

Zerfall des p-Nitro-phenylazids¹⁹⁾ in Anilin

Nach der Zersetzung von 10 g Azid in 150 ccm Anilin bei 160–165° konnten aus dem basischen Anteil nach Entfernung des Anilins lediglich 1.18 g *p-Nitranilin* als definiertes Produkt isoliert werden.

¹⁹⁾ E. NOELTING und O. MICHEL, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 88 [1893].

ROLF HUISGEN und MAX APPL¹⁾

**Der Chemismus der Ringerweiterung
beim Zerfall des Phenylazids in Anilin**

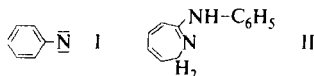
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 1. Oktober 1957)

Für die Bildung des Dibenzamils, eines ungesättigten Amidins mit siebengliedrigem Ring, beim Zerfall des Phenylazids in Anilin wird ein Reaktionsweg vorgeschlagen, der auf allen Stufen über Analogien verfügt. Die Thermolyse des Phenylazids-[1-¹⁴C] in Anilin führt zu einem Dibenzamil, das die gesamte eingesetzte Radioaktivität im zentralen Kohlenstoffatom des Amidinsystems trägt. — Die Ringkontraktion bei der Acylierung des Dibenzamils zum *o*-Acyldiphenylamin dürfte im Chemismus eine enge Beziehung zur obigen Ringerweiterung aufweisen. Die Bedeutung dieser Befunde für die Chemie der dreifach-ungesättigten siebengliedrigen Ringe wird diskutiert.

A. DISKUSSION UND PROBLEMSTELLUNG

Viele Zerfallsreaktionen organischer Azide lassen sich mit der Annahme eines Alkyl- oder Aryl-stickstoffs mit *Elektronensextett* $R-\bar{N}$ als Zwischenstufe, zumindest formal, interpretieren. Daß die Thermolyse des Phenylazids in Anilin^{2,3)} nicht zu Hydrazobenzol oder *o*- und *p*-Amino-diphenylamin führt, weckt Zweifel am intermediären Auftreten des Phenyl-stickstoffs (I). Vermutlich ist wohl auch der Stickstoff



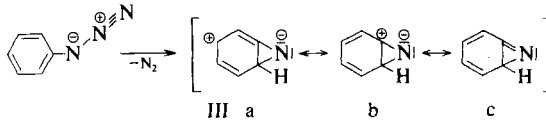
mit Elektronensextett, wengleich nicht mit Formalladung verbunden, ein energiereicheres Strukturelement als das Carbonium-Ion oder das Methylen R_2C . Es liegt nahe, den einleitenden Schritt der zum *2-Anilino-7H-azepin*³⁾ (II) („Dibenzamil“

¹⁾ M. APPL, Diplomarbeit Univ. München 1957.

²⁾ L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. **394**, 59 [1912].

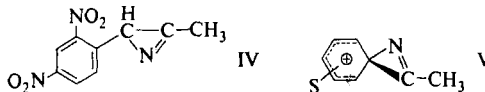
³⁾ R. HUISGEN, D. VOSSIUS und M. APPL, Chem. Ber. **91**, 1 [1958], vorstehend.

nach L. WOLFF²⁾ führenden Reaktionsfolge mit der Stickstoffabspaltung aus dem Phenylazid *synchron* zu verbinden:



Es erscheint plausibel, daß das mit der Ablösung der Stickstoffmolekel sich ausbildende *elektrophile Zentrum* sofort die benachbarte *o*-Position des aromatischen Kerns attackiert. Dabei tritt eine Zwischenstufe III auf, deren Grenzformeln a und b eine enge Beziehung zur Zwischenstufe der elektrophilen aromatischen Substitution verraten. Größeres Gewicht dürfte der Grenzformel IIIc zukommen, die einen *Azirin-Ring* birgt.

Die hohe Spannung dieses stickstoffhaltigen, dreigliedrigen Ringes mit zwei sp^2 -Zentren sei nicht bestritten; als Folge des Einbaues in ein bicyclisches System übertrifft sie noch die des bekannten Cyclopropens⁴⁾. Bei der Umlagerung der Ketoximtosylate mit Basen in α -Amino-ketone vermochten P. W. NEBER und A. BURGARD⁵⁾ in einem speziellen Fall den Azirin-Abkömmling IV zu isolieren. Das kinetische Studium der Beckmann-Umlagerung der 1,2-Benzo-cyclenon-(3)-oxime sowie der substituierten Acetophenon-oxime in unserem Laboratorium wies auf V als Zwischenstufe der Arylwanderung hin⁶⁾; hier tritt ebenfalls das Azirinsystem, und zwar wie in III in der Kombination mit der Zwischenstufe der elektrophilen Kernsubstitution auf.



