C). Infolge der Einbeziehung der beiden Phenylreste in die Mesomerie ist das Molekül so stabil, daß es ohne Zersetzung schmilzt. Eine intramolekulare Oxidation findet bei der Behandlung von *p*-Toluolsulfonylhydrazonen bestimmter Carbonylverbindungen mit Lauge statt (Cava): unter Eliminierung von *p*-Toluolsulfinat und Mitnahme eines Elektronenpaares wird der stickstoffhaltige Teil zur Diazoverbindung oxidiert.

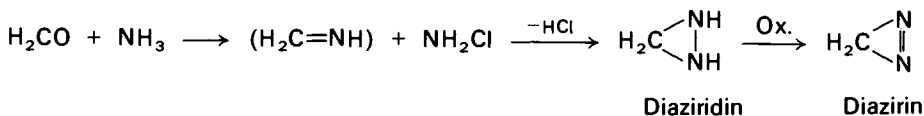


Ähnlich wirkt auch Tosylazid auf aromatische Hydrazone ein, das dabei in N_2 und Tosylamid übergeht.

An der Stabilisierung des Diazo-cyclo-pentadiens beteiligen sich die „aromatischen“ π -Elektronen des Cyclopentadienid-teils (siehe S. 226). Dieses Diazoalkan wird durch Übertragung der Diazogruppe aus dem Azidteil z. B. von Tosylazid auf Lithium-cyclopentadienid erhalten (W. von E. Doering).

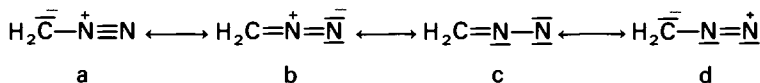


Das cyclische Isomere des Diazomethans, Diazirin, ist auf mehreren Wegen, z. B. durch Dehydrierung von Diaziridin, das seinerseits aus Formaldehyd, Ammoniak und Chloramin entsteht, zugänglich (E. Schmitz). Es ist ein farbloses Gas (Siedepunkt -14°C), das gegenüber Säuren beständiger als Diazomethan ist, beim Erhitzen explodiert und durch Belichten in Diazomethan übergeht.



Reaktionen des Diazomethans

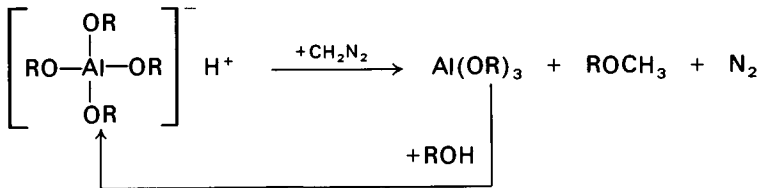
Die meisten Reaktionen des Diazomethans lassen sich aus der zwitterionischen Ammoniumcarbeniatform a heraus verstehen.



Die wichtigsten Reaktionen des Diazomethans, die qualitativ für alle Diazoalkane zutreffen, sind:

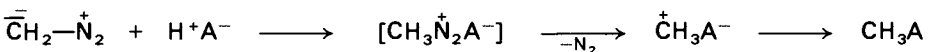
1. Reaktionen mit Brönstedt-Säuren
2. Reaktionen mit anderen Elektrophilen
3. Photolytische N_2 -Abspaltung
4. Cyclo-additionen

Ad 1. Diazomethan, meistens in Ether, ist ein sehr oft benutztes Reagenz zur Einführung von Methylgruppen in Carbonsäuren. Von der raschen Veresterung mit Benzoesäure ist bei der Gehaltsbestimmung auf S. 627 Gebrauch gemacht worden. Unter Methylierung reagieren fast alle H^+ -aciden Verbindungen. Ausnahmen bilden die sehr starken Säuren mit nicht nucleophilen Anionen wie Toluolsulfonsäure, Perchlorsäure, besonders Säuren wie $H[AlCl_4]$, $H[BF_4]$ usw. Die meisten Phenole (und Enole) sind sauer genug um sich genügend rasch zu Methylethern umzusetzen (untere Grenze etwa bei einem pK_A von 12). Sehr schwache „Säuren“ wie Alkohole kann man nach Meerwein durch Zugabe von Bor- oder Aluminiumtrialkylester, als Alkoxosäuren reaktionsfähig machen.



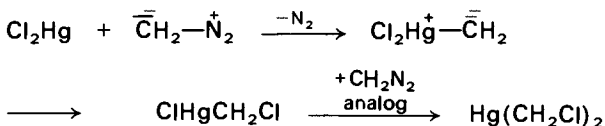
Nach E. Müller katalysieren auch Bortrifluorid und besonders gut $AlCl_3$ die Methyletherbildung aus zahlreichen Alkoholen. In Gegenwart von BF_3 werden auch die Wasserstoffatome von Aminen durch CH_3 ersetzt, ebenso wenn die Amine als Salze nicht methylierbarer Anionen (siehe oben) vorliegen.

Bei den Methylierungen dürfte das Methylokation das aktive Reagens sein, das sich durch Anlagerung eines Protons an den Carbeniatkohlenstoff von a) bildet. Das dadurch der Stabilität beraubte Methyldiazoniumion verliert Stickstoff und das in der Nähe befindliche Nucleophil, meist das Anion der Säure, lagert sich an.

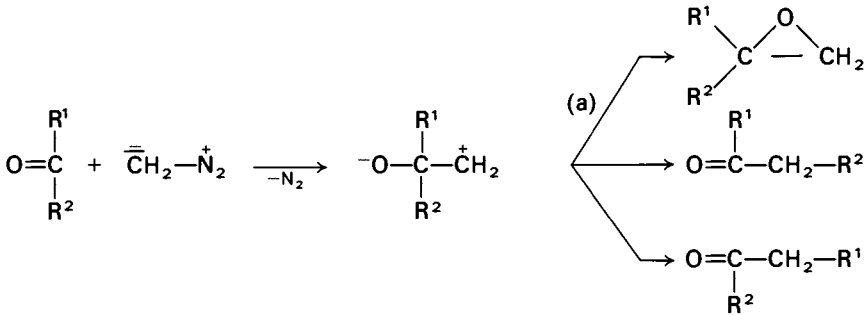


Ist kein nucleophiles Anion vorhanden, wie bei der Zersetzung mit Perchlorsäure, Tetrafluorborwasserstoff und ähnlichen, polymerisiert das Methylen zu amorphem unlöslichem Polymethylen, eine Reaktion, die in Abwesenheit von Säuren auch spontan langsam vor sich geht.

Ad 2. Auch die Reaktionen mit anderen Elektrophilen dürften durch eine Anlagerung an das Carbeniat eingeleitet werden, wie etwa die Reaktion mit Halogenen, die zu Dihalogenmethan führt oder die mit Quecksilberchlorid (Präparat S.632). Hier findet wohl zunächst eine Anlagerung der Lewis-säure an den Carbeniatteil statt, worauf dann nach N_2 -Eliminierung die Stabilisierung durch Chlorübergang erzielt wird.

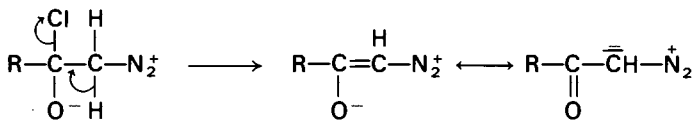


Die präparativ bedeutendsten Elektrophile sind die Carbonylverbindungen, deren C-Atom sich, je nach elektrophilem Status rasch an Diazomethan bindet. Auch jetzt wird in den meisten Fällen N_2 abgespalten, die entstandenen Zwitterionen haben die Möglichkeit zum direkten Ladungsausgleich unter Epoxidbildung (a) oder zu Carbenium-Umlagerungen (Homologisierung).

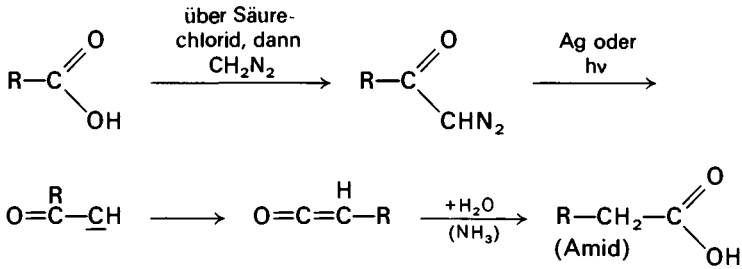


Im Fall eines cyclischen Ketons führt die Umlagerung zum ringerweiterten Keton (Präparat S. 633). Die Epoxidbildung (a) tritt vorwiegend dann ein, wenn das Molekül elektronen-anziehende, wenig nucleophile nicht-wanderungsbereite Reste enthält, wie die Trichlormethylgruppe im Chloral. Wir bringen hierfür ein Beispiel (S. 639), in dem als Diazoverbindung Diazoessigester verwendet wird. Die Epoxidbildung bei der Reaktion des Diazomethans kann hintangehalten werden durch Zusatz von Lewisäuren, wieder am besten durch AlCl_3 in Ether, wodurch die Homologisierung zur Hauptreaktion wird. Eine zuverlässige Methode zur Darstellung von Epoxiden aus Ketonen ist die Umsetzung mit Dimethylsulfoxoniummethylid (S.460).

Trägt die Carbonylgruppe einen sehr leicht abspaltbaren (nucleofugen) Rest, wie das bei den Säurechloriden der Fall ist, so gewinnt das Addukt seine Resonanzstabilisierung durch HCl -Abspaltung sofort zurück, es entsteht das durch Mesomeriebeitteilung der CO -Doppelbindung zusätzlich stabilisierte Diazoketon.

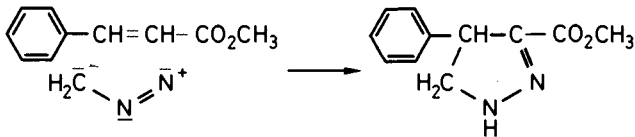


Diazoketone spalten – wie alle Diazoalkane – ihren Stickstoff beim Belichten ab, wobei ein Carben (S. 199) entsteht. Speziell bei den Diazoketonen führt auch feinverteiltes Silber zur N_2 -Abspaltung und einer anschließenden „Wolff’schen“ Carben-Umlagerung, die in Abwesenheit von Wasser zum Keten, in seiner Anwesenheit zu der dem ursprünglichen Säurechlorid homologen Carbonsäure oder mit Ammoniak zu deren Amid führt. Andere polare Verbindungen geben die für die Addition an Keten allgemein üblichen Produkte. Auf dieser Reaktionsfolge fußt die Arndt-Eistert-Homologisierung, die im Präparat S. 633 ausgeführt wird.

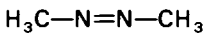
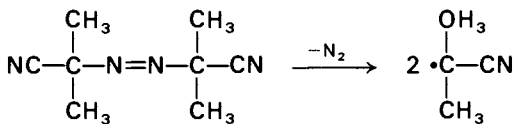


Ad 3. Die Photolyse der Diazoverbindungen wurde schon mehrfach erwähnt (S. 199). Sie liefert beim Diazomethan das einfachste Carben, Methylen, und zwar das sehr reaktionsfähige Singulettmolekül (gepaarte Elektronen), das sich rasch ins weniger reaktive Triplettcarben (Diradikal) umlagert. Beide addieren sich bekanntlich leicht an olefinische Doppelbindungen (S. 199), und vermögen sich in einzigartiger Reaktion zwischen Kohlenstoff und Wasserstoff einzuschieben (Insertion). Auch aromatische π -Systeme werden glatt angegriffen: Methylen gibt mit Benzol Cycloheptatrien (Tropyliden).

Ad 4. Zum Verständnis der Cycloadditionen dient die 1,3-dipolare Grenzstruktur des Diazomethans. Mit genügend 1,3-dipolarophilen Doppelbindungssystemen entstehen 5-gliedrige Heterocyclen. Aus Zimtsäure-methylester (der zunächst aus Zimtsäure mit Diazomethan entsteht) und weiterem Diazomethan bildet sich in unserem Beispiel (S. 632) 4-Phenyl-2-pyrazolin-3-carbonsäure-methylester.



Es tritt auch bei den Cycloadditionen die große Ähnlichkeit der Diazoalkane mit den Aziden (S. 624) zutage, die aus der isoelektronischen Struktur heraus verständlich ist. Die Reaktion mit Grignardverbindungen, die dort zu Triazenen führt, gibt hier Azoverbindungen. Azomethan, das man einfacher durch Dehydrierung von symmetrischem Dimethylhydrazin erhält, ist ein farbloses, explosives Gas. Das ungefährliche Azoisobutyronitril hat Bedeutung als Starter für Radikalkettenreaktionen, da es in der Hitze Stickstoff und 2 Radikale liefert (vgl. S. 211).



Azomethan

Versuch : Methylierungen mit Diazomethan – Man löst 2–3 g eines Phenols (Phenol, Kresol, β -Naphthol, Salicylaldehyd, Hydrochinon) in wenig Ether oder Methylalkohol und fügt unter Eiskühlung in kleinen Anteilen von der dargestellten Diazomethanlösung zu, bis die Gasentwicklung nicht mehr einsetzt und die Lösung schwach gelb gefärbt ist.

Um bei gefärbten Lösungen einen Überschuß an Diazomethan zu erkennen, gießt man einige Tropfen in ein kleines Reagenzglas ab und bringt einen in Eisessig getauchten Glasstab hinein: sofortige Gasentwicklung.

Die Reaktionsprodukte werden nach dem Abdampfen des Lösungsmittels entweder durch Destillation oder, wenn sie fest sind, durch Kristallisation gereinigt. Man bearbeite hier eines der im Laboratorium zugänglichen Phenole selbständig und mache Angaben über die Natur des gewonnenen Methylethers. In gleicher Weise verfährt man mit Carbonsäuren (*p*-Toluylsäure, Phenyllessigsäure, Zimtsäure, Oxalsäure, Terephthalsäure, Salicylsäure usw.).

Es gibt Phenole, die mit Diazomethan langsam reagieren. In solchen Fällen bringt man sie mit einem Überschuß über den errechneten Bedarf an Diazomethan zusammen und läßt mehrere Tage mit aufgesetztem Kapillarrohr stehen.

Die folgenden Versuche sind mit Diazomethan aus Nitrosomethylharnstoff beschrieben, sollten aber abwechslungsweise auch mit Diazomethan aus Diactin® (S. 626) ausgeführt werden.

Bis-chlormethylquecksilber

Formel siehe S. 629

Aus 4 g (38 mmol) Nitrosomethylharnstoff, 30 ml Ether und 12 ml 40proz. Kalilauge bereitet man sich wie auf S. 625 eine Diazomethanlösung. In einem 100 ml Erlenmeyerkolben bringt man 3,0 g (11 mmol) Quecksilber(II)-chlorid in 50 ml Ether teilweise in Lösung. Beim tropfenweisen Zusatz der Diazomethanlösung scheidet sich zunächst unter Stickstoffentwicklung das schwerlösliche Chlormethylquecksilberchlorid aus, das dann aber bei weiterer Zugabe und Schütteln, ebenso wie das Sublimat, in Lösung geht; nach Eintragen von 80–90% der Diazomethanlösung bleibt die gelbe Farbe bestehen. Wenn nötig, entfernt man etwas HgCl durch Filtrieren. Man destilliert zwei Drittel des Ethers ab; beim langsamen Abdunsten des restlichen Solvens bei Raumtemperatur aus dem offenen Kolben erhält man 3,0–3,2 g Bis-chlormethylquecksilber (86–91% d. Th.) in farblosen derben Prismen vom Schmelzpunkt 34–36°C. Wegen der Reizwirkung des Stoffes ist eine Berührung mit der Haut zu vermeiden.

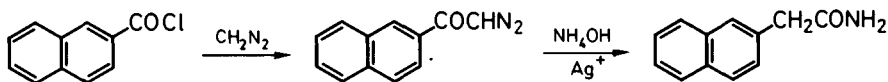
4-Phenyl-2-pyrazolin-3-carbonsäure-methylester

Formel siehe S. 631

100 ml etherische Diazomethanlösung (dargestellt aus 10 g Nitrosomethylharnstoff, S. 626) werden im Eisbad auf 0°C gekühlt und unter gelegentlichem Umschütteln im Laufe von 10 min mit 2,8 g (19 mmol) reiner Zimtsäure portionsweise versetzt. Nach Ende der Stickstoffentwicklung wird die tiefgelbe Lösung in einen 250-ml-Rundkolben filtriert und, mit Calciumchloridrohr verschlossen, 24 h bei Raumtemperatur aufbewahrt. Aus der nur noch schwach gelben Lösung destilliert man die Hälfte des Ethers ab. Nach mehrstündigem Stehen im Kühlschrank werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit wenig Ether gewaschen. Die Ausbeute an rohem 4-Phenyl-2-pyrazolin-3-

carbonsäure-methylester vom Schmelzpunkt 122–125 °C beträgt 2,3–3 g (59–77 % d. Th.). Nach Umlösen aus wenig Benzol schmilzt die Substanz bei 126–127 °C.

β -Naphthylessigsäureamid (Wolff-Umlagerung)



a) β -Naphthoylchlorid

17,2 g (0,1 mol) β -Naphthoesäure werden mit 14,5 g (8,9 ml) Thionylchlorid im Ölbad unter Rückfluß auf 75 °C erwärmt. Nach 60 min ist der Ansatz klar und die Gasentwicklung beendet. Man destilliert im Vakuum und erhält bei 180–185 °C / 21 Torr 17 g (89%) β -Naphthoylchlorid vom Schmelzpunkt 51–52 °C.

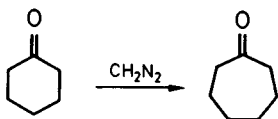
b) β -Naphthoyldiazomethan

In die etherische Diazomethanlösung aus 20 g Nitrosomethylharnstoff (S. 625) gibt man bei –5 °C 10 ml einer Lösung von 15 g (80 mmol) β -Naphthoylchlorid in 60 ml Ether und alle 30 min weitere 10 ml. Nach kurzer Zeit setzt eine schwache Entwicklung von Stickstoff ein und das Diazoketon beginnt sich in gelben dicken Nadeln abzuscheiden. Man läßt über Nacht bei –5° bis 0° stehen, saugt ab und wäscht mit Petrolether. Die etherische Mutterlauge wird im Vakuum eingengt und der kristalline Brei abgesaugt und ebenfalls mit Petrolether gewaschen. Gesamtausbeute 14 g (90%). Eine Probe schmilzt nach Umkristallisieren aus Petrolether (60–80 °C) bei 83 °C. Für die weitere Umsetzung ist das Rohprodukt rein genug.

c) β -Naphthylessigsäureamid

In einem 100-ml-Rundkolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5 g Diazoketon in 30 ml Dioxan gelöst. Dazu gibt man 20 ml einer Mischung von 5 ml 10proz. AgNO_3 in Wasser + 50 ml konzentriertem (15 N!) Ammoniumhydroxid. Man erhitzt auf dem Dampfbad und läßt innerhalb von 30 min die übrige ammoniakalische Silbernitratlösung zutropfen. Dann wird heiß filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne verdampft. Den Rückstand verreibt man mit wenig kaltem 95proz. Alkohol und saugt ab. Es hinterbleiben 4 g (85%) rohes Amid, die aus 95proz. Alkohol umkristallisiert werden. Farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 190–192 °C.

Cycloheptanon aus Cyclohexanon



Das zur Ringerweiterung benutzte Diazomethan wird in situ aus *N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid (Diactin®) mit alkoholischer Kalilauge erzeugt. Die Suspension von

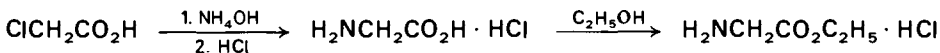
45,5 g (0,25 mol) Diactin in 50 ml 96proz. Ethanol + 5 ml Wasser und 19,6 g = 20,7 ml (0,2 mol) frisch destilliertem Cyclohexanon wird im Eis-Kochsalzbad auf 10 °C gekühlt. Dann gibt man unter Rühren der flüssigen Oberphase 1 ml einer Lösung von 6 g Kaliumhydroxid in 20 ml 50proz. Alkohol zu, entfernt die Kühlung so lange, bis die Temperatur auf 15 °C angestiegen ist und die Reaktion begonnen hat. Dann tropft man die Kaliumhydroxidlösung langsam unter weiterer Kühlung zu, die Temperatur des Ansatzes zwischen 15–20 °C haltend. Nach etwa 1 h ist die Nitrosoverbindung verschwunden. Jetzt wird noch $\frac{1}{2}$ h nachgerührt, dann unter Rühren mit ca. 20 ml 2N Salzsäure auf pH 6 gebracht. Unter weiterem Rühren läßt man die Lösung von 40 g Na-hydrogensulfid in 80 ml Wasser zufließen und entfernt den Rührer, nachdem sich ein Brei der Bisulfidverbindung gebildet hat. Unter öfterem Umschütteln läßt man den Ansatz 5 h in geschlossenem Kolben reagieren, saugt dann den Niederschlag ab und wäscht ihn auf der Nutsche mit Ether, bis er farblos ist. Sodann bringt man ihn in eine Pulverflasche und schüttelt oder rührt $\frac{1}{2}$ h mit einer lauwarmen Lösung von 50 g Na-carbonat in 120 ml Wasser. Danach schüttelt man mehrmals mit Ether aus. Die Extrakte werden über glühendem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Fraktionierkolben vom Ether durch Abdampfen befreit. Die anschließende Destillation im Wasserstrahlvakuum liefert nach einem kleinen Vorlauf bei 64–65 °C / 12 Torr übergahendes Cycloheptanon. Ausbeute 7,6 g (37% d. Th.).

Herstellung des Diazoessigesters

Glycin-ethylester; Diazoessigester

Zur Herstellung von Glycin-ethylester-hydrochlorid kann man, wie unter a) beschrieben, Chloressigsäure mit Ammoniak umsetzen oder wie unter b) über das Methylenaminoacetonitril gehen.

a) Glycin-ethylester-hydrochlorid aus Chloressigsäure

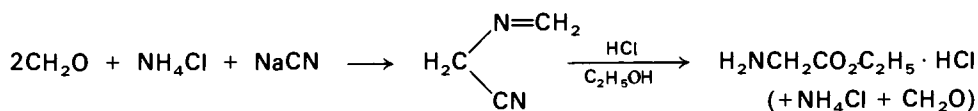


94 g Chloressigsäure (1 mol) in 30 ml Wasser gelöst, läßt man bei 15 °C in 1 l konzentrierten Ammoniaks (D = 0,913) unter Schütteln einfließen. Der Kolben bleibt verstopft 24 h stehen. Hierauf dampft man den großen Überschuß Ammoniak in einer Schale auf dem Drahtnetz ab (Abzug!), macht, wenn sein Geruch kaum mehr wahrnehmbar ist, mit 100 ml konzentrierter Salzsäure deutlich kongosauer und dampft nun, gegen Ende unter stetem Rühren, auf offenem Feuer so lange weiter ein, bis eine Probe der in der Hitze schon halbstarren hellgelben Masse beim Erkalten vollständig hart wird. Durch Kleinstellung der Flammen und intensives Rühren muß in diesem Stadium Überhitzung vermieden werden.

Die heiße Masse reibt man während des Erkaltes in einem Porzellanmörser gut durcheinander und entfernt vor der nachfolgenden Veresterung das noch anhaftende Wasser in der Weise, daß man das gepulverte Gemenge von NH_4Cl und Glycin-hydrochlorid in einem kurzhalsigen Rundkolben, der in ein siedendes Wasserbad eingehängt ist, an der Vakuumpumpe erhitzt. Nach 4 h pulvert man die Masse abermals und setzt das Erhitzen

im Vakuum noch 3 h lang im Ölbad bei 115 °C fort. Das staubtrockene Salzgemisch wird sodann in einem mit Gaseinleitung und Rückflußkühler versehenen 1-l-Kolben (Abb. 20, S. 24) mit 350 ml absolutem Alkohol aufgeköcht (Wasserbad, wegen des Stoßens ist der aufliegende Rand des Kolbens durch eine Tuchunterlage zu sichern); in das siedende Gemenge leitet man so lange einen starken Strom trockenes Salzsäuregas, bis aus dem Kühlrohr dicke Nebel austreten. Man löst jetzt die Verbindung mit dem HCl-Entwickler, hält noch eine Stunde lang im Kochen und saugt schließlich die heiße Lösung vom NH₄Cl auf einer Nutsche ab; man wäscht zweimal mit heißem absolutem Alkohol nach. Aus dem Filtrat kristallisiert beim Erkalten das Glycinerester-hydrochlorid aus, das nach 12stündigem Stehen abgesaugt wird. Durch Umkristallisation aus möglichst wenig absolutem Alkohol – etwas NH₄Cl bleibt häufig ungelöst, darum nicht zu viel Alkohol! – wird das Salz vollkommen rein erhalten. Schmelzpunkt 143 °C. Für die Bereitung des Diazoessigesters kann das scharf getrocknete Rohprodukt Verwendung finden. Die Ausbeute daran beträgt 50–60 g. Sie kann durch Einengen der Mutterlauge oder auch durch Zugabe von Ether gesteigert werden. In beiden Fällen ist jedoch Verunreinigung mit Ammoniumchlorid zu befürchten.

b) Glycin-ethylester-hydrochlorid über Methylenamino-acetonitril



(Wegen Entwicklung von Blausäure im sehr guten Abzug arbeiten!)

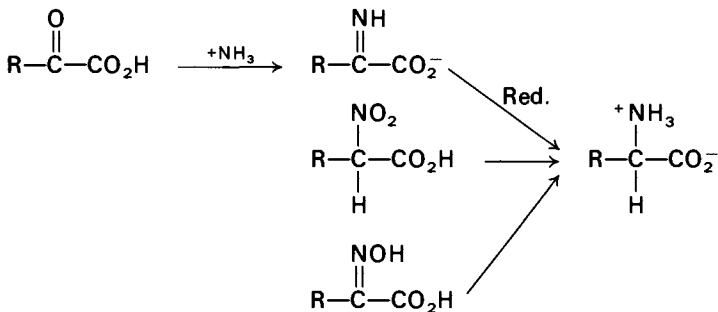
In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter, bis zum Boden reichendem Thermometer und Gasauslaß löst man 60 g Ammoniumchlorid (1,12 mol) in 180 g technischem Formalin (bei 40% Gehalt = 2,4 mol) und kühlt im Eis-Kochsalzbad auf 0 °C. Diese Temperatur sollte während der ganzen Umsetzung möglichst wenig überschritten werden. Wenn nötig, läßt sich durch Einwerfen von Eisstückchen ein Ansteigen der Temperatur über 5 °C verhindern. Unter kräftigem Rühren wird im Laufe von 1 h eine Lösung von 54 g (1,1 mol) Natriumcyanid in 95 ml Wasser zugetropft; ist die Hälfte der Cyanidlösung zugegeben, so läßt man aus einem zweiten Tropftrichter zugleich 43 ml Eisessig so einfließen, daß die Zugabe gleichzeitig beendet ist. Man rührt nun, während das Reaktionsprodukt auskristallisiert, noch 1 h, saugt ab, schlämmt die farblosen Kristalle des Methylenamino-acetonitrils unter Rühren in 150 ml Wasser auf und trocknet nach erneutem Absaugen über Calciumchlorid. Ausbeute 44 g (59% d. Th.), Schmelzpunkt 127–128 °C.

In einem 2-l-Rundkolben sättigt man 285 ml absoluten Alkohol unter kräftiger Kühlung im Eis-Kochsalzbad mit Chlorwasserstoff (Sicherheitsflasche dazwischenschalten). Wenn der Alkohol gesättigt ist (starke Volumenvermehrung!), gibt man 495 ml 96proz. Alkohol und 40,0 g (0,59 mol) gepulvertes Methylenamino-acetonitril zu und erhitzt die Suspension auf siedendem Wasserbad 3 h am Rückflußkühler (Abzug!).

Das Methylenamino-acetonitril geht in Lösung, doch verursacht ausfallendes Ammoniumchlorid zuweilen Stoßen des Reaktionsgemisches. Noch heiß wird bei geringem Unterdruck rasch in eine vorgewärmte Saugflasche abgesaugt und das Filtrat über Nacht im Kühlschrank zur Kristallisation aufbewahrt. Die farblosen Nadeln des Glycin-ethyl-

ester-hydrochlorids (60,5–64 g, 74–78% d. Th.) werden scharf abgesaugt und an der Luft oder im Vakuumexsikkator über NaOH getrocknet; Schmelzpunkt 141–142 °C. Eine weitere kleine Kristallfraktion läßt sich durch Einengen der Mutterlauge auf $\frac{1}{3}$ erhalten.

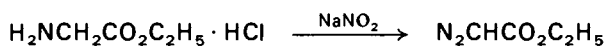
Die Synthese von α -Aminosäuren aus α -Halogenfettsäuren und Ammoniak ist schon bei D,L-Valin (S.156) ausgeführt und besprochen worden. Die hier unter b) angegebene ist eine Modifikation der Strecker-Methode, die wir beim D,L-Alanin (S. 354) kennengelernt haben. Das Aminonitril, das hier als Methylenverbindung kristallisiert anfällt, wird durch H^+ -katalysierte Alkoholyse ins Ester-hydrochlorid umgesetzt. Über die „Azlacton-Methode“ zur Herstellung von α -Aminosäuren ist auf S. 373 berichtet, die vom Malonester ausgehende des D,L-Tryptophans findet man auf S.422. Eine weitere interessante Bildungsweise, weil parallel zum biologischen Vorgang verlaufend, ist die reduzierende Aminierung von α -Oxosäuren in Gegenwart von Ammoniak, z. B. mit katalytisch aktiviertem Wasserstoff oder mit komplexen Boranaten. Hierbei wird das an sich unbeständige Iminoderivat reduziert. Ebenso kann man α -Isonitrosocarbonsäuren (= Oxime der α -Oxosäuren) oder α -Nitrosäuren zu α -Aminosäuren reduzieren.



Versuch: Hippursäure – Einige Gramm von Glycin-hydrochlorid werden in Wasser gelöst. Man schüttelt die stets alkalisch zu haltende Lösung nach den Regeln der Schotten-Baumann-Reaktion (S. 308) in einer kleinen Stöpselflasche mit einem Überschuß (etwa 2–3 mol) von Benzoylchlorid, das man nach und nach zusetzt, anhaltend durch. Man arbeite in möglichst konzentrierter Lösung. Wenn der Geruch des Säurechlorids nicht mehr wahrnehmbar ist, säuert man mit konzentrierter Salzsäure bis zum Farbumschlag von Kongorot an, läßt einige Stunden stehen, saugt den Kristallbrei ab und befreit das Reaktionsprodukt nach dem Trocknen durch Ether von beigemengter Benzoesäure. Die Hippursäure wird hierauf aus heißem Wasser umkristallisiert. Schmelzpunkt 187 °C.

Hippursäure ist ein normales Stoffwechselprodukt und wird in der Niere durch enzymatische Vereinigung von Benzoesäure (S-Benzoyl-Coenzym A) und Glycin gebildet. Der Organismus der Vögel paart die Benzoesäure zum Zweck der Entgiftung mit Ornithin (2,5-Diaminovaleriansäure) zum Dibenzoylderivat, der sogenannten Ornithursäure.

c) Diazoessigsäure-ethylester



In einem 500-ml-Scheidetrichter werden 50 g (0,36 mol) Glycinethylester-hydrochlorid in 55 ml Wasser gelöst. Da die Diazotierung exotherm ist, wird der Scheidetrichter entweder auf einem kleinen Dreifuß in einen mit Eis und Wasser gefüllten kleinen Eimer eingesetzt oder ständig unter der Wasserleitung gekühlt. Auch durch Einwerfen von Eisstückchen läßt sich eine zusätzliche Kühlung des Reaktionsgemisches erreichen.

Man gibt eine eiskalte Lösung von 25 g Natriumnitrit (0,36 mol) in 35 ml Wasser sowie 25 ml Methylenchlorid zu und setzt nach dem Einwerfen von etwas Eis 5 ml gekühlte 4N Schwefelsäure zu. Durch vorsichtiges Kreisenlassen des Scheidetrichter-inhalts ohne aufgesetzten Stopfen (Erwärmung!) wird eine genügende Durchmischung der beiden Phasen erreicht. Man trennt und läßt die gelbe Methylenchloridschicht in einen im Eisbad gekühlten 1-l-Erlenmeyerkolben zu 35 ml 2N Sodalösung laufen. Die wässrige Phase im Scheidetrichter wird anschließend nochmals mit 20 ml Methylenchlorid geschüttelt und der Auszug gleichfalls zu der Sodalösung gegeben. Nunmehr gibt man wiederum 5 ml 4N Schwefelsäure zu und verfährt wie beschrieben. Diese Operationen (Zugabe von 5 ml 4N Schwefelsäure und zweimaliges Ausziehen mit Methylenchlorid) werden solange wiederholt, wie sich die organische Phase noch gelb färbt (etwa 4–7 mal). Alsdann versetzt man nochmals mit einer Lösung von 11 g (0,16 mol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser und verfährt wie oben, bis das Methylenchlorid sich durch salpetrige Säure grün zu färben beginnt. Die vereinigten, organischen Lösungen werden von der rot gefärbten Sodalösung getrennt (bleibt die Rotfärbung aus, so schüttelt man nach Trennung der Schichten nochmals mit 20 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung durch), mit Wasser gewaschen und etwa 30 min über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum (Badtemperatur 15–20 °C) wird der Rückstand mit etwas Methylenchlorid in einen 100 ml Kolben gespült und im Wasserstrahlvakuum destilliert (Schutzbrille!). Die Badtemperatur soll 60 °C nicht übersteigen. Bei raschem und sorgfältigem Arbeiten lassen sich Ausbeuten von 32–36 g Diazoessigester (80–90% d. Th.) erreichen: Gelbe Flüssigkeit vom Siedepunkt 43–44 °C / 11 Torr. Das Präparat ist gut haltbar, soll aber nicht ganz fest verschlossen aufbewahrt werden.

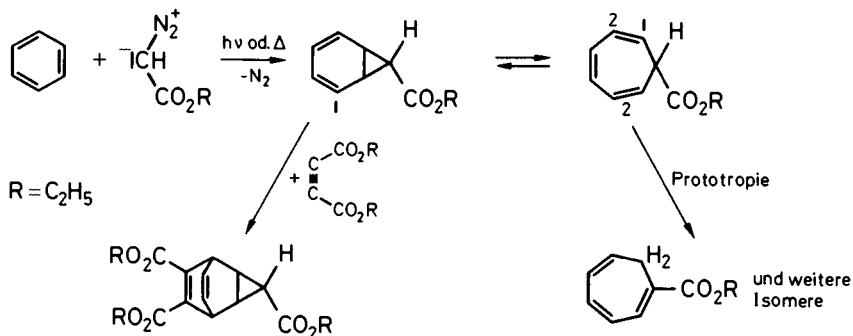
Versuch: Reaktionen mit Säuren oder Iod – Um den Einfluß der H^+ -Ionenkonzentration auf die Zersetzungsgeschwindigkeit qualitativ kennenzulernen, löst man etwa 0,5 ml Diazoessigester in wenig 50proz. Alkohol, verteilt die Lösung auf zwei kleine Bechergläser und fügt zu beiden je 1 ml 0,1N Salzsäure und 0,1N Essigsäure hinzu.

Ferner setzt man zu einer etherischen Lösung des Esters etwas etherische Iodlösung. Die Lösung entfärbt sich erst nach einiger Zeit unter Stickstoffentwicklung.

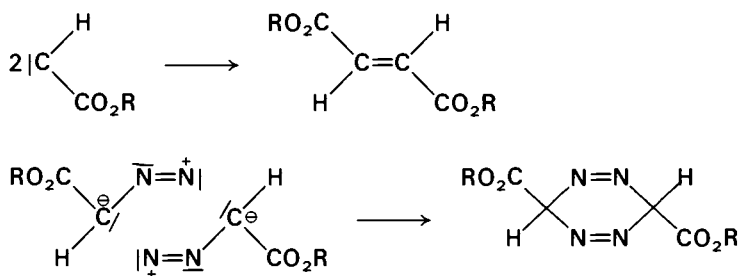
Einige Reaktionen des Diazoessigesters

Diazoessigester verhält sich chemisch wie ein in seiner Reaktivität abgeschwächtes Diazoalkan, zeigt aber darüber hinaus einige Eigentümlichkeiten. Das durch Thermolyse oder durch Photolyse erzeugte Ethoxycarbonylcarben findet zur Herstellung

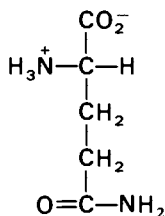
von Cyclopropan- bzw. Cyclopropencarbonsäureestern durch Cycloaddition an Olefine und Aromaten bzw. an Alkine Verwendung. Bei der Thermolyse in Benzol (Buchner) bildet sich ein Gemisch von doppelbindungs-isomeren Cycloheptatrien-carbonsäureestern, die aus dem primär gebildeten nicht isolierbaren Norcaradien-carbonsäureester (**1**) über das 1,3,5-Trien (**2**) entstehen. **1**, das als kleiner Anteil mit **2** im Gleichgewicht steht, läßt sich, als Dien, mit Maleinsäureanhydrid oder Acetylen-dicarbonsäureester abfangen.



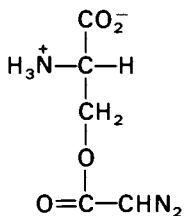
Fehlt dem (thermolytisch erzeugten) Carben ein Anlagerungspartner, so lagern sich 2 Moleküle zu Fumarsäureester zusammen. Ohne Abspaltung von Stickstoff verläuft die Dimerisierung (und Verseifung) des Diazoessigesters unter der katalytischen Einwirkung von starkem Alkali zu Salzen der „Bisdiazoessigsäure“, der Dihydro-1,2,4,5-tetrazincarbonsäure.



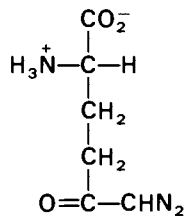
Interessant ist das Vorkommen von Diazocarbonyl-Verbindungen als (antibiotische) Produkte von Mikroorganismen. Der Ester des Serinhydroxyls mit Diazoessigsäure, L-Azaserin, sowie L-Diazo-oxonorleucin (DON) hemmen als strukturell ähnliche Antagonisten des L-Glutamins Biosynthesen, an denen das Amid beteiligt ist (Nucleinbasen).



L-Glutamin



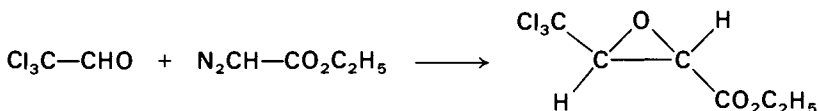
Azaserin



Diazo-oxonorleucin (DON)

Die beim Diazomethan auf S. 630 erwähnte Reaktion mit Carbonyl-Verbindungen zu Epoxiden wird im folgenden Präparat mit Diazoessigester als Diazokomponente ausgeführt.

Trichlormethyl-oxirancarbonsäure-ethylester



In einem 40 ml Claisenkolben werden 15,0 g (102 mmol) wasserfreies, frisch destilliertes Chloral¹ im Wasserbad auf 80 °C (Badtemperatur) erwärmt. Man wirft ein Siedesteinchen ein (Lösung der Stickstoffretention) und läßt aus einem Tropftrichter im Laufe von 3 h 12,0 g (105 mmol) Diazoessigester einfließen. Die Stickstoffentwicklung kann, mittels einer Mariotte'schen Flasche, mit dem Kolben verbunden, verfolgt werden. Im Laufe von etwa 9 h werden rund 2,4 Liter Stickstoff freigesetzt. Das gelbe ölige Reaktionsprodukt wird anschließend im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach einem geringen Vorlauf gehen 17–21 g (72–88% d. Th.) Trichlormethyl-oxirancarbonsäure-ethylester bei 114–122 °C / 12 Torr über. Nochmaliges Fraktionieren bei 117 bis 118 °C / 12 Torr führt zu einem reineren Produkt mit $n_D^{20} = 1,4740$.

Weiterführende Literatur zu Kapitel XIII

Diazotierung und Diazoreaktion, Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Aufl., Herausg. W. Foerst, Bd. 5, S. 783, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin 1954.

R. Pütter, Methoden zur Herstellung und Umwandlung aromatischer Diazoniumsalze, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 10/3, S. 1, Thieme, Stuttgart 1965.

H. Ridd, Nitrosation, Diazotation and Deamination, Quart. Rev. 15, 418 (1968).

H. Zollinger, The Kinetics of the Diazo Coupling Reaction, Chem. Rev. 51, 347 (1952).

R.R. Philips, The Japp-Klingemann Reaction, Org. React. 10, 143 (1959).

S.M. Parmerter, The Coupling of Diazonium Salts with Aliphatic Carbon Atoms, Org. React. 10, 1 (1959).

H. Zollinger, Chemie der Azofarbstoffe, Birkhäuser, Basel, Stuttgart 1958.

H. Zollinger, Azo- and Diazo Chemistry, Interscience Publ., New York 1961.

¹ Darstellung, S. 534. Fußnote.

- Azofarbstoffe, Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 3. Aufl., Herausg. W. Foerst, Bd. 4, S. 76, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin 1953.
- S. Hünig, Neue Wege in der Azochemie, *Chimia* 15, 133 (1961).
- S. Hünig e. a., Heterocyclische Azofarbstoffe durch oxydative Kupplung, *Angew. Chem.* 70, 215 (1958); 74, 818 (1972).
- H. Bock, Farbe und Konstitution bei Azoverbindungen, *Angew. Chem.* 77, 469 (1965).
- H. Zollinger, Chemismus der Reaktivfarbstoffe, *Angew. Chem.* 73, 125 (1961).
- J. Heyna, Reaktivfarbstoffe mit Vinylsulfongruppen, *Angew. Chem.* 74, 966 (1962).
- K. G. Kleb, E. Siegel und K. Sasse, Über neue Reaktivfarbstoffe, *Angew. Chem.* 76, 423 (1964).
- E. Siegel und H. Gold, Die Chemie der optischen Aufheller, *Chem. Lab. Betr.* 14, 405 (1963).
- A. Dorlars, C.-W. Schellhammer und J. Schroeder, Heterocyclen als Bausteine optischer Aufheller, *Angew. Chem.* 87, 693 (1975).
- A. Wagner, C.-W. Schellhammer und S. Petersen, Aryl- Δ^2 -pyrazoline als optische Aufhellungsmittel, *Angew. Chem.* 78, 769 (1966).
- H. Zollinger, Stickstoff als Abgangsgruppe: Dediazotierungen aromatischer Diazonium-Ionen, *Angew. Chem.* 90, 151 (1978).
- E. Pfeil, Theorie und Praxis der Sandmeyerschen Reaktion, *Angew. Chem.* 65, 155 (1953).
- H.H. Hodgson, The Sandmeyer Reaction, *Chem. Rev.* 40, 251 (1947).
- A. Roe, Preparation of Aromatic Fluorine Compounds from Diazonium Fluoborates: The Schiemann Reaction, *Org. React.* 5, 193 (1949).
- C.S. Rondestvedt jr., Arylation of Unsaturated Compounds by Diazonium Salts (The Meerwein-Arylation Reaction), *Org. React.* 11, 189 (1960); 24, 225 (1976).
- V.R. Skvarchenko, V.K. Shalaev und E.J. Klabunovskii, Advances in the Chemistry of Triptycene, *Russ. Chem. J.* 43, 951 (1974).
- N. Kornblum, Replacement of the Aromatic Primary Amino Group by Hydrogen, *Org. React.* 2, 262 (1944).
- J.H. Boyer und F.C. Canter, Alkyl and Aryl Azides, *Chem. Rev.* 54, 1 (1954).
- B. Eistert, M. Regitz, G. Heck und H. Schwall, Aliphatische Diazoverbindungen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller). 4. Aufl., Bd. 10/4, S. 473, Thieme, Stuttgart 1968.
- B. Eistert, Synthesen mit Diazomethan, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, 4. Aufl., Bd. 1, S. 359, Verlag Chemie, Weinheim 1963.
- E. Müller, H. Kessler und B. Zeeh, Katalysierte Diazoalkan-Reaktionen, *Fortschr. Chem. Forsch.* 7, 128 (1966/1967).
- R. Huisgen, Altes und Neues über aliphatische Diazoverbindungen, *Angew. Chem.* 67, 439 (1955).
- M. Regitz, Recent Synthetic Methods in Diazo Chemistry, *Synthesis* 1972, 351.
- M. Regitz, Diazogruppen-Übertragung, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 6, S. 76, Verlag Chemie, Weinheim 1970; *Angew. Chem.* 79, 786 (1967).
- F. Weygand und H.J. Bestmann, Synthesen unter Verwendung von Diazoketonen, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 280, Verlag Chemie, Weinheim 1961; *Angew. Chem.* 72, 535 (1960).
- W. Ried und H. Mengler, Zur präparativen Chemie der Diazocarbonylverbindungen, *Fortschr. Chem. Forsch.* 5, 1 (1965/1966).
- H. Meier und K.-P. Zeller, Die Wolff-Umlagerung von α -Diazocarbonyl-Verbindungen, *Angew. Chem.* 87, 52 (1975).
- W.E. Bachmann und W.S. Struve, The Arndt-Eistert Synthesis, *Org. React.* 1, 38 (1942).
- H. Henecka, Arndt-Eistert-Synthese, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 8, S. 556, Thieme, Stuttgart 1952.
- C.D. Gutsche, The Reaction of Diazomethane and Its Derivatives with Aldehydes and Ketones, *Org. React.* 8, 364 (1954).
- V. Dave und E.W. Warnhoff, The Reaction of Diazoacetic Esters with Alkenes, Alkynes, Heterocyclic and Aromatic Compounds, *Org. React.* 18, 217 (1970).

XIV. Synthesen und Reaktionen der Heterocyclen mit 5-gliedrigem Ring

Experimente:

Pyrrrol aus Ammoniummucrat

Versuch: Fichtenspanreaktion

Versuch: Zinkstaubdestillation des Succinimids

Versuch: Ehrlich-Reaktion

Versuch: Pyrrolrot

Furfural aus Kleie

Versuch: Darstellung eines Aminoplastes

Versuch: Farbreaktion mit Phloroglucin-Salzsäure

Versuch: Reaktion mit Anilin

Versuch: Indopheninreaktion

Indoxyl und Indigo aus Anthranilsäure

Versuch: Indigo aus *o*-Nitrobenzaldehyd

Versuch: Färbung mit Indigo

Versuch: 2-Methylindol nach E. Fischer

Indazol

Benzotriazol

XIV. Synthesen und Reaktionen der Heterocyclen mit 5-gliedrigem Ring

Die Nomenklatur der Heterocyclen ist durch eine Vielzahl von Trivialnamen belastet; sie gewinnt jedoch an Übersichtlichkeit durch die konsequente Verwendung der in der Tabelle aufgezählten Endungen, die an die Präfixe Az (für N), Ox (für O) oder Thi (für S) angehängt werden. Pyrrol, Pyridin und Furan bleiben neben vielen anderen als Namen erhalten.

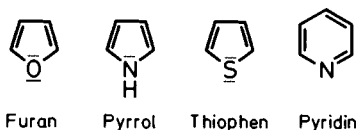
Anzahl der Ringglieder	Stickstoffhaltige		Andere Heteroelemente	
	ungesättigt	gesättigt	ungesättigt	gesättigt
3	-irin	-iridin	-iren	-iran
4	-et	-etidin	-et	-etan
5	-ol	-olin(2 H) -olidin(4H)	-ol	-olan
6	-in	(¹)	-in	-an
7	-epin	(¹)	-epin	-epan
8	-ocin	(¹)	-ocin	-ocan
9	-onin	(¹)	-onin	-onan
10	-ecin	(¹)	-ecin	-ecan

¹ Je nach Sättigungsgrad Dihydro-, Tetrahydro- usw. bis Perhydro-.

Bei der Bezifferung erhält das Heteroatom die Nummer 1. Kommen im gleichen Ring verschiedene Heteroatome vor, beginnt die Zählung bei dem mit der höchsten Atommasse und geht so weiter, daß das nächste Heteroatom die nächstniedrige Nummer bekommt.²

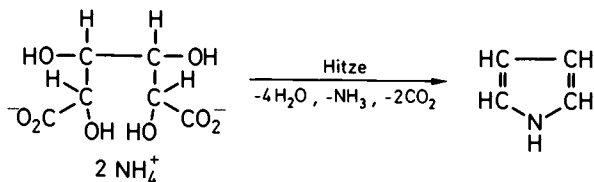
Die gesättigten Heterocyclen zeigen meist gegenüber ihren offenkettigen Analogen nur quantitative Verhaltensunterschiede. Bei den partiell ungesättigten Verbindungen findet man kein eigentümliches Verhalten, sondern im wesentlichen nur die Funktionen der einzelnen Gruppierungen.

Die völlig ungesättigten fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen zeichnen sich dagegen durch mehr oder weniger ausgeprägten aromatischen Charakter aus: Sie sind eben gebaut und haben ein cyclisch-konjugiertes π -Elektronensextett:



² Näheres hierüber und zur „Aza“-Nomenklatur steht z. B. im Beilstein, Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl. Bd. 17, S. 3 ff. und in Nomenclature of Organic Chemistry der IUPAC, Butterworths, London, 1969.

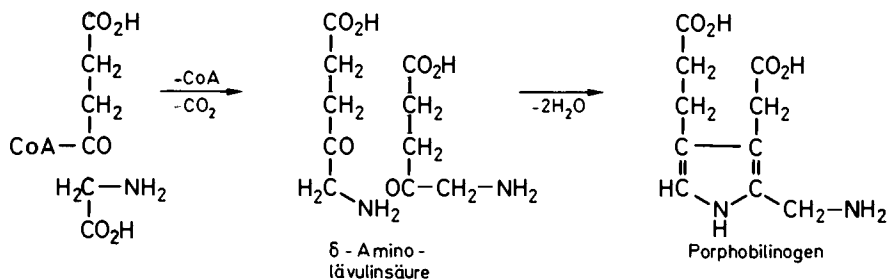
Pyrrol aus Ammoniummucate



Unter dem Abzug werden in einer Porzellanschale 30,0 g (0,18 mol) Schleimsäure (Präparat S. 396) zusammen mit 30,0 ml 20proz. Ammoniak zur Trockene eingedampft. Das entstandene Ammoniummucate wird in einem 250-ml-Zweihalskolben mit 40 ml wasserfreiem Glycerin gut vermischt. Auf den Kolben setzt man ein bis in die Mischung reichendes Thermometer und einen absteigenden Luftkühler. Nun wird langsam mit der freien Flamme erhitzt. – Bei 170 °C beginnt die Reaktion; zwischen 180° und 210 °C destilliert die Hauptmenge des Pyrrols über. (Erhöht man zum Schluß die Temperatur bis auf 300 °C, kann man noch etwas Pyrrol gewinnen.) Das Destillat wird in wenig Ether aufgenommen, die Lösung mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und fraktionierend destilliert. Sdp. 131 °C. Ausbeute 5–6 g (40–50%).

Die älteste Darstellung des Pyrrols aus dem Ammoniumsalz der Schleimsäure – oder einer anderen Zuckersäure – ist auch heute noch die bequemste Labormethode. Ihr Ablauf beginnt wahrscheinlich mit einer Wasserabspaltung und folgt dann der allgemeineren Synthese von Paal und Knorr, bei welcher enolisierbare γ -Diketone mit Ammoniak kondensiert werden.

