

36. 4-[α -Hydroxy-isopropyl]-1-[*m*-nitro-phenyl]-1.2.3-triazol (XLI): Eine Lösung von 5.1 g (0.061 Mol) 2-Methyl-butin-(3)-ol-(2) und 10.1 g (0.061 Mol) *m*-Nitro-phenylazid in 50 ccm Toluol wurde 20 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Einengen auf 10 ccm fielen 10.2 g (66 % d. Th.) farblose Kristalle aus. Schmp. 102–103° (aus Toluol).

$C_{11}H_{12}N_4O_3$ (248.2) Ber. C 53.22 H 4.87 N 22.57 Gef. C 53.33 H 5.02 N 22.53

37. 4-[α -Hydroxy-isopropyl]-1-[*m*-amino-phenyl]-1.2.3-triazol (XLII): 3.9 g (0.0157 Mol) XLI wurden analog X hydriert. Ausb. 2.6 g (76 % d. Th.). Schmp. 127–128° (aus Xylol).

$C_{11}H_{14}N_4O$ (218.3) Ber. C 60.53 H 6.47 N 25.67 Gef. C 60.60 H 6.65 N 25.75

38. 3-[α -Hydroxy-isopropyl]-4-[3-hydroxy-3-methyl-butinyl]-pyrazol (XLIII): Eine Lösung von 1.5 g (0.009 Mol) IVa und 1.8 g (0.043 Mol) Diazomethan in 90 ccm absol. Äther wurde bei 4° gehalten. Nach 6 Wochen waren 1.2 g (64 % d. Th.) farblose Kristalle ausgefallen. Schmp. 152–153° (aus Essigester).

$C_{11}H_{16}N_2O_2$ (208.3) Ber. C 63.44 H 7.74 N 13.45 Gef. C 63.52 H 7.84 N 13.51

39. 4-[α -Hydroxy-isopropyl]-1-[*p*-nitro-phenyl]-5-[3-(α -hydroxy-isopropyl)-pyrazolyl-(4)]-1.2.3-triazol (XLIV): Eine Lösung von 1.0 g (0.003 Mol) X und 1.26 g (0.03 Mol) Diazomethan in 60 ccm absol. Äther wurde bei 4° gehalten. Nach 15 Wochen wurde die Lösung eingedunstet. Wir erhielten 0.8 g (71 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 254–255° (aus Essigester).

$C_{17}H_{20}N_6O_4$ (372.4) Ber. C 54.83 H 5.41 N 22.57 Gef. C 55.00 H 5.48 N 22.83

ALFRED DORNOW und KONRAD ROMBUSCH

Synthesen stickstoffhaltiger Heterocyclen, XIX¹⁾

Atropisomerie bei einer Bi-[1.2.3-triazoly]-Verbindung

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 27. Mai 1958)

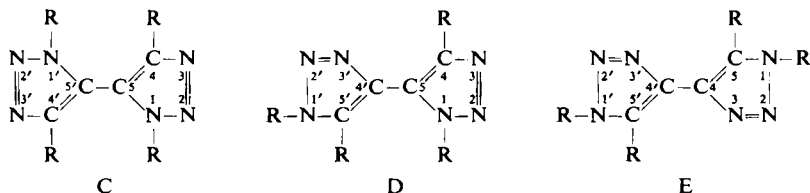
Eine Dicarbonsäure der Bi-[1.2.3-triazoly]-Reihe wurde in die Spiegelbildisomeren getrennt. Die optische Aktivität erklärt sich aus der Behinderung der freien Drehbarkeit der beiden Triazolringe.

Wie in der vorangehenden Arbeit²⁾ beschrieben, erhält man durch Anlagerung von zwei Moll. Azidoverbindungen an Diacetylen-dialkohole Bi-[1.2.3-triazoly]. Die Substituenten des einen Triazolringes befinden sich danach sehr wahrscheinlich in 1.4-Stellung, stehen sich also gegenüber, die des zweiten Ringes sind dagegen einander benachbart in 1.5-Stellung (Formeltypus D²⁾).

¹⁾ XVIII. Mittel.: A. DORNOW und E. HINZ, Chem. Ber. **91**, 1834 [1958].

²⁾ A. DORNOW und K. ROMBUSCH, Chem. Ber. **91**, 1841 [1958], vorstehend.

Auf Grund der Molekülmodelle nach Stuart-Briegleb wird deutlich, daß bei einer Verbindung dieser Konstitution die freie Drehbarkeit der beiden Ringe gegeneinander behindert und somit das Auftreten von optischer Aktivität möglich ist. Dies



würde gleichermaßen für eine symmetrische Konstitution der Bitriazolyl-Verbindung gelten, deren Substituenten in beiden Ringen in 1.4-Stellung stehen (Formeltypus C²⁾). Die Bildung einer solchen Verbindung ist aber auf Grund des Molekülmodells aus sterischen Gründen unwahrscheinlich.