Auch in der *Bildung* der Zwischenstufen III und V stoßen wir auf eine auffallende Analogie. Lassen doch die kinetischen Befunde keinen Zweifel, daß die Schließung des Azirinringes in V seitens des elektrophilen Stickstoffs synchron mit der Ablösung des Anions aus dem Oxim-ester erfolgt! Von der kinetischen Messung des Zerfalls *m*-substituierter Phenylazide versprechen wir uns eine experimentelle Prüfung der oben vermuteten Gleichzeitigkeit von Stickstoffablösung und Bildung von III.

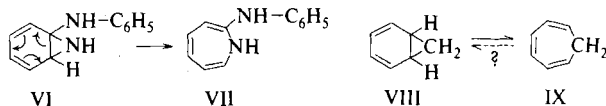
Als nächster Reaktionsschritt sei eine Anlagerung von Anilin an die CN-Doppelbindung von III postuliert; die Überführung von sp^2 - in sp^3 -Zentren in VI ist mit einem Nachlassen der Ringspannung verbunden. Der anschließende Übergang des

⁴⁾ N. J. DEMIANOW und M. DOJARENKO, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2200 [1923]; M. J. SCHLATTER, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1733 [1941]; J. D. DUNITZ und H. G. FELDMAN, J. chem. Physics **20**, 1708 [1952].

⁵⁾ P. W. NEBER und A. BURGARD, Liebigs Ann. Chem. **493**, 281 [1932]; s. a. P. W. NEBER und A. v. FRIDOLSHEIM, ebenda **449**, 109 [1926]; P. W. NEBER und G. HUH, ebenda **515**, 283 [1935]; P. W. NEBER, A. BURGARD und W. THIER, ebenda **526**, 277 [1936]. Die Formel IV wurde bestätigt von D. J. CRAM und M. J. HATCH, J. Amer. chem. Soc. **75**, 33 [1953].

⁶⁾ R. HUISGEN, J. WITTE, H. WALZ und W. JIRA, Liebigs Ann. Chem. **604**, 191 [1957]; R. HUISGEN, J. WITTE und I. UGI, Chem. Ber. **90**, 1844 [1957]; vgl. auch D. E. PEARSON, J. F. BAXTER und J. C. MARTIN, J. org. Chemistry **17**, 1511 [1952].

bicyclischen Systems VI in das 2-Anilino-azepin (VII) ist nicht analogielos. Die Alkalibehandlung des Carvon-hydrobromids, die über das Carenon zum Eucarvon führt⁷⁾, bietet ein Beispiel einer ähnlichen Ringerweiterung. Einer noch engeren Verwandtschaft begegnen wir in den wechselseitigen Umwandlungen von Norcaradien (VIII) und Cycloheptatrien (IX).



Die Reaktion des Benzols mit Methylen⁸⁾ führt primär zweifellos zu VIII; dem stabilen Reaktionsprodukt kommt die Konstitution IX des dreifach ungesättigten Siebenrings zu⁹⁾. Nach H. MEERWEIN und Mitarbb.⁸⁾ enthält die benzolische Lösung nach der Diazomethan-Photolyse noch wechselnde Mengen Norcaradien (VIII) neben IX; erst nach längerer UV-Strahlung oder Erhitzung auf 210° ist die Isomerisierung zu IX vollständig.

Im Azepin liegt ein cyclisch konjugiertes System, ein Vinyloges des Pyrrols vor, das mit seinen 8 π -Elektronen nicht der $(4n + 2)\pi$ -Regel der aromatischen Systeme von E. HÜCKEL¹⁰⁾ entspricht. Dieser Verlust an aromatischer Mesomerie ist allerdings kein prinzipieller, sondern nur ein *gradueller*¹¹⁾. Die geringen experimentellen Erfahrungen mit dem Azepinsystem lassen noch keine weitgehenden Schlüsse zu¹²⁾. Nicht das Azepin-Derivat VII, sondern das ungesättigte Amidin II wurde beim Zerfall des Phenylazids in Anilin in Ausbeuten bis zu 54% d. Th. erhalten³⁾. Wir mutmaßen daher, daß die Isomerisierung von VII zum 2-Anilino-7H-azepin (II) mit seiner beachtlichen *Amidin-Mesomerie* von einer Senkung des Energieniveaus begleitet ist.

Wenngleich die für die Bildung des Dibenzamils (II) entwickelte Reaktionsfolge auf allen Stufen Analogien besitzt und vielleicht sogar plausibel erscheint, sei der spekulative Charakter dieser Arbeitshypothese betont. Die zeitliche Koordination der Reaktionsstufen kann sehr wohl eine andere sein. Wenn man mit III als erster Zwischenstufe rechnet, wird man allerdings die spätere des Azepin-Derivats VII kaum umgehen können. Eine sofortige Ringerweiterung im Zuge der Reaktion von III mit

⁷⁾ O. WALLACH und H. KÖHLER, Liebigs Ann. Chem. **339**, 94 [1905]; R. W. L. CLARKE und A. LAPWORTH, J. chem. Soc. [London] **97**, 11 [1910]; E. J. COREY, H. J. BURKE und W. A. REMERS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 180 [1956]; E. E. v. TAMELEN und G. T. HILDAHL, ebenda **78**, 4405 [1956]; E. E. v. TAMELEN, J. McNARY und F. A. LORNITZ, ebenda **79**, 1231 [1957].