Derivate des Pyrrols, wie etwa die bei der reduzierenden Spaltung des Protoporphyrins durch Iodwasserstoff entstehenden Ethyl-methyl-pyrrole, stellt man am besten nach dem Prinzip der Knorr'schen Synthese dar, bei der unter Basenkatalyse ein Keton mit einem α -Aminoketon – das man meist *in situ* aus einem α -Oximoketon reaktiv erzeugt – kondensiert wird. Dieses Aufbauprinzip findet man auch in der Natur, wo aus zwei Molekeln δ -Aminolävulinsäure (gebildet aus Glycin und Succinyl-Coenzym A) das Porphobilinogen, der Baustein der Porphyrine entsteht:



Technisch läßt sich Pyrrol aus Furan und Ammoniak über Aluminiumoxid bei 450 °C erhalten.

Versuch: Fichtenspanreaktion – Man erwärmt einige Tropfen Pyrrol im Reagenzglas über kleiner Flamme und bringt in den Gasraum einen mit konz. Salzsäure getränkten Fichtenholzspan. Der Span färbt sich rot.

Zeitungspapier-Reaktion: Man läßt einen Tropfen der Testsubstanz auf dem unbedruckten Rand von ungeleimtem (holzschliffhaltigem) Zeitungspapier einziehen und hält das Papierstück über konz. Salzsäure oder befeuchtet nach dem Trocknen mit 6–8N Salzsäure. Pyrrol erzeugt einen dunkelroten Farbstoff, Indol (S. 656) einen violetten, Furfural (S. 647) einen schwach grünen.

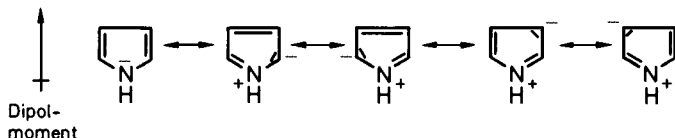
Versuch: Zinkstaubdestillation des Succinimids – Man mischt in einem Reagenzglas einen Spatel Succinimid mit zwei Spateln Zinkstaub gut durch, spannt das Glas am Stativ fest, hält ein mit konz. Salzsäure befeuchtetes Stück Zeitungspapier dicht vor seine Mündung und erhitzt das Gemenge mit dem Bunsenbrenner. Nach kurzer Zeit bilden sich weiße Nebel und das Papier färbt sich rot, zeigt also (vgl. vorigen Versuch) Pyrrol an.

Bei der spezifischen Fichtenspanreaktion, der das Pyrrol auch seinen Namen verdankt ($\pi\upsilon\rho\rho\acute{\sigma}$ = feuerrot), werden die Farbstoffe wahrscheinlich durch Kondensation mit aromatischen Aldehydgruppen des Lignins gebildet.

Die Zinkstaubdestillation ist ein drastisches Verfahren zur Herausschälung aromatischer Ringstrukturen aus cyclischen Verbindungen. Succinimid wird unter reduktiver Entfernung des Sauerstoffs in Pyrrol verwandelt.

Versuch: Ehrlich-Reaktion – Herstellung des Reagenzes: 0,5 g *p*-Dimethylaminobenzaldehyd werden in 150 ml halbkonzentrierter Salzsäure gelöst. Ausführung der Probe: Ein Tropfen Pyrrol wird in wenigen ml Alkohol gelöst, die Lösung mit einigen Tropfen des Reagenzes versetzt: sie färbt sich intensiv rotviolett. Bei tropfenweiser Zugabe von konz. Salzsäure verschwindet die Farbe, um beim Verdünnen mit Wasser wiederzukehren. Diese violette Farbreaktion geben auch alle Derivate des Pyrrols mit freier 2-Stellung.

Pyrrol zeigt die typischen Eigenschaften der fünfgliedrigen Heterocyclen, nämlich Elektronenüberschuß an den Ringkohlenstoffatomen, der vom Heteroatom herührt. Dies läßt sich durch die folgenden Grenzstrukturen veranschaulichen:



Die Iminogruppe ist – wegen der Einbeziehung ihres nichtbindenden Elektronenpaares in die Resonanz des Ringes – so gut wie nicht mehr basisch, sondern amphoter (pK_A des Pyrroloniums: $\sim 0,4$, des Pyrrol-NH: ~ 15). Salzbildung erfolgt nur mit sehr starken Säuren (Pyrrol selbst verharzt) oder starken Basen. Mit Methylmagne-

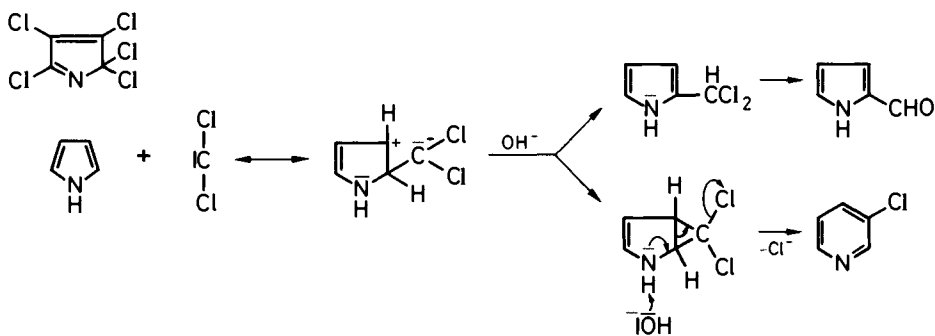
siumiodid wird Methan entwickelt; die Magnesyl-Pyrrole reagieren mit Alkylhalogeniden an C-2, mit einigen anderen Elektrophilen wie Kohlendioxid, Carbonsäurehalogeniden u.a. teils am Stickstoff und teils am Kohlenstoffatom-2; aber Pyrrol-Kalium wird nur am N methyliert.

Säuren führen in Gegenwart von Luftsauerstoff rasch zur Polymerisation.

Versuch: Pyrrolrot – Die Lösung von einigen Tropfen Pyrrol in einigen ml 2N Salzsäure wird im Reagenzglas über freier Flamme zum Sieden erhitzt, bis sich ein amorpher roter Niederschlag abscheidet.

Substituierte Pyrrole sind wesentlich stabiler.

Die Kohlenstoffatome des Pyrrols haben stark nucleophilen Charakter. Elektrophile Substitution ist hier etwa genau so leicht durchzuführen wie beim Anilin. Wegen der Säurelabilität sind zwar die typischen Benzolreaktionen wie Nitrierung, Sulfonierung, Halogenierung, Friedel-Crafts- und Gattermann-Reaktion nicht ohne weiteres möglich; die große Reaktionsbereitschaft, besonders der C-Atome 2 und 5 erlaubt es jedoch, die meisten dieser Umsetzungen selbst unter Ausschluß stärkerer Säuren und bei gemäßigten Temperaturen vorzunehmen. Chlorierung mit überschüssigem Sulfurylchlorid führt sogar bis zum Pentachlorpyrrolenin (vgl. Phenol, S. 230). Acylierung mit Säureanhydriden ist schon in Gegenwart des milden Zinn(IV)-chlorids oder ganz ohne Lewis-Säuren möglich. Das nur sehr schwach elektrophile Kohlendioxid reagiert im Sinne der Kolbeschen Salicylsäuresynthese. Diazotierte Sulfanilsäure (= Pauly-Reagens) kuppelt zum Azofarbstoff. Bei der Behandlung mit Chloroform und Alkali zur Einführung des Formylrestes nach Reimer-Tiemann (S. 274) reagiert ein großer Teil des Pyrrols unter Ringerweiterung zu 3-Chlorpyridin:

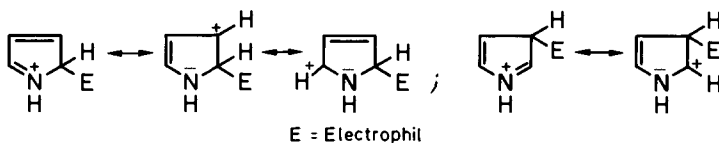


Zu den elektrophilen Reaktionen gehört ferner die Farbreaktion mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd, die Paul Ehrlich an Urobilinogen-haltigem Harn entdeckt hat. Der Aldehyd reagiert in Gegenwart von Protonen mit der freien α -Stellung von Pyrrolen unter Bildung eines farbigen mesomeren Kations (Versuch S. 645):



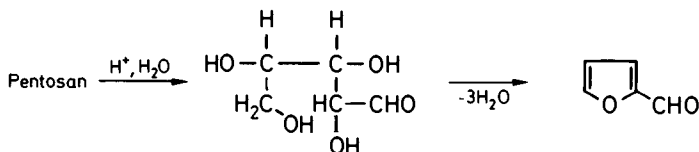
Mit starken Säuren tritt – wegen Protonierung des zweiten Stickstoffs – reversible Entfärbung ein.

In jedem Fall erfolgen die Substitutionen am Pyrrol in 2- bzw. 5-Stellung und nur wenn diese besetzt sind, in 3- bzw. 4-Stellung. Dieses Phänomen läßt sich dadurch erklären, daß für das primär gebildete α -Addukt drei, für das β -Addukt jedoch nur zwei Grenzstrukturen formuliert werden können:



Bei der Reduktion, z. B. mit Zink und Säure, gehen Pyrrole über die Pyrroline in die Pyrrolidine über, die sich in jeder Beziehung wie *sek*-Amine verhalten. Pyrrolidin- α -carbonsäure, Prolin, ist ein Baustein der Proteine. α -Pyrrolidon, das Lactam der γ -Aminobuttersäure, wird technisch aus γ -Butyrolacton (S. 311) und Ammoniak hergestellt. Das durch Vinylierung mit Acetylen erhältliche *N*-Vinylpyrrolidon wird zum „Periston[®]“, einem wasserlöslichen eiweißähnlichen Blutplasmaersatz, polymerisiert.

Furfural aus Kleie

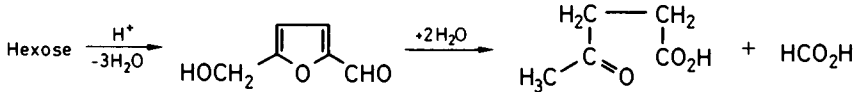


300 g Kleie werden in einem 3-l-Schliffkolben mit der Mischung von 150 ml konz. Schwefelsäure und 800 ml Wasser gut durchgeschüttelt. Man destilliert etwa 900 ml Flüssigkeit ab, neutralisiert das Destillat mit Natriumcarbonat und setzt zum Aussalzen 250 g Kochsalz zu. Aus dieser Lösung werden 300 ml abdestilliert. Das Destillat wird wiederum mit Kochsalz gesättigt und dann mit Ether ausgeschüttelt. Der Auszug wird mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, der Ether verdampft und das zurückbleibende Furfural destilliert. Sdp. 162 °C. Ausbeute 5–7 g.

Das Präparat färbt sich beim Stehen ziemlich rasch braun. Zur besseren Charakterisierung bereite man mit ein paar Tropfen in üblicher Weise das Phenylhydrazon vom Schmp. 97–98 °C (siehe S. 347).

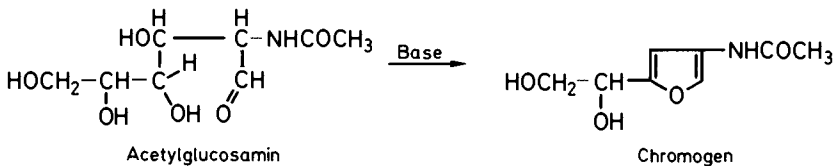
Das bei weitem wichtigste Furanderivat Furfural (früher: Furfurol, von *furfur* lat. Kleie), wird industriell in großem Maßstab aus Stroh, entkernten Maiskolben und

anderen pentosanhaltigen Abfallstoffen gewonnen. – Starke Säuren hydrolysieren die natürlich vorkommenden polymeren Pentosane zu monomeren Pentosen, aus denen dann durch Wasserabspaltung Furfural entsteht. Hexosen bilden unter gleichen Bedingungen 5-Hydroxymethylfurfural, das bei weiterer Säureeinwirkung schließlich teilweise in Lävulinsäure und Ameisensäure gespalten wird:



Aus Schleimsäure bildet sich mit Schwefelsäure Furan-2,5-dicarbonsäure, die sich durch Hitze stufenweise zur Brenzschleimsäure und schließlich zum Furan decarboxylieren läßt. Die variationsfähigste Methode zur Darstellung von Furanderivaten – die Dehydratisierung enolisierbarer γ -Dicarbonylverbindungen – hat den Nachteil, daß die Ausgangsstoffe meist nicht leicht zugänglich sind (beste Möglichkeit: Ketonspaltung der Kondensationsprodukte aus α -Halogenketonen und Acetessigester. Formulieren!). Das als Lösungsmittel wichtige Tetrahydrofuran (siehe S. 116) wird technisch aus 1,4-Butandiol gewonnen.

Ein anderer Übergang von den Kohlenhydraten zum Furanring ist die Bildung des Chromogens (Farbvorstufe) der Morgan-Elson-Reaktion aus gewissen Aminozuckern: Durch Behandlung von *N*-Acetylamino-zuckern (*N*-Acetyl-glucosamin) mit Basen in der Wärme entsteht nach R. Kuhn 3-Acetamino-5-dihydroxyethyl-furan, das mit *p*-Dimethylamino-benzaldehyd (Ehrlichs Reagens, S. 645) zu einem roten Farbstoff kuppelt:



Verglichen mit Pyrrol und Thiophen zeigt der Furanring abgeschwächt aromatischen Charakter und deutlicher die Eigenschaften eines Enolethers und die eines 1,3-Diens: Säuren führen nicht nur sehr leicht zur Verharzung, sondern auch zur Etherspaltung (siehe Bildung von Lävulinsäure, oben) – Mit Maleinsäureanhydrid und anderen Dienophilen (z. B. auch mit sich selbst) reagiert er nach Diels-Alder unter 1,4-Addition.

Elektrophile Substitution ist – wie beim Pyrrol – trotz erhöhter Elektronendichte an den Kohlenstoffatomen wegen der Säurelabilität stark eingeschränkt und bevorzugt die 2- bzw. 5-Stellung. Direkte Einwirkung von Halogenen führt beispielsweise zu fast explosionsartiger Zersetzung, unter geeigneten Schutzmaßnahmen mit Brom zum Mono- und Dibromfuran. Viele der scheinbaren Substitutionsreaktionen sind in Wirklichkeit 1,4-Additionen, gefolgt von einer Eliminierung (formulieren!).

Furfural verhält sich wie ein typischer aromatischer Aldehyd, ist also wie ein sol-

cher der Acyloinreaktion (Bildung von Furoin), Perkinschen Synthese (S. 371) und Cannizzaro-Reaktion (S. 377) zugänglich.

Versuch: Darstellung eines Aminoplastes – Man löst in einem Reagenzglas einen Spatel Harnstoff im Gemisch von einem ml Wasser und 0,5 ml Salzsäure, gibt 1,5 ml Furfural zu und schüttelt gut um. Der Ansatz wird unter Selbsterwärmung langsam dunkel und zähflüssig. (Vorsicht, die Reaktion kann sehr heftig werden!) Nach einigen Stunden zerschlägt man das Reagenzglas und wäscht den schwarzen Kunststoff mit Wasser.

Aminoplaste sind makromolekulare Kondensationsprodukte des Harnstoffs oder aromatischer Diamine mit Formaldehyd oder anderen Aldehyden.

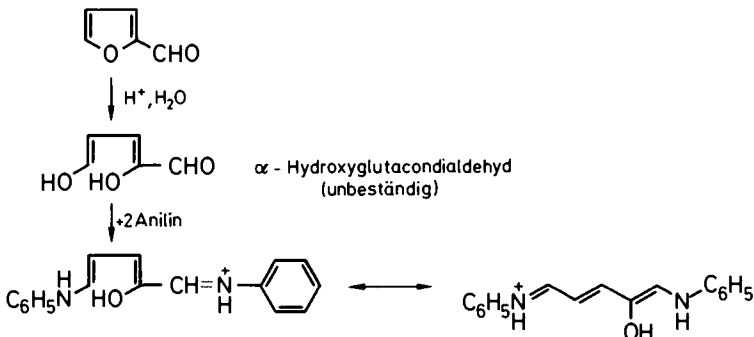
Der Nachweis des Furfurals und bei geeignetem Vorgehen auch seine quantitative Bestimmung (also auch die von Pentosen) ist mithilfe von zwei empfindlichen Farb-reaktionen möglich: der Reaktion mit Phloroglucin-Salzsäure und der Reaktion mit Anilin-Salzsäure.

Versuch: Farbreaktion mit Phloroglucin-Salzsäure – Einige Tropfen Furfural werden mit einigen ml einer Lösung von 1 g Phloroglucin in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure im Reagenzglas gekocht: Es entsteht ein dunkelgrüner Niederschlag unbekannter Zusammensetzung.

Versuch: Reaktion mit Anilin – 2 ml Anilin werden mit einem ml konz. Salzsäure und 7 ml Alkohol versetzt. Dazu gibt man die Lösung von 1 ml Furfural in 8 ml Alkohol. Die Lösung färbt sich dunkelrot. Man erwärmt kurze Zeit. Beim Erkalten scheidet sich in feinen Nadeln ein violetter Farbstoff aus, der abgesaugt und mit wenig Alkohol und Ether nachgewaschen wird.

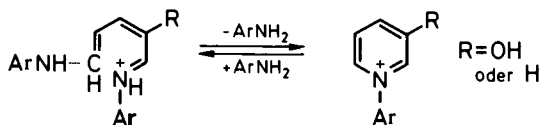
Nachweis der Pentosen und Hexosen im Papier- oder Dünnschichtchromatogramm siehe S. 394.

Bei der Reaktion des Furfurals mit prim. aromatischen Aminen – hier Anilin – in Gegenwart von Säure entsteht das rotviolette Salz des β -Hydroxyglutacon-dialdehyd-dianils (Th. Zinke). Durch das Amin wird auch die als Di-enoether verkappte, mit Säure freigesetzte zweite Aldehydgruppe des Furfurals als Schiff-Base abgefangen.

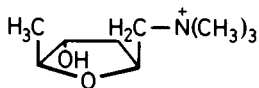


Man hat das chromophore System eines Cyaninfarbstoffs vor sich.

In der Hitze gehen die farbigen Anilinium-Salze unter Abspaltung eines Moleküls Arylamin in quartäre β -Hydroxy-pyridinium-Salze über. Umgekehrt können gewisse Pyridinium-Salze mit Arylaminen zu Glutacon-dianilen aufgespalten werden (siehe S. 674):



Wasserstoff hydriert in Gegenwart von Kupferchromit (einem Katalysator mit spezieller C=O-Affinität) Furfural erst zu Furfurylalkohol und schließlich zu 1,5-Pentandiol. Der Furanring selbst läßt sich am besten über Raney-Nickel zur Stufe des Tetrahydrofurans reduzieren. Ein interessantes Derivat dieses Ethers ist nach F. Kögl sowie C. Eugster das Muscarin, Giftstoff des Fliegenpilzes (*Amanita muscaria*) und anderer Pilze.

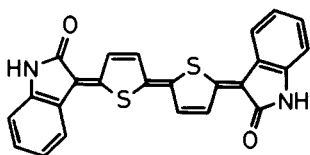


Das allgemeine Syntheseprinzip für den Aufbau des heterocyclischen Fünfrings, die Kondensation enolisierbarer γ -Dicarbonylverbindungen, führt in Gegenwart von Phosphorpentasulfid zu Derivaten des Thiophens. Technisch wird es am billigsten durch Erhitzen von Butan und Schwefel gewonnen:



Versuch: Indopheninreaktion – Eine Spur Thiophen wird in etwa 5 ml Benzol gelöst, die Lösung mit einem ml konz. Schwefelsäure und einer Spatelspitze Isatin versetzt und geschüttelt: Der Ansatz färbt sich intensiv blau. – Teerbenzol reagiert schon ohne Thiophenzusatz (Blindprobe!).

Bei der Indopheninreaktion handelt es sich um eine durch Schwefelsäure katalysierte elektrophile Kondensation des Thiophens mit Isatin zu einem indigoähnlichen Farbstoff:



Derivate des Thiophens mit freier 2,5- oder 2,3-Stellung reagieren ebenfalls mit Isatin.

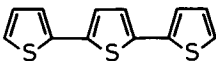
Von allen Fünfringheterocyclen steht Thiophen dem Benzol am nächsten. Die Leichtigkeit der elektrophilen Substituierbarkeit fällt in der Reihenfolge Pyrrol > Furan > Thiophen > Benzol. Diese Abstufung ist auf Grund der Tatsache verständlich, daß die Stabilität der beim primären Anlagerungsschritt gebildeten Oniumionen in gleicher Folge abnimmt (siehe hierzu S. 647). Andere Kriterien wie Resonanzenergie und chemische Verschiebung der Protonen im $^1\text{H-NMR}$ sprechen für ein Ansteigen der Aromatizität in der Reihenfolge Furan < Pyrrol < Thiophen < Benzol.

Trotz der nahen Verwandtschaft der beiden Verbindungen erfolgen beim Thiophen Friedel-Crafts-Reaktionen und Halogenierungen (besonders die mehrfachen) deutlich leichter als beim Benzol. Noch stärker ist der Unterschied bei der Mercurierung. Konz. Schwefelsäure sulfoniert bereits in der Kälte.

Die letzten beiden Reaktionen können dazu dienen, Teerbenzol thiophenfrei zu machen. Einfacher ist ein Schütteln mit Aluminium(III)-chlorid, das den Heterocyclen sofort zerstört. Gegen Protonensäuren ist Thiophen dagegen ziemlich stabil. – Unter den Bedingungen der Elementaranalyse ist erst metallisches Kalium (nicht dagegen Natrium) in der Lage, den Schwefel herauszubringen.

Thiophen ähnelt dem Benzol nicht nur in seinem chemischen Verhalten, sondern auch in seinem physikalischen (Sdp., Molekulargewicht, Molekülgröße, Löslichkeit) und physiologischen (Geruch; der Körper scheidet Thiophen-2-carbonsäure in dem der Hippursäure (S.636) analogen Konjugat des Glycins aus).

In der Natur kommen Derivate des Thiophens, z. B. α -Terthienyl in der Samtblume, vor:

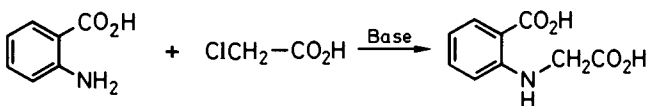


Biogenetischer Zusammenhang mit Polyinen (S. 218).

Durch energische katalytische Hydrierung erhält man aus Thiophen Tetrahydrothiophen (Thiolan), dessen Sulfon Sulfolan, als Lösungsmittel und technisches Extraktionsmittel verwendet wird.

Indoxyl und Indigo aus Anthranilsäure

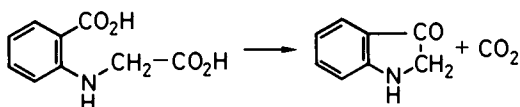
N-Phenylglycin-*o*-carbonsäure



In einem 1-l-Rundkolben mit Rückflußkühler wird die Mischung von 27,5 g (0,20 mol) Anthranilsäure, 19,0 g (0,20 mol) Monochloressigsäure, 40 g wasserfreiem Natriumcarbonat und 400 ml Wasser 3 h lang gekocht. Dann kühlt man den Ansatz auf etwa

Zimmertemperatur, gießt ihn in einen Stutzen, macht ihn durch vorsichtige Zugabe von konz. Salzsäure unter Umrühren schwach sauer (pH 3–4) und läßt ihn über Nacht stehen. Nach dieser Zeit wird das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt, mit 10 ml Wasser gewaschen, unter Zusatz von wenig Aktivkohle aus Wasser umkristallisiert und bei 110 °C getrocknet. Schmp. 208 °C. Ausbeute etwa 24 g (62%).

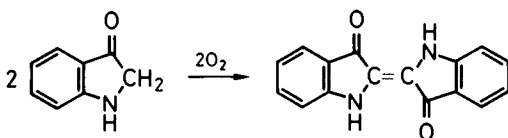
Indoxyl



Die Alkalischmelze ist unter einem Abzug auszuführen; es sind Schutzbrille und Handschuhe zu tragen!

In einem großen Nickel- oder ersatzweise Eisentiegel werden 9,8 g (0,1 mol) *N*-Phenylglycine-*o*-carbonsäure, 30 g festes Natriumhydroxid und 10 ml Wasser unter dauerndem Umrühren mit einem Thermometer, das in einer Kupferhülse steckt (genauere Angaben bei Präparat S. 276) langsam auf 200° bis 210 °C erhitzt. Dabei ist darauf zu achten, daß die Flamme nicht in den Tiegel schlägt. Es bildet sich eine orangefarbene Schmelze. Man läßt abkühlen, löst die Masse in etwa 200 ml Wasser auf und saugt die Flüssigkeit rasch durch ein hartes Filter. Das Produkt wird nicht isoliert, sondern direkt zu Indigo oxidiert.

Indigo (Indigotin)

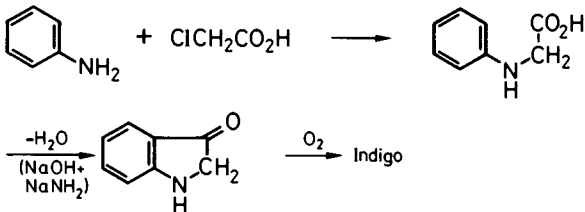


Durch die filtrierte Lösung des Indoxylnatriums saugt man mit der Wasserstrahlpumpe so lange Luft, bis ein Tropfen der wässrigen Indigosuspension, auf Filterpapier gebracht, nicht mehr an der Luft nachblaut und einen scharfen Rand von gefällttem Indigo zurückläßt. Dann wird der Indigo abgenutscht, mit heißem Wasser gewaschen, vom Filter in ein Becherglas gespült, mit wenig 2N Salzsäure gekocht, wieder abgenutscht, mit heißem Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 7,5 g (57,5%). Kleine Mengen können durch Sublimation gereinigt werden.

Versuch: Indigo aus *o*-Nitrobenzaldehyd – In einem Reagenzglas löst man 1 g *o*-Nitrobenzaldehyd in 3 ml Aceton, füllt auf das doppelte Volumen mit Wasser auf und versetzt dann die klare Lösung tropfenweise mit 1N Natronlauge. Der Ansatz färbt sich unter Selbsterwärmung dunkelbraun und scheidet nach kurzer Zeit den Farbstoff in kristallinen Flocken aus. Man saugt nach fünf min ab und wäscht den Rückstand erst mit Alkohol, dann mit Ether. Der so gewonnene Indigo ist besonders rein und zeigt deutlich den typischen violetten Oberflächenglanz.

Natürlicher Indigo war jahrtausendlang der wichtigste organische Farbstoff. Indoxyl ist als Enol-O-glucosid Indican vor allem in der Färberwaidpflanze (Europa) und in Indigoferaarten (Tropen) enthalten. Es kann daraus mithilfe des eigenen Pflanzensaftes enzymatisch oder mit Säuren freigesetzt werden und autoxydiert sich dann sofort zu Indigo. Die Konstitution des Farbstoffs ist in klassischen Arbeiten (ab 1865) durch A. v. Baeyer erforscht worden. – Der kostbare antike Purpur wurde von P. Friedländer (1908) als 6,6'-Dibromindigo erkannt.

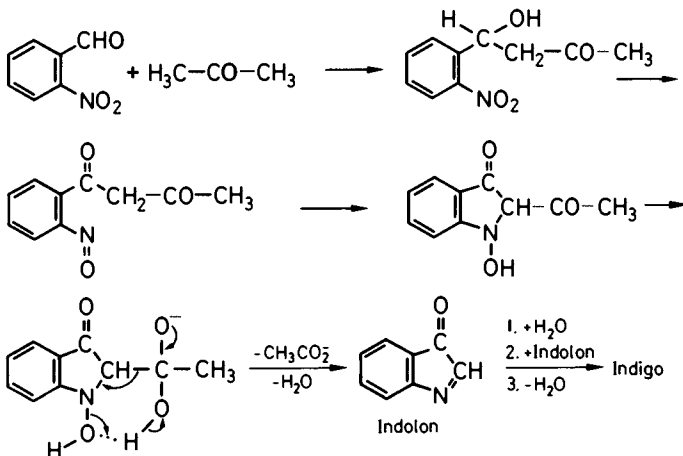
Die Indigosynthese durch Alkalischmelze des *N*-Phenylglycins (K. Heumann) wurde durch Zusatz von Natriumamid (J. Pflieger) so verbessert, daß der synthetische Farbstoff billiger wurde als der natürliche:



Die Alkalischmelze von *N*-Phenylglycin ist noch heute die wirtschaftlichste Methode bei der industriellen Herstellung von Indigo, doch wird das Ausgangsmaterial am billigsten über eine Strecker-Synthese mit Formaldehyd, Anilin und Blausäure erhalten (formulieren!).

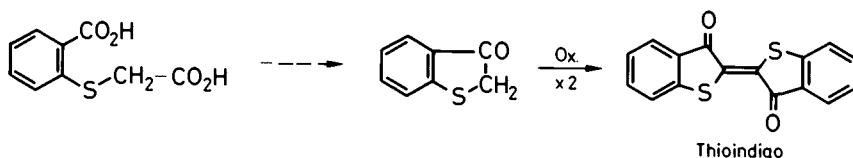
Von Heumann stammt auch die von uns benutzte Variante, bei der an Stelle von Anilin Anthranilsäure eingesetzt wird.

Von den zahlreichen Synthesen aus dem Laboratorium A. v. Baeyers sei hier nur die eleganteste, im Versuch S. 652 durchgeführte erwähnt. Bei ihr wird *o*-Nitrobenzaldehyd in alkalischer Lösung mit Aceton kondensiert. Dabei entsteht eine aldolartige Verbindung, die über *o*-Nitroso-benzoylacetone durch Acetat- und Wasserabspaltung in Indolon übergeht. Indolon addiert Wasser und wird dadurch zu einem starken Nucleophil, das sich leicht an neu gebildetes Indolon addiert:

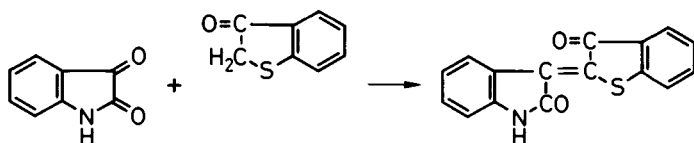


Für die intermolekulare Disproportionierung (zweiter Schritt) kann der Übergang von *o*-Nitrotoluol zu Anthranilsäure in Gegenwart von Alkalien oder der von *o*-Nitrobenzaldehyd zu *o*-Nitrosobenzoesäure beim Belichten als Muster gelten.

Unter Ausnutzung des indigoiden Bauprinzips hat man viele Varianten hergestellt. Ersatz des Stickstoffs durch Schwefel führt zu einem roten Farbstoff. – Der namentlich in seinen Derivaten wichtige Thioindigo kann aus Thiosalicylsäure und Chloressigsäure analog der oben geschilderten Vorschrift über Thioindoxyl (3-Hydroxythionaphthen) dargestellt werden (P. Friedländer, 1905):



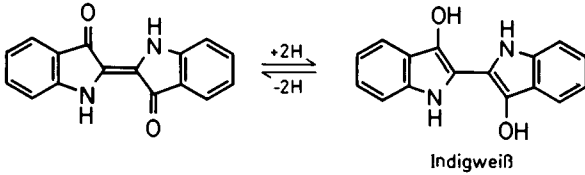
Aus Isatin und Thioindoxyl entsteht der prächtige Thioindigoscharlach nach einem Mechanismus, der dem der Indopheninreaktion ähnelt:



Versuch: Färbung mit Indigo – Eine Spatelspitze Indigo wird in einer kleinen Reibschale (oder auf dem Uhrglas) mit wenigen Tropfen Wasser zu einem feinen Brei zerrieben, in ein Erlenmeyerkölbchen gespült, mit 2N Natronlauge deutlich alkalisch gemacht und unter Erwärmen auf 30–40 °C mit einem geringen Überschuß Natriumdithionitlösung reduziert. Es entsteht bald eine grüngelbe, dann braunstichig gelbe Lösung, die Küpe, auf deren Oberfläche sich durch die Berührung mit der Luft eine feine blaue Haut von Indigo, die sogenannte „Blume“ bildet. Man verdünnt mit Wasser auf 25–30 ml, bringt einen vorher benetzten Leinwandstreifen in die Lösung, digeriert ihn darin einige min lang mit einem Glasstab, nimmt ihn heraus, preßt ihn aus und hängt ihn an der Luft auf. Schon nach 5 min ist das Tuchstück tiefblau gefärbt.

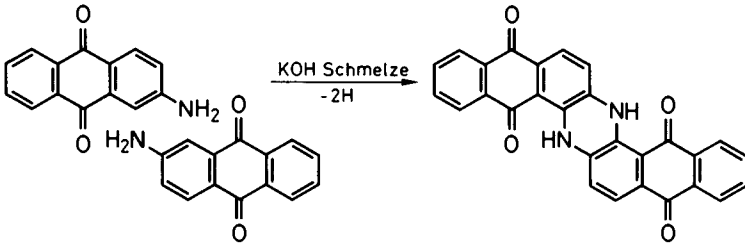
Leitet man Luft durch die Küpe, fällt der Farbstoff wieder aus. (Auf diesem Wege läßt sich der Indigo reinigen.)

Da Indigo wegen seiner völligen Wasserunlöslichkeit nicht direkt auf die Faser aufgebracht werden kann, wendet man seit altersher ein spezielles, „Küpenfärberei“ genanntes Verfahren an: Man reduziert den Farbstoff in alkalischer Suspension mit Natriumdithionit oder anderen geeigneten Reduktionsmitteln wie z. B. hydrierenden Bakterien zu einem löslichen Enolat, dem „Leukofarbstoff“. – An der Luft oxidiert sich die gelbliche Leukoverbindung rasch wieder zum Indigo:



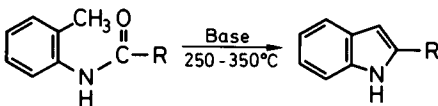
Als fertige Küpen sind die (neutralen, also auch zur Wollfärbung geeigneten) Alkalisalze des Indigoweiß-schwefelsäureesters unter dem Namen „Indigosol“ im Handel.

Zu den Küpenfarbstoffen – die sich durch ganz besondere Echtheit auszeichnen – gehören außer den indigoiden auch die als Indanthrenfarben bekannten, aromatisch kondensierten Anthrachinonderivate. Hier sei nur der älteste Vertreter dieser Gruppe, das Indanthrenblau R, angeführt, das aus β -Amino-anthraquinon durch dehydrierende Dimerisation in einer Kaliumnitrat-Alkali-Schmelze entsteht (R. Bohn, 1910):



Indanthrenblau R gehört zu den stabilsten organischen Verbindungen; es hält nicht nur eine Alkalischmelze, sondern auch Salzsäure bei 400°C aus.

Die dem Indoxyl zugrunde liegende Stammverbindung ist das Indol, das u. a. im Steinkohlenteer enthalten ist, und das man aus Oxindol durch Zinkstaubdestillation erhält. Besonders übersichtlich ist die Darstellungsmethode von W. Madelung, bei der *N*-Acyl-*o*-toluidin durch Natriumamid oder Kalium-*tert*-butylat cyclisiert wird:

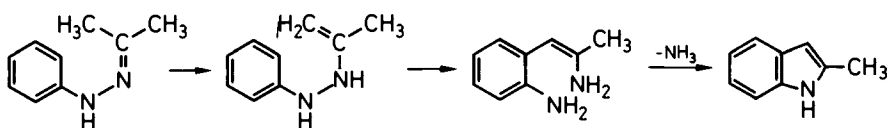


Zur Herstellung zahlreicher Indolderivate eignet sich am besten die von E. Fischer angegebene Umlagerung der Phenylhydrazone, die aber beim einfachsten, dem des Formaldehyds nicht zum Ziel führt.

Versuch: 2-Methylindol nach E. Fischer – 5,4 g Phenylhydrazin (0,05 mol) werden mit 5 ml Aceton vermischt und 45 min auf dem Dampfbad erwärmt, wobei sich etwas Wasser abscheidet. Man setzt dann 15 g frisch entwässertes und gepulvertes Zinkchlorid zu und erhitzt 10 min unter Umrühren in einem auf 180°C erwärmten Ölbad. Die dunkle

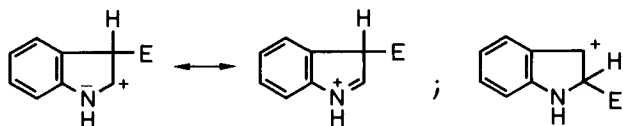
Schmelze gießt man in einen 1-l-Rundkolben, spült mit ganz wenig Methanol nach, versetzt mit 50 ml 2N Salzsäure und destilliert das gebildete Methylindol mit Wasserdampf über. Das Destillat (1 l) wird trotz der bereits ausfallenden weißen Kristalle 3mal mit Ether ausgeschüttelt, der Ether getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wird mit wenig kaltem Petrolether zerrieben und abgesaugt. Man erhält 4 g (60% Ausbeute) 2-Methylindol, welche aus Petrolether umkristallisiert werden. Schmelzpunkt 58–59 °C.

Das Phenylhydrazon des Acetons erleidet aus der Enhydrazinform heraus eine säurekatalysierte, sigmatrope Umlagerung, wonach unter Abspaltung des aliphatisch gebundenen Stickstoffs als Ammoniak der Indolring gebildet wird. Als Reaktionsmedium eignet sich sehr gut auch Polyphosphorsäure.



Ist man von Brenztraubensäure ausgegangen, so erhält man Indol-2-carbonsäure und durch deren Hitzedecarboxylierung Indol.

Indole sind, wie die Pyrrole (siehe S. 645) praktisch nicht basisch, säureempfindlich und ähnlich leicht elektrophil substituierbar, wobei der Substituent jedoch die 3- vor der 2-Stellung bevorzugt. Nur der σ -Komplex mit Addend in 3-Position kann seine positive Ladung delokalisieren, ohne daß die Resonanz des Benzolrings gestört wird. (Vergleiche entsprechende Verhältnisse beim Naphthalin; S. 239):



Ein Beispiel für die leicht verlaufende elektrophile Substitution ist die Graminsynthese (Präparat S. 353). Die Einwirkung von Chloroform und Alkali nach Reimer-Tiemann führt zum Teil unter Ringerweiterung zu 3-Chlorchinolinen (vergleiche S. 646). Der Wasserstoff am Stickstoff reagiert mit Methylmagnesiumhalogenid (Zerewitinow-Reagens). Die dabei entstehenden Magnesiumverbindungen lassen sich zur Anlagerung des β -Indolylrests an elektrophile Zentren benutzen.

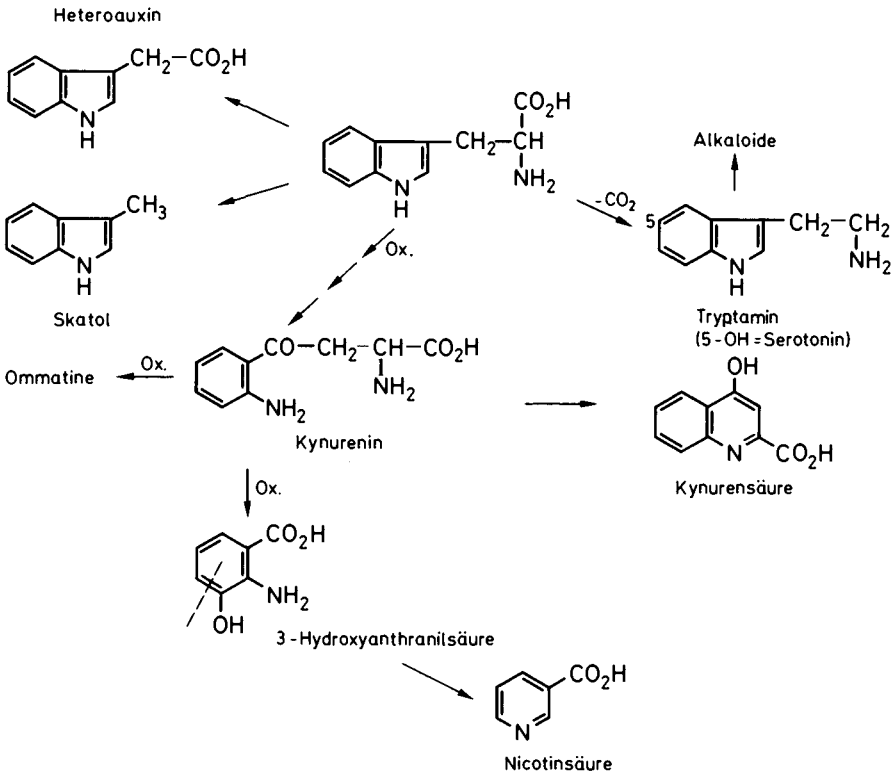
Zum Nachweis ist die Fichtenspan- bzw. Zeitungspapier-Reaktion geeignet (siehe Versuch S. 645).

Indol ist der Stammkörper einer großen Reihe von Naturstoffen. Die Grundverbindung selbst findet sich u. a. als Duftstoff in Jasmin- und Orangenblüten, als Abbauprodukt des Tryptophans, zusammen mit 3-Methylindol (Skatol) auch in den Faeces.

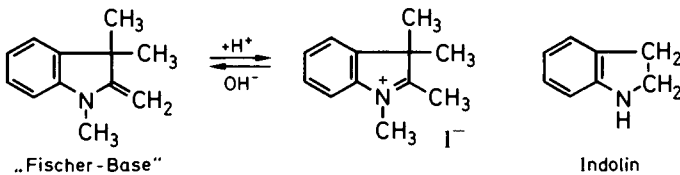
Tryptophan (Präparat S. 422) ist eine essentielle Aminosäure und Ausgangsstoff zahlreicher biologischer Umwandlungsprodukte. Es wird z. B. von Mikroorganismen

men zur 3-Indolylessigsäure, dem Pflanzenwuchsstoff Heteroauxin, von Darmbakterien zum Skatol abgebaut. Ein anderer Weg führt vom Tryptophan zum Chinolinring – im Hundeharn findet sich stets Kynurensäure – oder zum Pyridinring – Nicotinsäureamid (siehe S. 676) – oder zu den Augenpigmenten von Insekten – Ommochrome (A. Butenandt) welche Phenoxazinfarbstoffe sind (Ommatine, Ommine).

Durch enzymatische Decarboxylierung entsteht aus Tryptophan Tryptamin, aus 5-Hydroxytryptophan das blutdruckwirksame Serotonin, das auch als chemischer Mediator bei nerven- und gehirnpysiologischen Vorgängen eine Rolle spielt (Neurotransmitter).

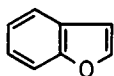


Die tautomere Form des Indols, Indolenin, ist nur bei Doppelsubstitution in 3-Stellung einigermaßen beständig. Permethylierung von Indol gibt 1,2,3,3-Tetramethyl-indoleniniumsalze.

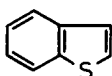


Katalytische Hydrierung des Indolsystems führt unter Absättigung der 2,3-Doppelbindung zu Indolin.

Benzofuran, meist Cumaron genannt, wird industriell aus Steinkohlenteer gewonnen und findet nach saurer Polymerisation zu Cumaronharzen als Lackbindemittel Verwendung. – Benzothiophen, als Thionaphthen bekannt, ist ebenfalls ein Bestandteil des Steinkohlenteers:

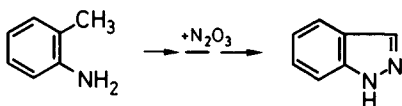


Cumaron



Thionaphthen

Indazol



Diese Reaktion (einschließlich Reinigung der Gasentwickler) ist mit besonderer Vorsicht unter einem gutziehenden Abzug auszuführen; nitrose Gase sind sehr giftig (Spätwirkung)!

In einem 200-ml-Erlenmeyerkolben versetzt man 30,0 g *o*-Toluidin (0,28 mol) mit einem Gemisch von 30 ml Eisessig und 60 ml Acetanhydrid (0,59 mol); die Acetylierung verläuft unter Selbsterwärmung. Nach Abkühlen im Eisbad nitrosiert man durch Einleiten von Distickstofftrioxid. Dieses stellt man sich in einem am Stativ fixierten 1-l-Gasentwickler (siehe z. B. S. 667) her, der mit 150–180 g technischem Natriumnitrit und (im Tropftrichter) mit konz. Schwefelsäure, die 3 Vol. % konz. Salpetersäure enthält, beschickt ist. Der Entwickler wird durch PVC-Schlauch über eine Sicherheitsflasche (Abbildung 20, S. 24) mit einem Glasrohr verbunden, das in den Reaktionsansatz taucht. – Um nach Verbrauch dieser Natriumnitritmenge (nach ca. zwei h) sofort weiterarbeiten zu können, stelle man eine zweite vorbereitete Saugflasche bereit.

Man läßt die Schwefelsäure so rasch zutropfen, daß ein kräftiger N_2O_3 -Strom entsteht. Der Ansatz ist mit Eiswasser zu kühlen; die Reaktionstemperatur muß stets unter 5°C bleiben. Nach etwa einer Stunde beginnt sich die Lösung grün zu färben; es wird jedoch noch weiter eingeleitet, bis eine tief smaragdgrüne Farbe Stickstoffoxid-Überschuß anzeigt. Diese Färbung soll auch nach Unterbrechung der Gaszufuhr noch einige Zeit bestehen bleiben.

Die schwarzgrüne Lösung des Nitroso-aceto-*o*-toluidids wird auf 3000 g Eis-Eiswasser gegossen und zwei h lose verschlossen im Kühlschrank oder im Eisbad aufbewahrt. Nach Überführung in einen Scheidetrichter nimmt man das ausgeschiedene Öl durch mehrmaliges Ausschütteln in insgesamt 200 ml Benzol auf, wäscht die vereinigten organischen Lösungen mit Eiswasser und läßt nach Zugabe von 10 ml Methanol (zur Bindung des restlichen Acetanhydrids) locker verschlossen eine Stunde bei 0°C stehen. Nach erneutem gründlichen Waschen mit dreimal je 100 ml Eiswasser läßt man die kalte Lösung in einem nur lose (!) abgedeckten Erlenmeyerkolben mit etwas Calciumchlorid über Nacht im Kühlschrank stehen. Es empfiehlt sich, mit dem Ansatz frühmorgens zu beginnen, um den Versuch an einem Tag bis zu dieser Stufe durchführen zu können.

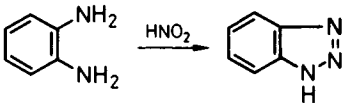
Am anderen Morgen gießt man die hellbraune Lösung vom Trockenmittel in einen

2-l-Erlenmeyerkolben ab, verdünnt unter Nachwaschen des Calciumchlorids mit weiteren 400 ml Benzol und erwärmt die vereinigten Lösungen in einem Wasserbad eine Stunde auf eine Innentemperatur von 35 °C (diese ist infolge des exothermen Charakters der Indazolbildung ca. 7–10 °C höher als die Badtemperatur), dann weitere sieben h auf eine Innentemperatur von 40–50 °C. Diese Temperaturen müssen eingehalten werden, da es sonst zur Wärmestauung kommen kann. Erleichtert wird die Konstanthaltung der Temperatur und die Wärmeabfuhr durch Verwendung eines großen Bades.

Nach Beendigung der Umsetzung kocht man auf dem Dampfbad kurz auf und zieht die erkaltete Lösung im Scheidetrichter erst mit 100 ml 2N Salzsäure und dann dreimal mit je 20 ml 5 N Salzsäure aus. Die vereinigten sauren Extrakte werden mit überschüssigem Ammoniak versetzt, wobei sich das gebildete Indazol nahezu farblos abscheidet. Man läßt noch zwei h im Kühlschrank stehen, saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuumexsikkator über konz. Schwefelsäure. Zur Reinigung des rohen Indazols vom Schmp. 143–145 °C (19 g; 58%) ist die Vakuumdestillation im Säbelkolben geeignet; Sdp. bei 170 °C / 50 Torr. Auch die Hülsenextraktion mit Benzol liefert ein farbloses Präparat in prächtigen großen Tafeln vom Schmp. 146–147 °C.

Das zunächst gebildete *N*-Acetyl-*o*-toluidin wird zur *N*-Nitrosoverbindung nitrosiert, die sich zum *trans*-Diazoacetat umlagert. Dieses kuppelt, wie auf S. 611 ausgeführt ist, in intramolekularer Reaktion an die räumlich günstig gelagerte Methylgruppe zum Indazol (R. Huisgen).

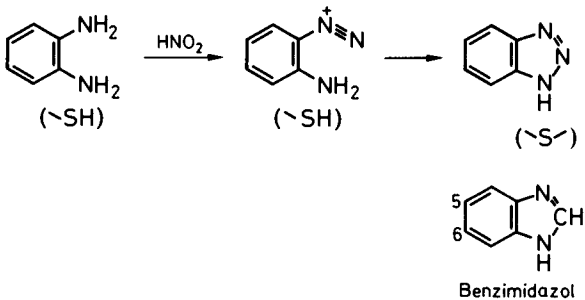
Benztriazol



In einem 250-ml-Becherglas werden 27,0 g *o*-Phenylendiamin (0,25 mol), 27,7 ml Eisessig (30,0 g; 0,50 mol) und 75 ml Wasser vorsichtig erwärmt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Diese wird auf 5 °C abgekühlt und mit einer gleichfalls auf diese Temperatur gebrachten Lösung von 18,5 g Natriumnitrit (0,273 mol) in 30 ml Wasser versetzt. Während man nun ohne weiter zu kühlen langsam umrührt, erwärmt sich der Ansatz rasch auf 70–80 °C und färbt sich grün. Jetzt wird das Becherglas in Eiswasser gestellt und weitergerührt, bis der Inhalt braunrot geworden ist. Man läßt das Reaktionsgemisch eine Stunde lang bei Zimmertemperatur stehen. Es kühlt sich ab und scheidet das rohe Benztriazol als ein Öl aus, das bei weiterem Rühren im Eisbad bald fest wird. Nachdem man das Becherglas noch etwa drei Stunden mit Eis gekühlt hat, saugt man die Flüssigkeit ab und wäscht den Rückstand mit 50 ml eiskaltem Wasser. Er wird über Nacht bei 45–50 °C getrocknet. Rohausbeute: 28,5 g (95,8%) eines gelblichbraunen Produkts.

Zur Reinigung destilliert man das rohe Benztriazol im Wasserstrahlvakuum aus einem Säbelkolben. Sdp. 201–204 °C / 15 Torr. Das geschmolzene Destillat gießt man in 60 ml Benzol. Die Lösung wird solange gerührt, bis das reine Produkt völlig ausgefallen ist. Nach zwei h wird das Benzol abgesaugt. Die letzten Lösungsmittelreste entfernt man im Exsikkator mit Paraffinschnitzeln. Ausbeute etwa 95 g (~74%) einer farblosen Substanz mit dem Schmp. 96–97 °C.

Die innermolekulare Kupplung des diazotierten *o*-Phenylendiamins, die zum Benzotriazol führt, läuft über das Diazoniumion ab. Dasselbe gilt für die analoge Bildung des Benzothiodiazols aus *o*-Aminothiophenol:

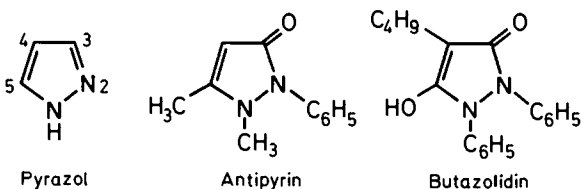


o-Aminophenole reagieren nach Diazotierung zu *o*-Chinondiaziden bekanntlich nicht unter Ringschluß weiter (S. 603). Beim Erhitzen von *o*-Phenylendiamin mit Ameisensäure entsteht Benzimidazol, dessen 5,6-Dimethylverbindung ein Bestandteil des Vitamins B₁₂ ist.