Eine Verbindung aber, bei der die Substituenten *beider* Ringe in 1.5-Stellung stehen, also insgesamt nur zwei *o*-Substituenten vorhanden sind (Formeltypus E²⁾), wäre auszuschließen, sofern optische Aktivität zu beobachten ist. Das Modell zeigt nämlich, daß die Größe der beiden *o*-Substituenten bei weitem nicht ausreicht, die freie Drehbarkeit der beiden Ringe aufzuheben. Auch dürfte angesichts dieser sterischen Verhältnisse der Stützeffekt, den die benachbarten Essigsäuregruppen in II auf die beiden *o*-Substituenten ausüben, hierzu nicht ausreichen.

Bei diesen Verbindungen, die ¹an den beiden Triazolringen mindestens drei *o*-Substituenten tragen, liegen die Verhältnisse ähnlich wie bei den seit Anfang der 20er Jahre häufig untersuchten Biphenylderivaten. Über das System der Isocyclen hinaus wurde seit Anfang der 30er Jahre dann auch an einigen Hetero-bicyclen eine optische Aktivität festgestellt. Bisher sind nur Bicyclen der Pyridin- und Pyrrol-Reihe untersucht worden³⁾, was an der schweren Zugänglichkeit geeigneter Verbindungen liegen mag.

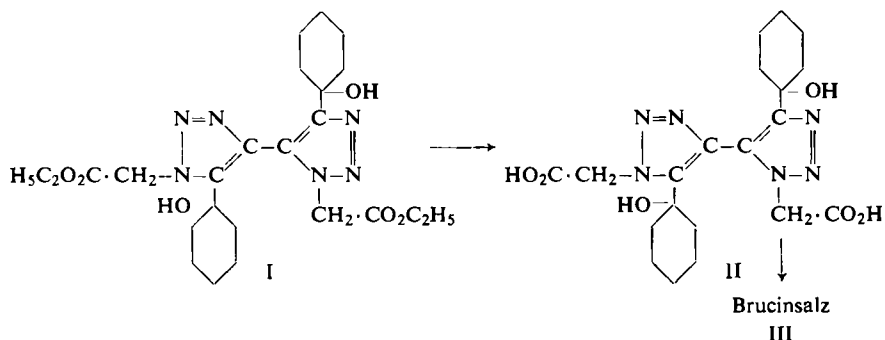
Bei den bisher untersuchten Pyrrol-Abkömmlingen geht die Verknüpfung zum anderen Ring immer vom Stickstoff aus. Die von uns synthetisierten Bi-[1.2.3-triazoly] enthalten ebenfalls fünfgliedrige Ringe, jedoch C—C-verknüpft.

Zur Gewinnung einer für die Trennung in Spiegelbildisomere geeigneten Verbindung benutzten wir die durch Anlagerung von zwei Moll. Azido-essigsäure-äthylester an ¹1.4-Bis-[1-hydroxy-cyclohexyl]-diacetylen erhaltene bicyclische Verbindung²⁾, den 4.5'-Bis-[1-hydroxy-cyclohexyl]-bi-[1.2.3-triazoly]-(5.4')-diessigsäure-(1.1')-diäthylester (I).

Hieraus ist durch Verseifung mit konz. Salzsäure die entsprechende Diessigsäure (II) zu erhalten. An dieser stellten wir nun die erwartete Atropisomerie fest.

³⁾ L. H. BOCK und R. ADAMS, J. Amer. chem. Soc. **53**, 374 [1931]; C. CHANG und R. ADAMS, ebenda **53**, 2353 [1931]; E. H. WOODRUFF und R. ADAMS, ebenda **54**, 1977 [1932]; W. J. PATTERSON und R. ADAMS, ebenda **55**, 1069 [1933]; C. CHANG und R. ADAMS, ebenda **56**, 2089 [1934]; M. CRAWFORD und J. F. B. SMYTH, J. chem. Soc. [London] **1952**, 4133.

Zur Spaltung der racemischen Säure benutzten wir Brucin und erhielten mit II ein Salz vom Mol.-Verhältnis 1:1 (III).



Schon durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol ist das eine diastereomere Salz (IIIa) in großer Reinheit zu erhalten. Daraus wurde die optisch aktive Säure (IIa) mit dem spezif. Drehwert -75.5° (in Methanol) gewonnen. Aus dem anderen diastereomeren Salz (IIIb), das durch Einengen der Mutterlauge zu gewinnen ist, erhielten wir die spiegelbildisomere Säure IIb mit dem spezif. Drehwert $+71.5^\circ$ (in Methanol).