⁸⁾ W. v. E. DOERING und L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **72**, 2305 [1950]; **75**, 297 [1953]; H. MEERWEIN, H. DISSELNÖTTER, F. RAPPEN, H. v. RINTELEN und H. v. DE VLOED, Liebigs Ann. Chem. **604**, 151 [1957].

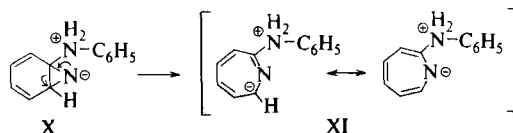
⁹⁾ E. J. COREY, H. J. BURKE und W. A. REMERS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 4941 [1955]; W. v. E. DOERING, G. LABER, R. VONDERWAHL, N. F. CHAMBERLAIN und R. B. WILLIAMS, ebenda **78**, 5448 [1956].

¹⁰⁾ E. HÜCKEL, Z. Elektrochem. angew. physik. Chem. **43**, 752 [1937]; Grundzüge der Theorie ungesättigter und aromatischer Verbindungen, Verlag Chemie, Berlin 1938.

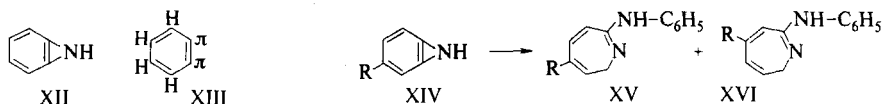
¹¹⁾ J. D. ROBERTS, A. STREITWIESER und C. M. REGAN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4579 [1952], errechneten mit Hilfe des einfachen Molekularschalenverfahrens für das Tropylium-Ion eine Delokalisierungsenergie von 2.99 β , für das Cycloheptatrien-Anion eine solche von 2.10 β (Triplet-Grundzustand).

¹²⁾ Die 4,5-Benzo-azepin-dicarbonsäure-(2,7) erleidet erst unter recht drastischen Bedingungen eine Säurespaltung, die der der Enamine entspricht: K. DIMROTH und H. FREYCHLAG, Chem. Ber. **90**, 1628 [1957].

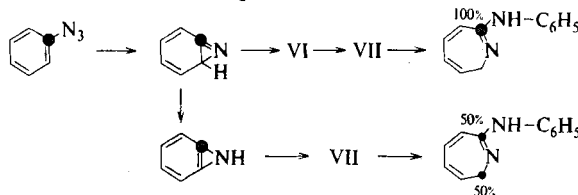
Anilin, wie es Formel X wiedergibt, würde in XI zu einem NH-Tautomerem des Azepins VII führen. Auch die Deutung der Ringkontraktion von II bei der Acylierung (S. 16) wird mit der Annahme einer engen Beziehung zum „echten“ Azepin VII zwangloser.



Zu den wenigen unmittelbar *experimentell entscheidbaren* Alternativen des Reaktionsweges gehört die folgende: III entspricht der *Zwischenstufe einer elektrophilen aromatischen Substitution*, die mit der Ablösung eines Protons vom Kohlenstoff komplettiert würde. Die entstehende Verbindung XII könnte man als *Imin des Benzins*¹³⁾ (XIII) auffassen. Der Übergang III \rightarrow XII dürfte bei etwa gleichbleibender Spannung mit einem Gewinn an Mesomerieenergie verbunden sein. Eine Anlagerung von Anilin an XII zu VI oder mit unmittelbarer Ringerweiterung zu VII ist zwangsläufig ohne Analogie, da aromatische Verbindungen mit *o*-aneliertem dreigliedrigem Ring unbekannt sind.



Die unterschiedliche Symmetrie der Zwischenstufen III und XII sollte die Bildung *zweier isomerer Dibenzamil-Derivate* XV und XVI zur Folge haben, wenn die Stufe XIV beim Zerfall *p*-substituierter Phenylazide passiert wird. Daß die Thermolyse des *p*-Tolyl-azids in Anilin nur die Isolierung von XV ($R = \text{CH}_3$) gestattete³⁾, ist kein überzeugendes Argument gegen XIV, da der Substituent eine *Richtwirkung* bei der Reaktion mit Anilin erwarten läßt. Eine einwandfreie Entscheidung sollte aber die Verfolgung des Phenylazid-Zerfalls *mit ¹⁴C-Markierung an der Haftstelle der Azidogruppe* gestatten. Das folgende Schema zeigt die Verteilung des ¹⁴C im Dibenzamil mit und ohne XII als Zwischenstufe bei Abwesenheit eines kinetischen Isotopeneffekts.