Die mit dem Benzolkern „orthokondensierten“ Azole mit zwei und drei Stickstoffatomen sind sehr schwach basische, kristalline Verbindungen von großer Beständigkeit. Benzotriazol läßt sich sogar unter Erhaltung des Heteroringes mit Permanganat zu Triazol-4,5-dicarbonsäure oxidieren.

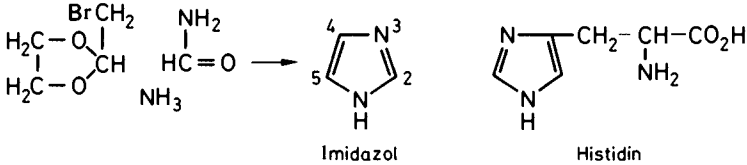
Die einkernigen Azole und ihre Derivate sind interessante, auch technisch wichtige Verbindungen mit aromatischem Charakter. Das zusätzliche „tertiäre“ Stickstoffatom im Fünfring vermindert infolge seiner elektronenanziehenden Wirkung den negativen Ladungsüberschuß an den Kohlenstoffatomen und somit die Bereitschaft zur elektrophilen Substitution; immerhin kuppeln Pyrazole (wie Indazol) und Imidazole mit Diazoniumsalzen. Die Unbeständigkeit gegenüber Säuren – auch eine nucleophile Eigenschaft – ist jedoch verschwunden.

Pyrazol (Schmp. 70°C; pK_A der konjugierten Säure = 2,53) ist in guter Ausbeute z. B. aus Hydrazin und Propargylaldehyd zu erhalten. Seine Derivate, von denen die Pyrazolone – mit Carbonylfunktion in 3-Stellung – die größte Bedeutung haben, gewinnt man aus 1,3-Dicarbonylverbindungen und Hydrazinen. So entsteht z. B. Antipyrin® aus Phenylhydrazin und Acetessigester mit nachfolgender *N*-Methylierung (formulieren!), Butazolidin® aus Hydrazobenzol und Butylmalonester:



Die Pyrazolone kuppeln in 4-Stellung mit aromatischen Diazoverbindungen zu lichtechten Wollfarbstoffen (z. B. dem Tartrazin).

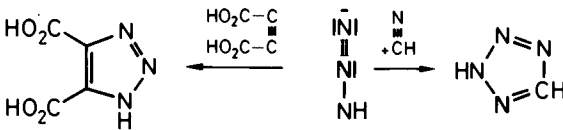
Imidazol (Schmp. 90°C; pK_A der konjugierten Säure = 7,16) entsteht aus Glyoxal, Formaldehyd und Ammoniak („Glyoxalin“); doch dürfte die beste Synthese diejenige aus dem Glykolacetal des Bromacetaldehyds und Formamid unter Ammoniak bei 180°C sein (H. Bredereck):



Die natürliche Aminosäure Histidin enthält den Imidazolring. Ihr Decarboxylierungsprodukt, Histamin, ist eine der Ursachen allergischer Zustände.

Imidazol ist unter den Azolen die stärkste Base. Mit seinem $pK \sim 7$ ist es in der Lage, in neutraler Lösung Protonen zu binden. Diese Base- und Puffereigenschaft der Histidinseitenkette ist es, die man mit der katalytischen Funktion vieler hydrolytisch wirkender Enzyme wie Esterasen oder Trypsin in Zusammenhang bringt.

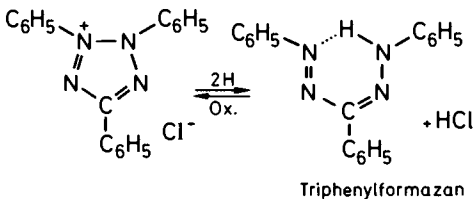
1,2,3-Triazol-dicarbonsäure (und daraus durch Decarboxylierung 1,2,3-Triazol) sowie Tetrazol entstehen z. B. durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Stickstoffwasserstoffsäure an Acetylendicarbonsäure bzw. an Cyanwasserstoff:



Die 1,3-dipolare Cycloaddition (R. Huisgen, vgl. auch S. 207) eröffnet die Möglichkeit zur Darstellung einer Fülle von 5-Ring-Heterocyclen des Azol-Typs.

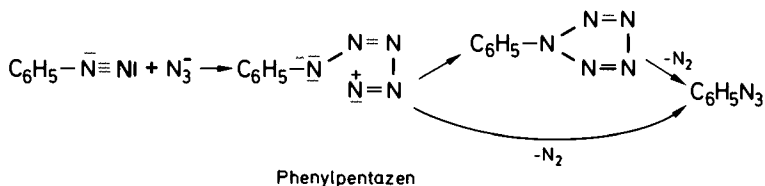
Pentamethylen-tetrazol, ein als Cardiazol® bekanntes Herzanregungsmittel, wird wie schon auf S. 351 erwähnt, durch Einwirkung von Stickstoffwasserstoff auf Cyclohexanon dargestellt (K. F. Schmidt, 1924).

Triphenyl-tetrazoliumchlorid hat als Redoxindikator in der Pflanzenphysiologie Bedeutung. Das wasserlösliche, farblose Salz wird enzymatisch zu einem unlöslichen tiefroten Formazan reduziert:



Formazane erhält man durch Kuppeln von Arylhydrazonen mit Diazoniumsalzen. Sie lassen sich umgekehrt leicht zu den Tetrazoliumsalzen oxidieren. Die präparative Herstellung dieses Formazans ist bei seiner Verwendung als Ausgangssubstanz für das Radikal Verdazyl auf S. 594 geschildert.

Auch der Pentazolring ist bekannt. Er entsteht bei der Kupplung von Benzoldiazoniumchlorid mit Azidionen über das Pentazen als nicht stabiles Zwischenprodukt, das Stickstoff unter Bildung von Azidobenzol (Phenylazid, siehe auch S. 623) abspaltet (R. Huisgen, I. Ugi, 1957). *p*-Ethoxy-phenylpentazol konnte bei -30°C kristallisiert erhalten werden.



Die Fünfringe, die neben Stickstoff noch Sauerstoff- bzw. Schwefel als Heteroatom enthalten, heißen:



Oxazol



Isoxazol

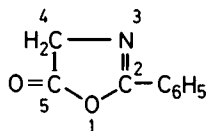
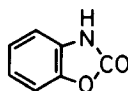


Thiazol



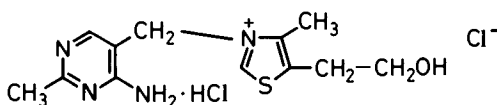
Isothiazol

2-Phenyl-5-oxazolol, das Azlacton der Hippursäure, wurde bereits beim Präparat Phenylalanin (S. 373) besprochen. 2-Mercapto-5-hydroxythiazol heißt Rhodanin. Benzoxazol-2-on ist ein in Pflanzen vorkommender Hemmstoff des Pilzwachstums (A. Virtanen, 1955):

Azlacton der
Hippursäure

Benzoxalon

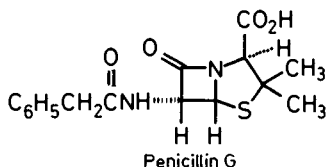
Die schwefelhaltigen aromatischen 5-Ring-Heterocyclen verhalten sich oft ähnlich wie die entsprechenden 6-Ring-Aromaten, in denen statt des Schwefels eine formale C,C-Doppelbindung steht. Wir haben bereits auf die große Ähnlichkeit des Thiophens mit dem Benzol hingewiesen. Thiazol ähnelt in seinen Eigenschaften deshalb



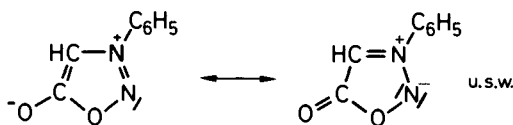
Aneurin(Thiamin)-Hydrochlorid

dem Pyridin und ist wie dieses nur sehr schwer elektrophil substituierbar. Ein wichtiger natürlich vorkommender Vertreter des Thiazols ist das Aneurin (Thiamin, Vitamin B₁) (S. 380), in dem außerdem ein Pyrimidinring (S. 687) enthalten ist.

Der Thiazolidinring kommt in den Penicillinen vor.



Die mesomeriestabilisierten Sydnone (Universität Sydney, 1935) sind Heterocyklen, für die nur zwitterionische Grenzstrukturen angegeben werden können.



Sie entstehen aus *N*-Arylglycinen und salpetriger Säure.

Weiterführende Literatur zu Kapitel XIV

- A. H. Corwin, *The Chemistry of Pyrrole and Its Derivatives*, Heterocyclic Compounds, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 1, S. 277, J. Wiley and Sons, New York und London 1950.
- R. C. Elderfield und T. N. Dodd, *Furan in Heterocyclic Compounds*, Heterocyclic Compounds, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 1, S. 119, J. Wiley and Sons, New York und London 1950.
- C.-H. Schmidt, *Neuere Entwicklungen in der Furanchemie*, *Angew. Chem.* 67, 317 (1955).
- D. G. Jones und A. W. C. Taylor, *Some Aspects of Furan and Pyran Chemistry*, *Quart. Rev.* 4, 195 (1950).
- F. F. Blicke, *The Chemistry of Thiophene*, Heterocyclic Compounds, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 1, S. 208, J. Wiley and Sons, New York und London 1950.
- D. E. Wolf und K. Folkers, *The Preparation of Thiophenes and Tetrahydrothiophenes*, *Org. React.* 6, 410 (1951).
- J. L. Goldfarb, J. B. Volkenstein und L. J. Belenkij, *Änderung der Orientierung von Substitutionsreaktionen an Thiophen- und Furanderivaten*, *Angew. Chem.* 80, 547 (1968).
- Indigo und indigoide Farbstoffe, *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl.; Herausg. W. Foerst, Bd. 8, S. 748, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin 1957.
- A. v. Baeyer, *Zur Geschichte der Indigo-Synthese*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 33, LI (1900).
- H. Brunck, *Die Entwicklungsgeschichte der Indigo-Fabrikation*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 33, LXXI (1900).
- P. L. Julian, E. W. Meyer und H. C. Printy, *The Chemistry of Indoles*, Heterocyclic Compounds, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 3, S. 1, J. Wiley and Sons, New York und London 1952.
- R. B. van Order und H. G. Lindwall, *Indole*, *Chem. Rev.* 30, 69 (1942).
- B. Robinson, *The Fischer Indole Synthesis*, *Chem. Rev.* 63, 373 (1963).

- B. Robinson, Recent Studies on the Fischer Indole Synthesis, *Chem. Rev.* 69, 227 (1969).
- L. Jacobs, Pyrazoles and Related Compounds, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 5, S. 45, J. Wiley and Sons, New York und London 1957.
- E. S. Schipper und A. R. Day, Imidazoles and Condensed Imidazoles, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 5, S. 194, J. Wiley and Sons, New York und London 1957.
- S. W. Fox, Chemistry of the Biologically Important Imidazoles, *Chem. Rev.* 32, 47 (1943).
- J. H. Boyer, Monocyclic Triazoles and Benzotriazoles, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 7, S. 384, J. Wiley and Sons, New York und London 1961.
- F. R. Benson und W. L. Savell, The Chemistry of the Vicinal Triazoles, *Chem. Rev.* 46, 1 (1950).
- F. R. Benson, The Tetrazoles, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 8, S. 1, J. Wiley and Sons, New York, London und Sydney 1967.
- F. R. Benson, The Chemistry of the Tetrazoles, *Chem. Rev.* 41, 1 (1947).
- A. W. Nineham, The Chemistry of Formazanes and Tetrazolium Salts, *Chem. Rev.* 55, 355 (1955).
- J. M. Sprague und A. H. Land, Thiazoles and Benzothiazoles, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 5, S. 484, J. Wiley and Sons, New York und London 1957.
- R. H. Wiley, D. D. England und L. C. Behr, The Preparation of Thiazoles, *Org. React.* 6, 367 (1951).
- F. H. C. Stewart, The Chemistry of the Sydnones, *Chem. Rev.* 64, 129 (1964).

XV. Synthesen und Reaktionen der Heterocyclen mit 6-gliedrigen und mehreren Ringen

Experimente:

Collidin

Versuch: Nicotin aus Tabak

2-Aminopyridin

Versuch: Pyridin-hydrochlorid

Versuch: 2,4-Dinitrophenylpyridiniumchlorid

Versuch: Halbanil und Dianil aus dem Zincke-Salz

Propargylalkohol-tetrahydropyranylether

a) Chinolin nach Skraup

b) 8-Hydroxychinolin

Versuch: Darstellung von Metallchelaten

2-Hydroxy-4,6-dimethylchinolin nach Knorr

2-Phenylchinolin aus Chinolin und Lithiumphenyl

D,L-1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure

Homo-dihydro-carbostyryl

4-Amino-uracil

Coffein aus Tee

Harnsäure

Versuch: Murexidreaktion

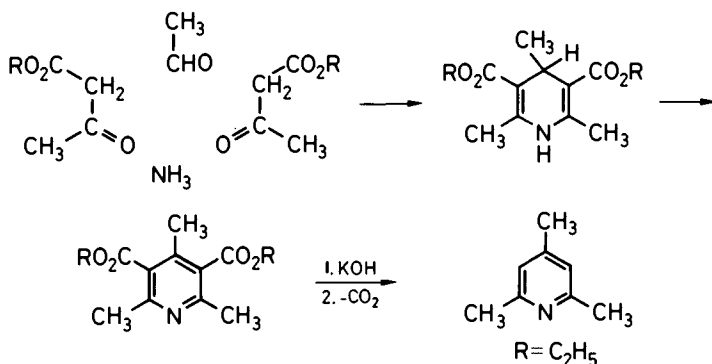
Harman

Hämin aus Rinderblut

XV. Synthesen und Reaktionen der Heterocyclen mit 6-gliedrigen und mehreren Ringen

Systeme mit einem heterocyclischen Sechsering

Collidin



Dihydrocollidindicarbonsäure-diethylester.

In einem 200-ml-Becherglas erwärmt man auf dem Drahtnetz eine Mischung von 33,0 g Acetessigester (0,25 mol) und 10,0 g Acetaldehydammoniak (0,17 mol) unter Umrühren mit einem Thermometer 3 min lang auf 100–110 °C. Dann entfernt man die Flamme, versetzt das warme Reaktionsgemisch mit 70 ml 2N Salzsäure und rührt so lange kräftig um, bis die anfangs flüssige Masse erstarrt ist. Sie wird in einer Reibschale fein zerrieben, abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und auf Ton getrocknet. Für die weitere Verarbeitung kann das Rohprodukt (Ausbeute ca. 25 g) verwendet werden. Eine Probe kristallisiert man aus wenig Ethanol um und erhält so farblose bläulich fluoreszierende Nadeln vom Schmp. 131 °C.

3,5-Collidindicarbonsäure-diethylester

Die Dehydrierung zum aromatischen System geschieht mit Distickstofftrioxid. Nitrose Gase sind sehr giftig (Spätwirkung)! Es ist mit besonderer Vorsicht zu arbeiten und ein gutziehender Abzug zu benutzen!

Ein 500-ml-Zweihalskolben mit Tropftrichter und Gasableitungsaufsatz wird in einem Babotrichter befestigt. An diesen Gasentwickler schaltet man über PVC-Schläuche eine leere Gaswaschflasche, deren langer Schenkel mit einem Einleitungsrohr verbunden ist. Das Rohr führt zum Boden eines 100-ml-Erlenmeyerkolbens, der zur Kühlung in einem Topf befestigt ist, durch welchen langsam Leitungswasser fließt. – Den Erlenmeyerkolben beschickt man mit der Suspension aus 20 g des pulverisierten rohen Dihydroesters in 25 ml Methanol; den Zweihalskolben mit 50 g grob zerkleinertem Arsentrioxid (Vorsicht; sehr starkes Gift!); den Tropftrichter mit einer Mischung von 75 ml konz. Salpetersäure (D. 1,4) und 30 ml Wasser.

Nun entwickelt man durch langsames Zuließenlassen der Salpetersäure und gelindes Erwärmen einen gleichmäßigen Distickstofftrioxid-Strom. Man leitet so lange Gas ein,

bis sich die Festsubstanz ganz gelöst hat und eine Probe mit verdünnter Salzsäure keine Trübung mehr gibt (Erklärung auf S. 670). Jetzt gießt man die Lösung unter Nachspülen mit wenig Wasser in ein mit 100 g Eis gefülltes 600-ml-Becherglas und stopft die Säure durch vorsichtiges Einrühren von feingepulvertem Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaktion ab. Der dadurch als Öl abgeschiedene Ester wird zweimal mit je etwa 80 ml Ether ausgeschüttelt (Vorsicht; anfangs eventuell noch CO_2 -Entwicklung!). Die vereinigten Etherlösungen werden – zur Entfernung der Hauptmenge des Alkohols – durch Schütteln mit etwa 80 ml Wasser gewaschen und unter häufigem Umschwenken eine Stunde mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Dann wird der Ether abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Sdp. 175–178 °C / 21 Torr. Ausbeute: 15 g Collidindicarbonsäureester (ca. 75%).

Kaliumsalz der 3,5-Collidindicarbonsäure

In einem 250-ml-Schliffkolben mit Anschützaufsatz, Tropftrichter, Rückflußkühler und Calciumchloridrohr werden 30 g Kaliumhydroxid in 100 ml absolutem Ethanol gelöst. Dann läßt man langsam die synthetisierten ca. 15 g Collidindicarbonsäureester zufließen, spült mit wenig Alkohol nach und erhitzt weitere 3–4 h auf dem lebhaft siedenden Wasserbad. Das in Alkohol schwer lösliche Kaliumsalz scheidet sich allmählich in Kristallkrusten ab und wird nach Abschluß der Verseifung von der wieder abgekühlten Flüssigkeit abgesaugt, zweimal mit Alkohol und schließlich mit Ether gewaschen. Ausbeute: 12–14 g (72–84%).

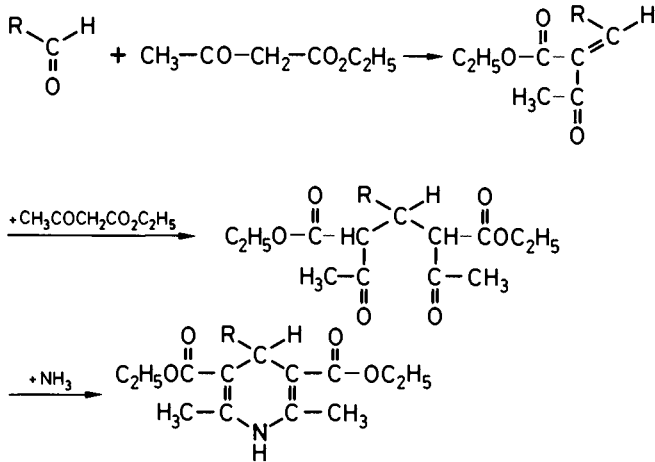
Collidin

Die Abspaltung der Carboxylgruppen erfolgt durch Erhitzen des Kaliumsalzes mit Calciumhydroxid in einem dickwandigen schwer schmelzbaren Verbrennungsrohr und mit einem kurzen Ofen, wie sie für die quantitative CH-Analyse verwendet werden.

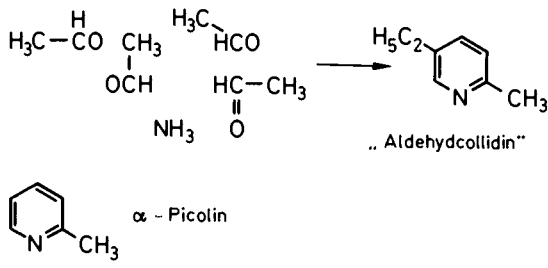
Man mischt das gewonnene Collidindicarbonsäure Kalium (12–14 g) mit seiner doppelten Gewichtsmenge Calciumhydroxid in einer Reibschale sehr gut durcheinander. Das Gemenge füllt man in ein etwa 60 cm langes Verbrennungsrohr, dessen eines Ende zu einem Destilliervorstoß ausgezogen und abgebogen ist und das 10 cm von diesem Vorstoß entfernt mit einem nicht zu festen Asbestpfropfen abgedichtet wurde. Das eingefüllte Pulver wird auf der anderen Seite ebenfalls durch einen lockeren Asbestpfropfen abgeschlossen. Das waagerechte Rohr wird etwas geklopft, so daß über der Füllung ein nicht zu enger Gang entsteht. So vorbereitet kommt es in den Verbrennungsofen. Es soll zum Vorstoß – unter den ein Erlenmeyerkolben zu stellen ist – etwas Gefälle haben. Das offene Rohrende wird über einen Blasenähler mit einer Stickstoffstahlflasche verbunden. Nun wird bei niedriger Temperatur langsam vorgewärmt, vorsichtig ein schwacher Stickstoffstrom angestellt und dann die Heizung schrittweise bis zur Höchstleistung gebracht. Das Collidin sammelt sich in der Vorlage, aus der es, wenn nichts mehr übergeht, mit Ether herausgespült wird. Die Lösung wird mit wenig Kaliumhydroxid getrocknet, der Ether abgedampft und der Rückstand destilliert. Bei 172 °C gehen 3–4 g Collidin (ca. 60%) über.

Der Aufbau des Pyridinrings nach A. Hantzsch (hier am Beispiel des Collidins beschrieben) läuft in seiner ersten Stufe wahrscheinlich folgendermaßen ab:

Es reagiert zuerst ein Molekül Acetessigeste mit einem entsprechenden Aldehyd in einer Knoevenagel-Kondensation zur α,β -ungesättigten Dicarbonylverbindung und diese dann mit einem zweiten Molekül Acetessigeste in einer 1,2-Addition zum



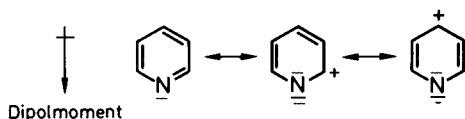
1,5-Diketonderivat (Michael-Addition; siehe S. 423). Schließlich erfolgt mit Ammoniak die Ringverknüpfung (Ohne Ammoniak kann die 1,5-Dicarbonylverbindung in einer innermolekularen Aldolkondensation einen carbocyclischen Sechsring ausbilden.) Aus vier mol Acetaldehyd und Ammoniak entsteht bei 250 °C in einem technischen Verfahren 5-Ethyl-2-methylpyridin („Aldehydcollidin“):



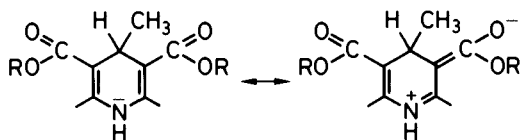
Pyrone oder Pyryliumsalze geben ebenfalls mit Ammoniak Pyridinderivate (siehe S. 677).

Die Industrie gewinnt Pyridin und seine Methylhomologen (Picoline, Lutidine, Collidin) aus dem Teer, der bei der Kokerei anfällt.

Im Pyridin, dem Prototyp der heterocyclischen aromatischen Sechsringe, ist der Stickstoff (im Gegensatz zu dem des Pyrrols) „tertiär“ aromatisch gebunden (Trigonal, sp²-Zustand). Er hat stark elektronenziehende Wirkung, die etwa mit derjenigen einer aromatisch gebundenen Nitrogruppe verglichen werden kann: Die Kohlenstoffatome sind an Elektronen verarmt, und zwar besonders in 2-, 4- und 6-Stellung; elektrophile Substitutionen lassen sich allenfalls in 3- oder 5-Stellung erzwingen. Dafür ist der Pyridinkern andererseits in 2-, 4- und 6-Position nucleophilen Substitutionen zugänglich:



Die Basizität des Pyridins (pK_A der konjugierten Säure = 5,23) ist schwächer als die eines aliphatischen tertiärenamins und stärker als die des Pyrrols. Die geringe Basizität der Dihydro-Zwischenstufe bei der Collidinsynthese (Lösungsprobe mit verdünnter Salzsäure, S. 668) ist auf eine starke Resonanzbeteiligung des freien Elektronenpaares am konjugierten System zurückzuführen („vinyloges“ Urethan):



Diese Stabilisierung ist auch der Grund für die im Vergleich zu Dihydrobenzolen erschwerte Dehydrierbarkeit.

Elektrophile Substitutionen spielen beim Pyridin – zumal im sauren Milieu die negative Ladung am Stickstoff noch durch Salzbildung fixiert wird – präparativ kaum eine Rolle. Alkylierung nach Friedel-Crafts ist überhaupt nicht möglich, Sulfurierung, Bromierung und Nitrierung erst bei sehr hohen Temperaturen mit nur geringen Ausbeuten.

Versuch: Nicotin aus Tabak (Formel S. 676) – 25 g Brasilstumpfen werden fein zerkleinert mit 300 ml 4N Natronlauge auf 50 °C erwärmt, dann 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abfiltrieren wird 2mal je 1 h mit 250 ml 4N Natronlauge nachextrahiert. Die vereinigten Auszüge werden einer Wasserdampfdestillation unterworfen, bis 2 Liter Destillat übergegangen sind. Diese werden mit 2N Salzsäure auf pH 3–4 gebracht und i. Vak. auf 20 ml eingengt. Man stellt mit Natronlauge auf pH 4 und versetzt mit 1N wässriger Natriumpikratlösung so lange, bis kein gelber Niederschlag mehr entsteht (ca. 20 ml). Nach Aufbewahren im Kühlschrank wird abgesaugt und mit wenig Wasser gewaschen. Man erhält je nach Tabaksorte 300–600 mg Nicotinpicrat, von dem eine Probe, aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 218 °C zeigt. Im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel F (Merck) (als methanolische Lösung aufgetragen) zeigt sich nach Entwickeln mit dem Laufmittel Chloroform-Methanol-1N Ammoniak (60:10:1) unter der UV-Lampe nur der Fleck des Nicotins (R_F 0,77). Die Lösung vor dem Pikratzusatz enthält laut analoger Chromatographie noch einige Nebenalkaloide.

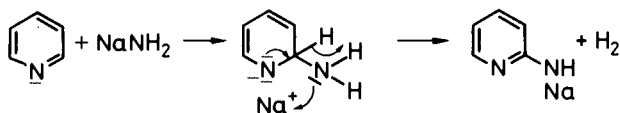
Von den nucleophilen Substitutionen des Pyridins hat die Aminierung mit Natriumamid nach A. Tschitschibabin (1914) große Bedeutung.

2-Aminopyridin

a) Natriumamid. In einem mit CO_2 in Dichlormethan gekühlten 500 ml-Dreihalsrundkolben mit Rührer, Gaseinleitungsrohr und einem mit Natronkalk gefüllten Trockenrohr werden etwa 150 ml Ammoniak aus der Stahlflasche verflüssigt. Nach Entfernen des Kühlbads gibt man 0,1 g Eisen(III)nitrat hinzu und dann etwa 0,3 g reines Natrium. Wenn sich das Metall (blau) gelöst hat, perlt man unter Rühren trockene Luft (Schwefelsäurewaschflasche) durch, bis Entfärbung eingetreten ist. Durch das so entstandene Natriumoxid wird die nachfolgende Amidbildung katalysiert. Nach Entfernen des Einleitungsrohrs werden 5,75 g (0,25 g-Atom) reines Natrium in Stückchen so rasch eingetragen, daß die Reaktion unter Kontrolle bleibt, dann wird noch weitere 15 min gerührt.

b) Aminierung. Im direkten Anschluß läßt man in die gut gerührte Suspension des Natriumamids mit einem Tropftrichter vorsichtig 25 ml reines trockenes Dimethylanilin eintropfen und das Ammoniak durch das Trockenrohr entweichen. Wenn dies vollständig ist, wird anstelle des Trockenrohrs ein Rückflußkühler mit Calciumchloridrohr aufgesetzt. In den Kolben läßt man jetzt 16 g (0,2 mol) trockenes Pyridin einlaufen, ersetzt den Tropftrichter durch ein Thermometer, das in die Reaktionsmischung taucht und erhitzt auf dem Ölbad, bis eine Temperatur von 110°C erreicht ist. Es entwickelt sich Wasserstoff, die Reaktion ist aber erst nach 8 h zu Ende. Dann wird abgekühlt und der feste Kolbeninhalt vorsichtig mit etwa 40 ml 5proz. Natronlauge zersetzt. Dann gibt man 150 ml Wasser zu und extrahiert zur Entfernung des Dimethylanilins 2mal mit 30 ml niedrigsiedendem Petrolether ($30\text{--}60^\circ\text{C}$). Die wässrige Lösung wird auf 15°C gekühlt, mit festem NaOH gesättigt und mehrmals mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen über wasserfreiem Na-sulfat wird das Benzol im Vak. abgedampft und der Rückstand im Vak. destilliert. Man erhält 11–14 g 2-Aminopyridin (65–75%), die bei $95\text{--}100^\circ\text{C}/12$ Torr übergehen. Die Substanz kristallisiert leicht und kann aus Ligroin (Petrolether mit Sdp. $>100^\circ\text{C}$) umkristallisiert werden. Schmp. 57°C .

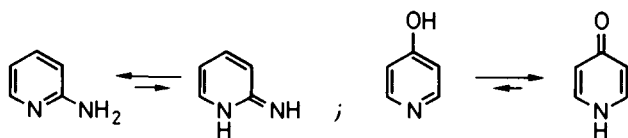
Der erste Schritt dieser Reaktion besteht in einer nucleophilen Anlagerung des Amidanions an das Kohlenstoffatom 2. Dann wird unter Rearomatisierung der 2-ständige Wasserstoff als Hydridion an ein benachbartes Proton abgegeben, während das Natrium an der Aminogruppe verbleibt; es bildet sich Wasserstoffgas und Natriumpyridylamid, das bei der Aufarbeitung sofort hydrolysiert wird:



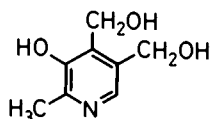
In gleicher Weise läßt sich die Aminogruppe in die 2-Stellung des Chinolins einführen. Die sehr starke organische Base Lithiumphenyl reagiert analog (siehe Präparat S. 683).

Die α - und γ -Aminopyridine sind etwa um ein bzw. zwei pK-Einheiten basischer als die β -Aminoverbindungen, da sie sich wie vinyloge Amidine verhalten (vgl. die starke Basizität des Formamidins oder Guanidins, S. 528). In neutraler Lösung, z. B. in Wasser, liegen sie weitaus bevorzugt in der aromatischen Struktur und nicht

als Imide vor. Im Gegensatz dazu ist bei den α - und γ -Hydroxyderivaten die Pyridonform thermodynamisch stabiler:



3-Aminopyridin bildet ein Diazoniumsalz von der bei Aromaten üblichen Stabilität, und 3-Hydroxypyridin verhält sich wie ein Phenol, da in diesen Verbindungen keine Tautomerie mit dem Ringstickstoff möglich ist. Ein Derivat des 3-Hydroxypyridins ist das Pyridoxin (Vitamin B₆, Adermin), das in oxidierter und mit Phosphorsäure veresterter Form (4-Aldehyd, Phosphat an der 5-Hydroxymethylgruppe) eine wichtige Funktion bei der Transaminierung der Aminosäuren zu α -Ketosäuren (und umgekehrt), ihrer Decarboxylierung und Racemisierung ausübt.



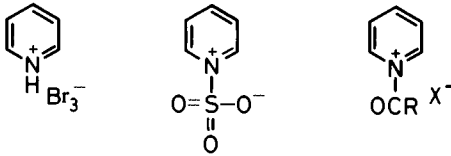
Präparativ besonders wichtig sind die Additionsreaktionen an den Stickstoff des Pyridins.

Versuch: Pyridin-hydrochlorid – Unter dem Abzug wird an eine Chlorwasserstoffstahlflasche durch einen Kunststoff-Schlauch hintereinander angeschlossen: als Sicherheitsflasche eine leere Waschflasche (Schlauchansatz ohne Tauchrohr zur Gasflasche), eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure sowie ein Zweihalschliffkolben mit Gas-einleitungsrohr und Calciumchloridrohr. In den Kolben werden 20 ml wasserfreies Pyridin gefüllt. Das Einleitungsrohr soll so lang sein, daß es 1–2 cm über der Flüssigkeitsoberfläche endet. Nachdem man einen schwachen Chlorwasserstoffstrom eingestellt hat, scheidet sich bald das Hydrochlorid an der Oberfläche ab. Während der weiteren Reaktion muß von Zeit zu Zeit die Kristallhaut durch vorsichtiges Umschwenken (ohne daß dabei Pyridin ins Einleitungsrohr spritzt) zu Boden gebracht und die Reaktionswärme mit einem Eisbad abgefangen werden. Ist der gesamte Ansatz fest geworden, kristallisiert man aus dem gleichen Kolben mit 20 ml Chloroform um. Zusatz von wasserfreiem Essigester vervollständigt das Wiederausfällen der farblosen Kristallnadeln. – Pyridin-hydrochlorid ist sehr hygroskopisch, deshalb möglichst rasch arbeiten und dann das Präparat gut verschlossen aufbewahren!

Mit starken Säuren bildet Pyridin stabile Salze. Das Hydrochlorid läßt sich sogar unzersetzt bei 220°C destillieren und ist bei dieser Temperatur (die mit wässriger Salzsäure nicht ohne weiteres zu erreichen ist) ein bequemes Etherspaltungsmittel (siehe S. 154).

Brom lagert sich an Pyridin unter Bildung von *N*-Brompyridiniumbromid an,

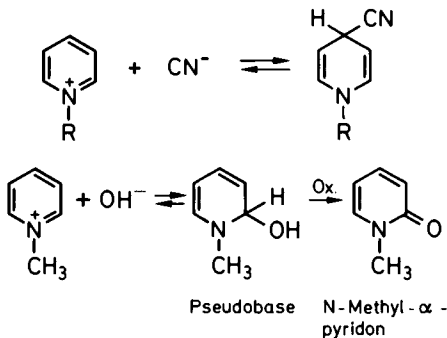
Brom und Bromwasserstoff unter Bildung eines geruchlosen, kristallinen Pyridinium-perbromids. Das Addukt von Schwefeltrioxid an Pyridin, *N*-Pyridinium-sulfonat, kann als neutrales Sulfonierungsmittel verwendet werden:



Säurechloride werden durch Pyridin in die reaktiveren *N*-Acylpyridiniumsalze übergeführt (Einhorn-Variante der Schotten-Baumann-Reaktion). Mit Alkylierungsmitteln entstehen quartäre *N*-Alkyl-, mit reaktionsfähigen Arylhalogeniden *N*-Arylpyridiniumsalze.

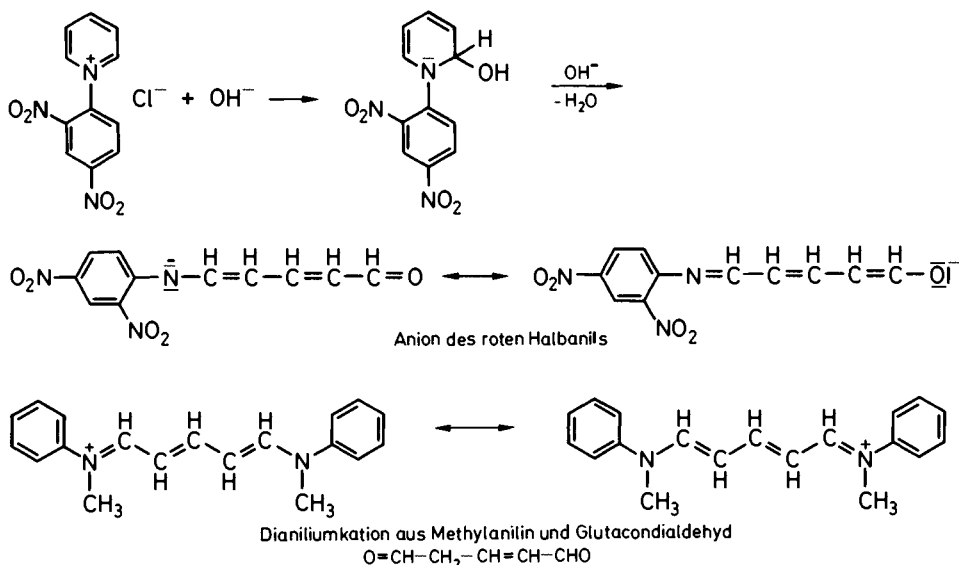
Versuch: 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid – Ein Gramm 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol wird mit einem ml reinem, trockenem Pyridin im Wasserbad erwärmt, bis die anfangs gelbe Lösung eine bräunliche Farbe angenommen hat und fest geworden ist (Vorsicht; exotherme Reaktion!). Die kristalline Masse wird gepulvert, mit Ether gewaschen und unter Zusatz von wenig Tierkohle aus absolutem Ethanol umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ.

Infolge der positiven Ladung des Stickstoffs werden die Stellungen 2, 4 und 6 im Pyridiniumion durch nucleophile Agenzien viel leichter angreifbar als im Pyridin. So lagert sich an bestimmte Pyridiniumionen z. B. Cyanid kovalent und reversibel in 4-Stellung an. Alkylpyridiniumionen addieren in wässriger Lauge im Gleichgewicht Hydroxylionen an die 2-, 4- oder 6-Stellung unter Bildung sog. „Pseudobasen“. Durch Oxidation mit Eisen(III)-cyanid läßt sich die Pseudobase aus dem Gleichgewicht als α - bzw. γ -Pyridon abfangen:



Bei Pyridiniumsalzen, die einen stark elektronenanziehenden Rest, wie CN, SO_3H oder 2,4-Dinitrophenyl am Stickstoff tragen, führt die Einwirkung von Basen zur

Aufspaltung des Rings (Th. Zincke; W. König). Mit OH⁻-Ionen entsteht aus dem Dinitrophenyl-pyridiniumsalz (Zincke-Salz) des Versuchs S. 673 das tiefrote Anion des Halbanils – mit aromatischen primären oder sekundären Aminen (Anilin, *N*-Methylanilin) bilden sich unter Ersatz des Dinitranilins die als Chloride gut kristallisierenden Dianilium-Kationen. Beide Derivate sind Pentamethincyanine, Abkömmlinge des Glutacondialdehyds. Vergleiche hierzu den Übergang des Furfurals in dieselbe Körperklasse auf S. 649.

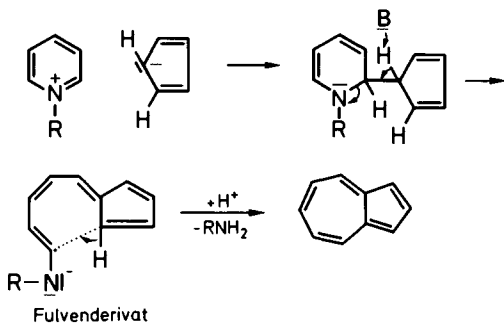


Versuch: Halbanil und Dianil aus dem Zincke-Salz – 1. Eine kleine Spatelspitze 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid (S. 673) wird in einem ml Wasser gelöst und dann mit einigen ml 2N Natronlauge versetzt: es entsteht ein tiefvioletter Farbstoff. 2. 0,25 g des gleichen Pyridiniumchlorids werden in feinst gepulvertem Zustand mit 0,50 ml frisch destilliertem Anilin (Überschuß) im Reagenzglas gut verrührt.

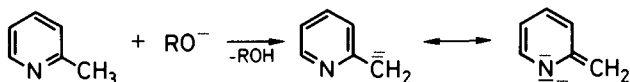
Es bildet sich im Lauf mehrerer Stunden eine rote Kristallmasse, die aus dem Chlorid des Dianils und abgespaltenem 2,4-Dinitroanilin besteht.

Die Aufspaltung des Pyridinrings ist auch hier durch nucleophilen Angriff der Base auf die 2-Stellung zu erklären.

Die fünfgliedrige Kette des Glutacondialdehyds läßt sich, von Aryl- oder auch Alkylpyridiniumsalzen ausgehend, nach K. Ziegler und K. Hafner (1938) zum eleganten Aufbau des 10 π -Aromaten Azulen aus Cyclopentadien verwenden: (B = Base).

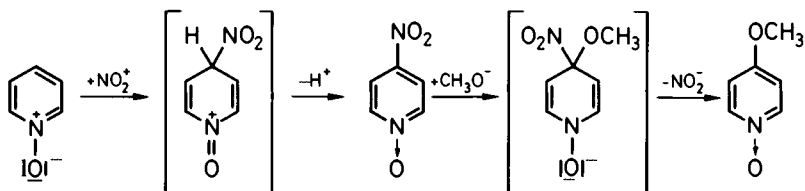


α - und γ -Picolin sind erheblich CH-acider als Toluol. Schon Alkoholat vermag ihnen ein Proton zu entziehen:



Die negative Ladung kann vom Stickstoff mit übernommen werden. An Aldehyde addieren sich die beiden isomeren Picoline im Sinne einer Aldolreaktion. Durch Quaternierung des Stickstoffs wird diese Seitenkettenaktivierung noch wesentlich verstärkt.

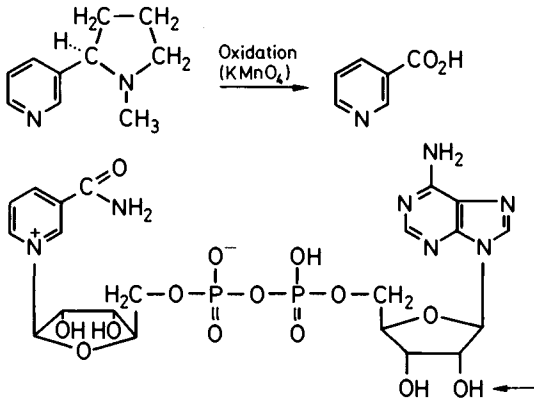
Ein bemerkenswert polarisierbares Elektronensystem liegt in den *N*-Oxiden des Pyridins vor: Der elektronenreiche Sauerstoff kann die 2-, 4- und 6-Stellungen des Rings negativieren, so daß die elektrophile Substitution, die das Pyridin selbst kaum zuläßt, hier stark begünstigt wird. Andererseits lassen sich – unter der Wirkung des positiven Stickstoffs – 2-, 4- und 6-ständige Substituenten (wie *o*- oder *p*-ständige im Nitrobenzol, S. 280) leicht nucleophil ersetzen. 4-Nitropyridin-*N*-oxid geht z. B. mit Metholat in die 4-Methoxyverbindung über:



Da die *N*-Oxide aus Pyridinen leicht (z. B. durch Oxidation mit Peroxyverbindungen) darstellbar sind und der Sauerstoff reduktiv (z. B. mit H_2SO_3 ; Zn/Essigsäure; katal. H_2) wieder leicht entfernt werden kann, sind die *N*-Oxide wertvolle Zwischenprodukte bei Synthesen in der Pyridinreihe.

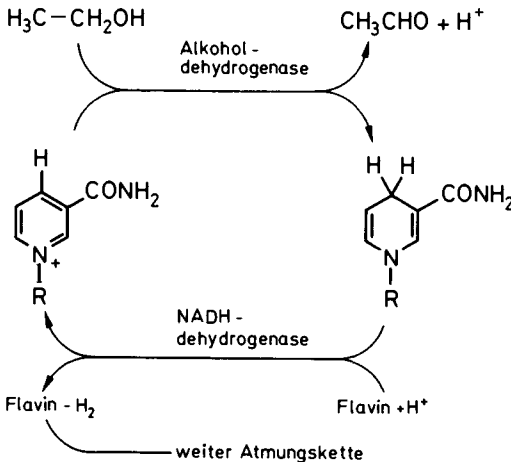
Nicotin ist ein einfaches Beispiel aus der Klasse der *Alkaloide*, basischen Inhaltsstoffen von Pflanzen mit zum Teil starken physiologischen Wirkungen. Man isoliert sie häufig über ihre schwerlöslichen Salze mit komplexen Säuren wie Phosphor-

wolframsäure, Reinecke-Säure (Tetrarhodano-diamminchrom(III)-Säure) u. a., aber auch Flaviansäure (S. 254) oder wie oben als Pikrate.

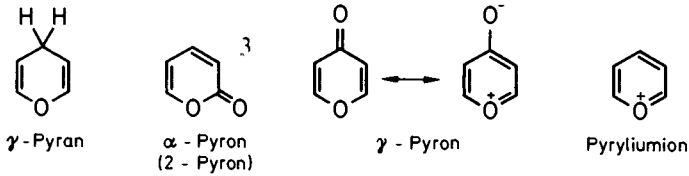


Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid (NAD).

Das Amid der Nicotinsäure ist, als quartär gebundener Bestandteil, die Wasserstoff-übertragende Gruppe der weitverbreiteten Coenzyme NAD und NADP (mit Pfeil gekennzeichnete OH-Gruppe mit Phosphorsäure verestert). In Gegenwart zahlloser Dehydrogenasen übernimmt sie ein H⁻ aus den zugehörigen Substraten (Alkohol, Milchsäure, Glycerinsäure-3-phosphat usw.) und geht dabei in die hydrierte Form, NADH (NADPH) über. Diese wiederum wird von einem Flavinzym der Atmungskette oxidiert.

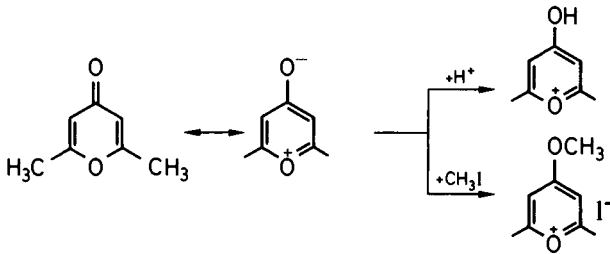


Die Stammsubstanz der sauerstoff-haltigen 6-Ringe, das γ -Pyran, verhält sich nicht „aromatisch“, sondern wie ein cyclischer Vinylother. Von ihm leiten sich zwei Reihen von Oxoniumverbindungen ab, die aromatischen Charakter haben; die γ -Pyrone und die Pyryliumsalze:

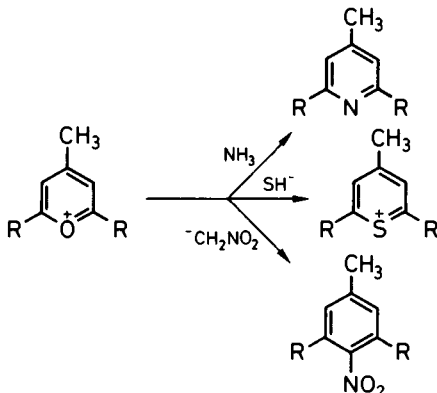


α -Pyrone ist ein echtes Dien. Zugleich ist es das Enollacton einer α, β -ungesättigten δ -Oxosäure, wie γ -Pyrone dasjenige einer isomeren vinylogenen Carbonsäure: Beide lassen sich leicht reversibel durch Laugen öffnen und durch Protonen schließen.

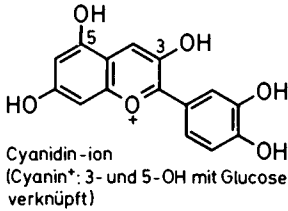
2,6-Dimethyl- γ -pyrone, als bekanntestes Beispiel, zeigt weder Olefin- noch Carbonyl-eigenschaften. Es ist 10^6 mal basischer als ein echtes Keton. Beim Methylieren tritt das Carbeniumion – wie beim Ansäuern das Proton – an den negativen Sauerstoff:



Mit Ammoniak geben Pyryliumsalze – nach aminolytischer Ringöffnung – Pyridinderivate; Pyrone entsprechend Pyridone. Pyryliumkationen, deren 2-, 4- und 6-Positionen mit Alkyl- oder Arylresten besetzt sind, lassen sogar einen Austausch des Sauerstoffs durch aktive Methyl- oder Methylengruppen zu. So liefert z. B. Nitromethan in Gegenwart von Alkoholat *o, o', p*-trisubstituiertes Nitrobenzol. Die verdrängenden nucleophilen Verbindungen greifen dabei wohl nach Art der Pseudobasenbildung (S. 673) an dem dem Heteroatom benachbarten Kohlenstoff an. Man formuliere diesen Mechanismus, der im ersten Schritt analog der Aufspaltung des Zincke-Salzes durch Amine verläuft (S. 674) und im zweiten Schritt das neue Ringsystem gibt.

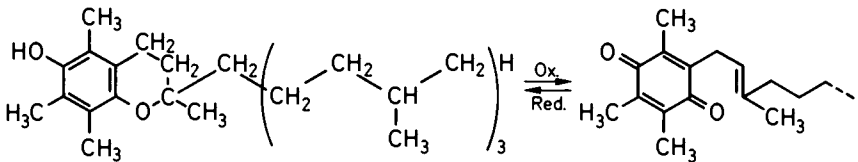


Tertiäre Oxoniumsalze, die sich vom Benzopyran (Chroman) ableiten, liegen in den Anthocyanen, den roten und blauen Farbstoffen zahlreicher Blüten und Früchte vor. Sie sind Glykoside von mehrfachen Phenolen des 2-Phenylbenzopyryliumions (Anthocyanidinen) z. B. das Cyanidin(-chlorid) der Rosen, Kornblumen und Kirschen. Die Farbunterschiede rühren nicht, wie früher angenommen vom unterschiedlichen pH in den Pflanzen her, sondern vom Vorliegen höhermolekularer Komplexe des Aluminiums und dreiwertigen Eisens (E. Bayer).



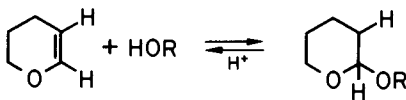
Pflanzenphysiologische Verwandtschaft mit Flavonolen, Flavonen, Catechin. Siehe auch über Cumarine (Benzo- α -pyrone) auf S. 376.

Dem Benzopyranring begegnet man auch in den Tocopherolen (Vitamin E) von denen α -Tocopherol aufgezeichnet ist. Durch Oxidation geht es reversibel in Tocochinon über. Tocopherole werden deshalb Lebensmitteln als Antioxidantien zugesetzt, sie dienen auch zur Vitamin-E-Anreicherung von diätischen Lebensmitteln und von Futtermitteln.

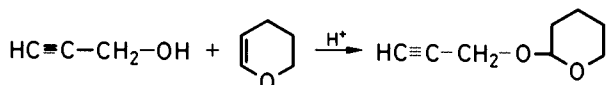


Pyrone kommen auch in der Natur vor, wie z. B. Chelidonsäure (4-Pyron-2,6-dicarbonsäure) im Mohn oder Kojisäure als Produkt des Zuckerstoffwechsels mancher Schimmelpilze.

