

ROLF HUISGEN und GÜNTER SZEIMIES¹⁾1.3-Dipolare Cycloadditionen, XV²⁾**Der sterische Ablauf der Azid-Addition an Enoläther**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 9. Oktober 1964)

Die Cycloadditionen des 4-Nitro-phenylazids an *trans*- und *cis*-Propenyl-propyläther vollziehen sich >97% stereoselektiv als *cis*-Anlagerungen. Die Konstitution und Konfiguration der Addukte werden gesichert, die mechanistischen Konsequenzen diskutiert.

Bei der Diskussion des Chemismus 1.3-dipolarer Cycloadditionen kommt dem sterischen Ablauf als Kriterium besondere Bedeutung zu. Für alle bislang geprüften oktettstabilisierten 1.3-Dipole wurde eine *stereoselektive cis-Anlagerung* an geometrisch isomere Alkene gesichert³⁾.

Für eine Stereospezifität der Cycloadditionen organischer Azide gab es bisher nur einen einzigen Hinweis. K. ALDER und G. STEIN⁴⁾ beschrieben ein Phenylazid-Addukt des *cis*-Cyclooctens mit Schmp. 87° ohne Ausbeuteangabe. K. ZIEGLER und H. WILMS⁵⁾ isolierten aus Phenylazid und *trans*-Cycloocten 65.5% eines bei 110–111° schmelzenden Triazolins. Das Ausmaß der Stereoselektivität ist nicht bekannt, da die Arbeiten andere Zielsetzungen hatten und eine vollständige Produktanalyse nicht angestrebt wurde. Auch der Mangel an Konstitutions- und Konfigurationsbeweisen schränkt den Wert dieser Beobachtungen als mechanistisches Kriterium ein.

Azide vereinigen sich besonders rasch mit der elektronenreichen Doppelbindung der Enamine⁶⁾ und Enoläther²⁾. Dabei wird stets der äußere Azid-Stickstoff am β -Kohlenstoffatom des α -Amino- bzw. α -Alkoxy-alkens verankert. Dieses Prinzip bestimmt die Additionsrichtung auch dann, wenn es sich um den sterisch ungünstigeren Weg der Anlagerung handelt. Der äußere Stickstoff ist das elektrophile Zentrum des Azids, an welchem nucleophile Agentien, wie metallorganische Verbindungen oder Cyanid-Ion, angreifen.

Da es sich bei dem erwähnten β -Kohlenstoff der Enamine und Enoläther um deren *nucleophiles Zentrum* handelt, würde ein Zweistufen-Mechanismus der Cycloaddition mit I als mesomeriestabilisierter Zwischenstufe der beobachteten Orientierung Rechnung tragen. Die Doppelbindung des olefinischen Dipolarophils liegt in I als Einfach-

1) Aus der Dissertat. G. SZEIMIES, Univ. München 1964.

2) XIV. Mitteil.: R. HUISGEN, L. MÖBIUS und G. SZEIMIES, Chem. Ber. **98**, 1138 [1965], vorstehend.

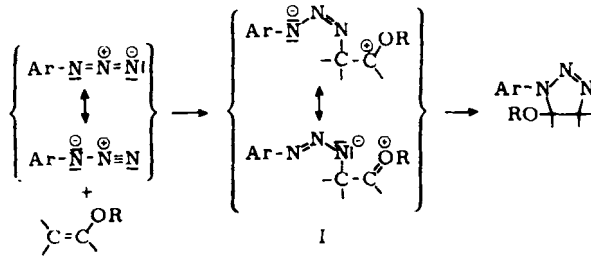
3) Übersicht: R. HUISGEN, Angew. Chem. **75**, 742, 745 [1963]; Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 633, 636 [1963].

4) Liebigs Ann. Chem. **501**, 1 [1933].

5) Liebigs Ann. Chem. **567**, 1 [1950], und zwar S. 39.

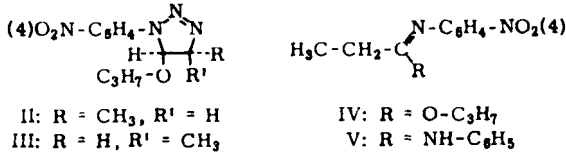
6) R. FUSCO, G. BIANCHETTI und D. POCAR, Gazz. chim. ital. **91**, 849, 933 [1961].

bindung vor, deren geringere Rotationsschwelle zum Verlust der Stereospezifität führen sollte, wenn *cis-trans*-isomere Alkene eingesetzt werden.