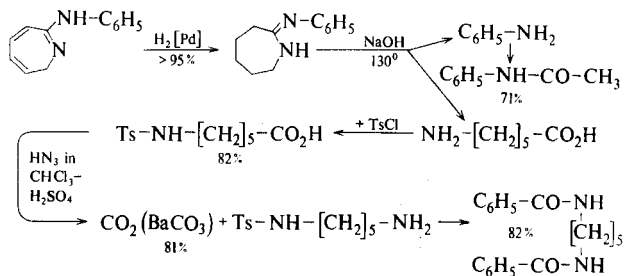


B. UNTERSUCHUNG DES DIBENZAMILS AUS PHENYLAZID-[1-¹⁴C] UND ANILIN

Die Reaktion des Benzol-diazonium-perbromids mit Ammoniak erwies sich als rationelle Methode zur Überführung von Anilin-[1-¹⁴C] in Phenylazid-[1-¹⁴C]. Nach

¹³⁾ J. D. ROBERTS, H. E. SIMMONS, L. A. CARLSMITH und C. W. VAUGHAN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3290 [1953]; R. HUISGEN und H. RIST, Naturwissenschaften **41**, 358 [1954].

Ausarbeitung aller Stufen mit inaktivem Material vollzog sich der Abbau des markierten Dibenzamils mit den im Schema angegebenen Ausbeuten:



Radioaktivität der Abbauprodukte des ^{14}C -markierten Dibenzamils

	mC/Mol (Einzelmessungen)
Hydrolyse des Tetrahydro-dibenzamils:	
ϵ -Tosylamino-capronsäure	2.52, 2.48
Acetanilid	0.0214, 0.0217
K. F. SCHMIDT-Abbau der ϵ -Tosylamino-capronsäure nach Verdünnung:	
ϵ -Tosylamino-capronsäure	0.192, 0.191, 0.192, 0.189
CO_2 (BaCO_3)	0.189, 0.190, 0.191
N,N' -Dibenzoyl-pentamethylenediamin	0.0007, 0.0004

Wie die vorstehende Tab. lehrt, traten 99–100 % der molaren Aktivität der ϵ -Tosylamino-capronsäure im Kohlendioxyd auf, das beim K. F. SCHMIDT-Abbau freigesetzt wurde. Das Pentamethylenediamin war innerhalb der Fehlergrenzen frei von Aktivität; damit ist bewiesen, daß das zentrale Kohlenstoffatom des Amidinsystems im Dibenzamil eindeutig und ausschließlich aus dem C-1 des Phenylazids hervorgeht. Eine auch nur teilweise Beschreitung des Weges über XII oder eine Gleichgewichtsbeziehung mit XII sind damit ausgeschlossen.

Es überrascht zunächst, daß sich ein bescheidener Anteil der Radioaktivität, nämlich etwas weniger als 1 %, in dem Anilin findet, das bei der alkalischen Hydrolyse des Tetrahydro-dibenzamils aus der Seitenkette des Amidinsystems hervorgeht. Das Auftreten mäßiger Quantitäten Anilin beim Zerfall des Phenylazids in Benzol oder Xylol¹⁴⁾ lehrt, daß das zerfallende Azid energisch Wasserstoff an sich reißt. Diese Redoxreaktion tritt offensichtlich auch beim Zerfall in Anilin als Nebenreaktion auf; das aus Phenylazid-[1- ^{14}C] entstehende aktive Anilin „verseucht“ das in großem Überschuß vorhandene inaktive Anilin und tritt in die Dibenzamil-Bildung mit ein.

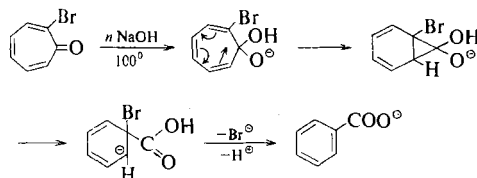
C. DIE ACYLIERUNG DES DIBENZAMILS ZU *o*-ACYLAMINO-DIPHENYLAMIN

Nicht minder interessant als die Ringerweiterung beim Zerfall des Phenylazids ist die Ringkontraktion bei der Einwirkung von Carbonsäurechloriden auf Dibenzamil (II)^{2, 3)}. Über eine labile Acylverbindung hinweg, die bei der Hydrolyse leicht II zurückgibt, findet beim Erhitzen der Übergang in *o*-Acylamino-diphenylamin statt.