Dihydropyran ist zum reversiblen Schutz alkoholischer Hydroxylgruppen geeignet; das acetalartig gebundene Tetrahydropyran läßt sich durch Säuren leicht abspalten:

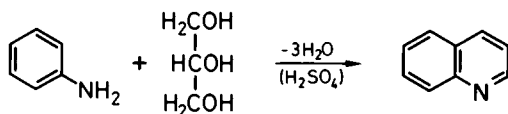


Propargylalkohol-tetrahydropyranylether



In einem Kolben mit Rückflußkühler, Trockenrohr und Thermometer gibt man zu 26,7 g (29 ml, 0,32 mol) frisch destilliertem Dihydropyran unter Rühren (Magnetrührer) 0,25 ml konzentrierte Salzsäure und tropft in 30 min 16,8 g (17,3 ml, 0,3 mol) Propargylalkohol zu. Durch gelegentliches Kühlen mit Eis vermeidet man, daß die Reaktionstemperatur über 60 °C steigt. Man rührt noch 2 h bei Raumtemperatur, schüttelt dann mit einer Natriumcarbonatlösung aus (Kohlensäureentwicklung!) und trocknet über Natriumcarbonat. Das Trockenmittel wird mit wenig Ether nachgewaschen. Man vereinigt den Hauptteil des Produkts mit dem Etherrückstand und destilliert bei 9 Torr und 63–65 °C, Ausbeute 39,0 g (93%).

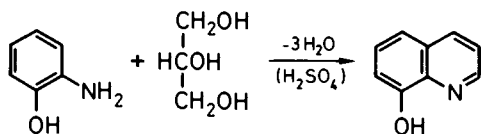
Chinolin nach Skraup



In einem 0,5-l-Zweihals-Schliffkolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird die Mischung von 10,0 g (8 mmol) Nitrobenzol, 15,5 g (0,17 mol) Anilin, 50 g (~0,6 mol; Überschuß) Glycerin (das zur Trocknung in einer Porzellanschale unter dem Abzug bis 180 °C erhitzt worden ist) und 13,0 ml konz. Schwefelsäure 3 1/2 h lang mit kleiner Flamme vorsichtig zum gelinden Sieden erhitzt. Nach der ersten Stunde läßt man weitere 10,0 ml konz. Schwefelsäure im Lauf von 30 min zutropfen.

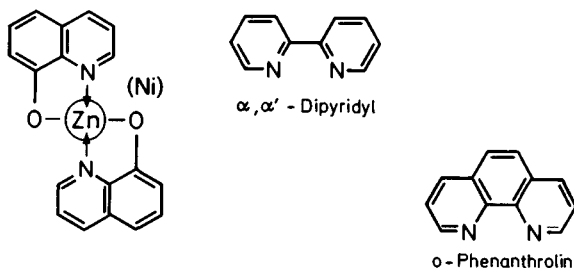
Dann fügt man 50 ml Wasser zu, tauscht den Rückflußkühler gegen einen absteigenden sowie den Tropftrichter gegen ein Einleitungsrohr, treibt das unveränderte Nitrobenzol mit Wasserdampf vollständig ab, macht die noch warme saure Lösung mit 70 g festem Natriumhydroxid alkalisch und destilliert das in Freiheit gesetzte Chinolin zusammen mit dem unveränderten Anilin mit Wasserdampf über. Das Destillat wird ausgeethert, der Ether abdestilliert. Die zurückgebliebenen rohen Basen werden in einer Mischung von 250 ml konz. Salzsäure und 100 ml Wasser gelöst. Zu der warmen klaren Lösung gibt man 15,0 g Zinkchlorid in 25,0 ml 2N Salzsäure. Das nach dem Erkalten auskristallisierte Doppelsalz Chinolin. ZnCl₂ wird – nachdem man den Ansatz einige Zeit in Eis aufbewahrt hat – abgesaugt und mit kalter 2N Salzsäure gewaschen. Dann zersetzt man es mit 40proz. Natronlauge und treibt das Chinolin abermals mit Wasserdampf über. Schließlich ethert man das Destillat aus, trocknet die Etherlösung mit festem Kaliumhydroxid, dampft den Ether ab und destilliert das zurückbleibende Chinolin im Vakuum. Sdp. 110 °C / 11 Torr, Ausbeute: 11–12 g (50–55%). Das Präparat ist wasserhell.

8-Hydroxychinolin



In einem 250-ml-Kolben mit Rückflußkühler wird eine Mischung aus 11,0 g *o*-Aminophenol (0,10 mol), 9,0 g *o*-Nitrophenol (0,064 mol), einer erkalteten Lösung von 6,0 g Borsäure in 35,0 g Glycerin, einer Spatelspitze feingepulvertem Eisen(II)-sulfat und 17,0 ml 95proz. Schwefelsäure 6 h unter Rückfluß gekocht. Wenn sich im Kühler kein *o*-Nitrophenol mehr niederschlägt, läßt man abkühlen, gießt den Ansatz in 100 ml Wasser und vertreibt das unverbrauchte *o*-Nitrophenol mit Wasserdampf. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird mit festem Natriumacetat auf pH 3 abgestumpft. Dann saugt man den flockigen braunen Niederschlag ab, bringt das Filtrat mit 2N Natronlauge genau auf pH 7 und destilliert das reine 8-Hydroxychinolin mit Wasserdampf über. Hierbei ist die Kühlwasserzufuhr zu drosseln, damit das Präparat nicht schon im Kühler auskristallisiert (Temperatur zwischen 80 und 90 °C halten). Die Vorlage muß gut mit Eiswasser gekühlt werden. Wenn nichts mehr übergeht, werden die Kristalle abgesaugt und an der Luft getrocknet. Man erhält etwa 17 g 8-Hydroxychinolin (ca. 75% berechnet auf beide Phenole) vom Schmp. 75–76 °C.

Die enge Nachbarschaft zwischen Hydroxylgruppe und Stickstoff macht 8-Hydroxychinolin („Oxin“) zu einem sehr starken Chelatbildner für zahlreiche Schwermetalle. Weitere derartige heterocyclische Verbindungen sind u. a. α,α' -Dipyridyl und *o*-Phenanthrolin:

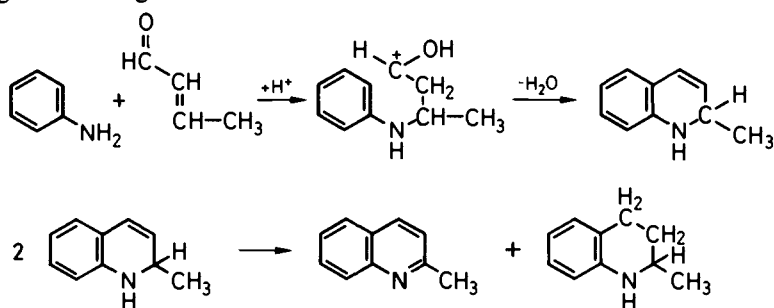


Versuch: Darstellung von Metallchelaten – Man löst eine Spatelspitze eines Cu(II)-, Ni(II)-, Co(II)- oder Fe(III)-Salzes in wenig 2N Essigsäure und gibt dazu einen Überschuß 2N essigsäure Oxinlösung. Es fällt sofort das Chelat aus.

Bei der Chinolinsynthese nach Skraup wird zuerst das Glycerin zu Acrolein dehydriert. An dieses lagert sich dann (nach Art einer Michael-Addition) das aromatische Amin an. Nun erfolgt zwischen der durch Protonen aktivierten Aldehydgruppe und dem zu ihr räumlich sehr günstig stehenden *o*-Kohlenstoff des Benzolkerns Ringschluß zum entsprechenden Alkohol, welcher sofort Wasser abspaltet. Das so

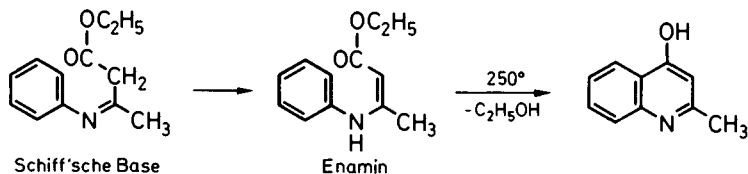
gebildete Dihydrochinolin disproportioniert unter den Reaktionsbedingungen zum energieärmeren Chinolin und Tetrahydrochinolin. Letzteres wird durch zugesetztes Oxidationsmittel – meist eine dem benutzten Amin entsprechende Nitroverbindung – ebenfalls zu Chinolin dehydriert.

Die Variante von O. Doebner und W. v. Miller verwendet an Stelle des Acroleins höhere α,β -ungesättigte Aldehydderivate – die hier fast immer *in situ* durch saure Aldolkondensation gebildet werden – und kommt so zu Chinolinen, die in 2- bzw. 3-Stellung substituiert sind. Mit Acetaldehyd entsteht z. B. 2-Methyl-chinolin (Chinaldin). – Die Tatsache, daß Acetaldehyd kein 4-Methyl-chinolin (Lepidin) bildet, ist ein Beleg für den angenommenen Mechanismus.

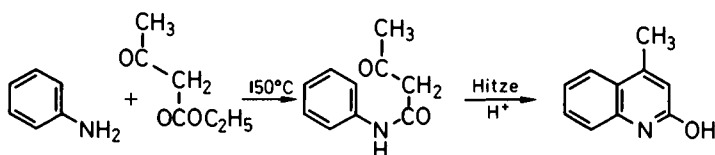


In Gegensatz zur Skraupschen Synthese wird bei dieser Variante kein Oxidationsmittel zugesetzt. Die Ausbeuten sind entsprechend geringer.

Acetessigester und andere β -Dicarbonylverbindungen sind ebenfalls bewährte Bausteine für Chinolinsynthesen. Nach Conrad und Limpach läßt man z. B. Acetessigester mit dem aromatischen Amin bei Zimmertemperatur (über die Schiffsche Base) zum β -Arylamino-crotonsäureester reagieren. Das Enamin cyclisiert sich beim Einfließen in ein 250°C heißes inertes Lösungsmittel zu 4-Hydroxy-2-methylchinolin:

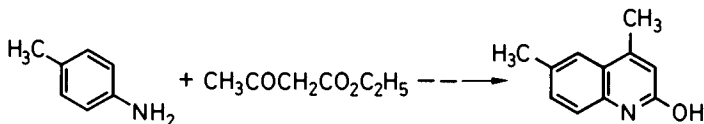


Ändert man die Reaktionsbedingungen, indem man das aromatische Amin zum heißen Acetessigester gibt, entsteht das thermodynamisch stabilere Anilid der Acetessigsäure. Durch Erhitzen mit Säuren tritt auch hier Ringschluß zum isomeren 2-Hydroxy-4-methylchinolin ein:



Diese von L. Knorr aufgefundene Synthese wird im folgenden Präparat mit *p*-Toluidin ausgeführt.

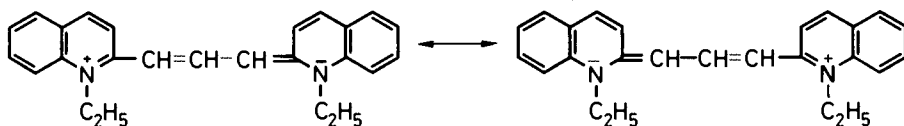
2-Hydroxy-4,6-dimethylchinolin nach Knorr



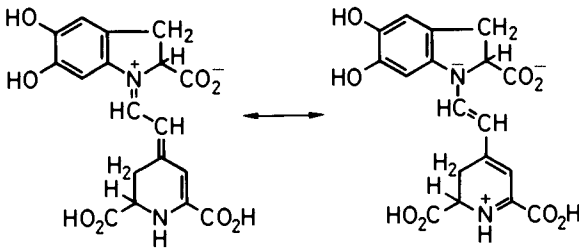
In einem mit Destillationsbrücke und Tropftrichter versehenen 250-ml-Zweihalskolben werden 78,0 g (0,60 mol) frisch destillierter Acetessigeste im Ölbad auf 160 °C Badtemperatur erhitzt. Zu dem heißen Ester läßt man langsam eine Lösung von 21,4 g (0,20 mol) *p*-Toluidin in 60 ml Xylol einfließen, wobei man durch weiteres Heizen für das Abdestillieren des Xylols sorgt. Nach vollständiger Zugabe engt man im Vakuum auf etwa 50 ml ein und gießt den Rückstand noch heiß in eine vorher (im Trockenschrank) angewärmte Reibschale. Das erstarrende Produkt wird nach dem Erkalten pulverisiert, mit Cyclohexan verrieben und abgesaugt. Man erhält so 31–32 g (82–84%) Acetoacetyl-*p*-toluidin vom Schmp. 90–91 °C.

30,0 g (157 mmol) Acetoacetyl-*p*-toluidin werden portionsweise in 200 ml konz. Schwefelsäure eingerührt, wobei man durch Außenkühlung die Temperatur des Ansatzes auf 20–30 °C hält. Nach einstündigem Stehen bei Raumtemperatur gießt man das Reaktionsgemisch auf 500 g gestoßenes Eis, saugt den Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet ihn bei 110 °C. Die Ausbeute an farblosem 2-Hydroxy-4,6-dimethylchinolin beträgt 25 g (92%). Schmp. 248–250 °C. Nach Umkristallisieren schmilzt die Substanz bei 255–256 °C.

Die in der 2- oder 4-Stellung des Chinolins befindliche Methylgruppe (*o*- und *p*-Stellung zum Stickstoff) ist besonders dann reaktionsfähig, wenn der Stickstoff quaterniert ist wie z. B. im *N*-Methyl-chinaldiniumion oder im *N*-Methyl-lepidiniumion. Diese immer wieder anzutreffende, theoretisch leicht verständliche (S. 675) Tatsache spielt eine technisch bedeutende Rolle bei der Herstellung der – als wichtige Sensibilisatoren in der Photographie benutzten – Polymethinfarbstoffe (Cyaninfarbstoffe). So gewinnt man z. B. aus *N*-Ethyl-chinaldiniumiodid und Orthoameisensäureester ein Carbocyanin (Sensitiv-Rot). Man formuliere den Mechanismus der Synthese!



Das Polymethinsystem, das uns schon bei der Farbreaktion des Furfurals (S. 649) und bei der Aufspaltung des Zincke-Salzes (S. 674) begegnet ist, kommt auch in der Natur vor. Der tiefrote Farbstoff der roten Bete, das Betanin, von dem sich auch Blütenfarbstoffe ableiten (Betanidine), enthält einen Indolinkern und einen teilhydrierten Pyridinring, die durch zwei Methingruppen verknüpft sind (A. Dreiding).



Auch die Triphenylmethanfarbstoffe (S. 580) lassen sich als Polymethinfarbstoffe verstehen.

2-Phenylchinolin aus Chinolin und Phenyllithium

Phenyllithium: Das käufliche Lithium wird von den dunklen Krusten befreit und unter trockenem Ether mit dem Messer in möglichst feine Schnitzel zerteilt. Davon wiegt man unter trockenem Ether 1,4 g (0,20 g Atom) ab.

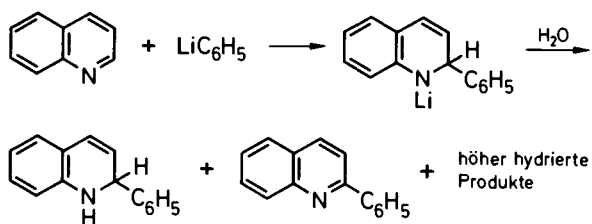
Ein Dreihalskolben von 300 ml Inhalt (oder ersatzweise ein Einhalskolben mit Anschützaufsatz) trägt einen gut wirksamen Rückflußkühler, einen Tropftrichter und ein Einleitungsrohr, an welches über eine Waschflasche mit konz. Schwefelsäure und je ein Rohr mit Natronasbest und Phosphorpentoxid eine Stickstoffstahlflasche angeschlossen ist. Das Einleitungsrohr (das bei Benutzung eines Anschützaufsatzes durch den Kühler geführt wird) soll wegen der Verstopfungsgefahr nicht in die Reaktionsflüssigkeit eintauchen.

Man stellt einen lebhaften Stickstoffstrom an und gießt das abgewogene Lithium zusammen mit 50 ml absolutem Ether in den nur kurz geöffneten Kolben. Sobald alle Luft verdrängt ist, kann man den Stickstoffstrom langsamer stellen. Nun läßt man 16,0 g (0,10 mol) mit Calciumchlorid getrocknetes und destilliertes Brombenzol durch den Tropftrichter zutropfen. Die Reaktion beginnt manchmal sofort, manchmal auch erst nach einigem Warten. Sie ist anfangs meist ziemlich heftig und muß gut überwacht werden. Dabei ist häufig umzuschütteln und eventuell mit Eiswasser zu kühlen. Wenn die Reaktion nachläßt, erhitzt man noch 30 min zum Sieden. Das Lithium ist dann zum größten Teil unter Braunfärbung in Lösung gegangen. Zur Lösung des Lithiumphenyls läßt man nach dem Abkühlen durch den Tropftrichter 9,0 g (0,07 mol) Chinolin tropfen, das man vorher über Bariumoxid getrocknet und im Vakuum destilliert hat. Es fällt sofort das gelbe Additionsprodukt des Lithiumphenyls an Chinolin aus. Nach etwa zweistündigem Stehen wird durch Zutropfen von Wasser unter Eiskühlung vorsichtig zersetzt. Dann wird die gleiche Menge Ether zugefügt und, wenn alles Lithium in Lösung gegangen ist, im Scheidetrichter abgetrennt. Die alkalisch-wässrige Schicht wird nachgeethert; die vereinigten Etherlösungen werden abgedampft. Den Rückstand – ein dickes gelbliches Öl (Gemisch von Phenylchinolin und seiner Dihydroverbindung) – kocht man einige min lang mit 60 ml Nitrobenzol (Kolben mit Steigrohr). Nach dem Erkalten wird die Base durch Ausschütteln mit verdünnter Schwefelsäure vom Nitrobenzol abgetrennt. Die saure Lösung befreit man mit wenig Ether von restlichem Nitrobenzol und stumpt sie dann – zuerst mit Natronlauge, zum Schluß mit Natriumcarbonat – ab. Die ausgefallene Base wird durch zweimaliges Ausethern aufgenommen. Nach dem Trocknen der vereinigten Lösungen mit Kaliumcarbonat wird der Ether abdestilliert. Der Rückstand ist bereits recht reines α -Phenylchinolin. Ausbeute an Rohprodukt etwa 12 g, d. h. 85% des eingesetzten Chinolins. Umkristallisieren aus Ethanol liefert die reine Base vom Schmp.

83–84 °C. Da diese Kristallisationen verlustreich sind, müssen zur Erhöhung der Ausbeute die Mutterlaugen unbedingt aufgearbeitet werden.

Lithium-organische Verbindungen addieren sich nach K. Ziegler mit ihrem stark basischen Anion – ähnlich wie Natriumamid bei der Tschitschibabinschen Synthese (S. 670) – an elektrophile Kohlenstoffatome von Sechsring-Heterocyclen, und zwar vorwiegend an ein dem Stickstoff benachbartes.

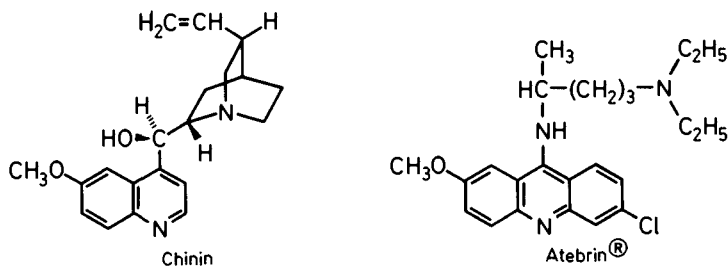
Wenn der Rest aliphatisch ist, erfolgt im Fall des Chinolins leicht thermische Lithiumhydrid-Abspaltung; hier, wo Phenyl eingeführt wird, entsteht bei der hydrolytischen Aufarbeitung ein Gemisch, das neben 2-Phenylchinolin in größeren Mengen die Dihydroverbindung enthält, die durch Nitrobenzol dehydriert wird.



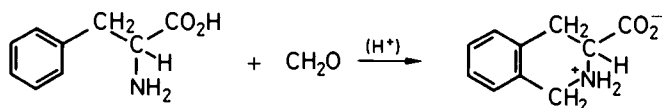
Ist der Stickstoff positiv – wie beim quaternären Ion oder beim *N*-Oxid – erfolgt aus plausiblen Gründen die Addition eines Carbanions viel leichter. In diesem Fall können selbst die reaktionsträgeren Grignard-Verbindungen als nucleophile C-Alkylierungsmittel dienen. Dabei wird ebenfalls zuerst die 2-, dann die 4-Stellung angegriffen.

Elektrophilen Substitutionen ist Chinolin ähnlich schwer zugänglich wie Pyridin. Die positivierende Eigenschaft des Stickstoffs wirkt sich abgeschwächt auch auf den benachbarten Benzolring aus.

Chinolin hat seinen Namen von den Alkaloiden der Chinarinde, in denen es vielfach als Gerüstbaustein vorkommt. Hauptbestandteil dieser Alkaloidgruppe ist das Fieber- und Malariamittel Chinin. Durch seine Struktur angeregt, hat man in den zwanziger Jahren die therapeutisch ähnlich wirksamen Chinolinabkömmlinge „Plasmochin[®]“ und „Atebrin[®]“ entwickelt. Atebrin ist ein Derivat des Acridins (Dibenzopyridins).

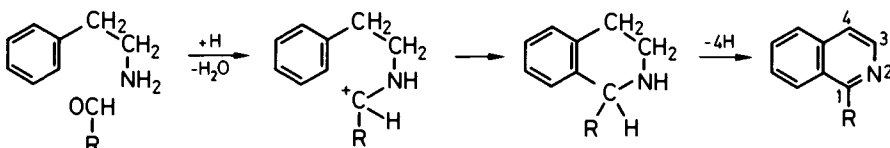


D,L-1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure



8,25 g (50 mmol) D,L-Phenylalanin (S. 371), 20,0 ml 36proz. Formalinlösung (Überschuß) und 60,0 ml konz. Salzsäure (38proz.) werden unter gelegentlichem Umschwenken eine halbe Stunde auf dem Dampfbad erhitzt, mit weiteren 8,0 ml Formalinlösung und 15,0 ml konz. Salzsäure versetzt und weitere 2 h erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man die ausgeschiedenen Kristalle scharf ab und löst sie in der Hitze im Gemisch aus 100 ml Wasser und 200 ml Ethanol. Nach dem Filtrieren durch ein Faltenfilter bringt man die noch heiße Lösung mit 10proz. Ammoniak auf pH 6 und läßt über Nacht im Kühlschrank stehen. Danach wird abgesaugt, mit wenig Ethanol nachgewaschen und im Exsikkator getrocknet. Ausbeute: 4,5 g (50–60%). Die kristalline, zwitterionische Iminosäure zersetzt sich bei 326 °C. Durch Umkristallisieren aus Ethanol-Wasser läßt sich der Zersetzungspunkt auf 335 °C steigern.

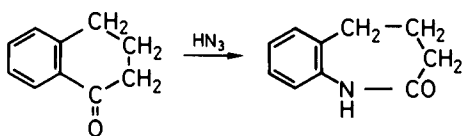
Die Synthese des Tetrahydro-isochinolinrings aus Phenylethylaminen und Aldehyden nach Pictet-Spengler ist ihrem Mechanismus nach eine Mannich-Reaktion (siehe S. 353): Es dürfte sich zuerst ein Carbinolamin bilden, das nach proton-katalysierter OH-Abspaltung als mesomeres Carbenium-Immonium-Ion den Benzolring in *o*-Stellung substituiert:



Die Ringbildung erfordert im vorliegenden Fall des unsubstituierten Phenylrests die kräftige Protonenkatalyse der heißen 20proz. Salzsäure. Ist eine *o*-Stellung des Phenylrests durch zusätzliche stark elektronenliefernde Substituenten (wie z. B. die Hydroxylgruppe) negativiert, vollzieht sich die Bildung des Tetrahydro-isochinolinrings schon in verdünnter Lösung im schwach sauren Milieu bei 20–40 °C, also unter „physiologischen Bedingungen“.

Di- und Tetrahydro-isochinoline lassen sich leicht (z. B. mit Palladium und Sauerstoff) dehydrieren.

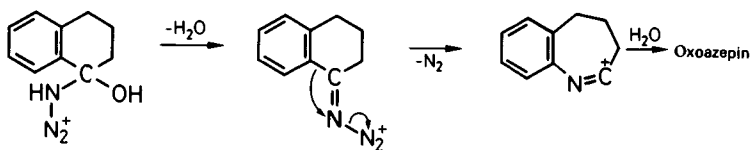
2-Oxotetrahydro-benzazepin, (Homo-dihydro-carbostyryl)



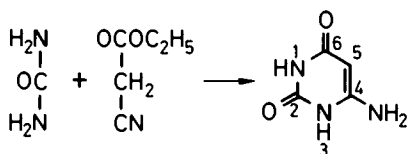
Vorsicht! Stickstoffwasserstoff und Natriumazid sind giftig! Konzentrierte Lösungen der Säure sind sehr explosiv! (Das Natriumsalz versprüht dagegen nur in der Flamme.) – Es ist unter dem Abzug zu arbeiten und eine Schutzbrille zu tragen!

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührwerk, Thermometer und Gasableitung (der so hoch am Stativ befestigt ist, daß ein Wasserbad darunter paßt) werden 16,6 g (0,10 mol) α -Tetralon in 70 ml Eisessig gelöst. Bei dauernd laufendem Rührer trägt man erst 8,5 g (0,13 mol) gepulvertes Natriumazid ein und läßt dann – im Laufe einer Stunde – 15,0 ml konz. Schwefelsäure in die Suspension eintropfen, wobei die Temperatur durch Außenkühlung mit Wasser auf 25–30 °C zu halten ist. Anschließend wird das Gemisch noch 20 min auf 50–60 °C erwärmt und, nachdem es sich wieder abgekühlt hat, vorsichtig in 750 ml 10proz. Sodalösung eingerührt. Der bräunliche Niederschlag wird abgesaugt und auf der Nutsche mit wenig eiskaltem Methanol gewaschen (Tropfrohr). Man erhält so 10–12 g (62–75%) eines kaum noch gefärbten Produkts vom Schmp. 139–140 °C. Nach dem Umkristallisieren aus etwa 25 ml Benzol bleiben 9,5–11 g des Tetrahydrobenzazepinons in farblosen Nadeln, die bei 141 °C schmelzen.

Das 2-Oxo-tetrahydro-benzazepin wird hier nach einer gebräuchlichen trivialen Nomenklatur als „homo“-loges (um eine CH_2 -Gruppe reicheres) hydriertes Carbostyryl (= 2-Hydroxychinolin) benannt. Seine Synthese macht von der schon bei den Präparaten S. 351 und S. 661 behandelten K. F. Schmidtschen Umlagerung Gebrauch, bei welcher z. B. Ketone mit Stickstoffwasserstoff unter der Einwirkung von konz. Schwefelsäure in Säureamide übergehen. Da der aromatische Rest leichter wandert als der aliphatische, tritt er an den Stickstoff.



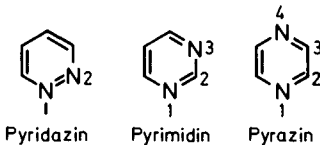
4-Amino-uracil



In einen 500-ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler (darauf ein Calciumchloridrohr), Rührer und Stopfen füllt man 200 ml absolutes Ethanol und löst in diesem 14,0 g (0,6 g Atom) von Krusten befreites Natrium auf. (Da die Ausbeute mit geringem Wassergehalt

des Ansatzes stark sinkt, darf der Stopfen immer nur ganz kurz abgenommen werden!) Dann erhitzt man auf dem Wasserbad und schüttet 30,0 g (0,50 mol) Harnstoff dazu. Hat sich alles klar gelöst, gießt man 57,0 g (0,50 mol) Cyanessigsäure-ethylester in die etwa 70 °C heiße Flüssigkeit. Nun wird weiter geheizt und weiter gerührt. Nach einiger Zeit scheiden sich in zunehmendem Maße feine Kristallnadeln ab, die nach etwa einer halben Stunde einen so steifen Brei bilden, daß der Rührer steckenzubleiben droht. Er ist dann sofort auszuschalten. Man erwärmt noch weitere 30 min und löst die Kristallmasse völlig durch Zugabe von 300 ml Wasser. Jetzt wird der Rückflußkühler gegen einen absteigenden ausgetauscht und der Alkohol auf dem Wasserbad so weitgehend wie möglich herausdestilliert. Die zurückbleibende Lösung wird mit 10 g Aktivkohle aufgekocht, heiß filtriert und anschließend mit 30 ml Eisessig angesäuert. Man läßt eine Stunde im Eisbad stehen, saugt ab und trocknet bei niedriger Temperatur im Trockenschrank. Ausbeute: 46 g (72 %) eines feinkristallinen gelben Pulvers.

Die drei Sechsringheterocyclen mit zwei Stickstoffatomen (die Diazine) heißen:

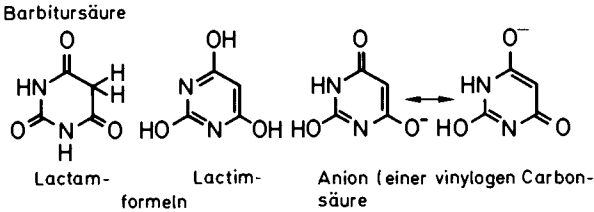
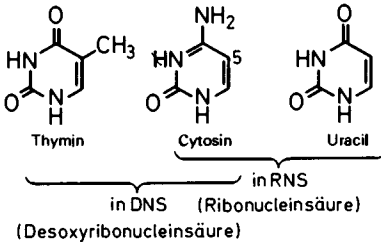


4-Aminouracil ist also ein 2,6-Dihydroxy-4-amino-pyrimidin¹. Seine hier beschriebene Synthese folgt dem allgemeinen Rezept für den Aufbau des Pyrimidinrings, nach welchem ein N—C—N-Körper (Formamidin, Harnstoff) mit einer 1,3-Dicarbonylverbindung oder einem ihrer Derivate kondensiert wird. Wir erhalten nach Traube aus Harnstoff und Cyanessigsäure-ethylester unter Katalyse mit Ethanolat 4-Aminouracil. Die analoge Reaktion des Guanidins liefert 2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin, eine wichtige Vorstufe für Synthesen in der Purin- und Pteridinreihe (siehe S.690). – Die hier dargestellte 4-Aminoverbindung besitzt eine negativierte 5-Stellung, an die z. B. Phenyldiazoniumsalz gekuppelt werden kann.

Uracil selbst erhält man nach diesem Aufbauprinzip aus Harnstoff und Formyl-essigester. In einfacher Weise entsteht es schon aus Harnstoff und Äpfelsäure mit konz. Schwefelsäure. Dabei wird aus der Äpfelsäure CO abgespalten (Decarbonylierung, allgemeine Reaktion der α -Hydroxysäuren!); es bildet sich Malonaldehyd, welcher mit dem Harnstoff den Ring schließt.

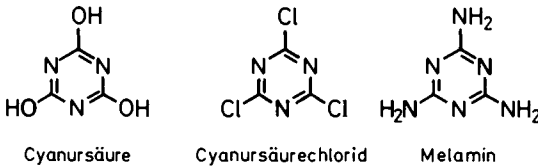
Uracil, sein 5-Methylderivat Thymin sowie Cytosin (2-Hydroxy-4-aminopyrimidin) und in geringer Menge dessen 5-Methylverbindung sind die „Pyrimidinbasen“ der Nucleinsäuren (siehe Lehrbücher der Biochemie):

¹ Die sauerstoffhaltigen Pyrimidine und Purine sind Lactam-Latim-Tautomere und werden je nach Gegebenheit in der einen oder anderen Schreibweise dargestellt. Die Benennung der Sauerstoff-Funktionen erfolgt jedoch nur gemäß der Lactimform als Hydroxygruppen.



2-Thio-5-methyluracil wirkt dem Hormon der Schilddrüse, dem Thyroxin entgegen und wird klinisch bei deren Überfunktion angewandt. Eine wichtige Gruppe von Pyrimidinderivaten sind die Barbiturate, Abkömmlinge der Barbitursäure, bei denen die beiden Wasserstoffatome in 5-Stellung durch verschiedenartige Reste ersetzt sind. Das älteste dieser Sedativa (Beruhigungs- und Schlafmittel) ist die Diethylbarbitursäure, das „Veronal®“, das man aus Diethylmalonester und Harnstoff erhält. Barbitursäure ist – infolge der sehr wirksamen Delokalisierung der negativen Ladung ihres Anions – stärker sauer als Essigsäure.

Von den Sechsringverbindungen mit drei Stickstoffatomen seien hier nur einige Derivate des symmetrischen Triazins genannt.



Die altbekannte Cyanursäure entsteht durch Cyclotrimerisierung der Isocyan-säure (S. 327); ihr Trichlorid (Cyanurchlorid, 2,4,6-Trichlortriazin) aus Cyanwasserstoff und Chlor in verdünnter alkoholischer Lösung. Cyanurchlorid ist ein wichtiges Glied zur Fixierung von Farbstoffen auf der Faser (Reaktivfarbstoffe, S. 609). Das Triamid Melamin bildet mit Formaldehyd farblose, sehr beständige Harze (vgl. Aminoplaste, S. 649). Ein Derivat des 1,2,4,5-Tetrazins ist die auf S. 638 erwähnte „Bisdiazoessigsäure“.

Systeme mit mehreren heterocyclischen Ringen

Coffein aus Tee

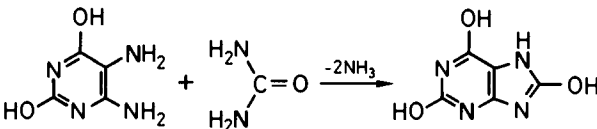
Man extrahiert im Apparat (Abb. 51, S. 60) 100 g feingepulverten Tee 8 h lang mit 400 ml Alkohol. Der alkoholische Auszug wird zu einer Aufschlammung von 500 g Magnesiumoxid in 300 ml Wasser gefügt und in einer Porzellanschale unter häufigem Umrühren auf dem Dampfbad zur Trockne eingedampft. Der pulverige Rückstand wird einmal mit 500 ml, dann noch dreimal mit je 250 ml Wasser ausgekocht und heiß abgesaugt.

Die vereinigten wässrigen Auszüge werden nach Zugabe von 50 ml verdünnter Schwefelsäure im Vakuum auf etwa ein Drittel eingedampft, wenn nötig von einem sich zuweilen bildenden flockigen Niederschlag abfiltriert und dann fünfmal mit je 40 ml Chloroform ausgeschüttelt.

Die hellgelbe Chloroformlösung wird zur Entfärbung mit einigen ml verdünnter Natronlauge, dann mit ebensoviel Wasser geschüttelt und eingedampft. Das zurückbleibende Roh-Coffein wird aus wenig heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute 2–2,5 g. Weiße, biegsame, seidengänzende Nadeln mit einem Molekül Kristallwasser.

In ähnlicher Weise läßt sich aus Kakaopulver, das vorher mit Ether oder Petrol-ether im Extraktor entfettet werden muß, Theobromin isolieren.

Harnsäure (2,6,8-Trihydroxy-purin)



4,5-Diaminouracil-hydrochlorid

21,0 g 4-Aminouracil (0,17 mol), Präparat S. 686, werden in einer Reibschale mit Wasser zu einem festen Brei homogenisiert und mit weiterem Wasser (insgesamt 200 ml) in ein 500-ml-Becherglas gespült. Zu dieser Suspension gibt man 20 ml Eisessig und dann unter Rühren in rascher Tropfenfolge die Lösung von 21,0 g (0,30 mol) Natriumnitrit in 20 ml Wasser. Es bildet sich unmittelbar die violette 5-Nitroverbindung. Der Ansatz wird noch 15 min gerührt. Jetzt saugt man die Kristalle ab, wäscht mit wenig Eiswasser und gibt sie (ohne vorher zu trocknen) in einen 250-ml-Dreihalskolben, der mit Rührer, Kühler und Stopfen auf einem Wasserbad im Abzug aufgebaut ist. Nach Zugabe von 30 ml heißem Wasser gibt man unter Rühren und Erhitzen so lange festes Natriumdithionit in den Kolben, bis die Farbe verschwunden ist, versetzt mit weiteren 8,0 g Natriumdithionit und erhitzt noch 15 min. Anschließend wird der Ansatz eine Stunde im Eisbad aufbewahrt. Dann wird abgesaugt und das kristalline Diaminouracil-amidosulfinat im Exsikkator getrocknet. Man erhält auf dieser Stufe ca. 20 g Zwischenprodukt.

Zur Zerlegung wird das Salz im Becherglas mit 20 ml konz. Salzsäure aufgeschlämmt und eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. (SO₂-Entwicklung! Gut ziehenden Abzug benutzen!) Danach läßt man erkalten, kühlt in Eis-Wasser, saugt das kristalline fahl-

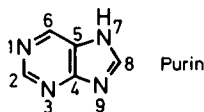
gelbe Hydrochlorid ab, wäscht es auf der Nutsche mit Aceton und trocknet es. Ausbeute: 14–15 g (50–55%).

Harnsäure

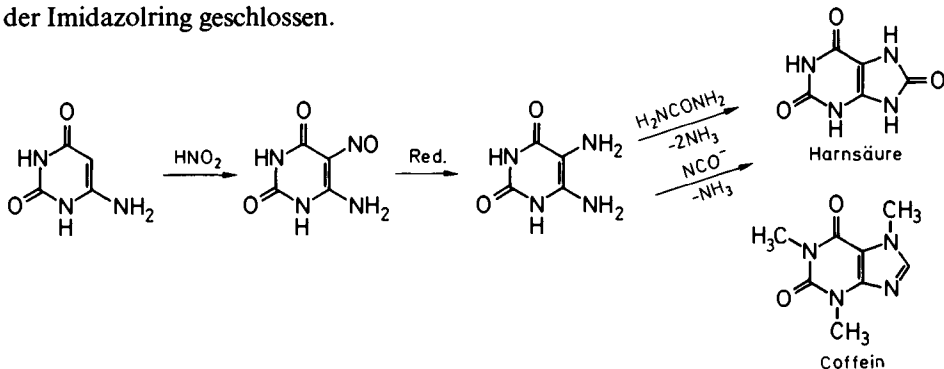
8,43 g des Diaminouracil-hydrochlorids (0,05 mol) werden mit der doppelten Gewichtsmenge Harnstoff (Überschuß) in der Reibschale fein vermischt und in einem dickwandigen Reagenzglas im Ölbad unter öfterem Umrühren mit einem dicken Glasstab eine Stunde auf 170–180 °C (Badtemperatur) erhitzt. Man läßt dann abkühlen, kocht mit 50 ml Wasser auf und saugt den aus roher Harnsäure bestehenden Niederschlag ab. Zur Reinigung löst man ihn in 50 ml Wasser unter vorsichtiger Zugabe von ca. 8 ml 50proz. Natronlauge, kocht mit Aktivkohle auf und filtriert. Beim langsamen Versetzen des noch heißen Filtrats mit 15 ml konz. Salzsäure scheidet sich die Harnsäure als leicht ocker-gelbes feines Kristallpulver ab. Sie wird abgesaugt und mit Wasser auf dem Filter gewaschen. Ausbeute nach dem Trocknen etwa 6 g (ca. 70%).

Zur Gewinnung eines farblosen Produkts wird 1 g der ocker-gelben Substanz in 300 ml heißer 1N Natriumcarbonatlösung aufgelöst, die Lösung mit einigen Spatelspitzen Aktivkohle aufgeköcht und durch ein Faltenfilter filtriert. Läßt man in das heiße Filtrat unter gutem Umrühren aus dem Tropftrichter 300 ml 2N Salzsäure einfließen, scheidet sich schon in der Hitze die Harnsäure als farbloses Kristallpulver aus.

Die wichtigste Gruppe der kondensierten heterocyclischen Ringe ist die der Purine, die sich aus einem Pyrimidin- und einem Imidazolring zusammensetzen:



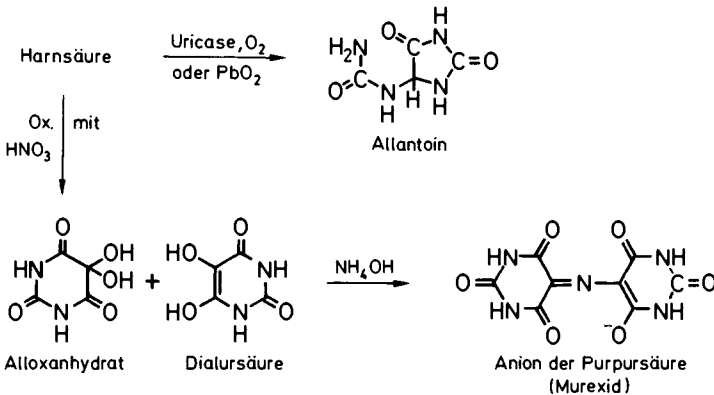
Harnsäure kommt in tautomeren Formen, einer Lactimform (2,6,8-Trihydroxypurin) und einer Lactamform (nachstehende Formel) vor, von denen die letztere bei weitem überwiegt. Sie ist in Wasser sehr schwer löslich und bildet mit Basen (Deprotonierung des N1) ein einfaches ($pK_A = 5,7$) und ein doppeltes Anion (am N1 und am N9). Die meisten sauren Salze sind in Wasser ebenfalls sehr schwer löslich (Pathologische Ablagerungen: Blasen- und Nierensteine; Gicht). Beim vorstehenden Darstellungsverfahren wurde durch Nitrosierung und Reduktion eine zweite Aminogruppe in die 5-Stellung des 4-Aminouracils eingeführt und von diesem *o*-Diamin aus mit Harnstoff (nach W. Traube auch mit Cyanat oder Chlorameisensäureester) der Imidazolring geschlossen.



Verwendet man Ameisensäure oder Formamid zur Cyclisierung mit Diaminouracil, erhält man Xanthin (2,6-Dihydroxypurin). Andere *o*-Diaminopyrimidine lassen weitere Variationen zu, deren Zahl durch die Möglichkeit Mono- oder Dimethylharnstoff bei der ersten Stufe, der Pyrimidinsynthese (S. 686) einzusetzen, noch vermehrt wird. Auf diesem Wege können auch die Pflanzenpurine Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin), Theobromin (3,7-Dimethylxanthin) und Coffein (1,3,7-Trimethylxanthin, oben) synthetisch gewonnen werden.

Das aus Guanidin und Cyanessigester darstellbare 2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin wird in gleicher Weise in 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin übergeführt, das als „Traubesche Base“ eine wichtige Rolle in der synthetischen Chemie der Purine (z. B. Guanin) und Pteridine spielt.

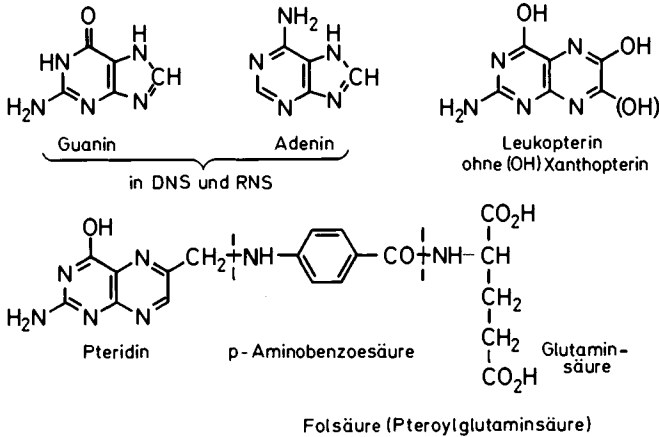
Harnsäure ist das Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen und bei den höheren Affen; bei den Vögeln und Reptilien ist sie überhaupt das einzige Stickstoff-Ausscheidungsprodukt. Die meisten Säugetiere besitzen ein Leberenzym, Uricase, welches Harnsäure zu Allantoin oxidiert. Mit Salpetersäure entsteht aus Harnsäure Dialursäure und Alloxan. Diese geben mit Ammoniak einen Farbstoff (Murexid), der dem ähnelt, den man bei der Ninhydrin-Reaktion der Aminosäuren erhält (vgl. S. 499).



Versuch: Murexidreaktion – Eine kleine Spatelspitze Harnsäure wird mit einigem Tropfen konz. Salpetersäure in einer kleinen Porzellanschale verrieben und auf dem Wasserbad trockengedampft. Versetzt man den Rückstand mit einigen Tropfen konz. Ammoniak, entsteht eine intensive Rotfärbung.

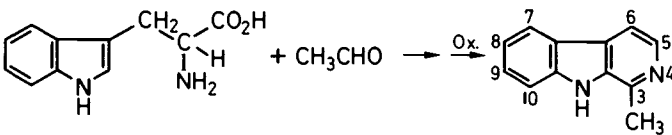
Adenin und Guanin kommen, als Nucleoside an Ribose oder 2-Desoxyribose gebunden, in den Nucleinsäuren vor.

Über die Traubesche Base gelangt man auch präparativ in das Gebiet einer verwandten Naturstoffklasse, nämlich zu den Pteridinen. Durch Zusammenschmelzen des 2,4,5-Triamino-6-hydroxypyrimidins mit Oxalsäure entsteht Leukopterin, das weiße Pigment des Kohlweißlings, ein Derivat des Grundkörpers Pteridin (Pyrimido-pyrazin), (R. Purrmann). Weitere Vertreter dieser Gruppe sind das Xanthop-



terin (Farbstoff des Zitronenfalters) oder die Folsäuren. Diese sind Vitamine, deren Coenzym-Funktion im Organismus in der Übertragung des Formyl- oder Methylrests besteht.

Harman (3-Methyl-β-carbolin)



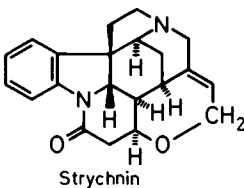
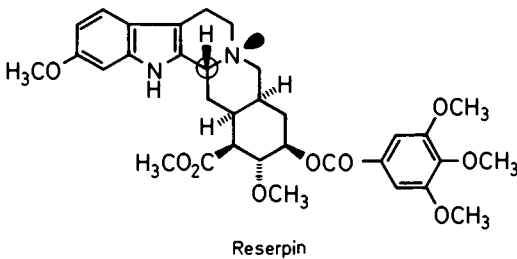
2,50 g D,L-Tryptophan (12,3 mmol) (S. 422) werden in einem 250-ml-Rundkolben in 100 ml Wasser aufgeschlämmt und mit 5,0 ml frisch destilliertem Acetaldehyd (90 mmol) versetzt. Der Kolben wird fest verschlossen und die Suspension 3 h unter gelegentlichem Umschütteln im Wasserbad auf 60°C erwärmt. Dann läßt man den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Gewöhnlich bleibt die gelbbraune Lösung klar; sollte sich das Reaktionsprodukt jedoch schon vorzeitig kristallin abscheiden, hat dies keinen Einfluß auf den weiteren Arbeitsgang. Nachdem anschließend der überschüssige Acetaldehyd auf dem Wasserbad vertrieben worden ist (Abzug!), wird das Reaktionsgemisch in einen 1-l-Rundkolben gefüllt. Unter Rühren erhitzt man nun die Lösung auf dem Babotrichter zum Sieden und versetzt sie erst mit 24,0 ml Eisessig, dann sofort mit 120 ml siedender 10proz. wässriger Kaliumdichromat-Lösung (Vorsicht; schäumt! Nicht zu rasch eingießen). Der nun braune Ansatz wird genau noch 2½ min weiter gekocht und dann eine Minute ohne Erhitzen stehen gelassen. Sofort anschließend wird mit einem kräftigen Schwefeldioxid-Strom das überschüssige Bichromat reduziert, bis die Lösung dunkelgrün ist. Darauf setzt man auf den 1-l-Kolben einen Waschflaschen-Aufsatz, dessen Rohr in die Flüssigkeit eintaucht und hängt ihn zum Kühlen in ein Wasserbad. Mit schwach aufgedrehter Wasserstrahlpumpe wird durch das Einleitungsrohr Luft gesaugt, wodurch man den Kolbeninhalt rührt und zugleich das Schwefeldioxid vertreibt. Mit 160 ml gekühlter 40proz. Kalilauge wird unter Rühren langsam die Base in Freiheit gesetzt und gleich mit Ether ausgeschüttelt. Ethert man nicht sofort aus, erhält man später Emulsionen, die sich nur schwer trennen lassen. Für etwa vier bis fünf Portionen werden

zum Ausschütteln etwa 800 ml Ether verbraucht. Hierbei ist zu beachten, daß bei den ersten Extraktionen nur leicht geschüttelt werden darf, da sonst ebenfalls störende Emulsionen auftreten. Die filtrierten Etherextrakte trocknet man mit wasserfreiem Natriumsulfat, filtriert ab und wäscht das Trockenmittel mit Ether nach. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 1,65 g kristallines Rohharman vom Schmp. 229–231 °C. Es wird in einem Gemisch von 30 ml Aceton und 30 ml Wasser durch Erhitzen am Rückflußkühler gelöst, heiß filtriert und wieder unter Erhitzen am Rückflußkühler bis zur schwachen Trübung mit Wasser versetzt. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert das Harman in langen, zu Büscheln vereinigten weißen Nadeln aus. Schmp. 237 °C; Ausbeute: 1,58 g (71 %).

Die einfache Harmansynthese, die in die Reihe der Carbolinalkaloide führt, lehnt sich im ersten, dem Kondensationsschritt an die Biosynthese an, ähnlich wie dies bei der Bildung des Tetrahydro-isochinolinrings (S. 685) der Fall ist. Aus Tryptophan und Acetaldehyd entsteht in einer inneren Mannich-Reaktion *N*-Methyl-tetrahydro-carbolin-3-carbonsäure, die nicht isoliert, sondern sofort oxidativ zum Harman decarboxyliert wird.

Harman gehört zu den Harminalkaloiden, die im Pflanzenreich ziemlich verbreitet sind. Harmin ist 9-Methoxy-harman, Harmalin sein 5,6-Dihydroderivat. Vom Tryptamin, dem biogenen Amin des Tryptophans, leiten sich in analog-biochemischer Weise – als Kondensationsprodukte mit hydroxylierten Phenylacetaldehyden komplizierte Vertreter der Carbolinalkaloide wie Yohimbin und das blutdrucksenkende Reserpin ab.

Einen anderen Weg nimmt die Reaktion, wenn das verknüpfende Kohlenstoffatom des Aldehyds (Kreis) nicht an der 2-Stellung des Indols angreift, sondern mit der 3-Stellung reagiert. Dann entstehen die Alkaloide des Strychnintyps.

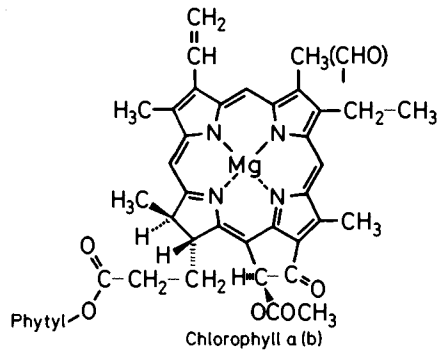
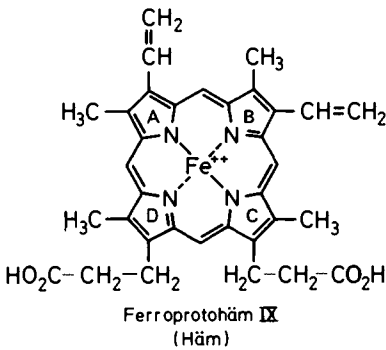


Hämin aus Rinderblut

In einem Rundkolben von 5 Liter Inhalt werden 3 Liter Eisessig, denen man 5 ml gesättigter Kochsalzlösung zugefügt hat, auf dem Babotrichter auf 100 °C erwärmt. Aus einem Tropftrichter läßt man in dünnem Strahl unter häufigem Umschwenken des Kolbens einen Liter defibriertes und durch ein Koliertuch filtriertes Rinderblut im Verlauf von 20–30 min in das heiße Lösungsmittel einfließen, ohne dabei das Erhitzen zu unterbrechen. Das Abflußrohr des Tropftrichters endet unterhalb des Kolbenhalses, die Berührung der Kolbenwand durch das einfließende Blut ist zu vermeiden; die Temperatur soll nicht unter 90 °C sinken. Nach dem Einlaufen des Blutes hält man die Flüssigkeit noch eine Viertelstunde lang in gelindem Sieden; die Hauptmenge des Hämins hat sich in glitzernden Kristallen ausgeschieden. Man läßt auf 40–50 °C erkalten, saugt bei dieser Temperatur das Hämin ab und wäscht es mit 50proz. Essigsäure, Wasser, Alkohol und Ether. Dunkle Kristalle von starkem Oberflächenglanz und großer Reinheit. Ausbeute 3,5–4 g.