Die Azid-Addition an die elektronenreiche Doppelbindung bietet somit ein besonders bedeutsames Objekt für das Studium des sterischen Ablaufs. Da *cis-trans*-isomere Enamine unseres Wissens nicht bekannt sind, haben wir *cis*- und *trans*-Propenyl-propyl-äther⁷⁾ als Beispiel der Enoläther-Reihe gewählt.

Die mehrwöchige Einwirkung von 4-Nitro-phenylazid auf *trans*- und *cis*-Propenyl-propyl-äther bei Raumtemperatur lieferte die kristallinen diastereomeren Addukte II und III in 96- bzw. 70-proz. Ausbeute. Das Produkt aus dem *cis*-Enoläther enthielt außerdem noch 19% IV.



Die diastereomeren 5-Propyloxy-4-methyl-1-[4-nitro-phenyl]- Δ^2 -1.2.3-triazoline II und III erlitten bei 100° Stickstoff-Abspaltung. Als Ergebnis einer Hydridverschiebung trat in hoher Ausbeute der *N*-[4-Nitro-phenyl]-propionimidsäure-propylester (IV) auf. Dieser wurde durch IR- und NMR-Spektrum charakterisiert und mit Anilin in das kristallisierte Propionamidin V übergeführt; V stellten wir unabhängig dar. Die Thermolyse des *cis*-Isomeren III erfolgt rascher als die der *trans*-Form II. Schon während der mehrwöchigen Reaktion des *cis*-Enoläthers mit dem Azid bei 20° ging das Addukt III teilweise in IV über.

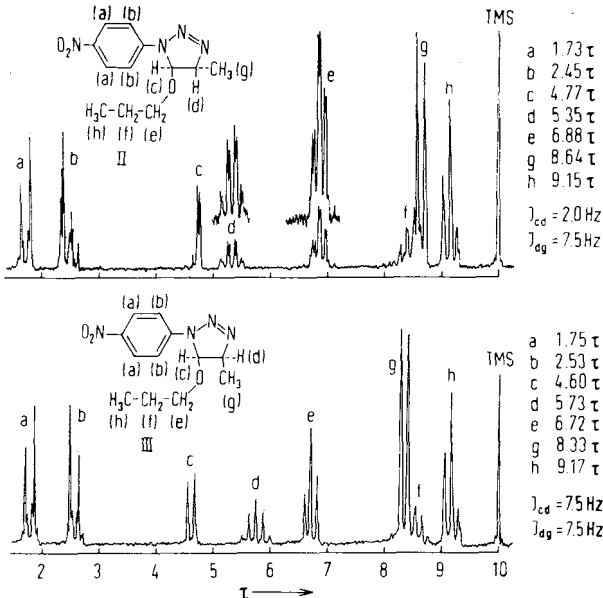
Die Thermolyse der Addukte II und III schließt sich merkwürdigerweise dem Verhalten der Azid-Addukte *cyclischer* Enoläther²⁾ an. Die Triazoline aus 4-Nitro-phenylazid und offenkettigen ungesättigten Äthern (Vinyl-butyl-äther, Äthoxy-propen, α - und β -Methoxy-styrol) stabilisierten sich in der Hitze unter Alkohol-Eliminierung zu 1.2.3-Triazolen²⁾.

Beweist der Übergang in IV schon die Additionsrichtung, so vermögen die kernmagnetischen Resonanzspektren (Abbild.) die Konfiguration der stereoisomeren Triazolone II und III zu sichern. Unter der Abschirmwirkung der benachbarten Stick-

⁷⁾ RUHRCHEMIE A. G. (W. ROTTIG und O. LIETHEN), Dtsch. Bundes-Pat. 1019090 [1957], C. A. 54, 10403 [1960].

stoff- und Sauerstoff-Funktion sollte der tert. Wasserstoff in 5-Position zu einem Signal bei tieferem Feld führen als der in 4-Stellung; die Dubletts bei 4.77 bzw. 4.60 τ bestätigen dies. Das Signal des 4ständigen Protons wird zusätzlich von der benachbarten Methylgruppe aufgespalten. Es erscheint im *trans*-Addukt II als Dublett von Quartetts, im *cis*-Addukt III wegen der Übereinstimmung der Kopplungskonstanten J_{cd} und J_{dg} als symm. Quintett.