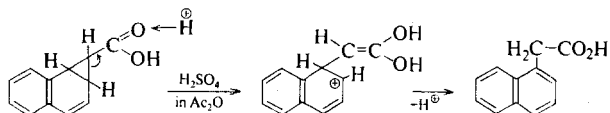
Auch hier drängen sich die zahlreichen Umwandlungen von Cycloheptatrien- in Benzol-Abkömmlinge als Analogie auf. Nicht nur bei Redoxreaktionen – die Bil-

¹⁴⁾ A. BERTHO, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1138 [1924].

derung von Benzaldehyd bei der Chromsäure-Oxydation des Cycloheptatriens¹⁵⁾ ist ein klassisches Beispiel — tritt diese Ringverengung auf; die Überführung des Tropolons in Benzoessäure bei der Alkalibehandlung ist in vielen Dutzend Varianten bekannt¹⁶⁾. Die naheliegende Vermutung einer Norcaradien-Zwischenstufe bei diesen Umwandlungen wurde von W. v. E. DOERING und Mitarbb.¹⁷⁾ am Beispiel der Halotropone experimentell gestützt:



Die Aromatisierung eines definierten Norcaradien-Derivats sei mit der säurekatalysierten Bildung der Naphthyl-(1)-essigsäure aus Benzo-norcaradien-carbonsäure belegt¹⁸⁾:



Die leichte Bildung von Dien-Addukten, die sich vom Norcaradien ableiten, hat sogar in neuerer Zeit Zweifel an der Konstitution des Cycloheptatriens wachgerufen, die erst durch physikalische Untersuchungen behoben wurden⁹⁾. Es bleibt allerdings noch unklar, ob ein mobiles Gleichgewicht zwischen VIII und IX vorliegt oder ob die Umwandlung von IX in VIII erst im Zuge der Reaktion erfolgt¹⁹⁾.

Die Frage, an welchem der beiden Stickstoffatome das Dibenzamil zunächst acyliert wird, ist müßig, da *Acylwanderungen* in der Amidin-Reihe wohlbekannt sind²⁰⁾. Mit der Acylierung des Dibenzamils zu XVII erfährt die Amidin-Mesomerie eine ähnliche *Schwächung* wie die Carboxyl-Mesomerie bei der Bildung des Säureanhydrids. Eine Nivellierung des Energieunterschiedes zwischen VII und II läßt eine Tautomerisierung des ungesättigten Acyl-amidins XVII in das 1-Acyl-2-anilino-

15) G. MERLING, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3108 [1891].

16) Lit. bei P. L. PAUSON, Chem. Reviews **55**, 9 [1955]; vgl. dort Tab. 7 auf S. 76—79.

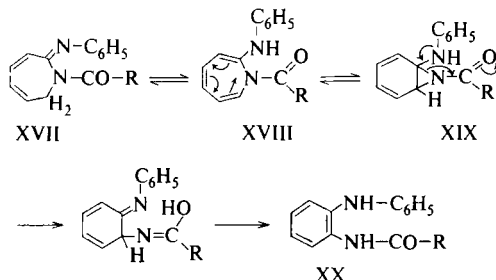
17) W. v. E. DOERING und L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5683 [1952]; W. v. E. DOERING und D. B. DENNEY, ebenda **77**, 4619 [1955].

18) R. HUISGEN und G. JUPPE, unveröffentlicht. Das zugehörige Carbinol erleidet schon bei der Behandlung mit kalten Säuren beispiellos leicht eine zum 1-Vinyl-naphthalin führende Ringöffnung.

19) K. ALDER und G. JACOBS, Chem. Ber. **86**, 1528 [1953]; E. J. COREY und H. J. BURKE, J. Amer. chem. Soc. **78**, 174 [1956]; K. ALDER, K. KAISER und M. SCHUMACHER, Liebigs Ann. Chem. **602**, 80 [1957]; K. ALDER, H. JUNGES und K. RUST, ebenda **602**, 94 [1957]. Lediglich für den wechselseitigen Übergang von Cycloocta-trien-(1.3.5) und Bicyclo-[0.2.4]-octa-dien-(2.4) kann die Valenztautomerie als bewiesen gelten: A. C. COPE, A. C. HAVEN, F. L. RAMP und E. R. TRUMBULL, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4867 [1952]; s. a. E. R. LIPPINCOTT und R. C. LORD, ebenda **79**, 567 [1957].

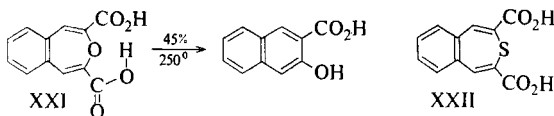
20) H. L. WHEELER, T. B. JOHNSON und D. F. MCFARLAND, J. Amer. chem. Soc. **25**, 787 [1903].

azepin (XVIII) möglich erscheinen. Da auch die Azepin-Mesomerie durch die *N*-Acylierung beeinträchtigt ist, wird über die zweifach ungesättigte bicyclische Verbindung XIX — es handelt sich um das Acyl-Derivat von VI — nach einer Stabilisierung gesucht. Die im Formelschema skizzierte Öffnung des dreigliedrigen Ringes zum acylierten *o*-Amino-diphenylamin (XX) bietet eine solche Möglichkeit^{20a)}.