Im Blutfarbstoff, dem Hämoglobin, ist die farbige „prothetische Gruppe“, die oben präparativ als (Chlor) Hämin abgespalten wurde, mit Eiweißmolekülen, Globinen, assoziiert. Je zwei α - und β -Untereinheiten, wie die Ecken eines Tetraeders angeordnet, bilden zusammen das Gesamtmolekül, das somit 4 Eisenporphyrine (Häm) enthält. Im Häm ist das Eisenion 2-wertig und durch je zwei von vier Pyrroliganden kovalent bzw. koordinativ gebunden, der oktaedrische Komplex ist über die Imidazolseitenkette eines Histidinrests als weiterem Liganden an das Protein gebunden und nimmt als sechsten den molekularen Sauerstoff auf und gibt ihn bei Unterdruck ab ohne seine Wertigkeit zu ändern. Dieses „Ferroprothäm IX“ fungiert auch als Wirkmolekül des Myoglobins (Muskelfarbstoff) sowie der Katalase, von Peroxidasen und Cytochrom b (dort Elektronenübertragung durch Valenzwechsel). Bei der Gewinnung des Chlorhämins (Teichmannsche Kristalle) findet Oxidation zum 3-wertigen Eisen statt, dessen zusätzliche positive Ladung durch das Chlorion ausgeglichen wird. Der Komplex ist 5-zählig und quadratisch pyramidal. Die im wesentlichen auf Hans Fischer zurückgehende Strukturaufklärung und von ihm ausgeführte Synthese hat die untenstehende Formel ergeben.

Im Chlorophyll ist das Eisen durch Magnesium ersetzt (R. Willstätter). Der strukturelle Unterschied gegenüber Hämin besteht nach H. Fischer darin, daß die Propionsäureseitenkette von Ring C in oxidierter Form mit der benachbarten Methingruppe einen Cyclopentan(on)-ring bildet, daß die Vinylseitenkette von Ring B zu Ethyl reduziert, der Ring D partiell hydriert ist und daß die Carboxylgruppen mit Methanol bzw. Phytol verestert sind. Phytol ist ein Diterpenalkohol. Im Chlorophyll b steht am Ring B statt Methyl eine Formylgruppe.



Weiterführende Literatur zu Kapitel XV

H. S. Mosher, *The Chemistry of the Pyridines, Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 1, S. 397, J. Wiley and Sons, New York und London 1950.

E. C. Franklin und F. W. Bergstrom, *Heterocyclic Nitrogen Compounds, Pyridine, Quinoline and Isoquinoline*, Chem. Rev. 35, 77 (1944).

K. Thomas und D. Jerchel, *Die Einführung von Substituenten in den Pyridin-Ring, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 34, Verlag Chemie, Weinheim 1961; Angew. Chem. 70, 719 (1958).

A. R. Katritzky und C. D. Johnson, *Zur elektrophilen Substitution an Sechsring-Heteroaromaten*, Angew. Chem. 79, 629 (1967).

F. Kröhnke, *Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen*, Angew. Chem. 75, 181, 317 (1963).

E. Ochiai, *Recent Japanese Work on the Chemistry of Pyridine 1-Oxide and Related Compounds*, J. Org. Chem. 18, 534 (1953).

J. Fried, *Monocyclic Pyrans, Pyrones and Its Derivatives, Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 1, S. 343, J. Wiley and Sons, New York und London 1950.

L. F. Cavalieri, *The Chemistry of the Monocyclic α - and γ -Pyrones*, Chem. Rev. 41, 525 (1947).

K. Dimroth, *Aromatische Verbindungen aus Pyryliumsalzen, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 239, Verlag Chemie, Weinheim 1961; Angew. Chem. 72, 331 (1960).

H. Schmid, *Natürlich vorkommende Chromone, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Herausg. L. Zechmeister, Bd. 11, S. 124, Springer, Wien 1954.

S. Wawzonek, *Chromones, Flavones and Isoflavones, Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 2, S. 229, J. Wiley and Sons, New York und London 1951.

K. Venkataraman, *Flavones and Isoflavones, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Herausg. L. Zechmeister, Bd. 17, S. 1, Springer, Wien 1959.

S. Wawzonek, *Chromones, Chromenes, and Benzopyrylium Salts: The Anthocyanins, Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 2, S. 277, J. Wiley and Sons, New York und London 1951.

J. B. Harborne, *Anthocyanins and Their Sugar Components, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Herausg. L. Zechmeister, Bd. 20, S. 165, Springer, Wien 1962.

E. Bayer, *Komplexbildung und Blütenfarben*, Angew. Chem. 78, 834 (1966).

R. C. Elderfield, *The Chemistry of Quinoline, Heterocyclic Compounds*, Herausg. R. C. Elderfield, Bd. 4, S. 1, J. Wiley and Sons, New York und London 1952.

R. H. Manske, *The Chemistry of Quinolines*, Chem. Rev. 30, 113 (1942).

- F.H. Manske und M. Kulka, The Skraup Synthesis of Quinolines, *Org. React.* 7, 59 (1953).
- F.M. Hamer, The Cyanine Dyes, *Quart. Rev.* 4, 327 (1950).
- W.J. Gensler, Isoquinoline, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R.C. Elderfield, Bd. 4, S. 344, J. Wiley and Sons, New York und London 1952.
- R.H. Manske, The Chemistry of Isoquinolines, *Chem. Rev.* 30, 145 (1942).
- W.M. Whaley und T.R. Govindachari, The Preparation of 3,4-Dihydroisoquinolines and Related Compounds by the Bischler-Napieralski Reaction, *Org. React.* 6, 74 (1951).
- W.M. Whaley und T.R. Govindachari, The Pictet-Spengler Synthesis of Tetrahydroisoquinolines and Related Compounds, *Org. React.* 6, 151 (1951).
- W.J. Gensler, The Synthesis of Isoquinolines by the Pomeranz-Fritsch Reaction, *Org. React.* 6, 191 (1951).
- W. Kenner und A. Todd, Pyrimidine and Its Derivatives, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R.C. Elderfield, Bd. 6, S. 234, J. Wiley and Sons, New York und London 1957.
- T.B. Johnson und D.A. Hahn, Pyrimidines: Their Amino and Aminoöxy Derivatives, *Chem. Rev.* 13, 193 (1933).
- B. Lythgoe, Some Aspects of Pyrimidine and Purine Chemistry, *Quart. Rev.* 3, 181 (1949).
- H. Brederick, R. Gompper, G. v. Schuh und G. Teilig, Synthesen mit Säureamiden, insbesondere mit Formamid, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 163, Verlag Chemie, Weinheim 1961; *Angew. Chem.* 71, 753 (1959).
- C. Grundmann, Synthesen mit s-Triazinen, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Herausg. W. Foerst, Bd. 5, S. 156, Verlag Chemie, Weinheim 1967; *Angew. Chem.* 75, 393 (1963).
- R.K. Robins, The Purines and Related Ring Systems, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R.C. Elderfield, Bd. 8, S. 162, J. Wiley and Sons, New York, London und Sydney 1967.
- W. Pfeiderer, Neuere Entwicklungen in der Pteridin-Chemie, *Angew. Chem.* 75, 993 (1963).
- R.C. Elderfield und A.C. Mehta, The Pteridines, *Heterocyclic Compounds*, Herausg. R.C. Elderfield, Bd. 9, S. 1, J. Wiley and Sons, New York, London und Sydney 1967.
- A. Albert, The Pteridines, *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe*, Herausg. L. Zechmeister, Bd. 11, S. 350, Springer, Wien 1954.
- A. Stoll und E. Jucker, Alkaloide, *Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl., Herausg. W. Foerst, Bd. 3, S. 177, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin 1953.
- R.H. Manske (Herausg.) und H.L. Holmes, *The Alkaloids*, Bd. 1-10, Academic Press, New York 1950-1968.
- K. Mothes und H.R. Schütte, Die Biosynthese von Alkaloiden, *Angew. Chem.* 75, 265, 357 (1963).

XVI. Qualitative Analyse

Immer wieder steht der organische Chemiker vor der Aufgabe, unbekannte Stoffe zu identifizieren oder Stoffgemische zu trennen und deren Komponenten zu bestimmen. Im chemischen Praktikum kommt der qualitativen Analyse eine große didaktische Bedeutung zu, da der Studierende dabei in besonderem Maße seine theoretischen und praktischen Erfahrungen einsetzen, überprüfen und schulen kann. Die hier gegebene kurze Anleitung zur qualitativen Analyse, die allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann, wird eingeteilt in

1. Trennen eines Stoffgemisches
2. Erkennen von funktionellen Gruppen
3. Charakterisierung durch Derivat-Bildung

Trennen eines Stoffgemisches

Anders als in der anorganischen Analyse werden bei der qualitativen organischen Analyse nicht Teile von Verbindungen (Ionen) nebeneinander, sondern jede organische Verbindung für sich durch ihr physikalisches und chemisches Verhalten charakterisiert. Diesem Vorhaben muß in der Regel eine Auftrennung in die einzelnen Verbindungen vorausgehen. Freilich wird es nicht in allen Fällen möglich sein, eine saubere Trennung zu erreichen, doch sollte man sich bemühen, diesem Idealfall nahezukommen.

Ebenfalls im Gegensatz zu den Verhältnissen in der qualitativen anorganischen Analyse ist es im organischen Bereich weder möglich noch zweckmäßig, einen systematischen Trennungsgang zu entwerfen, weil die Zahl der denkbaren Verbindungen und ihrer Kombinationen dafür einfach zu groß ist. Dennoch fehlt es nicht an Ansätzen, in begrenztem Rahmen systematische Regeln für Trennprobleme organischer Verbindungen zu geben (siehe z. B. H. Staudinger, unten). Hier sollen nur einige Hinweise auf allgemein anwendbare Trennmethode gegeben werden, die im Einzelfall konkretisiert und gegebenenfalls mit Hilfe des Assistenten ausgeweitet werden müssen.

Wir unterscheiden physikalische und chemische Trennmethode. In der Regel wird man die Trennung eines Gemisches zunächst mit physikalischen Methoden versuchen. Hierzu gehören fraktionierende Destillation bei Flüssigkeiten und Kristallisation bei Feststoffen. Dabei ist klar, daß mit diesen Methoden nur bei hinreichender Verschiedenheit der zu trennenden Partner Aussicht auf Erfolg besteht. Chemisch sehr ähnliche Partner, wie z. B. die Glieder homologer Reihen oder manche Strukturisomere werden so nicht zu trennen sein und bedürfen der Anwendung chromatographischer Methoden. Niedrigsiedende Flüssigkeiten können gaschromatogra-

phisch, unpolare hochsiedende Flüssigkeiten oder Feststoffe säulenchromatographisch an Kieselgel, polare hochsiedende Flüssigkeiten und Feststoffe durch Flüssigkeitschromatographie und ionische Stoffe durch Chromatographie an Ionenaustauschern getrennt werden. Besonders die Säulenchromatographie eignet sich auch für größere Substanzmengen.

In der Regel werden die Eigenschaften der zu trennenden Partner jedoch so verschieden sein, daß schon die Verteilung zwischen unterschiedlich polaren Phasen eine Trennung ermöglicht. Oft löst sich nur ein Teil des Gemisches in einem sehr unpolaren (Petrolether) oder einem sehr polaren Lösungsmittel (Wasser, Methanol). Azeotrop destillierende Gemische können so häufig getrennt werden. In schwierigen Fällen benutzt man die Gegenstromverteilung oder die Verteilungschromatographie.

Eine besonders oft angewandte Trennung dieser Art leitet über zu den chemischen Trennmethoden. Wenn Carbonsäuren, Phenole oder andere saure Stoffe sich destillativ oder durch Kristallisation nicht von Neutralstoffen abtrennen lassen, so wandelt man sie mit wässriger Lauge in ihre Salze um, die in Wasser löslich sind, nicht mehr jedoch in unpolaren Lösungsmitteln wie Ether oder Methylenchlorid. Mit den neutralen Stoffen verhält es sich in der Regel umgekehrt, so daß sie bei Verteilung zwischen Ether (oder CH_2Cl_2) und wässriger Lauge in der organischen Phase verbleiben, während sich die sauren Stoffe (als Salze) in der Lauge befinden aus der sie durch Ansäuern wieder freigesetzt werden können: Ausschütteln mit Ether oder CH_2Cl_2 . Man beachte, daß unterschiedlich starke Säuren entsprechend (umgekehrt!) starke Basen benötigen. Carbonsäuren kann man aus unpolaren Lösungsmitteln schon mit Hydrogencarbonat- oder Sodalösung extrahieren, während die schwächer sauren Phenole Natronlauge benötigen. Auf dieser Basis lassen sich sogar Carbonsäuren und Phenole durch Ausschütteln voneinander trennen.

Ein ähnlich gelagertes Trennproblem wurde bei der Hinsberg-Trennung (S. 158) besprochen: Die *p*-Toluolsulfonamide von primären Aminen $\text{R}-\text{NH}\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ sind schwache Säuren, die sich mit Natronlauge in wässrige Lösung überführen lassen, während die *p*-Toluolsulfonsäureamide sekundärer Amine $\text{RR}'\text{NSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ als Neutralstoffe in Ether verbleiben.

Tertiäre Amine bilden keine Sulfonamide und behalten deshalb ihre Eigenschaften als Base. Amine trennt man von Neutralstoffen mit wässriger Säure, z. B. verdünnter Salzsäure, in die sie als Hydrochloride eintreten. Nach Abtrennung der Neutralstoffe macht man die Säure alkalisch und extrahiert die Amine dann mit Ether. Dabei verhalten sich primäre, sekundäre und tertiäre Amine jedoch gleich, so daß eine Hinsberg-Trennung gegebenenfalls hier angeschlossen werden muß. Eine Trennung mit chemischen Methoden im engeren Sinne liegt dann vor, wenn ein Ester von einem Neutralstoff erst nach Verseifung (als Carbonsäure) abgetrennt werden kann, bei der der Neutralstoff unverändert bleibt. Ähnliche Fälle sind zahlreich und leicht einsehbar, so daß sich eine systematische Beschreibung erübrigt. Beispielsweise können auch Nitrile zu Carbonsäuren verseift, Nitroverbindungen zu Aminen reduziert werden und vieles andere mehr. Hier ist die Phantasie des Chemikers in besonderem Maße angesprochen.




Nach erfolgter Trennung wird man die erhaltenen Stoffe auf ihre Einheitlichkeit überprüfen wollen. Dies geschieht bei niedrigsiedenden Stoffen am besten gaschromatographisch (ein Peak), bei höhersiedenden im Dünnschichtchromatogramm (ein Fleck) (S. 92). Von den spektroskopischen Methoden eignet sich die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zur Überprüfung der Einheitlichkeit eines unbekanntes Stoffes, dabei gibt das NMR-Spektrum freilich bereits so viele Informationen, daß die Konstitution der (unbekannten) Verbindung häufig schon abgelesen werden kann.

Literatur zu Trennungsproblemen


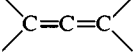
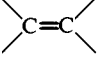
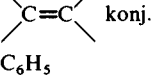
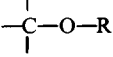
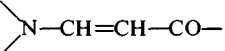
- H. Staudinger, Anleitung zur organischen qualitativen Analyse, 7. Aufl., Herausg. W. Kern und H. Kämmerer, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968.
- E. und M. Lederer, Chromatography. A Review of Principles and Applications, 2. Aufl., Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1960.
- G. Schomburg, Gaschromatographie, Taschentext 48, Verlag Chemie, Weinheim 1977.
- R.L. Grob, Modern Practice of Gas Chromatography, J. Wiley and Sons, New York, London, Sydney und Toronto 1977.
- R. Kaiser, Chromatographie in der Gasphase, Teil I–IV, Hochschultaschenbücher, Bibliographisches Institut, Mannheim 1962–1969.
- H. Engelhardt, Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie, 2. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1977.
- V. Meyer, Praxis der Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, Laborbücher Chemie, Moritz Diesterweg, Otto Salle, Frankfurt-München, Sauerländer, Frankfurt-Salzburg 1979.
- L.R. Snyder und J.J. Kirkland, Introduction to Modern Liquid Chromatography, J. Wiley and Sons, New York, London, Sydney und Toronto 1974.
- Z. Deyl, K. Macek und J. Janák, Liquid Column Chromatography, Elsevier, Amsterdam, Oxford und New York 1975.
- H.F. Walton, Ion-Exchange Chromatography, Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsburg, Pa. 1976.
- E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967.
- K. Randerath, Dünnschicht-Chromatographie, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim 1965.

Tab. 5 Die ungefähren Lagen der wichtigsten IR-Banden funktioneller Gruppen in cm^{-1}


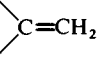

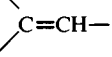
Streckschwingungen des Wasserstoffs

—O—H	3600	=CH_2	zusätzlich 3080
	3300–3500 H-Brücken		2900
	3450	—OCH_3	2830
≡C—H	3300	—CHO	2750
	3010–3040	$(\text{—CO}_2\text{H})_2$	2800–3400

Andere Streckschwingungen

$\text{—C}\equiv\text{C—}$	} 2200	—CHO	1730
$\text{—C}\equiv\text{N}$			1720
	1950	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COR}$	1690
—COCl	1820	—CH=CH—CO—	1680
—COOCO—	1820 und 1750		1640
$\text{—CO}_2\text{C}_6\text{H}_5$	1770	 konj. } 1600	
$\text{—CO}_2\text{R}$	1740	C_6H_5	
$\text{—CO}_2\text{H}$	1710		1100–1160
—CON—	1680 (Amid I) Amid II, prim. Amide 1600 sek. Amide 1540	NO_2	1340, 1540
—CO_2^-	1600	SO_2	1380
	1600		

Deformationsschwingungen

	1350–1480	—CH=CH_2	990 und 910
—CH=CH—	trans 970 cis ~ 700		890
	990		800–840

Erkennen von funktionellen Gruppen

In der klassischen qualitativen Analyse mußten die funktionellen Gruppen mit Hilfe der unter Punkt 3. beschriebenen Nachweisreaktionen durchgetestet werden. Eine grobe Vorgruppierung dazu ist mit der qualitativen chemischen Elementaranalyse (S. 124) möglich, denn bei Abwesenheit von z. B. Stickstoff scheiden alle Stickstoffhaltigen Gruppen aus oder umgekehrt.

Mit Hilfe eines hochauflösenden Massenspektrometers lassen sich Molmassen mit einer Genauigkeit von drei bis fünf Stellen hinter dem Komma bestimmen, aus der exakten Molmasse läßt sich die elementare Zusammensetzung in Tabellen direkt ablesen.

Die wichtigste moderne Methode zur Bestimmung funktioneller Gruppen ist die Infrarot-Spektroskopie. Auf die theoretischen Grundlagen und die Einzelheiten der Durchführung soll hier nicht eingegangen werden, man unterrichte sich darüber in den unten empfohlenen Standardwerken. Viele funktionelle Gruppen können direkt aus dem IR-Spektrum ermittelt werden. Tabelle 5 gibt einen Überblick der wichtigsten dazu geeigneten Banden.

Über die charakteristischen funktionellen Gruppen hinaus sagt das IR-Spektrum meist nur wenig zur Struktur der Moleküle aus. Weitere Informationen erhält man durch Derivatisierung gemäß Punkt 3.

Im Gegensatz zum IR-Spektrum gibt das Protonenresonanz-Spektrum ($^1\text{H-NMR-Spektrum}$) Informationen über die Konstitution des gesamten Moleküls, während die funktionellen Gruppen oft nur mittelbar abgeleitet werden können. Insofern ergänzen sich beide Methoden in idealer Weise. Auch zur Theorie, Durchführung und Interpretation des Kernresonanz-Experiments soll hier nichts ausgeführt, sondern auf die unten empfohlenen Standard-Werke verwiesen werden.

Trotz der mit Hilfe der $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ erhältlichen Erkenntnisse kommt der unter Punkt 3 beschriebenen Ausführung von spezifischen Reaktionen und Darstellung von kristallisierten Derivaten besondere Bedeutung zu. Sie ist nicht nur didaktisch ungemein wertvoll, sondern gibt in vielen Zweifelsfällen oft erst letzte Gewißheit.

Literatur zu spektroskopischen Methoden

D.H. Williams und I. Fleming, Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung, 3. Aufl., Georg Thieme, Stuttgart 1975.

M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Georg Thieme, Stuttgart 1979.

G. Spittler, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, Verlag Chemie, Weinheim 1966.

J. Seibl, Massenspektrometrie, 2. Aufl., Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1974.

H. Budzikiewicz, Massenspektrometrie, Taschentext Nr. 5, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

- G. Ege, Zahlentafeln zur Massenspektrometrie und Elementaranalyse. Verlag Chemie. Weinheim 1970.
- D. Henneberg und K. Casper, Bruttoformeln für Massenbestimmungen, Varian MAT, Bremen: Z. Anal. Chem. 227, 241 (1967).
- L.J. Bellamy. Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopf Verlag. Darmstadt 1966.
- H. Günzler und H. Böck, IR-Spektroskopie, Taschentext Nr. 43/44, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- L.M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford 1969.
- T. Clerc und E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt am Main 1970.
- H. Friebolin, NMR-Spektroskopie, Taschentext Nr. 15, Verlag Chemie, Weinheim 1974.
- P. Hallap und H. Schütz, Anwendung der ^1H -NMR-Spektroskopie, Taschentext Nr. 31, Verlag Chemie, Weinheim 1973.
- H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.
- H. Suhr, Anwendungen der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1965.
- A.I. Scott, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products, Pergamon Student Editions, Oxford 1964.
- C.N.R. Rao, Ultra-Violet and Visible Spectroscopy, 3. Aufl., Butterworths, London 1975.

Charakterisierung organischer Verbindungen durch Derivat-Bildung

Soweit die verwendeten Reagenzien im Rahmen des Gattermann-Praktikums dargestellt wurden, finden sich die Zitate der Seitenzahlen im Text. Alle behandelten Reagenzien sind im Chemikalienhandel erhältlich.

Die Schmelzpunkte der erhaltenen Produkte findet man in den einschlägigen Schmelzpunktstabellen, die am Ende dieses Abschnitts zitiert sind.

Kohlenwasserstoffe

Am schwersten durch Reaktionen nachzuweisen sind wohl die Paraffine und Cycloparaffine, da man von ihnen mit einfachen Mitteln keine Derivate herstellen kann. Gerade ihre Indifferenz bildet aber ihr wichtigstes Erkennungsmerkmal. Auch Ether sind ähnlich indifferent, ihre IR-Spektren sind jedoch etwas stärker strukturiert als die der Alkane, eine sichere Unterscheidung ist im NMR-Spektrum möglich, wo die neben Ether-Sauerstoff stehenden Protonen bei viel tieferem Feld (3,2 bis 3,5 ppm) erscheinen als die in gesättigten Kohlenwasserstoffen (0,8 bis 1,4 ppm).

Aromatische Kohlenwasserstoffe brennen mit rußender Flamme. Über ihre UV- und IR-Spektren unterrichtete man sich in den entsprechenden Nachschlagewerken. Im NMR-Spektrum erscheinen die aromatisch gebundenen Protonen bei sehr tiefem Feld (um 7,3 ppm). Typische Reaktionen sind die elektrophilen Substitutionsreaktionen, so besonders die Nitrierung (S. 234) und die Sulfonierung (S. 244). Da die

Sulfonsäuren durchweg wasserlöslich sind, kann man aromatische so von aliphatischen Kohlenwasserstoffen trennen, in der Technik kann flüssiges SO_2 verwendet werden (Edeleanu-Verfahren).

Die aromatischen Kohlenwasserstoffe geben mit Tetranitromethan eine charakteristische Gelbfärbung, mit Pikrinsäure bilden die höheren Vertreter (z. B. Naphthalin, Anthracen) kristalline Donator-Akzeptor-Komplexe, die zur Charakterisierung dienen können (S. 252).

Pikrinsäure-Addukte

Man löst den unbekanntem Kohlenwasserstoff in der geringstmöglichen Menge heißem Ethanol oder Benzol und versetzt mit einer (ggf. warm) gesättigten Lösung von Pikrinsäure im gleichen Lösungsmittel. Nach dem Abkühlen saugt man ab und wäscht den Komplex vorsichtig mit wenig kaltem Ethanol, einige Komplexe lassen sich nicht unzerlegt (aus Alkohol) umkristallisieren.

Höhere Aromaten wie Anthracen oder Phenanthren lassen sich mit Chromsäure zu den Chinonen oxidieren. Die Oxidation von aromatischen Kohlenwasserstoffen mit Seitenketten führt zu Carbonsäuren (S. 485).

Olefine können an ihren charakteristischen IR-Banden (Tab. 5) und der tiefen Lage ihrer Protonen im NMR-Spektrum (4–7 ppm, Normallage 5,3 ppm) erkannt werden. Sie entfärben Kaliumpermanganat (Baeyer-Probe, S. 186) und Brom in Eisessig (diese Reaktionen werden aber auch von Phenolen und Enolen gegeben) und färben sich mit Tetranitromethan in charakteristischer Weise gelb. Nur in Sonderfällen erhält man kristalline Additionsprodukte. Ein allgemein gangbarer Weg zur Charakterisierung ist die Oxidation mit Kaliumpermanganat oder Ozon (S. 500) oder Osmiumtetroxid/Periodsäure (S. 487) zu Carbonsäuren bzw. Aldehyden und/oder Ketonen, welche wie unten beschrieben charakterisiert werden.

Alkohole

Niedere oder mehrwertige Alkohole sind mit Wasser mischbar, höhere wenig oder gar nicht. Alkohole zeigen im IR-Spektrum eine scharfe Bande für die O—H-Streckschwingung der freien Hydroxylgruppe bei ca. 3600 cm^{-1} und eine breite Bande für die Wasserstoffbrücken-gebundene Hydroxylgruppe bei $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$. Je nach den Meßbedingungen kann eine von beiden ganz fehlen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man die Signale der am C neben Sauerstoff stehenden Protonen (2 bei primären, 1 bei sekundären Alkoholen) im Bereich von 3,4–3,9 ppm.

Kristalline Derivate der Alkohole werden in Form von Estern z. B. der Benzoe-, *p*-Nitrobenzoe-, 3,5-Dinitrobenzoe- oder *p*-Phenylazobenzoesäure aus den entsprechenden Säurechloriden oder der 3-Nitrothalsäure aus dem Anhydrid erhal-

ten. In Form von Urethanen gewinnt man kristalline Derivate durch Umsatz mit Phenyl- oder 1-Naphthylisocyanat. Allgemein setzen sich die primären Alkohole dabei leichter um als die sekundären, während tertiäre schwer oder gar nicht reagieren.

Die Ester werden nach der Schotten-Baumann-Reaktion erhalten. Abweichend von der auf S. 307 gegebenen Vorschrift, kann man auch in folgender Weise verfahren:

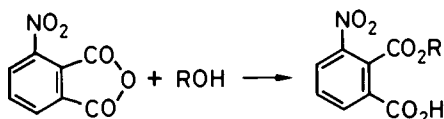
Benzoessäure-, *p*-Nitrobenzoessäureester (siehe auch S. 308)

1 g Alkohol wird in 3 ml absol. Pyridin gelöst. Man setzt 1,5 g Benzoyl- oder *p*-Nitrobenzoylchlorid zu und erhitzt nach dem Abklingen der spontanen Reaktion kurz über dem Bunsenbrenner. Anschließend wird das Produkt unter Rühren in 10 ml Wasser gegossen, man dekantiert von dem Niederschlag der mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung digeriert, abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert wird.

3,5-Dinitrobenzoessäure-, *p*-Phenylazobenzoessäureester

1 g Alkohol wird in einem Reagenzglas mit 2,5 g 3,5-Dinitrobenzoyl- oder *p*-Phenylazobenzoylchlorid (S. 304) bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung im siedenden Wasserbad erwärmt (ca. 5 min). Man versetzt mit 10 ml Wasser, digeriert den Niederschlag mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung und kristallisiert aus Alkohol. Beim *p*-Phenylazobenzoessäureester kann die Filtration mit Petrolether über eine kurze Säule von Kieselgel oder Aluminiumoxid vorteilhafter sein. Man kann das Wandern des orangefarbenen Esters auf der Säule gut verfolgen.

3-Nitrophthalsäureester



Man erhitzt das Gemisch aus 1 g Alkohol und 2 g 3-Nitrophthalsäureanhydrid 30 min im siedenden Wasserbad und kristallisiert anschließend aus siedendem Wasser um. Hochsiedende Alkohole werden besser 2–3 h in 10 ml siedendem Toluol umgesetzt (bis die Lösung homogen geworden ist). Das beim Abkühlen ausfallende Produkt wird aus wässrigem Alkohol umkristallisiert.

Das andere Isomere wird beim Umkristallisieren entfernt.

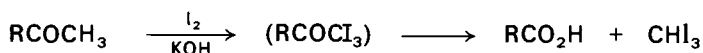
Phenyl- oder 1-Naphthylurethane

1 g Alkohol und 0,5 ml des Isocyanats werden in einem Ölbad 5–10 min auf 100 °C erhitzt. Beim Abkühlen wird bis zum Beginn der Kristallisation mit einem Glasstab gerieben, anschließend aus Petrolether oder Tetrachlormethan umkristallisiert. Evtl. erhaltene Anteile von (unlöslichem) Diarylharnstoff müssen heiß abfiltriert werden.

Bei der Umsetzung von Phenolen zu Urethanen müssen dem Reaktionsgemisch einige Tropfen Pyridin oder Triethylamin zugesetzt werden.

Aldehyde und Ketone

Diese einfachen Carbonylverbindungen sind meist flüssig, niedere Vertreter sind mit Wasser mischbar, die höheren nicht mehr. Aldehyde sind an ihrer charakteristischen IR-Bande bei $1730\text{--}1740\text{ cm}^{-1}$, Ketone an der bei $1710\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ kenntlich. Die Banden der α,β -ungesättigten Verbindungen haben um ca. 30 cm^{-1} geringere Frequenzen. Aldehyde zeigen im IR-Spektrum eine charakteristische Bande für die CH-Streckschwingung der Aldehydgruppe bei $2700\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ und im NMR-Spektrum das Aldehydproton bei $9\text{--}10\text{ ppm}$. Methylketone weisen im NMR-Spektrum ein charakteristisches Singulett für die Methylgruppe bei $2,0\text{--}2,1\text{ ppm}$ auf. Dieses Signal hat die klassische Iodoformreaktion der Methylketone weitgehend verdrängt.



Typische kristalline Derivate sind die Phenylhydrazone, die Semicarbazone und die Oxime.

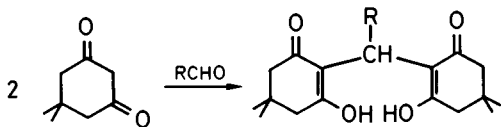
Phenylhydrazone, 2,4-Dinitrophenylhydrazone, Semicarbazone und Oxime werden, wie auf S. 347 und 502 beschrieben, dargestellt.

p-Nitrophenylhydrazone

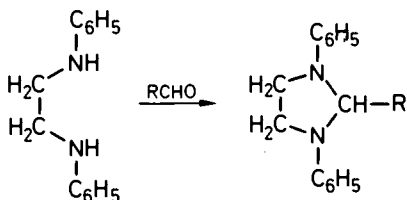
0,5 g Aldehyd oder Keton werden zusammen mit 0,5 g *p*-Nitrophenylhydrazin in 10 ml Ethanol und 2 ml Eisessig unter Rückfluß erhitzt. Man setzt noch heiß einige Tropfen Wasser zu, kühlt ab und kristallisiert den Niederschlag aus Alkohol um.

Einige Reaktionen sind für Aldehyde spezifisch. Ihre Reduktionskraft zeigt sich in der Reaktion mit fuchsinschwefliger Säure (S. 343), ammoniakalischer Silbersalzlösung und Fehlings Reagens (S. 342). Aldehyde können mit Kaliumpermanganat, Wasserstoffperoxid oder Silberoxid (S. 342) präparativ zu den Carbonsäuren oxidiert werden. Die kristallinen Dimedon-Kondensationsprodukte und Imidazolidine verdanken ihre spezifische Bildung der höheren Reaktivität der Aldehyd- gegenüber der Keton-Carbonylgruppe.

Dimedon-Kondensationsprodukte



Man vereinigt die Lösungen von je 0,5 g Dimedon und Aldehyd in je 10 ml wässrigem Ethanol (1 : 1,5) und fügt einen Tropfen Piperidin zu. Wenn sich das Kondensationsprodukt nicht spontan abscheidet, wird einige min erwärmt. Umkristallisieren aus Alkohol.

Imidazolidine

Zur Lösung von 1 g Aldehyd in 10 ml Methanol gibt man die Lösung von 2,1 g 1,2-Dianilinoethan und 0,5 ml 5proz. Essigsäure in 40 ml Methanol und erwärmt, falls sich das Produkt nicht spontan abscheidet. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und aus Methanol, evtl. unter Zusatz von Benzol umkristallisiert.

Carbonsäuren

Die niederen Vertreter riechen stechend bis übel und sind mit Wasser mischbar. Weniger charakteristisch als die Carbonylbande bei $1700\text{--}1720\text{ cm}^{-1}$ ist die breite OH,CH-Absorption der Carbonsäuren im Bereich von $2800\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$. Das NMR-Signal des Carboxylwasserstoffs erscheint bei der besonders tiefen Lage von $10\text{--}13\text{ ppm}$.

Carbonsäuren bilden schon mit Hydrogencarbonaten Salze und können so oder mit Natriumcarbonat-Lösung oder Natronlauge von Neutralstoffen (durch Ausschütteln mit Ether oder CH_2Cl_2) abgetrennt werden. Durch Titration mit eingestellter Natronlauge kann die Molmasse der Carbonsäure ermittelt, mit feuchtem Universal-Indikatorpapier die Acidität abgeschätzt werden.

Als kristalline Derivate werden bestimmte Ester (*p*-Bromphenacyl- oder *p*-Nitrobenzylester) oder Amide (auch Anilide) dargestellt.

***p*-Bromphenacyl- oder *p*-Nitrobenzylester**

0,5 g Säure werden mit verdünnter Natronlauge neutralisiert und ein Überschuß an Lauge mit verdünnter Säure genau gegen Phenolphthalein ausgeglichen. Man setzt 0,5 g *p*-Bromphenacylbromid oder *p*-Nitrobenzylbromid in 5 ml Ethanol zu und kocht 1 h (für 2- und mehrbasige Säuren länger). Beim Abkühlen scheidet sich der Ester ab, der aus Alkohol umkristallisiert wird. Liegen die Carbonsäuren als Salze vor, so kann die Umsetzung unmittelbar erfolgen.

Amide

Man kocht 0,5 g Säure 30 min in 5 ml Thionylchlorid mit einigen Tropfen Pyridin und gießt das Gemisch anschließend vorsichtig in 15 ml eiskaltes, konzentriertes Ammoniak. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Wasser oder wässrigem Ethanol umkristallisiert.

Anilide

Man bereitet das Säurechlorid wie oben aus 1 g Säure und 2 ml Thionylchlorid, fügt nach dem Abkühlen 1–2 g Anilin (oder *p*-Toluidin oder *p*-Bromanilin) in 30 ml Benzol hinzu und erwärmt einige min auf dem Wasserbad. Anschließend wäscht man mit Wasser, verd. Schwefelsäure, verd. Natronlauge und wieder mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol, Wasser oder Toluol.

Säureanhydride und -chloride

Diese zeigen im IR-Spektrum charakteristisch hohe Bandenlagen für die Carbonylgruppen bei 1820 und 1750 cm^{-1} bzw. 1790–1830 cm^{-1} . Aliphatische Vertreter reagieren leicht mit Wasser, aromatische verseifen erst mit Natronlauge hinreichend rasch.

Zur Gewinnung kristalliner Derivate verfährt man wie mit den unter Carbonsäuren dargestellten Säurechloriden oder – nach Verseifung – mit den Natriumsalzen der Carbonsäuren.

Carbonsäureester

Die meisten Carbonsäureester sind flüssige, in Wasser nicht lösliche Verbindungen. Die Ester-Carbonylgruppe hat mit 1740–1750 cm^{-1} eine charakteristische Lage. Methylester zeigen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein typisches Singulett bei 3,7–3,9 ppm, Ethylester ein Triplett bei 1,2–1,4 ppm sowie ein Quartett bei 4,0–4,3 ppm.

Die genaue Identifizierung eines Esters erfordert häufig die getrennte Charakterisierung des Alkohol- und des Carbonsäureteils nach voraufgehender Verseifung. Wenn der Alkohol niedermolekular ist, wird die Verseifung des (unlöslichen) Esters in siedender wässriger Natronlauge (2 g Ester in 10 ml 20proz. NaOH) solange durchgeführt, bis die Lösung homogen geworden ist. Aus der noch alkalischen Lösung kann der Alkohol abdestilliert oder ausgeschüttelt und wie oben charakterisiert werden. Die Carbonsäure gewinnt man nach dem Ansäuern. Bei Estern mit länger-kettigen Alkoholen wird das Verseifungsgemisch nicht homogen. In solchen Fällen und bei manchen aromatischen Estern nimmt man die Verseifung besser in homogener Lösung in Ethanol (S. 301) vor. Ein dem Ethanol nahestehender Alkohol läßt sich dann freilich nicht nachweisen.

Niedere Carbonsäuren lassen sich aus dem von Alkoholen befreiten und angesäuerten Verseifungsgemisch nicht gut extrahieren. In solchen Fällen kann die Säure durch Darstellung des Benzylamids oder Hydrazids direkt aus dem Ester charakterisiert werden. Niedere Alkohole lassen sich durch Umesterung („Umsäuerung“) mit 3,5-Dinitrobenzoesäure bestimmen.

Carbonsäure-*N*-benzylamide

Das Gemisch aus 1 g Methyl- oder Ethylester, 3 ml Benzylamin und 0,1 g gestoßenem Ammoniumchlorid wird 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wäscht man überschüssiges Benzylamin mit Wasser heraus und entfernt unumgesetzten Ester durch Wasserdampfdestillation. Der kristalline Rückstand wird mit Petrolether gewaschen und aus wässrigem Ethanol oder Aceton umkristallisiert.

Carbonsäure-hydrazide

1 g Methyl- oder Ethylester wird mit 1 ml 85proz. Hydrazinhydrat 15 min unter Rückfluß erhitzt und nach Zusatz von wenig absol. Ethanol (bis eine klare Lösung erhalten wird) noch weitere 2 h. Nach dem Abziehen des Alkohols wird der Rückstand abgekühlt. Man kristallisiert das Hydrazid aus Wasser oder wässrigem Ethanol um.

Ester höherer Alkohole werden besser zunächst mit wenig Natriummethylat in Methanol (30 min kochen) umgeestert. Man dampft das überschüssige Methanol ab und stellt dann die *N*-Benzylamide oder Hydrazide wie oben dar.

3,5-Dinitrobenzoesäureester durch Umesterung

Das Gemisch aus 2 g Ester, 2 g 3,5-Dinitrobenzoesäure und 2 Tropfen konz. Schwefelsäure wird im Ölbad auf 150 °C erhitzt. Wenn die 3,5-Dinitrobenzoesäure rasch in Lösung geht, ist die Reaktion in 30 min beendet, andernfalls wird 1 h erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man in Ether und schüttelt zur Entfernung unumgesetzter 3,5-Dinitrobenzoesäure zweimal mit je 15 ml 5proz. Sodalösung aus. Die Etherphase wird nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml siedendem Ethanol gelöst und das Produkt durch vorsichtigen Zusatz von Wasser zur Kristallisation gebracht.

Lactone

Ungespannte Lactonringe verhalten sich im IR-Spektrum wie offenkettige Ester, Fünfringlactone zeigen jedoch Carbonylschwingungen bei höheren Frequenzen wie 1740–1800 cm^{-1} .

Die bei der alkalischen Verseifung der Lactone resultierenden Hydroxycarboxylate müssen direkt als Carbonsäuresalze nachgewiesen werden, da beim Ansäuern spontane Relactonisierung eintritt.

Phenole

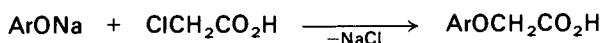
Sie sind gut in Ether, weniger gut in Wasser löslich. Phenole sind schwächer sauer als Carbonsäuren und können erst mit Natronlauge aus organischen Phasen in Wasser übergeführt werden. Aus dem Gemisch mit Carbonsäuren können letztere mit Hydrogencarbonat- oder Carbonat-Lösung abgetrennt werden. Einige Akzeptor-substituierte Phenole nähern sich jedoch der Acidität der Carbonsäuren (S. 252).

Die Hydroxybanden der Phenole im IR-Spektrum ähneln denjenigen der Alko-

hole. Phenole und Enole geben eine charakteristische Färbung mit verdünnter Eisen(III)-chlorid-Lösung. Dazu löst man die Probe in Ethanol und unterschichtet vorsichtig mit der wässrigen Reagens-Lösung. Zur Gewinnung kristalliner Derivate können Phenole wie Alkohole in die Urethane (S. 704) oder nach Schotten-Baumann (S. 307 und 704) in die Benzoesäure- oder *p*-Nitrobenzoesäureester umgewandelt werden. Häufig eignen sich auch die Veretherung mit Diazomethan (S. 632) und die Bromierung (S. 230) dazu. Eine weitere Methode besteht in der Etherbildung mit Chloressigsäure.

Die Absorptionsmaxima der Phenole im UV werden durch Alkalizusatz (Phenolatbildung) um 5–15 nm zu längeren Wellen verschoben.

Aryloxyessigsäuren



0,5 g Phenol und 0,6 g Chloressigsäure werden 30 min in 5 ml 2N NaOH gekocht. Man kühlt ab, säuert vorsichtig mit konz. Salzsäure an und läßt kristallisieren. Wenn keine Kristalle auftreten, kann man die Aryloxyessigsäure mit Ether ausschütteln und nochmals über das Natriumsalz (Natriumcarbonat, dann konz. HCl) reinigen. Das Produkt wird aus Wasser umkristallisiert.

Ether

Diese sind meist flüssige, charakteristisch riechende Substanzen, deren Wasserlöslichkeit meist beschränkt ist, in organischen Stoffen lösen sie sich gut und stellen umgekehrt wichtige Lösungsmittel dar. Im IR-Spektrum auftretende C—O-Valenzschwingungen bei 1060–1150 cm⁻¹ deuten auf eine aliphatische, solche bei 1230 bis 1270 cm⁻¹ auf eine aromatische Etherbindung. Im ¹H-NMR-Spektrum liegen die dem Ethersauerstoff benachbarten Protonen bei 3,2–3,5 ppm. Besonders deutlich sind Methoxylgruppen an ihrem Singulett bei 3,25 ppm zu erkennen.

Aliphatische und araliphatische Ether werden mit Iodwasserstoff gespalten, aber bei den rein aliphatischen führt diese Reaktion (z. B. 3–6 h Kochen mit Kaliumiodid und 95proz. Phosphorsäure) oft nicht zur glatten Umsetzung beider Alkylreste zu den Iodiden. Sie können auch mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und Zinkchlorid direkt in die entsprechenden Dinitrobenzoesäureester umgewandelt werden (siehe unten). Diarylether können nicht mit Iodwasserstoff gespalten werden. Man kann sie jedoch wie die araliphatischen Ether leicht einer elektrophilen Substitutionsreaktion mit den üblichen Reagenzien unterwerfen.

3,5-Dinitrobenzylester aus Ethern

Man kocht das Gemisch aus 1 ml Ether, 0,15 g wasserfreiem Zinkchlorid und 0,5 g Dinitrobenzoylchlorid 1 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 10 ml 5proz. Sodalösung, erhitzt im Wasserbad auf 90 °C, kühlt wieder ab und filtriert. Der

Filtrierrückstand wird nochmals mit der Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Man löst den getrockneten Rückstand in 10 ml heißem Tetrachlorkohlenstoff, filtriert die Lösung heiß und kühlt zur Kristallisation ab. Wenn nötig wird die Lösung eingengt.

Amine

Im IR-Spektrum zeigen primäre Amine zwei NH-Schwingungsbanden im Bereich von $3300\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$, sekundäre dagegen nur eine solche.

Die große Mehrzahl der Amine ist in Wasser und Ether löslich. Als Salze mit starken Mineralsäuren, z. B. 2N Salzsäure, lassen sie sich aus der organischen Phase extrahieren und von Neutralstoffen trennen. Einige aromatische Amine sind jedoch so schwach basisch, daß sie sich in diesem Test wie Neutralstoffe verhalten. Auch diese bilden jedoch Salze mit wasserfreien Säuren, z. B. mit etherischer HCl oder mit Pikrinsäure in Ethanol.

Zur vorläufigen Charakterisierung eines Amins dient sein Verhalten gegen salpetrige Säure in sehr schwach salzsaurer Lösung. Von den aliphatischen Aminen reagieren die primären beim gelinden Erwärmen unter Stickstoffentwicklung, die sekundären aliphatischen und aromatischen Amine geben die gelben, öligen, unlöslichen Nitrosamine (Vorsicht! Cancerogen), während tertiäre im allgemeinen nicht oder nur unübersichtlich reagieren. Die primären aromatischen Amine geben Diazoniumsalze (S. 604), die in alkalischer Lösung mit β -Naphthol oder R-Salz zu Azofarbstoffen kuppeln (S. 605). Tertiäre Anilinbasen geben die schwerlöslichen Hydrochloride der *p*-Nitrosodialkylaniline (S. 242).

Zur Charakterisierung der primären und sekundären Amine stellt man Acetamide oder Benzamide dar, oft auch die Sulfonamide (S. 250) wie bei der Hinsberg-Trennung (S. 158). Auch Phenylthioharnstoffe gemäß S. 528 können herangezogen werden.

Acetamide

Die Lösung von 0,5 g Amin in 10 ml Wasser wird 5 min mit 3 ml Acetanhydrid geschüttelt. Man erwärmt, bis das überschüssige Acetanhydrid verseift ist, kühlt unter weiterem Schütteln im Eisbad ab, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus Wasser oder wässrigem Ethanol um. Auch Cyclohexan oder Toluol können nach sorgfältigem Trocknen der Kristalle verwendet werden.

Benzamide

In einem 25-ml-Schliffkolben werden 1 g Amin, 1 ml Benzoyl- oder 1 g *p*-Nitrobenzoylchlorid und 10 ml 2N NaOH mit einem Schliffstopfen eingeschlossen und unter gelegentlichem Lüften des Stopfens 10 min geschüttelt. Die Lösung muß danach noch alkalisch sein. Man kühlt in einem Eisbad, saugt den Niederschlag ab und kristallisiert aus wässrigem Ethanol oder (nach Trocknen) Toluol um.

Auch die bei den Alkoholen beschriebene Art der Schotten-Baumann-Reaktion in Pyridin (S. 704) kann für primäre und sekundäre Amine angewendet werden.

Benzol- oder *p*-Toluolsulfonamide

Diese werden nach der Vorschrift auf S. 158 dargestellt. Sie dienen nicht nur als kristalline Derivate sondern gleichzeitig und darüber hinaus zur Trennung primärer, sekundärer und (indirekt auch) tertiärer Amine nach Hinsberg. Die Hinsberg-Trennung ist auf den Seiten 157 und 158 ausführlich erläutert.

Tertiäre Amine werden in Form ihrer quaternären Ammoniumsalze oder der Pikrate charakterisiert.

Quartäre Ammoniumsalze

0,5 g Tertiäres Amin und 0,5 ml Methyljodid werden einige min über der Bunsenflamme im Reagenzglas erwärmt. Beim Abkühlen fördert man die Kristallisation durch Kratzen mit einem Glasstab und kristallisiert dann aus absol. Ethanol, Essigester oder Ethanol/Ether um. Zur Giftigkeit des Methyljodids siehe S. 149.

Pikrate

Eine Lösung von 0,5 g tertiärem Amin in 10 ml Ethanol wird zu 10 ml kalt gesättigter Pikrinsäure/Ethanol-Lösung gegeben. Man kocht auf, kühlt ab, saugt die Kristalle des Pikrats ab und kristallisiert sie aus Ethanol um.

Aminosäuren

Die meisten Aminosäuren sind gut in Wasser löslich und zeigen gegenüber Universal-Indikatorpapier schwach saure Reaktion. In organischen Lösungsmitteln, auch in Alkoholen sind sie unlöslich. Beim Erhitzen zersetzen sie sich, ohne zu schmelzen, bei 200–300 °C. Beim Aufkochen der wässrigen Lösung mit Kupfercarbonat entstehen tiefblau gefärbte Komplexe. Das wichtigste Reagenz zum Nachweis der α -Aminosäuren ist das Ninhydrin, Ausführung der Ninhydrin-Reaktion siehe S. 499. Mit Hilfe der Papier- oder Dünnschichtchromatographie und Ninhydrin als Reagens (S. 318) können die natürlich vorkommenden Aminosäuren identifiziert werden. Die Ninhydrin-Reaktion wird aber auch von unsubstituierten und primären Ammoniumsalzen gegeben.

Mit salpetriger Säure entwickeln die Aminosäuren Stickstoff wie die primären Amine. Feste Derivate werden hauptsächlich mit Hilfe der Schotten-Baumann-Reaktion, wie bei den primären und sekundären Amininen beschrieben, dargestellt, doch ist ein Überschuß von Benzoylchlorid hier zu vermeiden, da die *N*-Benzoylaminosäuren von Benzoesäure nicht immer so glatt trennbar sind wie im Fall der Hippursäure (S. 636).

Carbonsäureamide

Nur die niederen Vertreter sind flüssig und in Wasser gut löslich; die Carbonsäureamide bilden mit Ausnahme von besonderen Fällen wie z. B. Phthalimid, keine Salze mit wässrigen Säuren oder Laugen.

Im IR-Spektrum besitzen die Carbonsäureamide charakteristische Banden für die CO- und NH-Gruppen. Die Carbonylfrequenz liegt für alle Amide bei $1630\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ (Amid-Bande I), daneben erscheint eine zweite Bande vermutlich als NH-Deformationsschwingung bei $1590\text{--}1620\text{ cm}^{-1}$ für primäre und bei $1510\text{--}1570\text{ cm}^{-1}$ für sekundäre Amide (Amid-Bande II). Die NH-Valenzschwingungen erscheinen im Bereich von $3100\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$.

Zur genauen Bestimmung der Amide werden diese zu den Carbonsäuren und den Aminen hydrolysiert. Im Gegensatz zu den primären Amididen, die bei der Hydrolyse NH_3 entwickeln, geben sekundäre Amide primäre Amine und tertiäre Amide sekundäre Amine. Carbonsäuren und Amine müssen für sich wie oben derivatisiert werden.