In den Tab. 1 und 2 (s. Versuchsteil) sind die Drehwerte und die Ergebnisse der Racemisierungs-Messungen an der aktiven Säure II enthalten. Die Aktionskonstante beträgt $2.89 \cdot 10^{12} \text{ Min.}^{-1}$, die Aktivierungsenergie 20.6 kcal/Mol.

In siedendem Chloroform ist nach 48 Stdn. die Mutarotation der beiden diastereomeren Brucinsalze bis zur Gleichgewichtslage fortgeschritten. Nach dem Drehwert hat man dann eine Mischung äquimolekularer Mengen beider Diastereomeren.

Durch Trennung des Racemates in die beiden Spiegelbildisomeren haben wir den Beweis für das Auftreten der Atropisomerie bei Bi-[1.2.3-triazolylen] erbracht. Damit konnten wir auch auf diesem Wege zeigen, daß Formeltypus E²⁾ auszuschließen ist.

Von den beiden Typen C und D, die beide das Auftreten einer optischen Aktivität erklären können, verdient Formeltypus D im Einklang mit unseren früheren Darlegungen²⁾ den Vorzug auf Grund der beobachteten relativ großen Racemisierungstendenz der optisch aktiven Säure. Eine Verbindung mit vier dieser großen Substituenten in *o*-Stellung (Formeltypus C) müßte, wie ein Vergleich mit entsprechenden Biphenylen und Bipyrrylen zeigt, in optischer Hinsicht wesentlich stabiler sein.

Da ein solcher Vergleich wegen der anders gearteten Verhältnisse bei den Bitriazolylen jedoch nur geringe Beweiskraft beanspruchen kann, wäre es wünschenswert, eine Verbindung zu synthetisieren, deren einer Ring identisch mit dem entsprechenden von II wäre, also zwei *o*-Substituenten aufwiese, deren zweiter Ring aber statt des Essigsäurerestes nur Wasserstoff enthielte, also mit Sicherheit nur einen *o*-Substituenten hätte. Würde diese Monocarbonsäure gegenüber der Dicarbonsäure eine ähnlich große Racemisierungstendenz aufweisen, wäre Formeltypus D weiterhin gestützt.

Bisher gelang es uns allerdings nicht, eine solche Verbindung herzustellen. Die Umsetzung des Bis-[1-hydroxy-cyclohexyl]-diacetylen mit einem Mol. Azido-essigester führte nicht zur gewünschten Monotriazol-Verbindung, die anschließend mit Stickstoffwasserstoffsäure um-

gesetzt werden sollte, sondern ergab immer nur das Bi-triazolyl-Derivat. Die Anlagerung von Stickstoffwasserstoffsäure an die Monotriazol-Verbindung aus Bis-[1-hydroxy-cyclohexyl]-diacetylen mit *p*-Nitro-phenylazid führte nicht zum erwarteten Produkt.

Den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS A. G., insbesondere Herrn Dir. Dr. F. ZOBEL und Herrn Dr. W. FRANKE, danken wir für die Unterstützung der Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *4,5'-Bis-[1-hydroxy-cyclohexyl]-bi-[1,2,3-triazolyl]-(5,4')-diessigsäure-(1,1') (II)*: Eine Lösung von 39 g (0.078 Mol) *I* in 300 ccm konz. Salzsäure wurde 60 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde reichlich mit Wasser verdünnt. Dabei fielen 20.5 g (59% d. Th.) farblose Kristalle aus. Schmp. 200–201° (aus 40-proz. Äthanol).

$C_{20}H_{28}N_6O_6$ (448.5) Ber. C 53.56 H 6.30 N 18.74 Gef. C 53.86 H 6.50 N 18.72

2. *Brucinsalz*

a) *Gemisch der beiden diastereomeren Salze (III)*: 20.5 g (0.046 Mol) *II* und 21.0 g (0.046 Mol) *Brucin* wurden jedes für sich in möglichst wenig Äthanol (je ca. 250 ccm) von Raumtemperatur gelöst. Aus den vereinigten Lösungen fielen über Nacht 34.6 g feinkörnige, farblose Kristalle aus. Die Mutterlauge wurde auf 100 ccm eingengt, worauf noch 5.6 g auskristallisierten. Gesamtausb. 40.2 g (97% d. Th.).

b) *Diastereomeres Salz IIIa*: Die Mischung der diastereomeren Salze (III) (40.2 g) wurde in möglichst wenig Methanol (ca. 2 l) in der Siedehitze gelöst. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur auf etwa 1 l eingengt, wobei die Kristallabscheidung begann. Nach Kühlung mit Eis wurden 14.8 g *IIIa* als farblose, glänzende, gut ausgebildete Kristalle vom Schmp. 274–276° erhalten.