Um die Beziehungen zwischen der oben beschriebenen Ringerweiterung und der Ringerengung bei der Acylierung zu betonen, wurden XVII, XVIII und XIX mittels Gleichgewichts-Symbolen verknüpft. Die bicyclische Zwischenstufe VI stabilisierte sich in der zum ungesättigten Amidin II führenden Reaktionsfolge. Mit der Acylierung scheint nun eine solche Verschiebung des Energiegefälles verbunden zu sein, daß die genannte Stufenfolge in der Umkehrrichtung durchlaufen wird, wobei sich mit der Ringöffnung zu XX eine irreversible Aromatisierung anschließt.

Wir haben dieser Spekulation hier Raum gegeben, da sie uns eine Gesetzmäßigkeit von allgemeiner Bedeutung zu enthalten und neues Licht auf das Problem der *Valenztautomerie dreifach-ungesättigter, siebengliedriger Ringe* zu werfen scheint. Auch dem Oxepinsystem kommt die Tendenz zum Übergang in Benzolderivate zu. Wie in unserem Laboratorium gefunden, ist die Decarboxylierung der 4.5-Benzo-oxepin-dicarbon-säure-(2.7)²¹⁾ (XXI) mit einer Ringkontraktion zur 3-Hydroxy-naphthoesäure-(2) ver-



bunden²²⁾. Die Formulierung entspricht incl. der Protonenverschiebung im Zuge der Ringöffnung der oben für die Bildung von XX gegebenen. Viel ausgeprägter noch ist das Bestreben zur Aromatisierung unter Ringkontraktion bei 4.5-Benzo-thiepin-dicarbon-säure-(2.7) (XXII), die schon in kaltem Alkohol unter Schwefelabscheidung die Naphthalin-dicarbon-säure-(2.3) liefert²³⁾. Dem Episulfid, das wir auch hier als

20a) Die von W. v. E. DOERING und L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **79**, 352 [1957], beschriebene Bildung von Desoxybenzoin bei der Reaktion des Tropyliumcyanids mit Phenylmagnesiumbromid weist auf eine ähnliche Ringkontraktion.

21) K. DIMROTH und H. FREYSLAG, Angew. Chem. **69**, 95 [1957]; Chem. Ber. **90**, 1623 [1957].

22) E. LASCHTUVKA und R. HUISGEN, unveröffentl. Wir hatten XXI bereits dargestellt und decarboxyliert, bevor die Mitteil. von K. DIMROTH und H. FREYSLAG²¹⁾ erschien; die genannten Autoren beschrieben den Übergang in den Naphthalin-Abkömmling nicht.

23) G. P. SCOTT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 6332 [1953]; K. DIMROTH und G. LENKE, Chem. Ber. **89**, 2608 [1956].

Intermediärstufe annehmen möchten, bietet sich in der Ablösung des elementaren Schwefels eine einzigartige Möglichkeit zum Übergang in ein der HÜCKEL-Regel entsprechendes aromatisches System.

Den Herren Direktoren Prof. Dr. C. WURSTER und Prof. Dr. W. REPPE, Badische Anilin- & Soda-Fabrik, sagen wir für eine Forschungsbeihilfe aufrichtigen Dank. Herrn Prof. J. D. ROBERTS, Pasadena (USA), sowie Herrn Prof. Dr. F. WEYGAND, Berlin, danken wir für ihre Ratschläge bei der ^{14}C -Bestimmung. Herr Dr. I. UGI, München, hat uns durch seine Hilfe bei der Einarbeitung am Vibrating Reed Electrometer zu großem Dank verpflichtet. Die Naßverbrennung wurde dankenswerterweise von Herrn Dr. F. JAKOB in unserem Laboratorium ausgearbeitet.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zerfall des Phenylazids-[^{14}C] in Anilin

Phenylazid-[^{14}C]: 61.7 mg *Anilin-[^{14}C]-hydrochlorid* (Tracerlab, Boston, USA; Aktivität 0.10 mC) wurden zusammen mit 50 mMol inaktivem Anilin in 30 ccm 5.8 *n* Schwefelsäure heiß gelöst; beim raschen Abkühlen schied sich das Sulfat feinkristallin aus. Nach Zusatz von 40 g Eis wurde unter Außenkühlung mit 3.50 g *Natriumnitrit* in 15 ccm Wasser diazotiert. Beim Versetzen mit 3.5 ccm *Brom* in 35 ccm 25-proz. Kaliumbromidlösung fiel das *Benzol-diazonium-perbromid* aus, das unter Dekantieren mit 3 mal 100 ccm Eiswasser gewaschen wurde. Nach dem portionsweisen Eintragen in 25 ccm konz. NH_3 wurde das Phenylazid mit Wasserdampf destilliert. Der Ätherauszug des Destillats wurde zur Entfernung basischer Verunreinigungen 3 mal mit *n* HCl, dann mit Wasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Die Destillation i. Wasserstrahlvak. gab 4.23 g blaßgelben *Phenylazids-[^{14}C]* (70% d. Th.).