Die Hydrolyse der Carbonsäureamide kann sauer (mit konz. Salz- oder 60proz. Schwefelsäure) oder alkalisch (mit 30proz. Natronlauge) erfolgen, sie verläuft im allgemeinen sehr langsam, häufig ist mehrstündiges Kochen erforderlich.

Nitrile

Nitrile sind meist flüssig oder niedrig schmelzend, mit Ausnahme der niedrigsten Vertreter sind sie in Wasser unlöslich, doch lösen sie sich im Gegensatz zu den Carbonsäureamiden in Ether.

Die charakteristische CN-Valenzschwingung bei $2220\text{--}2270\text{ cm}^{-1}$ ist oft schwach und kann übersehen werden.

Bei der schwer verlaufenden Hydrolyse bilden sich Carbonsäuren und Ammoniak. Aliphatische Nitrile werden bevorzugt durch mehrstündiges Kochen mit 30proz. Natronlauge, aromatische durch Erhitzen in konz. Schwefelsäure, der etwas Natriumchlorid zugesetzt wird, verseift (30 min bei 160°C und 30 min bei 190°C). Carbonsäureamide als etwa unumgesetztes Zwischenprodukt geben sich durch Unlöslichkeit in verd. Natronlauge zu erkennen und werden durch Filtration entfernt.

Sulfonsäuren

Sulfonsäuren sind häufig kristalline Verbindungen, die sich in Wasser mit stark saurer Reaktion (Universal-Indikatorpapier) lösen. Oft liegen sie als Natrium- oder Kaliumsalze vor.

Durch Alkalischnmelze können sie in die Phenole (S. 276), durch Erhitzen mit Salzsäure oder 20proz. Phosphorsäure im Bombenrohr auf $150\text{--}180^\circ\text{C}$ in die Kohlen-

Benzol- oder *p*-Toluolsulfonamide

Diese werden nach der Vorschrift auf S. 158 dargestellt. Sie dienen nicht nur als kristalline Derivate sondern gleichzeitig und darüber hinaus zur Trennung primärer, sekundärer und (indirekt auch) tertiärer Amine nach Hinsberg. Die Hinsberg-Trennung ist auf den Seiten 157 und 158 ausführlich erläutert.

Tertiäre Amine werden in Form ihrer quaternären Ammoniumsalze oder der Pikrate charakterisiert.

Quartäre Ammoniumsalze

0,5 g Tertiäres Amin und 0,5 ml Methyljodid werden einige min über der Bunsenflamme im Reagenzglas erwärmt. Beim Abkühlen fördert man die Kristallisation durch Kratzen mit einem Glasstab und kristallisiert dann aus absol. Ethanol, Essigester oder Ethanol/Ether um. Zur Giftigkeit des Methyljodids siehe S. 149.

Pikrate

Eine Lösung von 0,5 g tertiärem Amin in 10 ml Ethanol wird zu 10 ml kalt gesättigter Pikrinsäure/Ethanol-Lösung gegeben. Man kocht auf, kühlt ab, saugt die Kristalle des Pikrats ab und kristallisiert sie aus Ethanol um.

Aminosäuren

Die meisten Aminosäuren sind gut in Wasser löslich und zeigen gegenüber Universal-Indikatorpapier schwach saure Reaktion. In organischen Lösungsmitteln, auch in Alkoholen sind sie unlöslich. Beim Erhitzen zersetzen sie sich, ohne zu schmelzen, bei 200–300°C. Beim Aufkochen der wässrigen Lösung mit Kupfercarbonat entstehen tiefblau gefärbte Komplexe. Das wichtigste Reagenz zum Nachweis der α -Aminosäuren ist das Ninhydrin, Ausführung der Ninhydrin-Reaktion siehe S. 499. Mit Hilfe der Papier- oder Dünnschichtchromatographie und Ninhydrin als Reagens (S. 318) können die natürlich vorkommenden Aminosäuren identifiziert werden. Die Ninhydrin-Reaktion wird aber auch von unsubstituierten und primären Ammoniumsalzen gegeben.

Mit salpetriger Säure entwickeln die Aminosäuren Stickstoff wie die primären Amine. Feste Derivate werden hauptsächlich mit Hilfe der Schotten-Baumann-Reaktion, wie bei den primären und sekundären Amininen beschrieben, dargestellt, doch ist ein Überschuß von Benzoylchlorid hier zu vermeiden, da die *N*-Benzoylaminosäuren von Benzoesäure nicht immer so glatt trennbar sind wie im Fall der Hippursäure (S. 636).

Man muß zunächst feststellen, ob Halogen aliphatisch oder aromatisch gebunden ist. Dazu kocht man 30 min mit 2N methanolischer KOH und prüft dann mit Salpetersäure und Silbernitrat auf abgespaltenes Halogen. Die meisten aliphatischen Halogenverbindungen reagieren hierbei positiv, jedoch auch solche aromatische, bei denen das Halogen durch *o*- oder *p*-ständige Akzeptorsubstituenten wie $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ oder $-\text{COR}$ gelockert ist.

Zur Gewinnung fester Derivate werden aliphatische Halogenide in die Grignard-Verbindungen übergeführt und diese mit Isocyanaten umgesetzt. Isothiuroniumsalze oder β -Naphthylether können dargestellt und als Pikrate charakterisiert werden. Aromatische Halogenide werden in der Regel wie aromatische Kohlenwasserstoffe nitriert oder anderen elektrophilen Substitutionen unterworfen.

Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Isocyanaten



Man setzt 1 g des Halogenids in einem trockenen Reagenzglas mit 0,3 g Magnesium in 15 ml absol. Ether um. Wenn die Bildung der Grignard-Verbindung beendet ist (S. 431), filtriert man unumgesetztes Magnesium durch etwas Glaswolle ab und setzt dem Filtrat die Lösung von 0,5 g eines aromatischen Isocyanats in 10 ml absol. Ether zu. Man schüttelt, läßt 10 min stehen, zersetzt dann mit verd. Salzsäure, trennt die Etherphase ab, trocknet mit Natriumsulfat, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol, Ether oder Petrolether.

S-Alkylisothiuronium-Pikrate

Man kocht 0,5 g Alkylbromid oder -iodid und 0,5 g gestoßenen Thioharnstoff 2 min in 5 ml Alkohol. Dann fügt man eine heiß gesättigte Lösung von 0,4 g Pikrinsäure in Ethanol hinzu, filtriert und kristallisiert aus Ethanol um.

Alkylchloride können manchmal durch Zusatz von 1 g Kaliumiodid und etwas Wasser ebenso umgesetzt werden.

Alkyl- β -naphthylether

1 g Alkylhalogenid, 2 g 2-Naphthol und 1 g Kaliumhydroxid werden 15 min in 10 ml Ethanol gekocht. Man verdünnt mit 20 ml 2N NaOH oder KOH und kühlt ab. Wenn sich Kristalle abscheiden, werden diese abgesaugt und aus Ethanol oder wässrigem Ethanol umkristallisiert. Andernfalls ethert man aus, dampft die Etherphase ein, nimmt mit wenig Ethanol auf und vereinigt mit der heiß gesättigten Lösung von 0,5 g Pikrinsäure in Ethanol. Nach kurzem Aufkochen kühlt man ab, die abgesaugten Kristalle werden mit wenig Ethanol gewaschen.

Weiterführende Literatur

H. Staudinger, Anleitung zur organischen qualitativen Analyse, 7. Aufl., Herausg. W. Kern und H. Kämmerer, Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968.

H. Roth e. a., Analytische Bestimmung der wichtigsten funktionellen Atomgruppen und Verbindungsklassen, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. 1, S. 249, Thieme, Stuttgart 1953.

Weiterführende Literatur mit Schmelzpunktstabellen

R. L. Shriner, R. C. Fuson und D. Y. Curtin, Systematic Identification of Organic Compounds, 5. Aufl., J. Wiley and Sons, New York-London 1956; dieselben und T. C. Morill, 6. Aufl., 1979.

W. Kemp, Qualitative Organic Analysis, Rev. Aufl., McGraw-Hill, London 1979.

Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum, 15. Aufl., Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

Schmelzpunktstabellen

R. Kempf und F. Kutter, Schmelzpunktstabellen zur organischen Molekularanalyse. Vieweg, Braunschweig 1928.

W. Utermark, Schmelzpunktstabellen organischer Verbindungen, 2. Aufl., Vieweg, Braunschweig 1963.

CRC Handbook of Tables for Organic Compound Identification, 3. Aufl., Herausg. Z. Rappoport, Chemical Rubber Co. Press, Cleveland 1967.

D'Ans-Lax, Taschenbuch für Chemiker und Physiker, 3. Aufl., Bd. 2, Herausg. E. Lax und C. Synowietz, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964.

Anhang*Mixotrope Reihe einiger Lösungsmittel*

Die Stellung eines Lösungsmittels in der mixotropen Reihe wird von seiner Tendenz zur Bildung von Wasserstoffbrücken bestimmt. In der folgenden Aufstellung sind die Anfangsglieder am hydrophilsten, die Endglieder am lipophilsten. Man beachte, daß die Werte der zugehörigen *Dielektrizitätskonstanten* zum Teil starke Abweichungen von dieser Reihenfolge zeigen.

Die ersten zwölf Glieder der mixotropen Reihe sind unbegrenzt mit Wasser mischbar.

Lösungsmittel	DK	Lösungsmittel	DK
Wasser	81,1	Benzylalkohol	13
Formamid	84	Essigester	6,1
Ameisensäure	58,5	Diethylether	4,4
Acetonitril	38,8	Nitromethan	39
Methanol	31,2	Methylenchlorid	9,1
Essigsäure	6,3	Chloroform	5,1
Ethanol	25,8	Dichlorethan	10,0
Isopropanol	26	Trichlorethan	10,4
Aceton	21,5	Benzol	2,2
Dioxan	3	Trichlorethylen	3,4
Tetrahydrofuran	1,7	Toluol	2,3
tert.-Butanol	11,2	Xylol	2,6
2-Butanol	15,8	Tetrachlorkohlenstoff	2,3
Methylethylketon	18	Schwefelkohlenstoff	2,6
Cyclohexanon	18,2	Dekalin	2,1
n-Butanol	19,3	Cyclohexan	2,1
Cyclohexanol	15	Hexan, Petroleumbenzine	1,9

Siedepunkte unter vermindertem Druck

Die folgende Tabelle kann – wegen des mehr oder weniger nicht-idealen Verhaltens der verschiedenen Verbindungen – nur in Annäherung die Abhängigkeit des Siedepunkts vom Druck wiedergeben. Vergleiche S. 39.

Druckabhängigkeit der Siedepunkte

		Druck (in Torr)								
		0,1	1	10	20	50	100	200	400	760
	0		- 100	- 76	- 67	- 53	- 42	- 29	- 16	0
+	10		- 91	- 67	- 57	- 44	- 33	- 20	- 6	+ 10
	20	- 106	- 86	- 62	- 52	- 37	- 25	- 11	+ 3	20
	30	- 100	- 79	- 53	- 43	- 29	- 17	- 2	12	30
	40	- 92	- 72	- 45	- 34	- 21	- 8	+ 7	22	40
	50	- 84	- 63	- 35	- 25	- 9	+ 2	17	32	50
	60	- 77	- 55	- 26	- 16	- 1	12	28	42	60
	70	- 73	- 50	- 21	- 10	+ 6	19	35	51	70

760	Druck (in Torr)								
	0.1	1	10	20	50	100	200	400	760
80	- 69	- 44	- 14	- 3	12	27	44	60	80
90	- 65	- 40	- 8	+ 3	20	36	53	69	90
100	- 61	- 35	- 2	10	28	43	61	78	100
110	- 56	- 29	+ 6	18	37	52	71	88	110
120	- 51	- 23	13	26	45	60	80	98	120
130	- 45	- 17	19	33	53	68	88	108	130
140	- 39	- 12	24	39	59	76	97	117	140
150	- 32	- 5	31	46	66	84	106	126	150
160	- 26	+ 1	38	52	73	92	114	135	160
170	- 21	6	46	60	82	101	124	144	170
180	- 13	15	55	70	93	111	134	154	180
190	- 4	25	66	82	105	122	144	164	190
200	+ 3	34	74	90	113	131	154	174	200
210	9	40	80	97	119	139	163	184	210
220	15	47	88	105	128	149	173	194	220
230	21	53	96	112	136	157	181	203	230
240	28	60	106	122	146	166	190	212	240
250	35	67	113	129	155	175	199	221	250
260	40	72	118	134	160	182	206	230	260
270	45	77	123	139	166	189	215	240	270
280	51	84	130	147	176	199	224	250	280
290	57	91	139	156	184	207	233	260	290
300	63	101	152	170	196	216	243	270	300
320	75	114	165	184	211	235	262	290	320
340	86	126	180	198	226	252	280	309	340
360	100	140	194	214	242	268	296	329	360
380	110	153	208	228	259	284	313	346	380
400	125	168	224	245	275	300	331	364	400
420	138	180	238	260	290	317	346	380	420
440	149	192	252	274	306	334	365	400	440
460	159	205	266	288	323	354	384	420	460
480	173	220	282	304	341	372	402	440	480
500	189	236	299	321	361	392	422	460	500

Konzentrationen handelsüblicher Säuren

Säure	Gew. - Proz.	Dichte	Normalität
Ameisensäure	98-100	1,22	26-26,5
Eisessig	99-100	1,06	17,5-18
konz. Phosphorsäure	85	1,69	44
konz. Phosphorsäure	89	1,75	47,5
konz. Salpetersäure	65	1,40	14,5
rauchende Salpetersäure	ca. 99	1,51	21
konz. Salzsäure	32	1,16	10
konz. Salzsäure	36	1,18	11,5
rauchende Salzsäure	38	1,19	12,5
konz. Schwefelsäure	95-97	1,84	35,5-36,5
rauchende Schwefelsäure ca. 65% SO ₂		1,99	

Dichte von Ammoniaklösungen

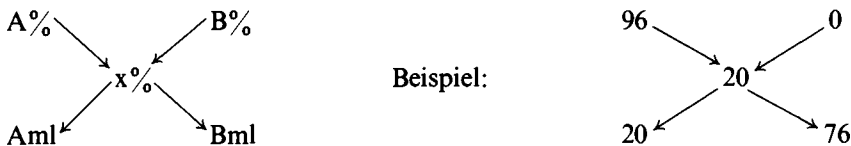
Prozent NH ₃	2,00	5,00	10,00	15,00	20,00
Dichte bei 20 °C	0,989	0,977	0,957	0,939	0,923
Prozent NH ₃	25,00	30,00	35,00	40,00	45,00
Dichte bei 20 °C	0,907	0,892	0,876	0,861	0,845

Herstellung von Mischungen bestimmter Konzentration

Man beachte, daß – falls nicht ausdrücklich anders vermerkt – sich in der Chemie *Konzentrationsangaben* immer auf Gewichtsanteile des gelösten Stoffs pro Volumeneinheit der Lösung beziehen. [Bei 25proz. Schwefelsäure sind also 25,0 g (= 13,6 ml) reine Säure mit Wasser auf 100 ml verdünnt.] – 1M (molar) bedeutet, 1 Liter enthält 1 Mol; 1N (normal) bedeutet, 1 Liter enthält 1 Grammäquivalent.

Manchmal dient die *Dichte als Konzentrationsmaß* (z. B. bei starker Salpetersäure). In diesen Fällen verwendet man zur Einstellung der Lösungen Areometer (Senkspindeln), die, in einer Flüssigkeit schwimmend, deren Dichte entsprechend tief eintauchen.

Die Herstellung von Lösungen bestimmter Konzentration aus zwei Lösungen mit anderen Prozentgehalten wird durch das *Mischkreuz* („Andreaskreuz“) erleichtert:



In dieses trägt man oben die Prozentgehalte der Ausgangslösungen (A und B; reines Lösungsmittel gleich Null), in der Mitte die Prozente der gewünschten Lösung ein, bildet jeweils in Pfeilrichtung die Differenzen und liest dann unten die zusammenzufügenden Volumenteile ab. Dabei sind Volumenkontraktionen vernachlässigt. (Beispiel: 20 ml 96proz. Alkohol plus 76 ml Wasser geben 96 ml ca. 20proz. Alkohol.)

Phosphatpuffer nach Sørensen

9,073 g Kaliumdihydrogenphosphat p.A. (Lösung K) und 11,876 g Dinatriumhydrogenphosphat p.A. (Lösung N) werden getrennt in destilliertem Wasser (20 °C) zu einem Endvolumen von je 1000 ml gelöst. Diese $1/15$ molaren Lösungen geben in folgendem Verhältnis gemischt die angegebenen pH-Werte bei 20 °C.

pH	5,0	5,5	6,0	6,5	7,0	7,5	8,0
K	99,05	96,1	87,9	68,7	38,8	14,8	3,1
N	0,95	3,9	12,1	31,3	61,2	85,2	96,9

Pufferwert β (Maß für die Pufferkapazität) = 0,03. Das heißt z. B.: 1 ml 1N Säure verändern 1000 ml Pufferlösung von pH 7,0 zum pH 6,97.

Temperaturabhängigkeit des Puffers vom pH 7,0: zwischen 20 und 50 °C etwa $-0,0013$ pH/Grad und zwischen 50 und 90 °C etwa $+0,001$ pH/Grad.

Verdünnungseinfluß Δ pH/2 (also pH-Änderung beim Verdünnen des Puffers auf das doppelte Volumen): 0,06. Das heißt z. B.: Der mit pH 7,00 angegebene Puffer hat bei halber Konzentration pH 7,06.

Säure-Base-Indikatoren

Indikator-Name	Umschlag pH-Gebiet	Grenzfalten sauer-basisch	Indikatorlösung (A = Alkohol)
Thymolblau (s. u.)	1,2– 2,8	rot–gelb	0,1% in 20proz. A.
Bromphenolblau	3,0– 4,6	gelb–blau	0,1% in 20proz. A.
Kongorot	3,0– 5,2	blau–rot	1% in Wasser
Methylorange	3,1– 4,4	rot–orange	0,1% in Wasser
Methylrot	4,4– 6,2	rot–gelb	0,2% in 90proz. A.
Lackmus	5,0– 8,0	rot–blau	0,5% in 20proz. A.
Bromthymolblau	6,0– 7,6	gelb–blau	0,1% in 20proz. A.
Phenolrot	6,4– 8,2	gelb–rot	0,1% in 20proz. A.
Thymolblau (s. o.)	8,0– 9,6	gelb–blau	0,1% in 20proz. A.
Phenolphthalein	8,2– 9,5	farblos–rot	0,1% in 70proz. A.
Thymolphthalein	9,3–10,5	farblos–blau	0,1% in 90proz. A.

Tabelle der wichtigsten Atommassen (nach IUPAC auf $^{12}\text{C} = 12,00$ bezogen)

Aluminium	26,98	Magnesium	24,31
Barium	137,34	Natrium	22,99
Bor	10,81	Phosphor	30,97
Brom	79,91	Quecksilber	200,59
Calcium	40,08	Sauerstoff	15,99
Chlor	35,45	Schwefel	32,06
Eisen	55,85	Silber	107,87
Fluor	18,99	Silicium	28,09
Jod	126,90	Stickstoff	14,01
Kalium	39,10	Wasserstoff	1,01
Kohlenstoff	12,01	Zink	65,37

Liste der gebräuchlichsten Abkürzungen

9-BBN	9-Borabicyclononan	538, 541, 543
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	319, 482,
DDT	Dichlordiphenyltrichlorethan	377
DMF	<i>N,N</i>-Dimethylformamid	114, 169,
DMSO	Dimethylsulfoxid	114, 169,
DNS	Desoxyribonucleinsäure	688,
DON	L-Diazo-oxonorleucin	638,
EDTA	Ethylendiamin-tetraacetat	355, 475,
HMPT	Hexamethylphosphorsäure-triamid	169, 442, 445,
KPG	kernegezogene Präzisions-Glasgeräte	18, 19, 130,
LDA	Lithium-diisopropylamid	445, 446, 448, 450,
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration	136,
NAD	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid	676
NADH	dasselbe in der hydrierten Form	676,
NADP	Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat	676,
NADPH	dasselbe in der hydrierten Form	676,
NIH	National Institutes of Health	276,
NMR	Nuclear Magnetic Resonance	701,
PAS	p-Aminosalicylsäure	273,
PEG	Polyethylenglykol	155,
RNS	Ribonucleinsäure	688
THF	Tetrahydrofuran	116, 435

Sach- und Namenregister

(Fettgedruckte Seitenzahlen verweisen auf Arbeitsvorschriften)

A

- Abramovitch, R. A.* 425
Absaugen 70, 71
Acenaphthylen, Photodimerisierung 477
Acetaldehyd 218, 338, 340, 341, 342, 343, 354, 363, 436, **478**, 692
aktiver 380
Autoxidation **473**
Dinitrophenylhydrazon **348**
Reduktion mit **342**
Acetaldehydammoniak 344, **479**, 667
Acetaldehyd-diethylacetal **338**
Acetaldehydharz **363**
Acetaldol 363
Acetale 339, 366
Acetalisierung 301
Acetamid **312**, 315, 324
Hydrolyse **315**
Acetamide **710**
Acetamid-quecksilber **315**
4-Acetaminobenzolsulfochlorid 250
3-Acetamino-5-dihydroxyethyl-furan 648
Acetaminomalonsäure-diethylester **421**, 422, 423
Acetanhydrid siehe Essigsäureanhydrid
Acetanilid **314**, **348**
Acetessigester siehe Acetessigsäure-ethylester
Acetessigester-ethylenacetal **339**
Acetessigsäure-ethylester 339, 375, **401**, 409, 412, 413, 417, 667, 682
Keto-Enol-Gleichgewicht 412
Acetoacetyl-*p*-toluidin **682**
Acetoin 380
Acetomilchsäure 380
Aceton 218, 330, 362, 385, 402, 472, 652, 653, 655
2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**
Lösungsmittel 111
Phenylhydrazon 655
Semicarbazon **330**, **347**
Acetonitril 269, **324**, 434
Acetophenon **215**, 218, 340, 348, 357, 362, **434**
2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**
Oxim **348**, 350
Acetoxycrotonsäure-ethylester 417
Acetylaceton **401**, 403
Keto-Enol-gleichgewicht 411
N-Acetylaminozucker 648
Acetylbenzoylperoxid 473
Acetylchlorid **303**, 308, 314
Hydrolyse **307**
Acetylen 215, 217
Acetylendicarbonsäure-dimethylester 202
Acetylene siehe Alkine
Acetylenmagnesiumbromid 437
N-Acetylglucosamin 648
N-Acetyl-*o*-toluidin 655, 659
Acridin 684
Acrolein 365, 680
Acrylnitril 217, 423
Acrylsäure 294
Acylation-Äquivalente 445
Acylierung, nucleophile 445, 462
Acyloine 379, 381, 397
Acyloinkondensation (Ringschluß) 382, 397
Acyloinreaktion 649
N-Acyropyridiniumsalze 673
Adamantan 344
Adams, R. 554
Addition, nucleophile 337
Additionsreaktionen 183, 190
Adenin 691
Adermin 672
Adipindialdehyd **501**
Bis-semicarbazon 501
Adipinsäure 296, 331
aus Cyclohexanol 488
Adipinsäure-diethylester **296**, 535
Adrenalin 373
Adsorptionschromatographie 79, 91
Äpfelsäure 687
äquatoriale Gruppen 388, 488
Aktivität, optische 123, 358
Alane 453
 β -Alanin 323

- D,L-Alanin 315, **354**
 L-Alanin 359
 aus Cystin **557**
 β -Alaninester 424
 Aldehydammoniak siehe Acetaldehydammoniak
 Aldehydcollidin 669
 Aldehyde
 Addition an akt. Doppelbindungen 380, 426
 aus Alkoholen 480, 504
 aus Carbonsäureamiden 537, 558
 aus Carbonsäurechloriden 538, 549, 559
 durch Hydroborierung von Acetylenen 543
 Nachweis 705
 durch *Rosemund*-Reduktion 549
 nach *Stephens* 517
 nach *Stevens* 546
 α , β -unges. durch *Grignard*-Reaktion 439
 Aldehydimine nach *Stephens* 517
Alder, K. 200
 Aldolase 365
 Aldolkondensation, gezielte 447, 462
 sonst siehe Aldolverknüpfung
 Aldolverknüpfung 361, 367
 an Picolinen 675
 Aldonsäuren 391, 495
 Aldopyranose 388
 Aldosen 388, 390
 Aldoxime 523
 Alizarin 564, 565, **574**
 Alkalidiazotate 610
 Alkalimetalle, Vernichtung 135
 Alkaloide 670, 675, 684, 693, 696
 Alkene siehe Olefine
 Alkine 183, 215
 Ozonspaltung 504
 Alkoholdehydrogenase 676
 Alkohole
 äquatoriale, axiale, Oxid. 488
 aus Aldehyden 511, 512, 537, 539
 aus Boranen 541
 aus Carbonsäuren 537, 543
 durch *Grignard*-Reaktion 431, 438
 durch Hydroxymercurierung 454
 Nachweis 703
 Oxidation 468
 Alkoxyacrylsäure-ethylester 417
 Alkyldiazotat 624
 Alkylfluoride 170
 Alkylhalogenide 146
 aus Boranen 542
 Alkyl-2-naphthylether **714**
 Alkylnitrite 148, 164
 N-Alkylpyridiniumsalze 673, 695
 S-Alkylthiuronium-Pikrate **714**
 Allantoin 691
 Alloxan 691
 Allozimsäure 372
 Allylacetessigester 418
 Allylalkohole
 durch Selendioxidoxidation 499
 in der *Simmons-Smith*-Reaktion 441
 Allylbenzol 454
 Allylbromid 159, 346
 Allylbromierung 196
 Allylchlorid 196
 2-Allylcyclohexanon 345, **346**
 Allyl-*Grignard*-Verbindungen 439
 Allylhydroperoxide 472, 474, 477
 Allylphenol 418
 Allyl-triphenylphosphoniumbromid **159**, 455, 456
 Aluminium-*tert*-butylat 535
 Aluminium-ethylat **533**, 534
 Aluminium-isopropylat 535
 Aluminium-organische Verbindungen 453, 463
 Aluminiumoxid 80, 83, 95, 96, 107, 108, 113–116
 Aluminium-phenolat 535
 amalgamierter Zink **514**
 ambidente Anionen 411, 416
 ambidente Ionen 165
 Ameisensäure 294, 493
 Ameisensäureester, Reaktion mit *Grignard*-Reagens 439
 Amide siehe Carbonsäureamide
 Amine, siehe auch aliphatische, aromatische
 Nachweis 710
 Trennung von Neutralstoffen 698
 Trennung prim. von sek. 158, 698
 Verhalten gegen salpetrige Säure 710
 Amine, aliphatische 156
 Amine, aromatische
 Basizität 518, 533
 Charakterisierung 518
 durch red. Spaltung von Azoverbindungen 526
 β -Aminoanthrachinon 655

- p*-Aminoazobenzol 601, **606**
o-Aminobenzaldehyd 532
p-Aminobenzoesäure 490, 604, 692
p-Aminobenzolsulfonsäureamid, Diazotierung 604
 2-Aminochinolin 671
 4-Amino-2,5-dimethoxyphenyl- β -hydroxyethylsulfon 609
p-Aminodimethylanilin **576**, 579, 604
 Acetylderivat **577**, 607
 Hydrochlorid **576**
 δ -Aminolävulinsäure 644
 1-Aminonaphthalin-4-sulfonat 608
 1-Amino-4-naphthol **566**
 4-Amino-5-nitrosouracil **689**
o-Aminophenol 680
p-Aminophenol 521, 624
o-Aminophenole 660
 Aminoplast **649**
 3-Aminopropionsäure 323
 2-Aminopyridin **671**
 3-Aminopyridin **321**, 672
 Aminopyridine 671, 672
 Aminosäureester-hydrochloride 316
 α -Aminosäuren 315
 Nachweis 711
 Synthesen 157, 355, 371, 373, 422, 423, 634
 Transaminierung 672
 Aminosäuresequenz 318
p-Aminosalicylsäure (PAS) 273
 2-(Aminosulfonyl)benzoesäure 248
 4-Amino-uracil **686**, 687, 689
 Aminoxide 491
o-Aminozimtsäure 532
 Ammoniaklösungen, Dichte 718
 Ammoniumhydrogensulfid 531
 Ammoniummucal 644
 Ampullen 106
 Amygdalin 361
 α -Amylasen 392
 Analyse, qualitative 697, 699, 715
 Aneurin 662, 663
 Anhydride siehe Carbonsäureanhydride
 Anilide siehe Carbonsäureanilide
 Anilin 229, 314, 344, 394, 490, **516**, 518, 519, 526, 527, 528, 529, 533, 567, 594, 604, 606, 649, 674, 679, 707
 Anilinochinon **567**, 570
 2-Anilino-thiazol-5-on 529
 Anilinschwarz 564
 Anisil 383
 Anisol **152**, 515
 18-Annulen 226
 Anomere 389
Anschützaufsatz 5, 6, 22, 130
Anschütz-Thiele-Vorstoß 42, 43, 130
 Anthocane 678, 695
 Anthocyanidine 678, 695
 Anthracen 253, 477, 573, 620
 Anthrachinon 564, 565, 569, **573**
 Anthrachinon-1-sulfonsäure 250
 Anthrachinon-2-sulfonsäure 250, 564, 565
 Anthrahydrochinon 569, **574**
 Anthranilsäure 323, 607, 620, 651, 653, 654
 Diazotierung 620
 Antioxidantien 475, 678
 Antipoden 358
 Antipyrin 660
Appel, R. 329
 D-Arabinose 391
 Arenoxide 276
 Arine 282, 287
Arndt-Eistert-Homologisierung 630, **633**, 640
 Aromaten 223, 259
 Halogenierung 227
 Nitrierung 234
 NMR 226
 Sulfonierung 244
 aromatische 5-Ringheterocyclen 643
 aromatischer Zustand 223, 225
 Aronsäuren 613, 614
 β -Arylamino-crotonsäureester 681
 Arylazide 613, 614, 623, 640
 Arylisocyanat 714
 Aryloxyessigsäuren **709**
 Arylpentazol 613, 614, 662
N-Arylpyridiniumsalze 673, 695
 Aryltriazene 623
 Ascaridol 476
L-Ascorbinsäure 391, 392
 ataktisches Polymer 210
 Atebrin 684
Atkins, H. 548
 Atmungskette 676
 Atomabstand C,C 183
 Atommassen 719
Attenburrow, J. 484
 Aufheller, optische 609, 640
 Aussalzen 68

- Ausschütteln 61
 Austauschharze 84
 Autoklaven 28
 Autoxidation 471
 des Acetaldehyds **473**
 der aliphatischen Ether 473
 des Benzaldehyds **473**
 von Cumol 472, 503
 des Cysteins **475**
 lichtinduzierte 476
 von Thiophenol **530**
 der unges. Öle 474
 axiale Gruppen 388, 488
 L-Azaserin 638, 639
 Azeotrop-Destillation 51
 Azide als 1,3-Dipole 207
 Azidobenzol siehe Phenylazid
 Azine 348
 Azlacton **371**, 372, 373, 397
 Azobenzol **490**, 521, **524**, 525
 Konfiguration 525
 photochemische Umlagerung **525**
 Azobenzol-4-carbonsäure (300), **490**
 Azobenzol-4-carbonsäurechlorid **304**, 704
 2,2'-Azobis-(isobutyronitril) 176, 198,
 211, 356, 631
 Azodicarbonsäureimide 203
 Azofarbstoffe 601, 639
 Azoisobutyronitril siehe 2,2'-Azobis-(iso-
 butyronitril)
 Azokupplung 601, 639
 Geschwindigkeit 602
 Azomethan 631
 Azomethine **344**
 mit $\text{ONC}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)_2$ 500
 Azomethinimin 208
 Azoverbindungen
 reduktive Spaltung 526, 604, **607**
 symmetrische 524, 525
 unsymmetrische 490, 601
 Azoxybenzol 282, **491**, 521, 527
 Azoxyverbindungen 491, 526
 Azulen 214, 218, 227, 674, 675
- B**
- Babo*-Trichter 9, 10, 132
Baeyer, A. v. 511, 653
Baeyer'sche Probe **186**, 193, 487
Baeyer-Spannung 263
Baeyer-Villiger-Reaktion 497, 505
 Bakelite 374
Baker-Nathan-Effekt 239
Bamberger, E. 522, 611
 Barbiturate 688
 Barbitursäure 294, 688
 Bariumoxid zum Trocknen 114, 116
Bart-Reaktion 613, 614
 Basenkonstante 292
Bayer, E. 678
 Baylon 213
Béchamp, M. A. 517
Becke, F.: 325
Beckmann-Umlagerung **348**, **350**, 351, 366
Beilstein-Probe 126, 713
 Beizen-Farbstoffe 565
 Bengal Rosa 476, 584
 Benzacetoin 381
 Benzalacetophenon **362**
 Benzaldehyd **174**, 338, 343, 344, 347, 348,
 360, 361, 362, 371, 372, 377, 379, 432,
 433, 456, 523, 594
 Autoxidation **473**
 Oxim 350
 Phenylhydrazon **347**, **594**
 Semicarbazon **331**
 Benzaldoxim 350
 Benzamid **314**
 Benzamide **710**
 Benzaurin 580
 Benzhydrol **432**, **540**
 Benzidin 524, 608
 Benzidinfarbstoffe 608
 Benzil **379**, 383, 384, 514
 Benzilkalium 383
 Benzilosazon **383**
 Benzilsäure **384**
 Benzilsäureumlagerung **384**, 397
 Benzimidazol 660
 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-dioxid 248
o-Benzochinon 563, 564, 569, **572**
p-Benzochinon 202, **521**, 535, 537, **563**,
 564, **567**, 568, 569, 577, 578, 579
 Benzoesäure 174, 294, 296, 304, **377**, **473**,
 627
 Benzoesäureanhydrid **309**, **310**
 Benzoesäure-benzylester 378
 Benzoesäureester **704**
 Benzoesäure-ethylester 433
 Benzoesäure-methylester **296**
 Benzofuran 658
 Benzoin **379**, 383, 386, 397, 514
 Ketyl **383**

- Benzol 218, 223, 224, 225, 227, 234, 244,
 253, 259, 260, 261, 264, 265, 618
 Lösungsmittel 112
 aus Phenylhydrazin **622**
 Struktur 223, 225
 [D₆]Benzol 245
 1-Benzolazo-2-naphthol **605**
 4-Benzolazo-1-naphthol **605**
 Benzoldiazoacetat 611
 Benzoldiazoniumchlorid **617**, 621, 662
 Benzoldiazoniumsulfat **604**, 605, 606, 615
 Benzoldicarbonsäuren 485
 Benzol-*m*-disulfonsäure 245
 Benzolsulfochlorid **245**, 246, 529, 530
 Benzolsulfonamid **246**
 Benzolsulfonamide **711**
 Benzolsulfonsäure **244**, 294
 Benzol-1,3,5-trisulfonsäure 245
 Benzonitril **617**
 Benzophenon **259**, 444, 460, 540
 -hydrazon 627
 Benzopyran 678
 Benzothiodiazol 660
 Benzothiophen 658
 Benzoxazolone 662
 Benzoylacetone 403
 Benzoylchlorid 259, **304**, 312, 314, 346,
 636, 704, 710
 Hydrolyse **307**
 2-Benzoylcyclohexanon **346**
 Benzoyl-diacetylmethan 411
 3-Benzoylpropionsäure **260**, 263, 514, 544
 Benzotriazol **659**
 α -Benzylacetessigester **413**, 414
 Benzylalkohol 160, 306, **377**
 Benzylamin 708
 Benzylchlorid 150, 160, 161, **173**, 174,
 413, 415, 417, 447
 Benzylcyanid **150**, 326, 408
 2-Benzyl-1,3-cyclohexandion **415**, 544
 Benzyl-Grignard-Verbindungen 439
N-Benzylidenanilin **344**
 Benzylidendichlorid 174
 Benzylisothiuroniumbromid 160
 Benzylmagnesiumchlorid 434
 Benzylmercaptan **160**
 Benzylloxycarbonyl-D,L-alanin **315**, 317
 Benzylloxycarbonylchlorid **306**, 315
 Benzylloxycarbonylrest 316, 319
 Benzylthiuroniumchlorid 713
 Benzylthiuroniumsalze der Sulfonsäuren **713**
 Benzyl(triethyl)ammoniumchlorid 200
 Benzyl-triphenylphosphoniumchlorid 457
 Benzylurethan 323
Bergmann, M. 316
 Bernsteinsäure 310, 320, 419
 Bernsteinsäureanhydrid 260, **310**, 373
Berthelot, M. 218
 Berufsgenossenschaften, Richtlinien 133
Bestmann, H.J. 458
 Betanidine 682
 Betanin 682
 Bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5,6-*trans*-dicarbon-
 säure **201**
 -diethylester **201**, 203
Bindschedlers Grün 578, **579**
 Bindung, kovalente 141
 Bindungsenergie C,C 183
 Biphenyl 283, 440
 Biphenyl-2,2'-dialdehyd **501**, **502**
 Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon **502**
 Dioxim **503**
 Biphenylenglykolsäure 384
Birch, A.J. 511
Birch-Reduktion 512, 513, **515**
 Bis-chlormethylquecksilber 629, **632**
 4,4'-Bis-dimethylaminobenzophenon 581,
 582
 Bis-(endo-ethylen)-octahydroanthrachinon
568, 570
 Bismarckbraun 532
 Biuret 328, **329**
 Blankophor BBH 610
 Blasenähler 25
 Blaugel zum Trocknen 106, 107, 108
 Blei(IV)-acetat 487, 497, 505
 Bleibenzylsulfid **162**
 Bleidioxid, aktives **582**
 Bodenkolonie 47, 48
Böesecken, J. 389
Bohn, R. 655
 Bombenrohre 27
 9-Bora-bicyclononan 538, 541, 543
 Borane 453, 541
 Borneol 386
Bouveault, L. 381
 Brände 134
 Braunstein, aktiver 483
 Braunstein-Oxidation **483**, 505
 Brechungsindex 122
Bredereck, H. 661
Bredt-Vorstoß 43

- Brenzkatechin 571, 572
 Brenzschleimsäure 648
 Brenztraubensäure, 294
 Spaltung mit Hydrogenperoxid 495
Brönstedt, J. N. 291
Brönsted-Säuren 171
N-Bromacetamid 322
 Bromacetessigester 410
 Bromacetylene 437
p-Bromanilin 613, 707
 Brombenzol 174, **227**, 432, 433, 434, 683
p-Brombenzoesäure 305
p-Brombenzoldiazocyanid **613**
p-Brombenzoldiazoniumchlorid 613
p-Brombenzolsulfonylrest 248
p-Brombenzoylchlorid **305**
 7-Brom-1,3,5-cycloheptatrien 226
 3-Bromcyclohexen **197**
 Bromessigsäure-ethylester 440
 Bromessigsäure-methylester 159
 Bromethan siehe Ethylbromid
o-Bromfluorbenzol 620
 Bromierung von Carbonsäuren 176
 2-Bromisovaleriansäure 156, **176**
 Brommethan siehe Methylbromid
p-Bromphenacylbromid 706
p-Bromphenacylester **706**
N-Brompyridiniumbromid 672
N-Bromsuccinimid **197**, 198, 219, 234, 323
 α -Brom-tetracetyl-D-glucopyranose 390, **395**
 Bromtitration 409, **410**, 411, 412
 10-Bromundecansäure **192**
 11-Bromundecansäure **193**
 Brosylrest 248
Brown, H. C. 193, 285, 537, 538, 539, 541, 554
Bucherer, H. Th. 278
Buchner, E. 638
Büchner-Trichter 71, 131
 Buna 211
*Bunsen*ventil 25, 26
Bunte-Salze 161, 531
 1,3-Butadien 195, 196, 211
 1,3-Butadiin 218
 1,4-Butandiol 648
 Butanole siehe Butylalkohole
 Butanon siehe Ethylmethylketon
n-Butanthiol 294
 Butazolidin 524, 660
 2-Buten, Hydrierung 547
cis-2-Buten 199
Butenandt, A. 657
 Butenon 425
 2-Butin-1,4-diol 218
 Buttergelb 601, 607
n-Buttersäure 303, 414, **415**
 Buttersäureanhydrid **309**
 Buttersäure-ethylester 381
n-Butylalkohol, Lösungsmittel 112
sek-Butylalkohol, Lösungsmittel 112
tert-Butylalkohol 115
 Lösungsmittel 112
n-Butylbromid 443
n-Butylchlorid 443
tert-Butylchlorid **145**
n-Butyllithium 442, **443**, 444, 445, 448, 450, 455, 458
sec-Butyllithium 442
tert-Butyllithium 442
tert-Butyloxycarbonylrest 319
 Butyroin **381**, 382, 386
 γ -Butyrolacton 311
 Butyrophenon 418
 Butyrylchlorid **303**
- C**
 Cadmium-organische Verbindungen 440, 441, 462
Cahn-Ingold-Prelog-Regel 358, 367
Cahn, R. S. 359
Cainelli, C. 190
 Calciumchlorid zum Trocknen 106, 107, 116
 Calciumhydrid zum Trocknen 114
 Calciumoxid zum Trocknen 111
 Calciumsulfat zum Trocknen 111, 114
 Camphen 386
 Campher 214
Cannizzaro-Reaktion **377**, 397, 649
 ϵ -Caprolactam **350**
 Polymerisation **352**
 Carbaminsäuren 328
 Carben 199, 630
 Singulett 199, 631
 Triplett 199, 631
 Carbeniumion 171
 Carbinolbase 580, 581
 Carbocyanine 682
 Carbodiimide 329

- Carbolinalkaloide 693
 Carbonsäureamide 312, 332, **706**
 Hofmann-Abbau **321**, 329, 332
 Nachweis 712
 Carbonsäureanhydride 298, 303, 308, 310
 gemischte 309, 310
 Hydrolyse **310**
 Nachweis 707
 Carbonsäureanilide **707**, **714**
 Carbonsäureazide 323
 Carbonsäure-aziridide 537
 Carbonsäure-*N*-benzylamide **708**
 Carbonsäurechloride 298, 303, 305, 306
 Hydrolyse **307**
 Nachweis 707
 Carbonsäurederivate, Acylierungspotenz
 314
 Carbonsäureester 296, 297, 298, 302
 Nachweis 698, 707
 α,β -ungesättigte 440, 449
 Verseifung 299
 Carbonsäurehydrazide 313, 323, 708
 Carbonsäure-imidazolide 537
 Carbonsäuren 291, 302
 durch Autoxidation von Aldehyden 472
 Bromierung 176
 durch Grignard-Reaktion **434**, 438, 440
 aus Malonsäuren 419
 Nachweis 706
 Reduktion mit Diboran 543
 durch Säurespaltung 419
 Trennung von Phenolen 698
 Carbonsäure-*p*-toluolsulfonylhydrazide 546
 Carbonylgruppe, IR-Banden 337, 700
 Polarisierung 337
 Carbonyl-Olefinierung siehe *Wittig*-Reaktion
 Carbostyryl 686
 Cardiazol 351, 352, 661
Carius, G. L. 174
Caro'sche Säure siehe Peroxyschwefelsäure
 β -Carotin 214
 (-)-Carvon 557
 Catechin 678
Cava, M. P. 627
 Celite 81
 Cellobiose 393, **396**
 Cellosolve 155
 Cellulose 393, 396
 Cellulosepulver 82, 91, 92
 Chalkone 364
 Charge-Transfer-Komplexe 252, 253, 254,
 566, 568, 703
 Chelate 273, 476
 mit Oxin **680**
 Chelidonsäure 678
 Chemikalienabfälle 137
 Chemilumineszenz 477, 505
 Chemisorption 511, 547
 Chinaldin 681
 Chinhydrin **567**, 568
 Chinin 684
 Chinizarin 564, **574**
 chinoide Farbstoffe 575
 Chinole 522, 570
 Chinolimin 522
 Chinolin **679**, 680, 683, 695, 696
 Chinolinsäure
 aus Chinolin 486
 aus 8-Hydroxychinolin **485**
 Chinon siehe Benzochinon
o-Chinondiazide 599, 603, 660
 Chinon-diimin 563
 Chinone 563, 596
 Anlagerung von Nucleophilen 567, 569
 Bromaddition 570
 Diensynthese 202, 568, 570
 Normalpotential 568, 596
 Chinonimin 575, 578
 -Farbstoffe 575
 Chinoxaline 383
 chirales C-Atom 359
 Chitin 393
 Chloral 533, **534**, 639
 -hydrat 377, 534
 Chlorameisensäure-benzylester **306**
 Chlorameisensäure-ethylester 317, 319
 Chloramin T 247
 Chloranil 569, 570, 571
p-Chloranilin 612, 618, 624
 Chlor-*p*-benzochinon 569
m-Chlorbenzoesäure 496
 Chlorbenzol 235, 377
p-Chlorbenzol-diazocyanid **612**
p-Chlorbenzoldiazoniumchlorid 612
p-Chlorbiphenyl **618**
 Chlorbuttersäuren 294
 3-Chlorcholine 656
 Chlorcyclohexan 144
 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol **235**, 279, 673
 Chloressigsäure 163, 176, 294, 413, 634,
 651, 709

- Chlorhämmin 694
 Chloriodethylen 616
 Chlorkalkreaktion **518**
 Chlormethylierung 266, 267, 287
 α -Chlormethyl-methylether 417
 1-Chlormethylnaphthalin **266**
 Chlormethylquecksilberchlorid 629, 632
 Chloroform 273
 Lösungsmittel 113
 Chlorophyll 476, 694, 695
m-Chlorperbenzoesäure 312, 496, 497
 2-Chlor-3-phenylpropionitril 619
 1-Chlor-2-propanol 192
 3-Chlorpyridin 646
N-Chlorsuccinimid 483
 Chlortriazine 609, 688
 2-Chlor-1,3,5-trinitrobenzol 253, **280**
 β -Chlorzimtaldehyd 271
 Chroman 678
 Chromatographie 78
 Chromogen 648
 Chromsäure-di-*tert*-butylester 486
 Chromsäureester 488
 Cinchonin 361
 Cinnamylchlorid 159
 Cinnamyl-triphenylphosphoniumchlorid
 159, 456
*Claisen*aufsatz 41, 130
Claisen-Kondensation 401, 403, 404, 446
Claisen, *L.* 404, 417
Claisen-Umlagerung 418, 427
Clarke, *H. T.* 357
Clemmensen, *E. Ch.* 511, 512, 514
Clemmensen-Reduktion 512, **514**, 558
 Cocarboxylase 380
 Coffein **689**, 691
 Collidin 667, **668**, 669
 3,5-Collidindicarbonsäure-diethylester **667**,
 668
 3,5-Collidindicarbonsäure, Kaliumsalz **668**
Collins, *J. C.* 482
Conia, *J. M.* 441
Conrad, *M.* 681
Cope-Eliminierung 449, 493
Cope-Umlagerung 418, 427
Corey, *E. J.* 163, 444, 448, 452, 482, 483
Cotton-Effekt 123
Crafts, *M.* 262
Cram, *D. J.* 545
Cramer, *F.* 393
Criegee, *R.* 487, 497, 503
 Crotonaldehyd 363
 Crotonsäure 373
 Cumarin 376, 610
 Cumarine 678
 Cumaron 658
 Cumol **265**, 267, 268, 472
 Cumolhydroperoxid 472
 Cupferron 522
Curtius-Abbau 323, 328, 332
Curtius, *T.* 323
 Cyanate 327, 328
 Cyanessigsäure-ethylester 687
 β -Cyanethyl-acetaminomalonester **423**
 Cyanhydrin 379
 Cyanhydrinsynthese 360, 361
 Cyanidin-chlorid 678
 Cyaninfarbstoffe 649, 682, 696
 Cyansäure 327
 Cyanursäure 688
 -chlorid 688
 Cycloaddition [2+2] 206, 207, 208, 477
 1,3-dipolare 207, 219, 631, 661
 von Ethoxycarbonylcarben 638
 Cyclobutadien 226
 Cyclodextrine 393
cis,trans,trans-1,5,9-Cyclododecatrien 196
 Cycloheptanon **633**
 Cycloheptatrien 631
 Cycloheptatriencarbonsäureester 638
 1,3-Cyclohexadien **197**, 201, 568
 Cyclohexancarbonsäure **434**
trans-1,2-Cyclohexandiol **493**
 1,3-Cyclohexandion 415
 1,4-Cyclohexandion 2,5-dicarbonsäureester
 407
 Cyclohexanol 144, 186
 Cyclohexanon 345, 431, 435, 440, 459,
 535, 633
 Bisulfit-Additions-Verbindung **634**
 Oxim **349**, **497**
 Cyclohexanonoxim **349**, 350, **497**
 Cyclohexen **186**, 197, 200, 493, 501
trans-Cyclohexen-4,5-dicarbonsäure-di-
 ethylester 200, 203
 2-Cyclohexen-1-on 513, **515**
 3-Cyclohexen-1-on 513
 Cyclohexylamin 344, 497
 Cyclohexylchlorid **144**, 434
 Cyclohexylidenessigsäure-ethylester **459**
cis,cis-1,5-Cyclooctadien 196, 541, 542
 Cyclooctatetraen 218, 225, 226

- Cyclooligomerisierung 196
 Cyclopentadien **201**, 202, 203, 226
 Cyclopentadienchinon **202**, 203
 Cyclopentadienid-anion 226, 227
 Cyclopentanon **331**
 (Cyclopentylmethyl)bernsteinsäureanhydrid
 204
 Cyclopropan-carbonsäureester 638
 Cyclopropanringe durch Cycloaddition
 199, 200, 638
 durch *Simmons-Smith*-Reaktion 441,
 462
 Cyclopropeniumion 227
 Cystein, Autoxidation **475**, 476, 531
 Cysteinsäure 531
 Cystin **475**, 476, 531, 557
 Cytochrom b 694
 Cytosin 687, 688
- D**
Darzens, G. 407
Darzens-Glycidestersynthese 365, 407, 426
 DDT **377**
 Decansäure-ethylester 448
 Decarbonylierung 687
 Decarboxylierung 164, 420
 (E)-2-Decensäure-ethylester **449**
 Dehydracetsäure 420
 Dehydrierung 468, 471, 504
 prim. Alkohole 480
 Dehydrobenzol 282, 283, 287, 620
 Dehydrogenasen 676
 Dehydronaphthalin 283
 Depolymerisation 209
 Desmotropie 412
 Desoxyribonucleinsäure 688
 D-2-Desoxyribose 391
 Destillationsapparatur 35
 Desulfonierung 245
Dewar-Gefäß 16
 Dextran 393
 Dextrangele 81, 82, 83, 85
 Diacetamid 320
 Diacetbernsteinsäureester 420
 1,2-Diacetoxyethan **297**, 302
 Diacetyl 383
 Spaltung mit Hydrogenperoxid 495
 Diacetylen 218
 Diactin 625, 626, 633
 Dialkylhydroxylamine 493
 Dialkylkupferlithium 452, 453
- Dialkylquecksilber-Verbindungen 454
 Dialursäure 691
 Dialyse 67
 Diamantgitter 344
 Diaminobenzole 532
 2,4-Diamino-6-hydroxy-pyrimidin 687, 691
 4,5-Diaminouracil **689**
 2,5-Diaminovaleriansäure 636
 Dianilinochinon 568, 570
 Dianilinoethan 706
 Dianionen 449, 462
erythro-Diastereomer 187
threo-Diastereomer 187
 diastereomere Salze 358, 361
 Diazine 687
 Diaziridin 628
 Diazirin 628
 Diazoalkane 207, 599, 624, 640
 durch Dehydrierung der Hydrazone 627
 Diazoaminobenzol 601, 604, **606**
 Diazoazide 613, 614
 Diazochinone 599, 603
 Diazocyanide 611, **612**
 Konfiguration 612
 Diazocyclopentadien 599, 628
 Diazoessigester 599
 Diazoessigsäure-ethylester 634, **637** 639,
 640
 Dimerisierung 638
 Reaktion mit Jod **637**
 Reaktion mit Säure **637**
 Thermolyse, Photolyse 637
 Diazohydroxide 610, 619, 625
 Konfiguration 610
 Diazoketone 599, 630, 633, 640
 Diazomethan 301, 417, 624, 625, **626**,
 627, 628, 640
 Cycloaddition 631
 Gehaltsbestimmung **627**
 Photolyse 631
 Reaktion mit Alkoholen 629
 mit Carbonsäurechloriden 630, **633**
 mit Carbonsäuren 301, 629, **632**
 mit Carbonylverbindungen 630, **633**
 mit *Grignard*-Verbindungen 631
 mit Halogen 629
 mit Phenolen **632**
 mit Quecksilberchlorid 629, **632**
p-Diazoniobenzolsulfonsäure 519, **566**,
 602, **606**, 646
 Diazoniumcyclopentadienid 599, 628