$C_{43}H_{54}N_8O_{10}$ (842.9) Ber. C 61.27 H 6.46 N 13.30 Gef. C 61.36 H 6.50 N 13.32

c) *Diastereomeres Salz IIIb*: Die Mutterlauge von *IIIa* wurde bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck auf ca. 300 ccm eingengt, wobei 13.2 g feinkörnige Kristalle ausfielen. Die Mutterlauge dieser Mittelfraktion wurde bei 10° unter vermindertem Druck fast bis zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde 2 mal aus Methanol umkristallisiert. Es wurden 3.0 g *IIIb* als glänzende, farblose, gut ausgebildete Kristalle vom Schmp. 266–268° erhalten.

$C_{43}H_{54}N_8O_{10}$ (842.9) Ber. C 61.27 H 6.46 N 13.30 Gef. C 61.45 H 6.37 N 13.48

3. *Spaltung in die Spiegelbildisomeren*

a) *Optische aktive Säure IIa*: 3.2 g (0.004 Mol) *IIIa* wurden in eine Lösung von 2.0 g (0.007 Mol) $Na_2CO_3 \cdot 10 H_2O$ in 100 ccm Wasser eingetragen. Das dabei ausgefallene *Brucin* wurde abgesaugt, das Filtrat 5 mal mit Chloroform ausgeschüttelt, um Brucinreste zu entfernen, und die wäbr. Phase unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure angesäuert. Die dabei ausgefallenen Kristalle wurden auf der Tonplatte abgepreßt und im Vakuumexsikkator von Lösungsmittelresten befreit. Ausb. 1.1 g (64% d. Th.) *IIa*.

$C_{20}H_{28}N_6O_6$ (448.5) Ber. C 53.56 H 6.30 N 18.74 Gef. C 53.80 H 6.55 N 18.79

Die Substanz kristallisiert aus 40-proz. Äthanol mit 1 Mol. H_2O . Trockenverlust 3.8% (ber. für 1 Mol. H_2O 3.8%).

b) *Optisch aktive Säure IIb*: 3.6 g (0.0044 Mol) *IIIb* wurden in eine Lösung von 2.0 g (0.007 Mol) $Na_2CO_3 \cdot 10 H_2O$ in 100 ccm Wasser eingetragen. Analog wie bei *IIa* wurden 1.2 g (62% d. Th.) *IIb* erhalten. Die beiden Spiegelbildisomeren waren nur bei Temperaturen (40–50°) umzukristallisieren, bei denen bereits eine erhebliche Racemisierung stattfand.

$C_{20}H_{28}N_6O_6$ (448.5) Ber. C 53.56 H 6.30 N 18.74 Gef. C 53.75 H 6.59 N 18.80

Die Substanz kristallisiert aus 40-proz. Äthanol mit 1 Mol. H₂O. Trockenverlust 3.7% (ber. für 1 Mol. H₂O 3.8%).

Tab. 1. Drehwerte der Säuren II und ihrer Brucinsalze III

Brucinsalz	Salz III a	Gemisch (III)	Salz III b
$[\alpha]_D^{20}$ in Methanol	-15.0°	0°	+15.7°
<i>c</i> (g/100ccm Lösg.)	0.45	2.0	0.6
$[\alpha]_D^{20}$ in Chloroform	+52.7°	-16.7°	-69.5°
<i>c</i> (g/100ccm Lösg.)	2.0	0.9	0.9
optisch aktive Säure:	Säure II a	Racem. Gem.	Säure II b
$[\alpha]_D^{20}$ in Methanol	-75.5°	0°	+71.5°
<i>c</i> (g/100ccm Lösg.)	0.25	2.5	1.1

Tab. 2. Werte der Racemisierungs-Messungen

Temperatur <i>t</i> °C	RG-Konstante <i>k</i> (Min. ⁻¹)	Halbwertszeit <i>t</i> _{1/2} (Min.)
45.8	219.9 · 10 ⁻⁴	31.5
37.7	95.48 · 10 ⁻⁴	74.3
30.8	44.60 · 10 ⁻⁴	155.1
16.4	8.075 · 10 ⁻⁴	878.5

Aktionskonstante $B = 2.89 \cdot 10^{12}$ (Min.⁻¹)

Aktivierungsenergie A (kcal/Mol)

$$A_{45.8-16.4} = 20.63$$

$$A_{45.8-30.8} = 20.49$$

$$A_{45.8-37.7} = 20.29$$

$$A_{37.7-16.4} = 20.73$$

$$A_{37.7-30.8} = 20.71$$

$$A_{30.8-16.4} = 20.70$$

$$A_{\text{Mittel}} = 20.6$$