Dibenzamil-[^{14}C]: Die Lösung von 4.23 g *Phenylazid-[^{14}C]* in 50 ccm Anilin ließen wir innerhalb 40 Min. in 200 ccm auf $163 \pm 3^\circ$ erhitztes *Anilin* eintropfen (Mol-Verh. 1:78) und hielten anschließend noch 30 Min. bei dieser Temperatur. Die früher beschriebene Aufarbeitung³⁾ lieferte nach dreimaliger Hochvakuum-Sublimation nebst einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 1.48 g farbloses *Dibenzamil* vom Schmp. $147\text{--}148^\circ$ (23% d. Th.).

Abbau des Dibenzamils-[^{14}C]

2-Phenylimino-hexamethylenimin: Das aktive *Dibenzamil* nahm bei der Hydrierung in 50 ccm Methanol in Gegenwart von 0.55 g 5-proz. Palladium/Bariumcarbonat in 45 Min. 405 ccm *Wasserstoff* auf (ber. für 2 Mol 402 ccm). Die Aufarbeitung³⁾ führte quantitativ zum Tetrahydroderivat mit Schmp. $101\text{--}103^\circ$ (rein $104.5\text{--}105^\circ$).

ϵ -Tosylamino-capronsäure: Die Tetrahydroverbindung (8.06 mMol) wurde mit 10 ccm 20-proz. methanolischer NaOH im Bombenrohr — zum Schutz wurde dieses in ein zweites, weiteres Rohr eingeschmolzen — 18 Stdn. auf $130 \pm 3^\circ$ erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit 50 ccm Wasser verdünnt und mit Äther von Neutralstoffen und Anilin (s. unten) befreit. Die alkalisch-wäßrige Phase brachten wir nach Ansäuern mit Salzsäure i. Vak. zur Trockne. Durch wiederholtes Auskochen mit insgesamt 200 ccm absol. Äthanol wurde vom Natriumchlorid befreit. Den Rückstand der Alkohollösung nahmen wir in 18 ccm 2 *n* NaOH auf und schüttelten mit 2.08 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (10.8 mMol) in 14 ccm Äther 3 Stdn. auf der Maschine. Nach Abtrennen der Ätherphase und Waschen mit Natronlauge wurde die vereinigte alkalische Lösung mit Salzsäure auf p_{H} 3 gebracht. Die farblose, milchige Trübung erstarrte nach kurzem Stehenlassen kristallin: 1.72 g vom Schmp. $104\text{--}106^\circ$. Das Filtrat wurde wieder zur Trockne gebracht, mit Alkohol ausgekocht und erneut wie oben tosyliert; eine

zweite, 0.17 g umfassende Fraktion von gleichem Schmp. erhöhte die Ausb. an ϵ -Tosylamino-capronsäure auf 82% d. Th.

Der Ätherextrakt der alkalischen Hydrolysenlösung hinterließ beim Eindampfen das Anilin als braunes Öl. Nach Behandlung mit Acetanhydrid und Abziehen des überschüssigen Reagenz kristallisierten 0.77 g *Acetanilid* aus Benzol.

K. F. SCHMIDT-Abbau: Die relativ hohe Aktivität der oben erhaltenen ϵ -Tosylamino-capronsäure erlaubte eine weitere Verdünnung. Wir kristallisierten das aktive Material daher mit dem 12 fachen Gewicht an reiner, inaktiver Tosylamino-capronsäure gemeinsam um mit dem Ziel, für den eventuellen vielstufigen Abbau genügend Material zur Hand zu haben; die eindeutige Verteilung der Aktivität bei der Reaktion mit Stickstoffwasserstoffsäure machte indes weitere Abbauschritte unnötig.

1.21 g ϵ -Tosylamino-capronsäure (4.25 mMol) wurden in einem zweifach tubulierten 150-ccm-Schliffkolben in 3.5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Der Tropftrichter wurde mit 7 ccm einer Chloroformlösung beschickt, die 13.7 mMol *Stickstoffwasserstoffsäure* enthielt. 30 Min. vor sowie während der Reaktion wurde ein Strom reinen, kohlendioxdfreien Stickstoffs durchgeleitet, der nach dem Kolben einen als Rückflußkühler aufgesetzten Liebigkühler, dann eine auf -60° gehaltene Ausfrierfalle und eine kleine Waschflasche mit angesäuerter Kaliumpermanganatlösung passierte. Dann trat der Gasstrom in den mit carbonatfreier Natronlauge beschickten BaCO_3 -Fällungsapparat nach H. SCHMID²⁴⁾ ein. Nach Zusatz von einem Drittel der HN_3 -Lösung wurde der Reaktionskolben auf $40-44^\circ$ erwärmt; während der 6 stdg. Reaktionszeit ließen wir den Rest der Stickstoffwasserstoffsäure in zwei Anteilen nach 2 und 4 Stdn. zufließen. Die Fällung des freigesetzten Kohlendioxids ergab nach den üblichen Filtrier-, Wasch- und Trockenoperationen²⁴⁾ 0.677 g *Bariumcarbonat* (81% d. Th.).