- Diazoniumionen 599, 639
 Kupplung 601, 639
 mit Anionen 610
 mit Imidazol, Pyrazol, 1,3-Dicarbonyl-
 verbindungen, Nitroalkanen 603
 Reduktion 613, 614, 620
 Verkochen 613, 614
 Diazoniumsalze 599, 639
 Kupplung 599, 601, 639
 L-Diazo-oxonorleucin 638
 Diazosulfanilsäure 519, **566**, 602, **606**, 646
 Diazotate 610
 Konfiguration 610
 Diazthiolate 613
 Diazotierung 599, 639
 Diazotypie 603
 Diazoverbindungen 599
 Dibenzalacetone **362**
 Dibenzhydriether 433
 Dibenzopyridin 684
 Dibenzoylperoxid 176, 198, 209, 211, 215,
 312, 619
 Dibenzylsulfid 161
 Dibenzylsulfon 161
 Diboran 541, 542
 Addition an die Dreifachbindung 543
 als Reduktionsmittel 543
p-Dibrombenzol **228**
 Dibrombernsteinsäure 191
 1,2-Dibrom-3-buten 196
 1,4-Dibrom-2-buten 196
 1,2-Dibromethan **185**, 297
 1,2-Dibromethylbenzol **192**
 1,6-Dibromhexan **143**, 151
 6,6'-Dibromindigo 653
trans-Di-*tert*-butylethylen 503
 Primärozonid 503
 Dibutyl-*osazon* **382**
 Dicarbonsäuren, ungesättigte 373
 β-Dicarbonylverbindungen 401
 Säurespaltung 419, 420
 7,7-Dichlorbicyclo[4.1.0]heptan **200**
 Dichlorcarben 200, 274, 519, 627
 Dichlordifluorethylen 207
 Dichlordifluormethan (Freon) 170
 Dichloressigsäure 176, 294
 2,6-Dichlorindophenol 576
 (Dichlormethyl)methylether 271
 Dichlornorcaran **200**
 1,1-Di(*p*-chlorphenyl)-2,2,2-trichlor-ethan
 377
N,N-Dichlor-*p*-toluolsulfamid 247
 Dicumarol 377
 Dicyclohexylcarbodiimid 319
 in der Pfitzner-Moffatt-Reaktion 482
Dieckmann-Kondensation 407, 426
Dieckmann, W. 407
 Dielektrizitätskonstanten 81, 716
Diels-Alder-Reaktion siehe Diensynthese
Diels, O. 200
 Diensynthese 200, 201, 219, 283, 568,
 620, 648
 Mechanismus 204
 Diethoxyethen, Reaktion mit Singulett-
 Sauerstoff 477
 Diethoxyphosphonato-essigsäure-ethylester
 459
 Diethylbarbitursäure 688
 Diethylether, Lösungsmittel 113
 Diethylmagnesium 437
N,N-Diethyl-*p*-phenylendiamin 578
 Digerieren 59
 Diglykol 155
 Diglyme 155
 Dihalogenmethane aus Diazomethan 629
 2,5-Dihydroanisole 513
 1,4-Dihydrobenzoesäure 513
 Dihydrocarvon **557**
 Dihydrochinolin 681
 Dihydrocollidindicarbonsäure-diethylester
 667
 Dihydroisochinoline 685, 696
 Dihydropyran 678, 679
 Reaktion mit Singulett-Sauerstoff 477
 2,3-Dihydropyran-2-carbaldehyd 204
 Dihydro-1,2,4,5-tetrazincarbonsäure 638
 Dihydroxyacetonphosphat 365
 2,4-Dihydroxyacetophenon **269**
 2,6-Dihydroxy-4-amino-pyrimidin 687
 1,2-Dihydroxyanthrachinon siehe Alizarin
 1,4-Dihydroxyanthrachinon siehe Chinizarin
 2,4-Dihydroxybenzoesäure **272**
 Dihydroxymethylperoxid 470
 2,4-Di(hydroxymethyl)phenol 376
 Diimine 545, 546, 559
 Diisobutylaluminiumhydrid 453, 538, 559
 α,ω-Diisocyanate 328
 Diisopentylether **151**
 Diisopinocampheylboran 541, **543**
 Diisopropylamin 448
 Diketen 311
 Diketohydrinden **403**, 498

- 1,2-Diketone 383, 387
 durch Selendioxidoxidation 498
- 1,4-Diketone 420
- Dimedon 705
- Dimedon-Kondensationsprodukte **705**
- Dimethylallylpyrophosphat 213, 214
- p*-Dimethylaminoazobenzol 601, 607
- p*-Dimethylaminoazobenzol-sulfonsäure **606**
- p*-Dimethylaminobenzaldehyd **271**, 645
- 5-Dimethylamino-1-penten **189**
- Dimethylammoniumchlorid **278**
- N,N*-Dimethylanilin 242, 253, 519, 578, 580, 581, 606
- 2,4-Dimethylanilin-hydrochlorid 522
- N,N*-Dimethylaniliniumchlorid 522
- 5,6-Dimethylbenzimidazol 660
- Dimethylbrenztraubensäure 373
- 2,3-Dimethylbutadien 386
- 2,2-Dimethyl-3-butanol 386
- Dimethylcyclopropan 199
- Dimethyldisulfid 449
- N,N*-Dimethylformamid(DMF) 270
 Lösungsmittel 114, 164, 169
 Reaktion mit *Grignard*-Reagens 439
- Dimethylhydrazin, symm. 631
- N,N*-Dimethylhydrazone 448
- Dimethylkupferlithium 452
- Dimethyl-methylenimmoniumchlorid, -iodid 354
- N,N*-Dimethyl-*p*-nitrosoanilin **242**, 243, 278
- N,N*-Dimethyl-*p*-phenylendiamin siehe *p*-Aminodimethylanilin
- 2,2-Dimethyl-3-phenylpropanol **447**
- N,N*-Dimethylpiperidiniumiodid **158**
- 2,6-Dimethyl- γ -pyron 420, 677
- Dimethylsulfat 149, 152, 153, 422, 626
- Dimethylsulfoxid (DMSO) 163, 407, 460
 Lösungsmittel 114, 164, 169, 179
 Oxidation prim. Alkohole 482, 505
- Dimethylsulfoxoniummethyldid **460**
- Dimroth*kühler 6, 7, 130
- Dinatrium-ethylendiamin-tetraacetat 475
- 2,4-Dinitranilin 533, 674
- 3,5-Dinitrobenzoesäure 708
- 3,5-Dinitrobenzoesäureester
 aus Alkoholen **704**
 aus Ethern **709**
 durch Umesterung **708**
- m*-Dinitrobenzol **234**, 532
- 2,4-Dinitrobenzol-diazoniumion
 Kupplung mit Anisol 602
 Kupplung mit Butadien 602
- 3,5-Dinitrobenzoylchlorid 704, 709
- 2,4-Dinitronaphthol 254
- 2,4-Dinitro-1-naphthol-7-sulfonsäure **254**
- 2,4-Dinitrophenol 241
- 2,4-Dinitrophenylhydrazin **279**, 347, 502, 622
- 2,4-Dinitrophenylhydrazone **347**, 414, 502, 705
 Schmp. und R_f -Werte 348
- 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid **673**
- 1,4-Dioxan 155
 Lösungsmittel 114
- Dioxetane 477
- 5,8-Dioxo-1,4,4a,5,8,8a-hexahydro-1,4-methano-naphthalin **202**, 203
- Dipeptid 316, 319
- Diphenylallylalkohol **540**
- Diphenylamin 475, 590, 592
- Diphenylaminyl **591**
- 1,4-Diphenyl-1,3-butadien 202, **456**
- Diphenylcarbodiimid 528
- Diphenylchloroniumchlorid 616
- Diphenyldiazomethan 627
- 3,6-Diphenyl-3,6-dihydrophthalsäure-dimethylester **202**
- N,N'*-Diphenyldiphenochinon-diimmoniumion **592**
- Diphenyldisulfid **530**
- 1,2-Diphenylethan **514**
- Diphenylether, Spaltung mit Alkalimetallen 154, 513
- Diphenylharnstoff 328, 482
- Diphenylhydroxylamin 439, 491, 593
- 2-Diphenylhydroxymethyl-2-ethyl-1,3-dithian **444**
- Diphenyliodoniumiodid 615
- 1-Diphenylmethylen-4-triphenylmethylcyclohexa-2,5-dien 587
- Diphenylnitrosamin 591
- Diphenylnitroxid 593
- 1,1-Diphenyloxiran **460**
- 1,5-Diphenyl-1,4-pentadien-3-ol **540**
- 2,2-Diphenyl-1-pikrylhydrazyl 592
- 1,3-Diphenyl-2-propen-1-ol **540**
- Diphenylstickstoff **591**
- Diphenylsulfon **244**
 symm. Diphenylthioharnstoff **527**, 528, **529**

- 1,3-Dipolare Cycloaddition 207, 319, 661
 mit Diazomethan 631
 mit Ozon 503
 mit Phenylazid 623, 624
 Dipolmomente 142
 Dipyridiniumdichromat 482, 505
 α, α' -Dipyridyl 680
 Disaccharide 390, 392
 Dispersionsfarbstoffe 609
 Disulfide 530
 Reduktion 530, **531**
 Spaltung 530, 531
 1,3-Dithiane 444, 462
 Dithioacetale 340, 444
 Dithiocarbamate 527
 Dithioketale 444
o-Divinylbenzol 212
 1,2-Divinylnyclobutan 208
 Divinylkupferlithium 453
 D, L-System 359, 388
Doebner, O. 373, 681
Doering, W. von E. 628
Domagk, G. 250
 Donator-Akzeptor-Komplexe siehe Charge-Transfer-Komplexe
Dragendorff-Reagens 94
 Dralon 213
 Drehband-Kolonnen 48, 49
 Drehwert 123, **358**
Dreiding, A. 682
 Dreihalskolben 5, 130
 Druckabhängigkeit der Siedepunkte 716
 Druckminderventil 26
 Dünnschichtchromatographie 78, 79, 82,
 83, **91**, 699
 Zucker **394**
Duisberg, C. 376
Durst, T. 190
- E**
Edeleanu-Verfahren 703
Edman, P. 529
Ehrlich, P. 646
Ehrlich-Reaktion **645**
Einhorn-Variante 673
 Einschlußverbindungen 393
 Einschmelzrohre 27
 Eis-Calciumchlorid-Mischung 16
 Eisen(III)-chlorid-Farbreaktion 277, **403**,
 408, 410, 412
 Eisessig siehe Essigsäure
- Eis-Kochsalz-Mischung 16
Ekenstein, W. A. van 387
 Elektronegativität 142
 Elektronen-Donator-Akzeptorkomplexe
 252, 253, 254, 566, 568, 703
 Elementaranalyse, qualitative 124
cis-Eliminierung 493
 Eliminierungsreaktionen 183
 eluotrope Reihe 81
Emmons, W. D. 459
 Enamine **345**, **346**, 366, 425, 447, 681
Enders, D. 448
 Endiole 381, 383, 387, 388
 Endoperoxide 476
 Enolether 445
 Enolform 409
 Löslichkeit 410
 reine 411
 Enolreaktion 277, **403**, 408, 410, 412
 En-Reaktion 204, 477
 Entschwefelung mit *Raney-Nickel* 515, 558
 Entwicklungsfarbstoffe 609
 Eosin 476, **584**
 Ammoniumsalz **585**
 Natriumsalz **585**
 2-Epimerisierung der Zucker 387
 Epoxide 312, 495, 505
 Epoxyketone aus α, β -ungesättigten Ketonen 495
 E1-Reaktion 184
 E2-Reaktion 187
Erlenmeyer, E. 532
Erlenmeyer-Synthese **371**, **373**, 532
 erschöpfende Methylierung 160
 Erste Hilfe 137
erythro-Diastereomer 187
 Erythrose-4-phosphat 380
Eschweiler-Clarke-Reaktion 357
Eschweiler, W. 357
 Essigsäure 215, 294, 296, 303, 494
 Lösungsmittel 114
 Essigsäureanhydrid **308**, 310, 371, 372,
 396, 402, 577, 710
 Hydrolyse **310**
 Essigsäure-ethylester **296**, **308**, 378, 401,
 403
 Lösungsmittel 114
 Essigsäure-*tert*-butylester 446
 Ester siehe Carbonsäureester
 Esterasen 661
 Esterhydrolyse 299

- Esterkondensation 401, 404, 426
 Ethanol 142, 143, 147, 148, 185, 296,
 308, 338, 478, 479
 Lösungsmittel 111
 Ether 150, 151, 178
 Autoxidation 473
 Nachweis 702, 709
 Spaltung 154, 709
 Etherperoxide 113, 116, 156, 473
 Ethinylcarbinole, 439
 Oxidation zu Ketonen 482
 Ethinylierung 218
 Ethinylmagnesiumbromide 437
 Ethoxyacetylen 439
 Ethoxycarbonylcarben 637, 638
 Cycloadditionen 638
 Dimerisierung 638
 Ethoxycarbonylchlorid 317, 319
 Ethoxyethinylcarbinole 439
p-Ethoxy-phenylpentazol 662
 Ethoxyvinylcarbinole 439
 Ethylacetat siehe Essigsäure-ethylester
 O-Ethylacetessigester 417
 Ethylalkohol siehe Ethanol
 Ethylbenzol 267
 Ethylbromid **142**, 414, 436
N-Ethyl-chinaldiniumiodid 682
 Ethyldiisopropylamin 187
 2-Ethyl-1,3-dithian **339**, 444
 Ethylen **185**
 Hydrierung 547
 Ethylen-bis(2-methylacrylsäureester) 212
 Ethylendiaminotetraessigsäure 355, 475
 Ethylenglykol 155, **302**, 339
 Ethylenoxid 155
 Ethylentetracarbonitril, Komplexe mit **253**
 Ethyliodid **146**, 414, 417
 Ethylmagnesiumbromid **436**, 437
 Ethylmalonsäure **414**, 415
 Ethylmalonsäure-diethylester **414**
 Ethylmethylketon 347
 2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**
 Lösungsmittel 115
 Oxim 350
 Semicarbazon **347**
 5-Ethyl-2-methylpyridin 669
 4-Ethyl-3-methylpyrrole 644
 Ethylnitrat **147**, 408
 Ethylnitrit **148**, 149
 Hydrolyse **149**
 β -Ethylolalessigester 417
 Ethylurethane 323
Eugster, C. 650
 Euter 43
 Exalton 332
 Exsikkator 104
 Extraktion 59
 E,Z-System 350, 360, 458, 525, 610, 611

F
 Farbphotographie 578
 Farbstoffe, chinoide 562, 575
 Farnesylpyrophosphat 213, 214
Fehlingsche Lösung 342, 394
Fehlingsche Probe **342**
Fenton, H.J.H. 475, 495
Fenton-Reagens 475, 495
 Ferrocen 226
 Ferroprothäm IX 694, 695
 Fettsäure-methylester **301**
 Fettsäuren **301**, 302
 Fichtenspanreaktion **645**
 Filtrieren 70
Finkelstein, H. 167
Finkelstein-Reaktion 167, 616
Fischer-Base 657
Fischer, E. 342, 359, 391, 621, 655
Fischer, H. 694
Fischer-Hepp-Umlagerung 243, 522
Fischer, O. 243, 522
Fischersche-Indolsynthese **655**, 656, 663,
 664
Fittig-Synthese 228
 Flavanon 364
 Flaviansäure **254**, 676
 Flavinenzym 676
 Flavone 364, 678, 695
 Flavonole 364, 678
 Flüssigchromatographie 78, 79, 101, 698,
 699
 Fluoraromaten 613, 614, 640
 Fluorbenzol **617**
 1-Fluor-2,4-dinitrobenzol 618
 Fluoren, Claisen-Kond. 406
 Fluorescein **584**, 585
 Folsäure 692
 Formaldehyd 340, 341, 342, 343, 353,
 356, 374, **468**, 635, 685
 2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**
 Gehaltsbestimmung **470**
 Reduktion mit **342**
 Formalin siehe Formaldehyd

- Formamid 314, 321
 Formamidin 687
 Formazane 661, 662, 664
 Formimidsäure-ethylester-hydrochlorid 325
 Formylessigester 687
Foster-Reaktion 627
 Fraktionssammler 90
Frankland, E. 440
Fremysches Salz 564, **572**
 Freon 170
Friedel, C. 262
Friedel-Crafts-Reaktion 259, 262, 266, 286, 575, 651
Friedländer, P. 653, 654
Friessche Verschiebung 264, 286
 D-Fructose 387, 388, 390, 394
 D,L-Fructose 342
 Fructose-1,6-diphosphat 365
 Fructose-6-phosphat 381
 Fuchsin 343, 580, 583
 fuchsin-schweflige Säure **343**, 583, 705
 Füllkörper-Kolonnen 48, 49
 Fumarsäure 191
 Fumarsäure-diethylester 200, 201, 638
 funktionelle Gruppen, Erkennen 700, 701, 715
 Furan 227, 643, 648, 663
 Aromatizität 643, 651
 Furan-2,5-dicarbonensäure 648
 Furanose 388, 389
 Furfural 393, 645, **647**, 648, 649
 2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**
 Phenylhydrazon 647
 Reaktion mit Anilin **649**
 Reaktion mit Phloroglucin **649**
 Furfurylalkohol 650
 Fural 383
 Furoin 649
- G**
- Galactarsäure 391, 395, **396**
 D-Galactose 390, 391, 392, **395**
 Gaschromatographie 78, 79, 98, 697, 699
 Zucker 393
 Gaseinleitung 23, 24, 25
 Gasstahlflaschen 26
 Gaswaschflasche 25, 107, 130
 Gaszylinder 135
Gattermann-Koch-Synthese 264, 286
Gattermann-Reaktion 614
Gattermann-Synthese 270, 287
 Gefahrenklassen 134
 Gefriertrocknung 58
 Gegenstromverteilung 65
 Gelchromatographie 79, 85, 87, 101
 Gentiobiose 361
 Geraniol 214
 Geranylpyrophosphat 213, 214
 Gesarol **377**
Geuther, A. 405
 Giftlisten 136
Gilman, H. H. 452
 Glas 1
 Glasbearbeitung 1
 Glasblasen 2
 Glasfilternutsche 71
 Glasrührer 18, 131
 Globine 694
 Glucan 393
 Glucosamin 391
 Glucosazon 387
 D-Glucose 387, 388, 390, 391, 393, **394**, 395
 Glucoside 390
 NMR-Spektren 390, 398
 Glucuronsäure 391
 Glutaconaldehyd-di-N-methylaniliniumkation 674
 Glutaconaldehyd-2,4-dinitroanil **674**
 Glutacon-dianil 650, **674**
 L-Glutamin 638, 639
 Glutaminsäure 692
 D,L-Glutaminsäure **423**
 Glutathion 531
 Glycerin 679
 Glykolspaltung 487
 Glycerinaldehyd 342
 d-Glycerinaldehyd 391
 Glycerinaldehyd-3-phosphat 365
 Glycidestersynthese 365, 407, 426
 Glycidsäureester 407, 426, 639
 Glycin 294, 316, 355, 644
 Glycin-ethylester **634**, **635**, 637
 -hydrochlorid 317
 Glycin-hydrochlorid 634, 636
 Glykane 393
 Glykogen 393
 Glykol siehe Ethylenglykol
 Glykolaldehyd 342
 aktiver 380
 Glykoldiacetat 297, 302
 1,2-Glykole

- aus Olefinen 487, 497
 aus Ozoniden 503
 durch Reduktion von Ketonen 511, 512
 Spaltung **487**
 Glykolspaltung **487**
 Glykoside 390, 397
 glykosidische Hydroxylgruppe 388, 389,
 390
 Glyme 155
 Glyoxal 383
Goldschmidt, S. 592
Gomberg, M. 587
Gomberg-Reaktion 618
Goubeau, J. 233
 Gradientenentwicklung 89
Graebe, C. 565
 Gramin **353**, 422
Griess, P. 621
Grigat, E. 328
Grignard-Reaktion **431**, 451, 461
Grignard, V. 436
Grignard-Verbindungen **431**, 451, 461,
 511, 714
 Guanidin 528, 687, 691
 Guanin 691, 692
 L-Gulonolacton 391, 392
 Gummi 210, 214, 475
 Guttapercha 210, 214
- H**
 Häm 694
 Hämin **694**
 Hämoglobin 319, 694
 Härtung eines Speiseöls **555**
Hafner, K. 674
 Halbacetale 339, 387, 388
 Halogenverbindungen
 aliphatische 142, 176, 178
 Nachweis 713
Hammett-Beziehung 283
Hammett-Gleichung 284, 287
Hansley, V. L.: 382
Hantzsch, A. 624, 668
 Harmalin 693
 Harman **692**, 693
 Harmin 693
 Harnsäure 689, **690**, 691
 Harnstoff 323, **327**, 329, 626, 649, 687,
 690
 Hydrolyse **329**
 Harnstoffnitrat 147, **327**
 Hartparaffin zum Trocknen 106, 110
Hauser, C. R. 406
 Heizbank 120
 Heizhaube 10
 Heiztisch-Mikroskop 120
 Helianthin 604, **606**, 607
 Hemicellulose 393
 Heparin 393
Hepp, E. 243, 522
 Heptamethylbenzenium-chloroaluminat
 267
 Heteroauxin 657
 Heterocyclen
 Fünfring, Nomenklatur 643
 Heterocyclen mit
 sechsgliedrigen Ringen 667, 695
 mehreren heterocyclischen Ringen 680
 heterogene katalytische Hydrierung 547
 Heterolyse 166
Heumann, K. 653
 γ -Hexachlorcyclohexan 234
 1,5-Hexadien 418
 2,4-Hexadien-1,6-disäure 275
 Hexamethylbenzol 267, 569
 Hexamethyldisilazan 394
 Hexamethyldicyanid **151**
 Hexamethylentetramin **343**, 344, 374
 Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT)
 Lösungsmittel 169, 179, 442, 446
 n-Hexan, Lösungsmittel 115
 1,6-Hexandiol 143, **535**
 2,5-Hexandion-3,4-dicarbonsäure-diethyl-
 ester 420
Hinsberg, O. 157
Hinsberg-Trennung **158**, 698
 Hippursäure 371, **636**
Hirsch-Trichter 71, 131
 Histamin 661
 Histidin 661
 Hochdruckpolyethylen 210
 Hochspannungs-Papierelktrophorese 102
Hock'sche Synthese 472, 504
Hofmann-Abbau der Carbonsäureamide
 321, 329, 332
Hofmann, A. W. von 157, 160, 322
Hofmann-Eliminierung 159, 160, 188,
 189, 218
Hofmann-Regel 188
 Hohlraumdiffusion 79, 85
 Homo-dihydro-carbostyryl **686**

- homogene katalytische Hydrierung 548, 559
 Homolyse 166
 Horner, L. 190, 459, 564
 Hostalen 213
 Houben-Hoesch-Synthese **269**, 287
 House, H. O. 452
 Huang-Minlon 545
 Hückel-Regel 225, 226, 227
 Hünig-Base 187
 Hüttentrichter 62
 Huisgen, R. 207, 283, 611, 659, 661, 662
 Hyaluronsäure 393
 Hydrazobenzol **523**, 524
 Hydrazodicarbonamid 330
 Hydrazoisobuttersäurenitril 356
 Hydrierapparatur 550
 Hydriereinrichtung 549
 Hydrierung
 Ausführung **552**
 heterogene 547
 homogene 548
 katalytische 546
 von Nitroverbindungen 517, **555**
 Hydrierungskatalysatoren **553**
 Hydroaluminierung 453
 Hydrobenzamid **343**, 344
 Hydroborierung 193, 541, **542**, 559
 Hydrochinon 209, 475, 563, **567**, 574, 632
 Hydrochinone 570
 Einelektronen-Oxidation 577
 Hydrochinon-monomethylether **153**, 572
 Hydrochloride organischer Amine 576
 Hydroformylierung 194
 Hydrogenolyse 316, 317, 549
 der Benzylgruppe 316, 317, 323, 332
 Hydrogenperoxid, Oxidation
 von Aminen 491, 492, 494, 497
 von Boranen 542
 von 1,2-Dicarbonylverbindungen 495
 von α,β -unges. Ketonen 495
 Hydrogensulfitverbindungen **338**, 360, 470, 471, 634
 Hydroxamsäuren 313, 324
 2-Hydroxyalkylquecksilberacetate 454
 3-Hydroxyanthranilsäure 657
p-Hydroxazobenzol 491, 601
o-Hydroxyazoverbindungen
 Acidität **605**, 606
 Tautomerie 605
p-Hydroxybenzaldehyd 274
 α -Hydroxybenzolsulfonsäure **338**
 β -Hydroxybutyraldehyd 363
 β -Hydroxycarbonsäureester 440
 2-Hydroxychinolin 686
 8-Hydroxychinolin 485, **680**
 4-Hydroxycumarin 376
 1-Hydroxycyclohexylessigsäure-ethylester 440
 2-Hydroxy-4,6-dimethylchinolin **682**
 3-Hydroxyenolether 439
 β -Hydroxyglutacon-dialdehyd-dianil 649
 Hydroxylamine 493, 593
 Hydroxylgruppe, glykosidische 388, 389, 390
 Hydroxymercurierung **454**
 2-Hydroxy-4-methylchinolin 681
 4-Hydroxy-2-methylchinolin 681
 Hydroxymethylen-Verbindungen 407
 5-Hydroxymethylfurfural 393, 648
 Hydroxynitrierung 241
 Hydroxyprolin 316
 β -Hydroxypropionaldehyd 365
 α -Hydroxypropionsäure 294
 Hydroxypyridine 672
 β -Hydroxypyridiniumsalze 650
 α -Hydroxysäuren, Decarboxylierung 687
 3-Hydroxythionaphthen 654
 5-Hydroxytryptophan 657
 Hydrozimtsäure **510**
 Hyperkonjugation 239
 Hypophysenhormone 318
- I**
 I-Effekt siehe induktiver Effekt
 Imidazole 660, 661, 664
 Imidazolidine **706**
 Imidsäurechlorid 325
 Imidsäure-ethylester 325
 Imine 344, 345
 Iminodiessigsäure 355, 356
 Iminoester-hydrochlorid 325
 Iminoether-hydrochlorid 325
 Indamine 575, 576
 Indan, Reaktion mit Singulett-Sauerstoff 477
 1,3-Indandion 403, **404**
 1,3-Indandion-2-carbonsäure-ethylester **403**
 1-Indanon **261**, 263
 Indanthrenblau R 655
 Indanthrenfarben 655

- Indazol 611, **658**
 Indican 653
 Indigo 651, **652**, 653, 663
 Färbung **654**
 Indigosol 655
 Indigotin siehe Indigo
 Indigweiß 655
 Indikatoren 719
 Indoaniline 575, 576
 Indol 353, 645, 655, 656, 663, 664
 Indol-2-carbonsäure 656
 Indolenin 657
 Indolin 657, 658
 Indolon 653
 3-Indolylessigsäure 657
 Indopheninreaktion **650**
 Indophenole 575, 576
 Indoxyl 651, 652, 653
 induktiver Effekt 172, 188, 191, 231, 238,
 284, 293, 294, 337
 Infrarotspektren
 Carbonylschwingungen 337, 700
 und andere 700
 Infrarot-Spektroskopie 700, 701, 702
Ingold, C. K. 223, 359
 Inhibitoren 475
 Insulin 318
 Intensivkühler 6, 7, 37, 55
 Invertin 392
 Invertzucker 392
 Iodaromaten 613, 614, **615**
 Iodbenzol **615**
 Iodethan siehe Ethyliodid
 Iodmethan siehe Methyljodid
 Iodobenzol **615**
 Iodoformreaktion 705
 Iodosobenzol **615**
 Iodwasserstoffspaltung der Ether 154, 709
 Ionen, ambidente 165
 Ionenaustausch-Chromatographie 79, 83,
 87, 89, 91, 101, 698, 699
 Ionenaustauscher 84, 355
 Ionenpaar, solvatisiert 171
 Ionenprodukt des Wassers 292
 IR-Spektren siehe Infrarotspektren
 Isatin 650
 Isoamylnitrit **149**, 620
 Isobutanol siehe Isobutylalkohol
 Isobuten 194, 210
 Hydrierung 547
 Ozonid 503
 Isobuttersäureester 406
 Isobutylalkohol, Lösungsmittel 112
 Isobutylbenzol 268
 Isobutylen-Ozonid 503
 Isobutyraldehyd 344, 345
 Isobutyraldehyd-cyclohexylimin **344**
 Benzylierung **446**
 Isocyanate 322, 323, 327, 328, 333
 Isocyanid siehe Isonitril
 Isocyansäure 327, 330
 isoelektrischer Punkt 316
 Isonitrile 199, 332, 519
 Isonitrilreaktion **519**, 627
 α -Isonitrosocarbonsäuren 636
 Isonitrosomalonester **421**
 Isopentylalkohol 149, 151
 Isopentylnitrit **149**, 620
 Hydrolyse **149**
 Isopentenylpyrophosphat 213, 214
 Isophoron 451
 Isophthalsäure **485**
 -dimethylester 485
 Isopinocampheol 541, **543**
 Isopren 210, 213, 214
 Isopropanol siehe Isopropylalkohol
 Isopropylalkohol 192, 265, 385, 438
 Lösungsmittel 112
 Isopropylbenzol **265**, 267, 268, 472
 isotaktisches Polymer 210
 Isothiazol 662
 Isothiocyanate 328, 527, 528
 Isothiuroniumsalze 162, **714**
 Isovaleriansäure 176
 Isoxazol 662
Ivanoff, D. 450
- J**
Jantzen-Kolonne 58
Japp-Klingemann-Reaktion 603, 639
Jones-Oxidation **481**, 482
Jones, Sir Ewart R. H. 482
- K**
 Kaliumacetat 297
 Kaliumcarbonat zum Trocknen 107, 115,
 116
 Kaliumcyanat 327, 330
 Kaliumhydroxid zum Trocknen 106, 107,
 108, 113, 114, 116, 117
 Kaliumnitrosodisulfonat 564, **572**
 Kaliumterephthalat 273

- Katalase 694
 Katalysatoren zur Hydrierung 553
 katalytische Hydrierung 546, 559
 Kautschuk 213, 214, 504
 künstlicher 211
 Kegelschliffe 3, 4
Kekulé, A. 223
Kendrew, J. C. 319
Kern, W. 495
 Ketale 339
 Keten 311
 Ketoaldehyde durch Selendioxidoxidation 499
 β -Ketocarbonsäureester 449
 Keto-Enol-Tautomerie 409
 Ketoform 409
 Löslichkeit 410
 reine 411
 Ketole 381
 Ketone
 durch *Birch*-Reduktion 513
 aus Boranen 542
 aus Carbonsäurechloriden 441
 aus Carbonsäuren 331, 408, 441, 450, 453, 462
 durch *Grignard*-Reaktion 434, 438, 461
 durch Ketonspaltung 413, 417, 419
 makrocyclische 332, 407
 Nachweis 705
 aus Nitrilen 434, 438, 461
 Photoreaktionen 385
 Ketonspaltung **413**, 417, 419
 α -Ketosäuren 373
 durch Transaminierung 672
 β -Ketosäuren 419
 Ketosen 387, 389, 390
 β -Ketosulfoxide 407
 α -Ketovaleriansäure 417
 Ketyl **383**
Kharasch, M. S. 176, 193, 452
 Kieselgel 81, 82, 91, 95
Kishner, N. 545
 Klemmen 8, 132
 Knallsäure 148
Knoevenagel, E. 373, 397
Knoevenagel-Kondensation 373, 668
Knorr, L. 411, 644, 682
*Knorr*sche Synthese 644
Kögl, F. 650
Koenig-Knorr-Reaktion 397
König, W. 674
 Kohlenhydrate 386, 397
 Kohlenwasserstoffe
 aus Alkylhalogeniden oder -tosylaten 539, 540
 aus Boranen 542
 Nachweis 702
 Kojisäure 678
Kolbe, H. 151, 164, 272
Kolbesche Alkansynthese 468
Kolbesche Nitrilsynthese 151
Kolbesche Salicylsäuresynthese 272, 287
 Kolonnendestillation 46
 komplexe Metallhydride 535, 558
 Konfigurationsumkehr 168
 Kongorot **608**
 Kontaktthermometer 13, 14, 15
 Korkbohrer 5
 Korksäure **326**
 Korksäure-dinitril **151**, 322
Kornblum, N. 164, 165
 kovalente Bindung 142
 KPG-Rührverschuß 18, 19, 130
 Krapplack 565
 Kresol 632
 Kristallisation 68
 Kristallviolett 580, 581, **582**
 Kronen-ether 155, 170, 178
 Kryostaten 17
 Küpenfärberei 654
 Küpenfarbstoffe 609, 655
 Kugelkühler 6, 7
 Kugelrohr 45
 Kugelschliffe 4
Kuhn, R. 373, 595, 648
Kuhn-Roth-Bestimmung 486
 Kunststoffe 210, 213
 Kupfer(I)-chlorid **451**
 Kupfer-organische Verbindungen 451, 462
 Kupfer-Phthalocyanin **586**
 Kurzwegdestillation 45
 Kynurenin 657
 Kynurensäure 657
- L**
 Lactam-Lactim-Tautomerie 687, 690
 Lactid 311
 Lactone 311
 Nachweis 708
 Lactose 392, 395
 Lävulinsäure 419, 648
Lambert-Beer'sches Gesetz **588**

- Lanosterol 214
 Leinölfirnis 474
 Lepidin 681
Leuckart, R. 357
Leuckart-Reaktion 356, 366
 Leukindigo 654, 655
 Leukoindamin 578
 Leukoindanilin 578
 Leukomalachitgrün **581**
 Leukomethylenblau 579
 Leukopterin 691, 692
 Leukoverdazyl 595
Lewis-Basen 291
Lewis, G. N. 291
Lewis-Säuren 291
 Lichtpause 603
Liebermann, C. 565
Liebermannsche Reaktion **279**
Liebig, J. v. 384
Liebigkühler 6, 7, 35, 36, 41, 55, 130
 Limonen 214
Limpach, L. 681
Lindlar, H. 547
Lindlar-Katalysator 217, 547
 Linolensäure 474
 Linolsäure 474
Linstead, R. P. 586
 Liponsäure 531
 Lithiumacetylide 439
 Lithiumalanat siehe Lithium-aluminiumhydrid
 Lithium-aluminiumhydrid-Reduktion 535, 536, 537, 558
 Adipinsäure-diethylester **535**
 Carbonsäurederivate 537
 Methylsulfonsäureester 515
 Tabelle 537
 p-Tolunitril **536**
 p-Toluolsulfonsäureester 515
 α,β -unges. Carbonylverbindungen 538
 Lithium-aluminium-tri-*tert*-butoxyhydrid 538
 Lithiumbutyl-, -methyl-, -phenyl siehe Butyl-, Methyl-, Phenyllithium
 Lithium-cyclohexylisopropylamid 446
 Lithium-dialkylamide 187, 445, 446
 Lithium-diethylamid 445, **446**
 Lithium-diisopropylamid 445, **448**, 450
 Lithium-essigsäure-*tert*-butylester 446
 Lithium-organische Verbindungen 442, 462
 Lithium-triethylborhydrid 539, 540
Lobry de Bruyn, C. A. 387
Loquin, R. 381
Lossen-Abbau 324
Lowry, T. 291
 Luftbad 13
 Lupolen 213
 Lutidine 669
Lynen, F. 213

M
Madelung, W. 655
 Magnesiumsulfat zum Trocknen 107
 Magnetrührer 19, 20
 makrocyclische Ketone 332, 407
 Makrolide 311
 MAK-Werte 136
 Malachitgrün 580, 581, **582**
Malaprade, L. 487
 Maleinsäure 191
 Maleinsäureanhydrid 202
 Malonsäure 294
 Malonsäure-diethylester 411, **413**, 414, 421, 498
 Malonyl-Coenzym A 373
 Maltose 392
 Mandelsäure **360**
 Mandelsäurenitril **360**
Mannich-Reaktion 353, 366
 Mannonsäure 391
 D-Mannose 387, 390
 Manostat 31
anti-Markownikow-Addition 193, 541, 544
Markownikow-Regel 192, 218, 454
 Martiusgelb 254
 Massenspektrometrie 701, 702
 Mazerieren 59
Meerwein-Arylierung 619, 640
Meerwein, H. 629
Meerwein-Ponndorf-Verley-Reduktion 378, **533**, 558
Meerwein-Reagens 154
 M-Effekt siehe mesomerer Effekt
Meisenheimer, J. 281
 Melamin 688
 Melanine 673
 (–)-Menthol 214, 481
 (–)-Menthon **481**
 Mercaptale 340, 366, 444, 515
 Mercaptane siehe Thiole
 Mercaptoessigsäure 294

- 2-Mercapto-5-hydroxythiazol 662
 Mercaptole 340, 366
 Mercurierung 241, 250
Merrifield, R. E. 319
 Mesitylen 253, 364
 Mesityloxid 364
 mesomerer Effekt 231, 232, 238, 284, 294
 Mesomerie 223, 224
 des Carboxylations 293, 294
 Mesomerieenergie 224
 Mesoxalsäure-diethylester **498**
 Mesylrest 248
 Metaldehyd 341, 342
 Metallbad 13
 Metallchelate **680**
 Metallhydride, komplexe 535, 558
 Metallorganische Verbindungen 431, 461
 1,6-Methanocyclodecapentaen 226
 Methanol 296
 Lösungsmittel 115
 Methansulfonylrest 248
 4-Methoxy-1,2-benzochinon **572**
 Methoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran **457**
 Methoxycarbonylmethyl-triphenylphosphoniumbromid **159**, 457
 9-Methoxyharman 693
 Methoxymethyltriphenylphosphoran 458
 4-Methoxyphenol **153**
 Methylacetylen 218
 Methylalkohol siehe Methanol
 Methylamin 322, **356**
 Methylammoniumchlorid 356, 625
 4-Methylbenzylamin **536**
 C-Methylbestimmung nach *Kuhn-Roth* 486
 Methylbromid 143
 3-Methyl-3-butenol 213
 3-Methyl-2-butenylpyrophosphat 213
 Methylcarbaminsäure 322
 3-Methyl- β -carbolin **692**
N-Methylchinaldiniumion 682
 2-Methylchinolin 681
 4-Methylchinolin 681
 Methylchlorid 519
 2-Methyl-1,3-cyclohexandion **415**, 425
 1-Methyl-1-cyclohexanol **431**
 Methyldiazoniumion 629
 Methylenamino-acetonitril **635**
 Methylenbisacrylamid 213
 3,3'-Methylen-bis-4-hydroxycumarin 377
 Methylenblau **579**
 Methylenchlorid, Lösungsmittel 115
 Methylencyclohexan 458
 Methylen-triphenylphosphoran 458
 Methylethylketon siehe Ethylmethylketon
 Methyl-ethyl-propyl-aminoxid 492
 α -Methylglucopyranosid 390
 Methylglykosid 390
 4-Methyl-7-hydroxycumarin **375**
N-Methylhydroxylamin **520**
 Methylierung, erschöpfende 160
 2-Methylindol **655**
 3-Methylindol 656
 Methyliodid **149**, 158, 163, 415, 432, 451, 711
 Methylisocyanat 322
 Methylkupfer 452
N-Methyl-lepidiniumion 682
 Methyllithium 442, 450, 452
 Methylmagnesiumbromid 438
 Methylmagnesiumiodid **431**, 438, 451
 2-Methyl-5-methoxy-1,4-chinon 203
 2-Methylnaphthalin 565
 2-Methyl-1,4-naphthochinon **565**
 Methyl-2-naphthylether **152**
 8 α -Methyl-1,2,3,4,6,7,8,8 α -octahydro-1,6-naphthalindion 425, **426**
 Methlorange siehe Helianthin
 2-Methyl-2-(3-oxobutyl)-1,3-cyclohexandion **425**
 2-Methyl-1-penten 213
 2-Methyl-2-penten, Reaktion mit Singulett-Sauerstoff 477
 2-Methyl-1-propen siehe Isobuten
N-Methyl- α -pyridon 673
 Methylrot 607
N-Methyl-tetrahydrocarbolin-3-carbonsäure 693
 2-Methylthiodecansäure-ethylester **448**, 449
 Methylvinylketon 425
 3-Methylzimtaldehyd 447
 Mevalonsäure 213, 214
Meyer, K. H. 409, 411
Meyer, V. 622
 Micellen 302
Michael-Addition 423, 427
 Stereochemie 425
Michaelis-Reaktion 460, 463
Michlers Keton 581, 582
 Mikrodestillationsapparatur 45
Milas, N. 495

- Milchzucker 392
Miller, W. v. 681
 Mischkreuz 718
 Mitteldruckpolymerisation 210
 mittlere Ringe 382, 397
 Mixotrope Reihe 716
 Molekülorbital 141
 Molekulardestillation 45
 Molekularsieb 85, 107, 109, 113, 114,
 115, 116, 117
 Monochloressigsäure siehe Chloressigsäure
 Monoformyl-*trans*-glykol 497
Morgan-Elson-Reaktion 648
 Morpholin 345, 346
 1-(*N*-Morpholino)-1-isobuten **345**
 Muconsäure 275
Müller, E. 624, 629
 Muffen 8, 132
Mukaiyama, T. 441
 Muraminsäure 391
 Murein 393
 Murexid **691**
 Muscarin 650
 Muscon 332, 407
 Mutarotation 389
 Myoglobin 319, 694
- N**
- Naphthalin 237, 249, 252, 253, 266, **572**
 Struktur 225
 Naphthalin-1-sulfonsäure 249
 Naphthalin-2-sulfonsäure 249
 naphthionsaures Natrium 608
 1,4-Naphthochinon **566**, 569
 β -Naphthoesäure 633
 1-Naphthol 252, 254, 605
 2-Naphthol 152, 252, **276**, 605, 632, 714
 β -Naphthol AS 609
 2-Naphthol-1-carbonsäureanilid 609
 2-Naphthol-3,5-disulfonsäure 602
 1-Naphthol-2,4,7-trisulfonsäure **254**
 β -Naphthoylchlorid **633**
 β -Naphthoyldiazomethan **633**
 1-Naphthylamin **555**, **556**
 2-Naphthylamin 278, 518
 Naphthylamine 518, 526
 β -Naphthyllessigsäureamid **633**
 1-Naphthylisocyanat 704
 1-Naphthylurethane **704**
 nascierender Wasserstoff 509, 510
- Natrium zum Trocknen 107, 109, 113,
 114, 117
 Natriumacetat, wasserfrei **309**, 371, 395
 Natriumacetessigester 411, 417, 420
 Natriumacetylde 439
 Natrium-aluminium-dimethylglykolyxy-di-
 hydrid 538
 Natriumamalgam 510
 Natriumamalgam-Reduktion **510**
 Natrium-2-anthrachinonsulfonat 574
 Natriumbenzolsulfonat **244**, 245
 Natriumborantat siehe Natriumborhydrid
 Natriumborhydrid, Erzeugung von Diboran
 542, 543
 Natriumborhydrid-Reduktion
 Aldehyde **540**
 Alkyltosylate 539
 Benzalacetophenon **540**
 Dibenzalacetophenon **540**
 Disulfide 162, 531, 539
 Hexachloroplatin(IV)-säure 554
 Ketoester 539
 Ketone **540**
 Ketosäuren 539
p-Nitrobenzoylchlorid 539, **540**
 Platinsalze 539
 Tabelle 539
 α, β -unges. Carbonylverbindungen 538
 Zimtaldehyd **540**
 Natrium-cyanobortrihydrid 539
 Natrium-dimethylsulfoxid 458
 Natrium-ethylat, alkoholfrei **405**
 Natriumhydroxid zum Trocknen 106, 108
 Natrium-2-naphthalinsulfonat **249**, 276
 Natrium-*p*-nitrophenyl-(E)-(*anti*)-diazotat
611
 Natriumsulfat zum Trocknen 107
Natta, G. 210
Nauta, W. T. 587
Nazarow, I. N. 263
Nef, J. U. 361
Nef-Reaktion 361
 Nerolin **152**
Neuberg, C. 381
 Neuraminsäure 391
 Neurotransmitter 657
Newman-Projektion 187
 Nicotin **670**, 675, 676
 Pikrinsäure-Additionsverbindung **670**,
 676
 Nicotinsäure 485, **486**, 657, 676

- Nicotinsäureamid 321, 322, 657, 676
 Nicotinsäureamid-adeninucleotid(NAD) 676
 Niederdruckpolyethylen 210
 Niederdruckpolymerisation 194
 NIH-Verschiebung 276
 Ninhydrin 94, 318, 355, **498**, 499
 Ninhydrinreaktion **499**
m-Nitranilin **532**, 533
o-Nitranilin 532, 533
p-Nitranilin 532, 533, 611, 612
 Nitraniline, Basizität **533**
 Nitrene 322, 332, 624
 Nitrierung 234, 235, 255
 Nitrile 150, 178, 324, 325, 614, 698
 aus Amidn 324
 α -Deprotonierung 406
 nach Kolbe **150**, **151**
 Nachweis 712
 aus Oximen 350
 nach *Sandmeyer* 614, **616**
 Verseifung **326**, **617**
 Nitrilimin 208
 Nitrilotriessigsäure 355, 356
 Nitroaniliniumionen, Acidität 533
m-Nitrobenzaldehyd 456, 457
o-Nitrobenzaldehyd 532, 652, 653, 654
p-Nitrobenzamide **710**
p-Nitrobenzoesäure 304, 484
p-Nitrobenzoesäureester **308**, **704**
 -benzyl-, *n*-butyl-, -*sek.*-butyl-, -*tert*-butyl-, -cyclohexyl-, -ethyl-, isobutyl-, -isopropyl-, -methyl-, -phenyl-, -*n*-propyl- **308**
 Nitrobenzoesäuren 294
 Nitrobenzol **234**, 516, 519, 523, 679, 683
p-Nitrobenzol-diazocyanid **612**
p-Nitrobenzoldiazoniumchlorid **611**, **612**
p-Nitrobenzol-diazoniumion 602, **611**, **612**
 Nitrobenzole aus Pyryliumkationen 677
p-Nitrobenzoylchlorid **304**, 308, 540, 704, 710
p-Nitrobenzylalkohol **540**
p-Nitrobenzylbromid 706
p-Nitrobenzylester **706**
 α -Nitrocarbonsäuren 164, 636
p-Nitrochlorbenzol 238, 280
 Nitroform 166
 Nitrogruppe,
 kat. Hydrierung 517, **555**, **556**
 Reduktion 516
 Nitrolsäuren 166
 Nitromethan **163**, 361, 520
 Nitromethan, *aci*-Form **165**
 1-Nitronaphthalin **237**, 555, 556
 Nitrone 242, 243, 350, 522, **523**, 593
 1,3-Dipole 207
 Nitroniumion 236, 251
m-Nitrophenol 241, 252
o-Nitrophenol **240**, 241, 252, 282, 319, 680
p-Nitrophenol **240**, 241, 252, 294
p-Nitrophenylbrenztraubensäureester 407
 1-(3-Nitrophenyl)-1,3-butadien **456**
p-Nitrophenylhydrazin 705
p-Nitrophenylhydrazone **705**
o-Nitrophenylsulfonylderivate der Aminosäuren 531
 3-Nitrophthalsäureanhydrid 704
 3-Nitrophthalsäureester **704**
 Nitroprussidnatrium 162, 531
 Nitrosamine 243, 710
 Nitrosierung 234, 242, 243
N-Nitrosoacetanilid 611
N-Nitroso-aceto-*o*-toluidid 611, **658**, 659
N-Nitrosoacylamine 610, 619
o-Nitrosobenzoesäure 654
 Nitrosobenzol 241, 242, **489**, 490, 491, 521, 527
o-Nitroso-benzoylacetone 653
N-Nitroso-*p*-chloroacetanilid **618**
p-Nitrosodimethylanilin **242**, 576
 Nitrosogruppe 489, 490
 Nitrosoisobutan 490
N-Nitrosomethylharnstoff 624, **625**, **626**, 632, 633
N-Nitrosomethylurethan 624
 Nitrosophenol **278**
N-Nitrosophenylhydroxylamin **522**
N-Nitroso-*p*-toluolsulfonsäure-methylamid 625, 626, 633
 Nitrosoverbindungen
 durch Red. von Nitroverbindungen 523
 Nitrosylation 241, 243
o-Nitrotoluol 654
p-Nitrotoluol 484, 516, 520, 556
 Nitrotoluole 236
 Claisen-Kondensation 406
 Nitroverbindungen, *aci*-Form **165**, **408**, **411**
 Nitroverbindungen, aliphatische **163**, 164, 178, 179, **408**, 411

Nachweis 698, 713
 aus Nitroolefinen 548
 Nitroverbindungen, aromatische 234, 255
 Nachweis 698, 713
 Nitroxide 593
o-Nitrozimtsäure 532
m-Nitrozimtsäure-methylester **457**
 NMR-Spektrum 701, 702
endo-2-Norbornen-5,6-dicarbonensäureanhydrid 200, **201**, 203
 Norcaradiencarbonensäureester 638
Normant, H. 437
 Novolack 374, 376
 Nucleinsäuren 212, 687, 691
 Nucleofug 167
 Nucleophil 167
 nucleophile Substitution
 aliphatische 166, 179
 aromatische 276, 280, 287
 Nucleophilitätsreihe 168
 Nutsche 71, 131
 Nylon 352

O
 Octacetyl-cellobiose **396**
 Octanal **480**
 1-Octanol 480
 Ölbad 12
 Öl-Drehschieberpumpe 32
Olah, G. 236
 Olefine 183
 durch Eliminierung 183, 493
 Epoxidierung 496, 505
 Hydratisierung 454
 Hydroxylierung 193, 497
 Nachweis 703
cis-Olefine
 durch partielle Hydrierung von Acetylenen 547
 durch Hydroborierung von Acetylenen 543
 Oligosaccharide 390, 392
 Ommatine 657
 Ommine 657
 Ommochrome 657
 Oniumverbindungen 156, 178
Oppenauer-Oxidation 535, 558
Oppenauer, R. V. 535
 optische Aktivität 123, 358
 optische Aufheller 609, 610, 640
 optische Rotationsdispersion 123