Die schwefelsaure Reaktionslösung wurde nach Vertreiben des Chloroforms auf dem Wasserbad mit 0.75 ccm Wasser versetzt und zur Hydrolyse der Sulfonamid-Bindung 1 Stde. auf 150° erhitzt. Nach Erkalten wurde mit dest. Wasser auf 150 ccm verdünnt, kurz mit Tierkohle aufgeköcht, filtriert und durch eine hydroxylbeladene Lewatit(M1)-Säule (Anionenaustauscher) 2×50 cm geschickt und mit 2 l dest. Wasser nachgespült. Die farblose Lösung des *Pentamethylen-diamins* wurde mit Salzsäure angesäuert und i. Vak. zur Trockne eingengt. Das Dihydrochlorid lösten wir in 25 ccm 2 n NaOH und schüttelten 15 Min. mit 2.0 ccm Benzoylchlorid, portionsweise zugesetzt. Nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen über P_2O_5 wurde rohes *1.5-Dibenzamino-pentan* vom Schmp. $115-128^\circ$ erhalten. Zweimaliges Umlösen aus Benzol unter Zusatz von 5% Äthanol gab 1.084 g farbloser Kristalle vom Schmp. $133-134^\circ$, einer Ausb. von 82% d. Th., bezogen auf ϵ -Tosylamino-capronsäure, entsprechend. Keine Schmp.-Erniedrigung mit einem authent. Präparat.

¹⁴C-Bestimmung

Der Aktivitätsbestimmung diente nach Überführung in Kohlendioxyd die Messung des Ionisationsstroms mittels *Cary Vibrating Reed Electrometer* (Applied Physics, Pasadena). Wir fanden die Präzision dieser Methode²⁵⁾ der fensterlosen Zählung der Bariumcarbonat-Präparate mit dem Flow-counter (Tracerlab) erheblich überlegen.

Die *Naßverbrennung* von jeweils 15–25 mg organischer Substanz erfolgte nach D. D. VAN SLYKE²⁶⁾, wobei wir hinsichtlich Reaktionsführung, Reinigung des CO_2 und Füllung der

²⁴⁾ H. SCHMID und K. SCHMID, *Helv. chim. Acta* **36**, 489 [1953].

²⁵⁾ G. L. BROWNELL und H. S. LOCKHART, *Nucleonics* **10**, 26 [1952].

²⁶⁾ D. D. VAN SLYKE und J. FOLCH, *J. biol. Chemistry* **136**, 509 [1940]; D. D. VAN SLYKE, J. P. PLAZIN und J. R. WEISIGER, *ebenda* **191**, 299 [1951].

Ionisationskammer verschiedene Erfahrungen der Lit.²⁷⁾ nutzten. Im langsamen Strom von inaktivem CO₂ wurde das Verbrennungsprodukt nach Passieren eines auf -60° gekühlten U-Rohrs und eines Bleidioxid-Röhrchens, beheizt mit siedendem *p*-Cymol in der Hohlgranate, über ein Quecksilberventil in die hochevakuierte 250-ccm-Ionisationskammer²⁵⁾ eingelassen. Blasengeschwindigkeit und Verbrennung wurden so einreguliert, daß nach 20 Min. in der Ionisationskammer Atmosphärendruck erreicht wurde. Um der vollständigen Naßverbrennung sicher zu sein, wurde jeweils noch eine zweite Ionisationskammer gefüllt, deren Aktivität aber stets innerhalb der Fehlergrenze lag und vernachlässigt werden konnte. Die Freisetzung des CO₂ aus Bariumcarbonat erfolgte in der gleichen Apparatur mittels 71-proz. Perchlorsäure.

Die in der Tab. S. 16 aufgeführten Aktivitäten wurden mit der „Widerstandsmethode“²⁵⁾ gemessen, wobei der Spannungsabfall mittels eines stromlos arbeitenden Schreibers (Cary Multiple Range Recorder der Applied Physics, Pasadena) registriert wurde. Mit jeder Füllung der Ionisationskammer wurden 2–3 Einzelmessungen des Ionisationsstroms durchgeführt, deren Resultate innerhalb 0.5% übereinstimmten; die Mittelwerte wurden in die Tab. aufgenommen. Von jeder Substanz wurden mehrere Proben naßverbrannt; die gemessenen Aktivitäten streuten jeweils um $\pm 1\%$. Die oben erwähnten Zweitfüllungen der Ionisationskammern wurden mit der noch empfindlicheren „Kapazitätsmethode“²⁵⁾ vermessen und stets in der Nähe des „background“ gefunden.

²⁷⁾ O. K. NEVILLE, J. Amer. chem. Soc. **70**, 3499 [1948]; W. A. BONNER und C. J. COLLINS, ebenda **75**, 3693 [1953].