Orbitalsymmetrie 204, 219
 Orlon 213
 Ornithin 636
 Ornithursäure 636
 Orthoameisensäureester 339
 Orthoameisensäure-triethylester 301, 325
 Orthoester 301, 332
 Osazone **382**, **387**, 388
 Osmiumtetroxid-Hydroxylierung 193, 219, 497
 Osone 387
Ott, E. 311
 Oxalessigester 407
 Oxalsäure 632
 Oxalsäure-diethylester 303
 Oxalsäure-dimethylester 303
 Oxazol 662
 Oxidation 467
 axialer und äquatorialer Alkohole 488
 biologische 275
 Oxidationsstufen 467
 Oxime **348**, **349**, 705
 geometrische Isomere 349
 durch Reduktion 523
 mit Salpetrigsäureestern 408, 500
 Oxin **680**
 Chelate **680**
 β -Oxoaldehyde 407
 α -Oxocarbonsäuren 636
 α - und β -Oxoester 407
 Oxoniumsalze 154
 5-Oxo-7-phenylheptansäure 420, (545)
 Oxosynthese (194), 219
 2-Oxotetrahydro-benzazepin **686**
 Ozon, 1,3-Dipol 207, 503
 Ozonide 503
 Hydrogenolyse 504
 Hydrolyse 503
 Oxidation 504
 Reduktion 504
 Ozonisator, Eichung **500**
 Ozon-Oxidation 500, **501**, 505
 Mechanismus 503, 505
 unges. Carbonylverbindungen 496, 504

P

Paal, C. 644
 Palladium auf Bariumsulfat 554
 Palladium-Mohr **553**
 Palladium-Tierkohle **533**

- Papierchromatographie 78, 79, 82, **96**, 318
 Paraffinschnitzel 106, 110
 Paraformaldehyd 266, 340, **341**
 Parafuchsin 580
 Paraldehyd **341**
 Partialladungen 142
Paterno-Büchi-Reaktion 195
Paulys Reagens 94, 519, (**566**), 602, 646
Pechmann, H. v. 376, 397
Pechmann-Synthese des Diazomethans 624
Pedersen, C.J. 155, 178
 Peleusbälle 137
 Penicilline 663
 β -Pentacetyl-D-glucopyranose 390, **395**
 Pentachlorphenol 571
 Pentachlorpyrrolenin 646
 Pentacyanocobalt(II)-ion 549
 Pentaerythrit 365
 1,5-Pentamethylen-tetrazol 351, 352, 661
 1,5-Pentandiol 650
 2,3,4-Pentantrion 500
 Pentatrimethylsilyl-glucose **394**
 Pentazen 662
 Pentazol 662
 Peptid-Bindung 316, 318, 332
 Peptide 318
 Peptidsynthese 316, 317, 332
 Peressigsäure 489
 Perforation 64
 Periodat 487
 Periodsäure 487, 505
 Periston (217), 647
Perkinsche Synthese **371**, 397, 649
Perkin, Sir Henry W. 376
 Perlon 352
 Peroxidasen 694
 Peroxyameisensäure **493**, 495, 497
 Peroxycarbonsäuren 312, 472, **473**, 493,
 494, 495, 496, 497
 Peroxyessigsäure 489
 Peroxyschwefelsäure 489, 495
Peruz, M. 319
Peterson, D.J. 190
 Petroleumbenzine, Lösungsmittel 116
Pfützner-Moffatt-Reaktion 482
Pfleger, J. 653
 Phasentransfer-Verfahren 200, 219
 Phenanthren 252, 253, 501, 502
 Phenanthrenchinon 384
o-Phenanthrolin 680
 Phenazinfarbstoffe 578
 Phenol 152, 230, 240, 251, 252, 273, 294,
 374, 472, **615**, 632
 Phenol-2,4-disulfonsäure 251
 Phenole
 Acidität 252, 277
 Nachweis 708
 Phenyl-, 1-Naphthylurethane **704**
 Trennung von Carbonsäuren 698
 durch Verkochen 613, 614, **615**
 Phenol-Formaldehydharze 376, 397
 Phenolharz **374**
 Phenolphthalein 583, 584
 Phenoplaste 376
 Phenoxazinfarbstoffe 578, 657
 Phenthiazinfarbstoffe 578, 579
 Phenylacetamid **326**
 Phenylacetone **434**
 Phenylacetoneitril **150**, 326
 Phenylacetylen **215**, 436
 D,L-Phenylalanin **371**, 423, 532, 685
 L-Phenylalanin 373
 Phenylazid
 aus Benzoldiazoniumion 662
 aus Phenylhydrazin **623**
p-Phenylazobenzoessäure 304, (**490**)
p-Phenylazobenzoessäureester **704**
p-Phenylazobenzoylchlorid **304**, 704
 Phenylazo-triphenylmethan 619
N-Phenylbenzalnitron **523**
 Phenyl-bis(phenylazo)methan 595
 Phenylbrenztraubensäure 373
 1-Phenylbutan-3-on 413, **414**
 2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**, **414**
 4-Phenyl-3-butin-2-ol **436**, 481
 4-Phenyl-3-butin-2-on **481**
 4-Phenylbuttersäure 260, 263, **514**, **544**
 4-Phenylbuttersäurechlorid **260**, 261
 2-Phenylchinolin **683**
 Phenyl-(E)-diazosulfonat 613, 621
 Phenylidiimin 623
o-Phenylendiamin 383, 659
p-Phenylendiamin 564
 Phenylendiamine 532
 Phenylessigsäure **326**, 632
 α -Phenylethylamin **357**
 Racematspaltung **358**
 1-Phenylethyliden-1,1-bis(thioessigsäure)
340
 9-Phenyl-9-fluorenyl 588
N-Phenylglycin 653
N-Phenylglycin-*o*-carbonsäure **651**, 652

- 7-Phenylheptansäure **544**
Phenylhydrazin 347, 382, 383, 387, 594,
621, 622, 655
 Disproportionierung 622, 623
 -hydrochlorid 382
Phenylhydrazone **347**
 von Aldehyden und Ketonen 705
 Fischersche Indolsynthese 655, 656
1-Phenyl-1-hydroxyaceton 381
Phenylhydroxylamin 489, 491, **519**, 521,
522, 523, 527
 Reduktion mit **521**
Phenylioddichlorid **615**
Phenylisocyanat 528, 704
 aus Phenylisothiocyanat **529**
Phenylisonitril (519), 590
Phenylisothiocyanat 527, **528**, 529
Phenyllithium 442, 444, 455, **683**
Phenylmagnesiumbromid **432**, 434, 440
Phenylmethanthiol **160**, **161**, 162
Phenylnitroacetoneitril **408**
1-Phenyl-2-nitroethylen **361**
Phenylnitromethan 408, **409**, 412
 aci-Form **412**
2-Phenyl-5-oxazolone 373, 662
Phenylpentazene 662
3-Phenyl-2-propanol **454**
1-Phenyl-2-propanone **434**
3-Phenylpropionsäure 261, **510**, **555**
3-Phenylpropionylchlorid **261**
4-Phenyl-2-pyrazolin-3-carbonsäure-me-
thylester 631, **632**
Phenylsenföle 527, **528**, 529
Phenylsulfenylchlorid 531
3-Phenylthiohydantoin 529
Phenylthioureidopeptid 529
1-Phenyltriazol-4,5-dicarbonsäureester 624
Phenylurethane **704**
Phillips-Verfahren 210
Phloroglucin 649
Phloxine 584
Phoron 364
Phosphatpuffer 718
Phosphinalkylene 455
Phosphine zur Reduktion der Ozonide 504
Phosphinoxide 496
Phosphite zur Reduktion der Ozonide 504
Phosphonsäureester 459, 460, 463
Phosphorpentoxid zum Trocknen 106, 107,
108, 113
Photochemie
 Alkene 208
 Ketone 385
 ohne Licht 477
 Photochlorierung 175
 Photodimerisierung 207, 208, 477
 Photooxidation 476
 von Allylpositionen 477
 von Dienen 476
 Phthalimid 157, 323
 Phthalocyanin 585, 586
 Phthalsäure 394, 586
 Phthalsäureanhydrid 574, 584, 586
 Phthalsäure-diethylester 403
 Phytol 694
 α -Picoline 669, 675
 Picoline 669, 675
 Pictet-Spengler-Synthese 685, 696
 Pikrate tertiärer Amine **711**
 Pikrinsäure 241, **251**, 252, 280, 670, 703,
 711, 714
 Komplexe mit **252**, 253, **703**
 Pikrylchlorid 253, **280**
 Pinakole **385**
 Pinakole durch Reduktion von Ketonen
 511, 512
 Pinakolin-Umlagerung 386, 397
 Pinakon 386
 Pinakonumlagerung 386, 397
 (-)- α -Pinen 214, 541, 543
 Piperidin 158, 346
 Pipettierhilfen 137
 Pitzer-Spannung 263
 Plasmochin 684
 Platin-Aktivkohle 554
 Platinoxid nach *Adams* 554
 Plexiglas 213
 PO-aktivierte Olefinierung 459, 463
 Polarimetrie 123, 358
 Polonowski, M. 492
 Polyacrylamid 213
 Polyacrylamidgele 85
 Polyacrylonitril 213
 Polyamid 6 352
 Polyamid 6.6 352
 Polybutadien 210
 Polyensynthese 373
 Polyethylen 210, 213
 Polyethylenglykol 155
 Polyharnstoffe 328
 Polyisopren 211
 Polykondensation 212

- polymere Träger 374, 397
 Polymerisation
 der Alkene 208, 210, 212
 anionische 211
 Fe²⁺- oder Peroxid-initiierte 495
 kationische 209, 210
 thermisch-radikalische 208, 210, 211
 Polymethacrylat 213
 Polymethinfarbstoffe 682, 696
 Polymethylen 629
 Polyoxymethylene 341
 Polypeptide 316
 Polypeptidkette 318
 Polypropylen 210
 Polysaccharide 392, 393
 Polystyrol 209, 213
 Polytetrafluorethylen 213
 Polyurethane 328
 Polyvinylacetat 213, **215**
 Polyvinylchlorid 213
 Polyvinylpyrrolidon 217, (647)
H. Pommer 160
 Porphobilinogen 644
 Porphyrine 476, 644 (694)
Posner, G. H. 452
Prelog, V. 359, 382
Prileschajew, N. 312, 496
 Primärozonid 503
 Primärstruktur, Proteine 318
 Prioritäten 359
 Procionbrillantorange GS 609
 Prolin 316, 647
 Prontosil 604
 1,3-Propandithiol 339
 n-Propanol siehe n-Propylalkohol
 Propargylalkohol 218, 679
 Propargylalkohol-tetrahydropyranylether
 679
 Propen 211
 aus Allylalkohol 513
 Hydrierung 547
 2-Propenylchlorid 196
 β-Propiolacton 311
 Propionaldehyd 339
 2,4-Dinitrophenylhydrazon **348**
 Propionsäure 294
 n-Propylalkohol 194
 Lösungsmittel 112
 Proteine 316, 318
 Protonenresonanz-Spektrum 701
 Protoporphyrin 644
 Pseudobasen 673
 Pseudonitrosite 166
 Pteridine 691, 692, 696
 Pteroylglutaminsäure 692
 Pummerer-Reaktion 493
 Purin 690, 691, 696
 Purpur, antiker 653
 Purpursäure 691
 Purmann, R. 691
 γ-Pyran 676, 677, 695
 Pyrazin 687
 Pyrazole 660, 664
 2-Pyrazolin 610
 Pyrazolone 660
 Pyridazin 687
 Pyridin 225, 643, 668, 669, 670, 695
 Derivate 677, 695
 Eigenschaften 669
 -hydrochlorid 154, **672**
 Lösungsmittel 116
 nucleophile Substitution 669, 670
 Struktur 225
 Pyridiniumchlorchromat **480**, 481, 505
 Pyridinium-perbromid 673
 N-Pyridinium-sulfonat 673
 Pyridin-N-oxide 675, 695
 elektrophile Substitution 675
 2-Pyridinithiol 441
 Pyridone 672, 673, 677
 Pyridoxin 672
 Pyrimidin 687, 696
 Pyrimidinbasen 687, 696
 α-Pyron 677, 695
 4-Pyron-2,6-dicarbonsäure 678
 γ-Pyrone 676, 677, 678, 695
 Pyrrol 227, 643, **644**, 645, 663
 Aromatizität 647, 651
 Basizität 645
 Fichtenspanreaktion **645**
 Pyrrolidin 345, 346
 Pyrrolidine 647
 1-(N-Pyrrolidino)-1-cyclohexen **345**, 346
 α-Pyrrolidon 647
 Pyrroline 647
 Pyrrolrot **646**
 Pyruvatoxidase 531
 Pyriliumsalze 225, 676, 677, 695

 Q
 qualitative Analyse 697, 699, 715
 qualitative Elementaranalyse 124

- quartäre Ammoniumsalze 160, **711**
 Quarz 1
 Quecksilber-benzylsulfid **162**
 Quecksilber-Diffusionspumpe 32
 Quecksilbermanometer 31
 Quecksilbermanostat 31
 Quecksilber-organische Verbindungen 453,
 463
 Quecksilber-thiophenolat **530**
- R**
- Racematspaltung **358**, 366
 Radikale, organische 587, 596
 radikalische Substitution 173
Raecke, B. 273
Raney-Nickel 554
Ratcliffe, R. 482
 Reaktivfarbstoffe 609, 640
 Redoxpolymerisationen 495
 Reduzierventil 26
Reformatzky-Reaktion **440**, 461
 Refraktometrie 122
Reimer-Tiemann-Synthese **273**, 274, 287,
 646, 656
 Rektifizieren 47
 Remazolfarbstoffe 609
 Remazolgoldgelb G 609
Reppe, W. 218
 Reserpin 693
 Resit 374
 Resol 374, 376
 Resonanz 224
 Resonanzenergie 224
 Resorcin 269, 272, 375, 584
 Retentionszeiten 100
 Retropinakolin-Umlagerung 386
 reversed phases 83
 R_F -Werte 94, 97
 Rhodamine 584
 Rhodanide 328, 531
 Rhodanin 662
 Ribonucleinsäure 688
 D-Ribose 391
 D-Ribulose 391
 Richtlinien für Latoratorien 133
Rieche, A. 271, 474
Riley, H. L. 499
 Ringe (für Stative) 8, 132
 Ringspaltkolonne 48
Roberts, J. D. 282
 Rohrzucker 392, 394
 Rose bengale 476, 584
Rosenmund, K. W. 549
Rosenmund-Reduktion 539, 549, 559
 Rotationsdispersion, optische 123
 Rotationsverdampfer 42, 43
 R-Säure 602
 (R), (S)-System 359
 Ruberythrin säure 565
 Rubren-endoperoxid 477
 Rückflußkühler 6
 Rücklaufregler 50, 51
 Rücklaufverhältnis 51
Ruhemannscher Purpur 499
Rundel, W. 627
 Rundkolben 5, 130
Runge, G. F. 518
Ruzicka, L. 332
- S**
- Saccharase 392
 Saccharin 248
 Saccharose 392, 394
 Säbelaufsatz 44
 Säulenchromatographie 78, 79, 86, 698,
 699
 Säureanhydride siehe Carbonsäureanhy-
 dride
 Säure-Base-Begriff 291, 332
 Säure-Base-Indikatoren 719
 Säurechloride s. Carbonsäurechloride
 Säurekonstante 292
 Säuren handelsüblicher Konzentrationen
 717
 Säurespaltung 419, 420
 Säurezahl pK_A 292
 Salicylaldehyd **273**, 632
 Salicylsäure 272, 632
 Sandbad 13
Sandmeyer-Reaktion 614, **616**, 640
Sangers Reagens 618
 Saugflasche 71, 72, 131
 Saugrohr(-finger) 71, 72, 131
Saytzev-Regel 188
Schenk, G. O. 476
Schiemann, G. 618
Schiemann-Reaktion 613, 614, **617**, 640
Schiffsche Base siehe auch Azomethine
344
Schiffsche Probe **343**
 Schlangenkühler 6, 7, 37, 42
 Schlauchverbindungen 7

- Schleimsäure 391, 395, **396**, 644
Schlenk-Gleichgewicht 437
Schlessinger, R. H. 446
 Schliffkolbenpipetten 137
 Schliffrundkolben 5, 130
Schlosser, M. 458
 Schmelzpunktbestimmung 117
Schmidlinscher Versuch 587
Schmidt-Abbau 324, 332, 351
Schmidt, K. F. 351, 661, 686
Schmidt-Umlagerung 686
Schmidt, R. E. 250
Schmitz, E. 628
Schorigin, P. 154, 513
Schotten-Baumann-Reaktion 307, **308**,
 636, 673, **704**
Schröder, G. 503
 Schüttelmaschinen 21
 Schütteltrichter 62, 131
 Schwefelkohlenstoff 527
 Schwefelsäure zum Trocknen 106, 107,
 108, 116
 Schwefel-Ylide 163, 460, 461, 463
 Schwertaufsatz 44
 Sedativa 688
Seebach, D. 444
 Seifen 302
 Sekundärstruktur der Proteine 319
 Selendioxid-Oxidation 498, 505
 Selenoxide, Eliminierung 449
 Semicarbazid 330
 Semicarbazid-hydrochlorid **330**
 Semicarbazone **331**, **347**, 705
 Semichininone 577
 Senföle 328, 527, 528, 529
 Sensibilisatoren 476
 Photographie 682
 Sensibilisierung 385
 Sensitiv-Rot 682
 Sephadex 85, 393
 Serotonin 657
 Sicherheit 133
 Siedekapillare 41
 Siedepunktbestimmung 120
 sigmatrope Reaktion 418
 Silberoxid, frisch gefällt **189**
 Silbersalz 564
 Silikagel 108
Simmons-Smith-Reaktion 441
 Singulett-Sauerstoff 476, 505
 Singulettzustand
 Carben 199, 631
 Ketone 385
 Skatol 656, 657
 Skatyl-acetaminomalonsäure-diethylester
 422
Skraup, Z. H. 679, 680
 S_N1 -Reaktion 170
 S_N2 -Reaktion 167
Sörensen, S. P. L. 718
 Sorbit 391
 Soxhlet-Apparat 60
 Speiseöl, Härtung **555**
 spektroskopische Methoden 701
 spezifische Drehung 123, **358**
 Spinne 42, 43
 Squalen 214
Staab, H. A. 537, 588
 Stärke 393
 Stative 8, 131
Staudinger, H. 627, 697
 Steigrohr 6, 7, 130
 Steroide 214
Stetter, H. 380, 420, 424, 426
Stevens, T. S. 546
 Stickstoff, flüssiger 135
 Stilben 496, 610
 Stilbendiol 383
 Stilbenoxid **496**
 Stoffgemische, Trennen 697
Stoll, A. 382
Stork-Alkylierung 447
Stork, G. 345, 346, 446
Strecker, A. 355
Strecker-Synthese 354, 653
 Strömungsmesser 25, 26
 Strychnin 693
 Styphninsäure 253
 Styrol 192, 208, 209, 211, 468
 Styroldibromid **192**, 215
 Sublimation 57
 Substantivfarbstoffe 608
 Substituenten 2. Ordnung 232
 Substitution, aliphatische 141
 Substitution, aromatische 223
 Substitution, elektrophile 228, 237, 255
 Substitution, nucleophile 142, 166, 179
 aromatische 276, 280, 287
 Substitution, radikalische 173
 Succinimid 197, **320**, **321**, 645
 Succinyl-Coenzym, A 644
 Succinylbernsteinsäureester 407

- Sucrose 392
Sudangelb 605
Sulfanilsäure 250, 294, 606, 607
 diazotierte 519, 602, 646
 Diazotierung **566, 606**
 Kupplung mit α -Naphthol **566**
Sulfathiazol 250
Sulfensäuren 163, 530
Sulfenylchloride 531
Sulfinsäuren 163, 530
Sulfolan 651
Sulfonamide 157, 246, 250, 604
Sulfone 245, 496
Sulfonierung 244, 255
Sulfoniumhalogenide 163
Sulfonsäurechloride 246
 Reduktion **529, 530**
Sulfonsäureester 246
Sulfonsäuren 244
 Nachweis 712
 aus Thiolen 163, 531
Sulfoxide 163, 482, 496
 Eliminierung 449
Superhydrid 515, 539, 540
Sydnone 663, 664
Szent-Györgyi, A. 391
- T
- Taft, R. W.* 285
Tartrazin 661
Tautomerie 409
 der *o*-Hydroxyazoverbindungen 605
Teflon 213
Teichmannsche Kristalle 694
Terephthalsäure **485, 632**
 -dimethylester **485**
Terpene 213, 214
 α -Terpinen 476
 α -Terthienyl 651
Tertiärstruktur, Proteine 319
Terylen 273
Tetraacetyl- α -bromglucose 390, **395**
2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadienon **230, 231**
1,3,6,8-Tetra-*tert*-butyl-9-carbazolyl 592
Tetrachlor-*o*-benzochinon 564, 569, 570, **571, 572**
Tetrachlor-*p*-benzochinon 569, 570, 571
Tetrachlorbrenzcatechin **571**
Tetrachlorkohlenstoff 264
 Lösungsmittel 116
Tetrachlortetrafluorcyclobutan 207
Tetrafluorcyclobuten 207
Tetrafluorethylen 207
Tetrahydrochinolin 681
Tetrahydrofuran 648, 650
 Lösungsmittel 116
 Reinigung 435
D,L-1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure **685**
Tetrahydroisochinoline 685, 696
Tetrahydropyranylether 678, 679
1,2,3,4-Tetrahydro-s-tetrazine 596
Tetrahydrothiophen 651
Tetralin 192, 513
 Dehydrierung 572
1-Tetralon **260, 263, 686**
Tetramethyl-*p*-benzochinon 569
3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanon **451**
Tetramethylethylen 386
 Ozonisierung 503
N,N,N',N'-Tetramethyl-ethylendiamin 442
1,2,3,3-Tetramethyl-indoleniniumsalze 657
Tetramethyl-*p*-phenylendiamin 577
2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl 593
Tetranitromethan 703
Tetraphenylhydrazin **590, 592**
Tetrazane 592
Tetrazol 661, 664
Tetrazoliumsalze 661, 664
Teuber, H. J. 564
Teuber-Oxidation 572
Theobromin 689, 691
Theophyllin 691
Thermostaten 13, 14, 15
Thiamin siehe Aneurin
Thiamin-pyrophosphat 380
Thiazol 662, 663, 664
Thiazolidin 663
Thiazoliumverbindungen 380
Thiele, J. 616
Thiele-Reaktion 570, 596
Thiocarbanilid 527
Thiocarbonsäureamid 325
Thioctsäure siehe Liponsäure
Thiocyansäureester 328
Thioenolether 445
Thioether 161, 163
 zur Reduktion der Ozonide 504
Thioglykolsäure 340, 531

- Thioharnstoff 160, 714
 Thioharnstoffe 328, 527, 528, 529
 Thioindigo 654
 Thioindigoscharlach 654
 Thioindoxyl 654
 Thiolan 651
 Thiole
 aliphatische 160, 161, 178
 aromatische 178, 527, 613, 614
 Bleisalze **162, 530**
 Chlorierung 531
 Oxidation 163, 530
 Quecksilbersalze **162, 530**
 durch Reduktion der Disulfide **531**
 Thiolester 441
 2-Thio-5-methyluracil 688
 Thionaphthen 658
 Thiophen 227, 241, 643, 650, 663
 Aromatizität 651
 Mercurierung 241, 651
 Thiophen-2-carbonsäure 651
 Thiophenol 294, **529**
 Thiopyryliumsalze 677
threo-Diastereomer 187
 Thymin 687
 Thyroxin 373, 688
Tietze, L.-F. 354
Tillmann's Reagens 576
Tischtschenko-Reaktion 378
 Titriplex III 475
 Tocochinon 678
 Tocopherole 475, 678
Tollens, B. 388
o-Toluidin 518, 658
p-Toluidin **516, 518, 556, 616, 682, 707, 713**
 Toluidine 526
p-Toluidiniumsalze **713**
p-Tolunitril 536, **616**
 Toluol 173, 247, 267
 aus Benzylalkohol 513
 Lösungsmittel 117
p-Toluoldiazoniumchlorid **616**
p-Toluolsulfochlorid 158, 248
p-Toluolsulfonamide 711
o-Toluolsulfonsäure 247, 248
p-Toluolsulfonsäure **247, 248**
 Toluolsulfonylazid 628
p-Toluolsulfonylhydrazide 546
p-Toluolsulfonylhydrazone 627
p-Toluylsäure **617, 632**
p-Tolyhydroxylamin 520, 522
 Tosyl siehe Toluolsulfonyl
 Transaldolase 365
 Transketolase 365
Traubese Base 691
Traube, W. 687, 690
 Trennen, Stoffgemische 697
 Trennung primärer von sekundären Aminen **158**
 Trialkylborane 541, 542, 559
 Addition an α, β -unges. Carbonverbindungen 542
 Oxidation 542
 Protolyse 542
 2,4,5-Triamino-6-hydroxy-pyrimidin 691
symm. Triazin 688, 696
 1,2,3-Triazol 661, 664
 1,2,3-Triazol-4,5-dicarbonsäure 660, 661
 2,4,6-Tribromanilin **229, 494, 621**
 1,3,5-Tribrombenzol **621**
 2,4,6-Tribrom-nitrosobenzol **494**
 2,4,6-Tribromphenol **230, 231**
 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenol 594
 2,4,6-Tri-*tert*-butylphenoxyl 594
 Trichloressigsäure 176, 294
 Trichlorethylalkohol 533, **534**
 Trichlorethylen 218
 Trichlormethyl-oxirancarbonsäure-ethyl-ester **639**
 2,4,6-Trichlortriazin 688
 Triflatrest 248
 Trifluormethansulfonsäurerest 248
 Triglykol 155
 Trihydroxymethylacetaldehyd 364
 2,6,8-Trihydroxy-purin 689, **690**
 Triisobutylalan 453
 Triketohydrinden **498**
 Triketopentan 500
 Trimethylamin 491
 Trimethylamin-oxid **491**
 1,3,5-Trimethylbenzol 364
 Trimethyl-1,2-dioxetan 477
 2,4,6-Trimethylhexahydro-*s*-triazin **343, 344**
 2,2,4-Trimethylpentan 194
 Trimethylsilylether 393, 394, 398
 Trimethylsulfoxoniumiodid **163, 460**
 1,3,5-Trinitrobenzol 236
 Komplexe mit **253**
 2,4,7-Trinitrofluorenon 253

- 2,4,6-Trinitrophenol 241, **251**, 252, 280
 Komplexe mit **252**, 253, **703**
 2,4,6-Trinitroresorcin 253
 2,4,6-Trinitrotoluol 236, 252
 1,3,5-Trioxan 341
 Trioxymethylen 341
 Tripeptid 318
 Triphenylcarbinol 265, **433**, 589
 Triphenylchlormethan **264**, 587, 589
 1,3,5-Triphenylformazan **594**, 661
 Triphenylguanidin **528**
 Triphenylmethan 589
 Triphenylmethanfarbstoffe 575, 580, 583,
 596
 Triphenylmethanol siehe Triphenylcarbinol
 Triphenylmethyl **587**
 Triphenylmethylether 433
 Triphenylmethylkation 171, 589
 Triphenylmethyl-natrium 406, 589
 Triphenylmethylperoxid **587**, 589
p-Triphenylmethylphenol 266
 Triphenylphosphin 159, 557
 Triphenylphosphinoxid 455, 456
 Triphenyltetrazoliumchlorid 661
 1,3,5-Triphenylverdazyl **594**, 595
 Tripletzustand
 Carbonylgruppe 477
 Ketone 385
 Sauerstoff 476
 Triptycyn 283, **620**, 640
 Trisaccharide 392
 Tris(4-biphenyl)methyl 588
 Tris-hydroxymethylaminomethan 365
 Tris-hydroxymethylnitromethan 365
 Tris(2-methylphenyl)methyl 588
 Tris(4-nitrophenyl)methyl 588
 Tris-Puffer 365
 Tris(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid
 548, **557**
 Trityl siehe Triphenylmethyl
 Trockeneis 16
 Trockenpistole 105
 Trockenturm 25, 26, 107
 Tropftrichter 22, 23, 24, 130, 131
 Tropolon 226, 227
 Tropyriden 631
 Tropylium-Ion 226, 227
Trost, *B. M.* 449
 Truxillsäuren 207
 Trypsin 661
 Tryptamin 657, 693
 Tryptophan 656, 657
 D,L- **422**, 692, 693
Tschitschibabin, *A.* 670
Tschugaew, *L. A.* 189, 219
 Tyrosin 373

 U
 Ubichinone 569
 Übergangsstücke 3, 4, 130
 Übergangszustand 168, 171
Ugi, *I.* 662
 Ultrarot siehe Infrarot
 Ultraviolett-Spektroskopie 702
 Kontrolle der Braunsteinoxidation 483
 Umesterung 299, 300, **302**, **708**
 Umfällen 76
 Umkristallisieren 74
 Umoximierung 349
 Umpolung 380, 445, 462
 Undecansäure 294
 10-Undecensäure 192, 193
 Unfallverhütungsvorschriften 133
 α,β -ungesättigte Aldehyde durch Braun-
 stein-Oxidation 484
 ungesättigte Carbonylverbindungen, Ozon-
 spaltung 496, 504
 α,β -ungesättigte Ketone
 Birch-Reduktion 513
 durch Braunstein-Oxidation 484
 Uracil 687
 Urease 329
 Urethane 323, 328, 704
 Uricase 691
 Uroniumnitrat 147, (**327**)
 Uronsäuren 391
 Urotropin siehe Hexamethylentetramin
 UV-Spektroskopie 702
 Kontrolle der Braunstein-Oxidation 483

 V
 Vakuumdestillation 39
 Vakuumexsikkator 104, 131
 α -Valerolacton durch *Bayer-Villiger*-Oxi-
 dation 497
 D,L-Valin **156**, 373
 Valin, Biosynthese 380
Van der Waals-Spannung 263
 Verdazyl 595, 596
 Verdazyliumion 595
 Verdünnungsprinzip v. *Ruggli-Ziegler* 263
 Veresterung 296

- Verkochung der Diazoniumsalze 613, 614,
615
 Veronal 688
 Verseifung der Ester 299, 707
 der Fette **301**
 Verteilungschromatographie 79, 82, 91,
 101
 Vibro-Mischer 20
Vigreux-Kolonnen 48, 49, 130
Vilsmeier-Synthese 270, 287
 Vinylacetat **215**, 217
 Vinylacetylen 218
 Vinylamine siehe Enamine
 Vinylbromid 435
 Vinylchlorid 217
 1-Vinylcyclohexanol **435**
 Vinylether 217
 Vinylithium 442
 Vinylmagnesiumbromid **435**, 437
 Vinylmagnesiumchlorid 436
N-Vinylpyrrolidon 217, 647
 Vinylsulfongruppe 609, 640
Virtanen, A. 383, 662
 Vitamin A₁ 214
 Vitamin B₁ 380, 662, 663
 Vitamin B₆ 672
 Vitamin B₁₂ 660
 Vitamin C 391, 392
 Vitamin E 474, 678
 Vitamine K 569
Vogel, E. 226, 276
 Vulkanisieren 210, 211
- W**
Wadsworth, W. S. 459
Wagner-Meerwein-Umlagerungen 386, 397
Walden, P. 168, 171, 689
Walden-Umkehr 168
 Waschflasche 25, 107, 130
 Wasserabscheider 53, 54
 Wasserbad 11, 12, 132
 Wasserdampf-Destillation 51, 52
 Wasserstoffbrücken 171, 410, 420
 Wasserstoff, nascierender 509, 510
 Wasserstrahlpumpe 30
Waters, W. A. 233
 D-Weinsäure 358
 Glykolspaltung 487
 Weißmacher 609
Weitz, E. 495
Westheimer, F. H. 420
- Weygand*, F. 387
Widmer-Spirale 48, 49
Wieland, H. 591
Wilke, G. 196
Williamson, Ethersynthese 153
Willstätter, R. 511, 564, 694
Witkop, B. 276
Witt, O. N. 249
Wittig, G. 160, 190, 283, 345, 447, 455,
 620
Wittig-Reaktion 160, 190, 455, 463
 Stereochemie 458
Wöhler, F. 327
Wohl, A. 324
Wolff-Kishner-Reduktion **544**, 559
Wolff, L. 545
Wolffs-Umlagerung 630, **633**, 640
Woodward-Hoffmann-Regeln 205
Woulfe'sche Flasche 30, 131
Wursters Blau 577
Wursters Rot **577**, 607
Wurtz-Reaktion 228, 439, 453
- X**
 Xanthin 691
 Xanth(ogen)at-Pyrolyse 184, 189, 219
 Xanthopterin 691, 692
 Xylan 393
 Xylidin 518, 526
p-Xylochinon 383
 Xylol 253
 Lösungsmittel 117
m-Xylol 485
p-Xylol 485
d-Xylose 391
d-Xylulose 391
 Xylulose-5-phosphat 381
- Y**
 Ylen, Ylid 455, 457
 Yohimbin 693
- Z**
Zeisel, Etherspaltung 154
Zemplén, G. 324
 Zentrifugieren 70, 73
Zerewitinow-Reagens 656
Zerewitinow, Th. 438
Zervas, L. 316
Ziegler, K. 154, 194, 196, 198, 210, 407,
 453, 589, 624, 674, 684

- Ziegler*-Katalysator 210
Zimtaldehyd 271, **483**
Zimtalkohol 483, **540**
Zimtsäure 207, **371**, 510, 555, 632
Zimtsäurenitril 619
Zincke-Salz **673**, 674
Zincke, Th. 649, 674
Zinin, N. 527
Zink, amalgamiertes **514**
Zink-organische Verbindungen 440, 461
Zonenschmelzen 78
- Zucker 386
Dünnschichtchromatographie **394**
Gaschromatographie 393
Glykolspaltung 487
Reduzierende Wirkung **394**
Zucker-Abbau nach *Fenton-Ruff* 495
Zuckersäuren 391
Zweihalskolben 5
Zweitsubstitution, elektrophile 231, (285)
Zwitterionen 316

Autoren der Übersichtsartikel

A

Adams, J. T. 426
Albert, A. 696
Albertson, N. F. 332
Alder, K. 219
Angyal, S. J. 397
D'Ans, J. 715
Arndt, D. 505
Arnold, R. G. 333
Asinger, F. 286

B

Bachmann, W. E. 640
Bähr, G. 462
Baeyer, A. v. 663
Bailey, P. S. 505
Ballester, M. 426
Baumann, F. 596
Bayer, E. 98, 101, 695
Bayer, O. 286, 366, 367, 426, 504, 505, 558, 559
Bebb, R. L. 462
Behr, L. C. 664
Belenkij, L. J. 663
Bellamy, L. J. 702
Benson, F. R. 664
Bergelson, L. D. 463
Bergmann, E. D. 427
Bergstrom, F. W. 695
Berl, W. G. 102
Berliner, E. 286
Berlo, R. C. 559
Bernasconi, C. F. 287
Bersin, T. 558
Bestmann, H. J. 463, 640
Birch, A. J. 558, 559
Birett, K. 136, 137
Birkhofer, L. 178, 398
Bjerrum, N. 115
Blaschke, G. 366
Blatchly, J. M. 596
Blatt, A. H. 286
Blicke, F. F. 366, 663
Bloomfield, J. J. 397, 426
Bock, H. 640
Böck, H. 702

Böhme, H. 366
Du Bois, A. S. 287
Boissonnas, R. A. 332
Boutagy, J. 463
Boyer, J. H. 640, 664
Braun, W. 136
Bredereck, H. 696
Breil, H. 463
Brown, D. J. 559
Brown, H. C. 558, 559
Brown, W. G. 558
Brunck, H. 663
Bruson, H. A. 427
Buchanan, G. S. C. 558
Buck, J. S. 397
Budzikiewicz, H. 701
Buehler, C. A. 255
Bunnett, J. F. 287
Bunton, C. A. 179
Burba, P. 462
Burwell jr., R. L. 178
Butz, L. W. 219

C

Cahn, R. S. 367
Caine, D. 558
Cairns, T. L. 462
Campbell, B. K. 558
Campbell, K. N. 219, 558
Canter, F. C. 640
Capon, B. 397
Carnduff, J. 504, 559
Carter, H. E. 397
Cason, J. 596
Casper, K. 702
Cavalieri, L. F. 695
Chevrier, B. 286
Christensen, J. J. 178
Clerc, T. 702
Clotten, R. und A. 102
Coates, G. E. 461
Collins, C. J. 397
Cook, A. G. 366
Cope, A. C. 218, 426
Corey, E. J. 505
Corwin, A. H. 663

Cramer, F. 96
 Criegee, R. 113, 505
 Crounse, N.N. 286
 Curtin, D.Y. 715

D

Dale, J. 397
 Daly, W.H. 397
 D'Ans, J. 715
 Dave, V. 640
 Davies, T. 58
 Day, A.R. 664
 Dehmlow, E.V. 219
 Deno, N.C. 558
 De Puy, C.H. 218
 Desio, P.J. 462
 Determann, H. 85
 Dewar, M.J.S. 219
 De Wolfe, R.H. 332
 Deyl, Z. 699
 Dimroth, K. 695
 Djerassi, C. 219, 558
 Dockx, J. 219
 Dodd, T.N. 663
 Dönhardt, A. 136
 Donaruma, L.G. 366
 Dorfner, K. 83
 Dorlars, A. 640
 Dose, K. 102
 Doshan, H. 505
 Du Bois, A.S. 287
 Dunitz, J.D. 397
 Durst, T. 179

E

Eastham, J.F. 397
 Ege, G. 702
 Eistert, B. 640
 Elderfield, R.C. 663, 664, 695, 696
 Eliel, E.L. 367
 Emerson, W.S. 366
 Emich, F. 122
 Endres, H. 85
 Engelhardt, H. 699
 England, D.D. 664
 Epstein, W.W. 505
 Etough, D.J. 178
 Evans, M.G. 596
 Evans, R.M. 505

F

Fahey, R.C. 219

Fatiadi, A.J. 505
 Finley, K.T. 397
 Fleming, I. 219, 701
 Folkers, K. 663
 Foster, K. 255
 Fox, S.W. 664
 Franke, W. 461
 Franklin, E.C. 695
 Franzen, V. 397
 Frensdorff, H.K. 178
 Friebolin, H. 702
 Fried, J. 695
 Fuchs, O. 116
 Furst, A. 559
 Fuson, R.C. 287, 715

G

Garratt, P. 255
 Gaudemar, M. 461
 Gaylord, N.G. 558
 Geissmann, T.A. 397
 Gensler, W.J. 696
 Gilman, H. 461, 462
 Ginsburg, D. 427
 Goerdeler, J. 178
 Gold, H. 640
 Goldfarb, J.L. 663
 Gompper, R. 696
 Goodman, M. 96
 Gore, P.H. 286
 Govindachari, T.R. 696
 Grassmann, W. 332
 Green, M.L.H. 461
 Griebbach, R. 83
 Grigat, E. 333
 Grob, R.L. 699
 Gröbel, B.-T. 462
 Grundmann, C. 696
 Gschwend, H.W. 462
 Günther, H. 702
 Günzl, M. und W. 219
 Günzler, H. 702
 Gundermann, K.-D. 505
 Gunstone, F.D. 219, 505
 Gupta, S.K. 559
 Gutsche, C.D. 640

H

Haage, K. 463
 Haake, M. 366
 Hajós, A. 558

Hahn, D.A. 696
Hais, J.M. 96
Hajos, A. 559
Hallap, P. 702
Hamer, F.M. 696
Harborne, J.B. 695
Harmon, R.E. 559
Harris, C.M. 462
Harris jr., J.F. 219
Harris, T.M. 462
Hartung, W.H. 332
Harvey, R.G. 558
Hassall, C.H. 505
Hauser, C.R. 426
Heck, G. 640
Hecker, E. 66
Heer, J. de 596
Heftmann, E. 78
Heinke, B. 332
Heldt, W.Z. 366
Hellmann, H. 366
Henecka, H. 286, 332, 397, 426, 427, 505, 640
Henneberg, D. 702
Hennion, G.F. 219
Hesse, G. 78, 79
Hesse, M. 701
Heyna, J. 640
Hoch, H. 366, 504
Hochrainer, A. 366
Hodgson, H.H. 640
Hörmann, H. 558
Hoffmann, R. 219
Hoffmann, R.W. 287
Hoffmann-Ostenhof, O. 596
Hoiness, C.M. 462
Holmes, H.L. 219, 426, 696
Holzkamp, E. 463
Hooton, S. 559
Horner, L. 219, 463
Houlihan, W.J. 367
House, H.O. 367, 426, 427
Hudson, B.E. 426
Hückel, W. 558
Hünig, S. 366, 559, 640
Huisgen, R. 219, 287, 397, 640

I

Ide, W.S. 397
Igarashi, K. 397
Ingersoll, A.W. 366

Ingold, C.K. 367
Isaacs, N.S. 505
Izatt, R.M. 178

J

Jackman, L.M. 702
Jackson, E.L. 505
Jacobs, L. 664
Jaffé, H.H. 287
Jahnke, D. 463
James, B.R. 559
Janák, J. 699
Jensen, W.B. 332
Jerchel, D. 695
Jeskey, H. 287
Jones, D.G. 663
Jones, G. 397
Jones, P.R. 462
Jones, R.G. 462
Johnson, C.D. 695
Johnson, J.R. 397
Johnson, T.B. 696
Johnson, W.S. 426
Jorgenson, M.J. 462
Jucker, E. 696
Julian, P.L. 663
Jutz, C. 287

K

Kabbe, H.J. 505
Kämmerer, H. 397, 699, 715
Kaiser, R. 699
Katritzky, A.R. 695
Kauffmann, T. 287
Kearns, D.R. 505
Kemp, W. 715
Kempf, R. 715
Kenner, W. 696
Kern, W. 699, 715
Kessler, H. 640
Kharash, M.S. 461
Kienitz, H. 17
King, R.W. 218
Kirkland, J.J. 699
Klabunovskii, E.J. 640
Kleb, K.G. 640
Kloetzel, M.C. 219
Kloss, G. 178
Köhnlein, H.-E. 137
König, H. 463
Kornblum, N. 179, 640
Kotowycz, G. 398

Kramer, D. 504
 Krishnamurthy, S. 558, 559
 Kröhnke, F. 695
 Kropf, H. 504
 Kühn, R. 136, 137
 Kulka, M. 696
 Kurtz, P. 178, 332, 366
 Kutter, F. 715

L

Land, A.H. 664
 Lane, C.F. 559
 Lane, J.F. 332
 Larock, R.C. 463
 Lax, E. 715
 Lechtken, P. 505
 Lederer, E. und M. 699
 Leditschke, H. 463
 Lehmkuhl, H. 463, 559
 Lemieux, R.U. 398
 Lever, jr., O.W. 462
 Lindsey, A.S. 287
 Lindwall, H.G. 663
 Loev, B. 96
 Lübke, K. 178
 Lwowski, W. 332
 Lythgoe, B. 696

M

Macek, K. 96, 699
 Madaule-Aubry, F. 179
 Maercker, A. 463
 Magerlein, B.J. 426
 Mallan, J.M. 462
 Mancuso, J. 178
 Manske, F.H. 695, 696
 Martin, E.L. 558
 Martin, H. 463
 Maurer, R. 104
 McCaldin, D.J. 505
 McElvain, S.M. 397
 McKeever, C.H. 287
 McKillop, A. 397
 McOmie, J.W.F. 596
 Meerwein, H. 178, 179, 366
 Mehta, A.C. 696
 Meier, H. 640, 701
 Meister, H. 461
 Mengler, H. 640
 Mester, L. 397
 Meyer, E.W. 663

Meyer, V. 101, 699
 Möller, F. 366
 Moore, M.L. 366
 Morill, T.C. 715
 Morton jr., J.W. 462
 Mosettig, E. 559
 Mosher, H.S. 695
 Mothes, K. 696
 Mowry, D.T. 178
 Mozingo, R. 559
 Müller, E. 640
 Müller, H.R. 559
 Müller, R. 178
 Muth, F. 255
 Muth, H. 558

N

Nace, H.R. 219
 Naumann, G. 83
 Nelke, J.M. 397
 Nelles, J. 179
 Nelson, J.A. 333
 Neugebauer, F.A. 596
 Newman, M.S. 426
 Nielsen, A.T. 367
 Niemann, E. 178
 Nineham, A.W. 664
 Nobel, J. 137
 Normant, H. 179, 461
 Normant, J.F. 462
 Nützel, K. 461, 462

O

Ochiai, E. 695
 Olah, G. 286, 287
 Opitz, G. 366
 Order, R.B. van 663
 Ott, E. 332, 505
 Overberger, C.G. 397
 Owsley, D.C. 397

P

Pabst, K. 137
 Padeken, H.G. 178
 Pappo, R. 427
 Parham, W.E. 219
 Parker, A.J. 179
 Parker, R.E. 505
 Parmerter, S.M. 639
 Patai, S. 178, 596
 Pawellek, D. 255
 Pearson, D.E. 255

Pedersen, C.J. 178
Petersen, S. 640
Peterson, H.J. 558
Petit, G.R. 558
Pfeil, E. 640
Pfleiderer, W. 696
Phadke, R. 397
Philips, R.R. 639
Plattner, P.A. 504
Pommer, H. 463
Porter, H.K. 558
Posner, G.H. 462
Powell, P. 461
Prelog, V. 367, 397
Pretsch, E. 702
Price, C.C. 287
Printy, H.C. 663
Pütter, R. 333, 639
De Puy, C.H. 218

Q

Quellmalz, E. 1361

R

Rabjohn, N. 505
Raecke, B. 287
Randerath, K. 91, 699
Rao, C.N.R. 702
Raphael, R.A. 397
Rappoport, Z. 715
Rathke, M.W. 461
Raulins, N.R. 427
Regitz, M. 640
Reichert, B. 366
Reiff, H. 462
Reinheckel, H. 463
Reinmuth, O. 461
Rhoads, S.J. 427
Ridd, H. 639
Ried, W. 640
Ritter, A. 398
Robins, R.K. 696
Robinson, B. 663, 664
Rochester, C.H. 332
Rodriguez, H.R. 462
Roe, A. 640
Roedig, A. 178, 179, 255
Röhle, G. 397
Rohr, W. 558
Rondevedt jr., C.S. 640
Roth, H. 178, 715
Roth, L. 136

Rüchardt, C. 596
Rühlmann, K. 397
Rytina, A.W. 219

S

Saines, G.S. 558
Sannes, K.N. 397
Sargent, M.V. 255
Sasse, K. 178, 463, 640
Sauer, J. 219, 287
Sauerbier 558
Savell, W.L. 664
Schaefer, J.P. 426
Schellhammer, C.W. 286, 287, 640
Schemjakin, M.M. 463
Schenker, E. 559
Schick, O. von 178
Schildknecht, H. 78
Schiller, G. 504
Schipper, E.S. 664
Schmid, H. 695
Schmidt, C.-H. 663
Schmidt, G. 505
Schöberl, A. 178, 366
Schöllkopf, U. 462, 463
Schönberg, A. 505
Schomburg, G. 699
Schröder, E. 178
Schroeder, J. 640
Schröder, M. 219
Schröter, R. 366
Schütte, H.R. 696
Schütz, H. 702
Schuh, G.v. 696
Schuster, S. 219
Schwall, H. 640
Schweizer, E.E. 219
Scott, A.I. 702
Seebach, D. 366, 462
Segnitz, A. 178
Seibl, J. 701
Seidenfaden, W. 255
Selman, S. 397
Sethna, S. 397
Shalaev, V.K. 640
Shirley, D.A. 462
Shriner, R.L. 461, 715
Siegel, E. 640
Simmons, H.E. 562
Simonoff, R. 332
Singer, E. 505

- Skvarchenko, V.R. 640
 Smith, H. 558
 Smith, P. A. S. 332
 Snyder, L. R. 699
 Söll, H. 178
 Sorbe, G. 136
 Spielberger, G. 178
 Spiteller, G. 701
 Spoerri, P.E. 287
 Sprague, J.M. 664
 Staab, H. A. 558
 Stacey, F. W. 219
 Stahl, E. 699
 Staschewski, D. 558
 Staudinger, H. 699, 715
 Stein, G. 505
 Sternhell, S. 702
 Stetter, H. 219, 397, 427, 461, 462
 Stewart, F.H.C. 664
 Stoll, A. 696
 Straub, H. 463
 Streitwieser jr., A. 179, 397
 Stroh, R. 178, 179, 255, 287
 Struve, W.S. 640
 Subba Rao, G. 558
 Suggs, J. W. 505
 Suhr, H. 702
 Sustmann, R. 219
 Suter, C.M. 255
 Swamer, F. W. 426
 Sweat, F. W. 505
 Swern, D. 178, 505
 Synowietz, C. 715
 Szmuzkovicz, J. 366
- T**
- Tamelen, E. E. van 558
 Tarbell, T.S. 427
 Taylor, A. W.C. 663
 Teilacker, W. 366, 596
 Teilig, G. 696
 Thier, W. 559
 Thomas, K. 695
 Thomas, R. 463
 Thomas, R.J. 219
 Tiollais, R. 366
 Todd, D. 559
 Todd, Lord A. 696
 Tolgyesi, W.S. 287
 Trahanovsky, W.S. 504
 Tramontini, M. 366
- Trippett, S. 463
 Truce, W.E. 287
 Trumbull, E.R. 218
 Tschoubar, B. 179
- U**
- Utermark, W. 715
- V**
- Vedejs, E. 558
 Venkataraman, K. 695
 Verbanc, J.J. 333
 Vilsmeier, A. 287
 Vladuchick, S. A. 462
 Vogel, H.H. 286
 Vogel, W. 137
 Volkenstein, J.B. 663
 Vollhardt, P. 255
- W**
- Wade, K. 461
 Wadsworth jr., W.S. 463
 Wagner, A. 178, 366, 640
 Wallis, E.S. 332
 Walton, H.F. 699
 Warnhoff, E.W. 640
 Waters, W.A. 504
 Wawzonek, S. 695
 Wegner, H. 116
 Wei, C.C. 505
 Weiss, R. 286
 Weller, S. 137
 Weston, A. W. 255
 Weygand, F. 640
 Whaley, W.M. 696
 White, E.H. 505
 Wiberg, K.B. 504
 Wiecko, J. 505
 Wiegand, Ch. 121
 Wieland, Th. 96, 102, 178, 332
 Wildes, P.D. 505
 Wilds, A.L. 558
 Wilen, S.H. 366
 Wiley, R. H. 664
 Williams, D.H. 701
 Williamson, D.H. 559
 Wimmer, K. 504
 Wingler, F. 461, 462
 Winkelmann, E.H. 219
 Winterfeldt, E. 559
 Wittig, G. 287, 462, 463

Wolf, D.E. 663
De Wolfe, R.H. 332
Wolff, H. 332
Woodgate, P.D. 558
Woodward, R.B. 219
Wright, G.F. 461
Wünsch, E. 332
Wulff, G. 397
Wynberg, H. 287

Y

Young, D.W. 397

Z

Zahler, R.E. 287
Zechmeister, L. 115
Zeeh, B. 640, 701
Zeller, K.P. 463, 640
Ziegenbein, W. 461
Ziegler, K. 333, 397, 463, 559
Zimmermann, R. 463
Zollinger, H. 639, 640
Zoltewicz, J.A. 287
Zweifel, G. 559
Zymalkowski, F. 559