Die übrigen Zuordnungen ergeben sich aus der Abbild. Hingewiesen sei noch auf das Doppeltriplett e, das die am Äthersauerstoff haftende Methylengruppe im *trans*-Addukt II verursacht. Vermutlich rührt es von der Ungleichwertigkeit der beiden Methylenwasserstoffe her; die Propyloxy-Gruppe befindet sich an einem Asymmetriezentrum. Nicht nur die chemischen Verschiebungen, sondern auch die beiden Kopplungskonstanten J_{ef} sind ein wenig verschieden. Jedoch sind die chemischen Verschiebungen zu ähnlich, um eine Aufspaltung der beiden Methylenprotonen miteinander zu veranlassen. Im *cis*-Addukt ist eine Aufspaltung des Triplets e nicht mehr erkennbar.



Kernmagnetische Resonanzspektren des *trans*- und *cis*-5-Propyloxy-4-methyl-1-[4-nitrophenyl]- Δ^2 -1,2,3-triazolins (II und III) bei 60 MHz in Deuteriochloroform mit Tetramethylsilan als innerem Standard

Die Regel von KARPLUS⁸⁾ stellt eine Beziehung zwischen Diederwinkel und Kopplungskonstante von Wasserstoffen an benachbarten C-Atomen her. Trotz aller Einschränkungen⁹⁾ hat sich die Regel, daß *cis*-ständige Protonen höhere Kopplungskonstanten aufweisen als *trans*-ständige, bei der Anwendung auf fünfgliedrige Ringe

⁸⁾ M. KARPLUS, J. chem. Physics **30**, 11 [1959]; M. KARPLUS und D. H. ANDERSON, ebenda **30**, 6 [1959]; H. CONROY, Advances Organic Chemistry, Interscience Publ., New York, Vol. II, 308 [1960].

⁹⁾ M. KARPLUS, J. Amer. chem. Soc. **85**, 2870 [1963].

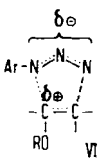
(Δ^2 -Pyrazoline, Δ^2 -Isoxazoline¹⁰⁾, 2,3-Dihydro-benzo[*b*]furane¹¹⁾) bewährt. Die gefundenen Werte $J_{cd} = 2.0$ bzw. 7.5 Hz für die *trans*- und *cis*-ständigen tert. Wasserstoffatome erhärten die Konfigurationen II und III.

Die chemischen Verschiebungen des 5-Wasserstoffs (c) in den stereoisomeren Addukten bieten zusätzliche Argumente. Ein größeres Material über stereoisomere Pyrazoline und Isoxazoline lehrt, daß eine am Nachbarkohlenstoff *cis*-ständige Methylgruppe das Signal eines tert. Wasserstoffs nach höherem Feld, *trans*-ständiges Methyl dagegen nach tieferem Feld verschiebt¹⁰⁾. Die Signale bei 4.77 und 4.60 τ in II und III befinden sich damit im Einklang. Entsprechende Überlegungen lassen sich zum Einfluß der Äthergruppe auf den 4-Wasserstoff (d) anstellen. Die Erfahrung, daß sich die Verschiebung nach tieferem Feld hier auf das nähere *cis*-ständige Proton stärker auswirkt als auf das *trans*-ständige, wird von den Werten 5.35 und 5.73 τ für II und III bestätigt.

Die Resultate beweisen eine stereospezifische *cis*-Addition des Azids an die *cis-trans*-isomeren Propenyl-propyl-äther. Die Suche nach den korrespondierenden Triazolinen in der Mutterlauge war vergebens. Die NMR-Spektren der rohen Triazolone, aus *cis*- und *trans*-Enoläther von $>99.5\%$ Reinheit erhalten, ließen eine wechselseitige Verunreinigung von II und III nicht erkennen. Beimischungen von 3% des anderen Isomeren waren im NMR-Spektrum eben beobachtbar. Die Stereoselektivität der *cis*-Addition ergibt sich damit zu $>97\%$. Ein Konkurrenzversuch führte zu einem 1.07 betragenden Verhältnis der *RG*-Konstanten $k(\text{trans})/k(\text{cis})$.

Die hohe Stereoselektivität scheint uns mit dem Auftreten einer Zwischenstufe gemäß I schwer vereinbar. Nur wenn der Ringschluß wesentlich rascher ist als die Rotation um die fragliche CC-Einfachbindung der Zwischenstufe, wird man im Rahmen des Zweistufenschemas erwarten können, daß die konfigurativen Unterschiede der Dipolarophile in den Cycloaddukten erhalten bleiben. Die gute Mesomeriestabilisierung der Zwischenstufe I — die entsprechende für die Enamin-Addition hat Ammonium-Charakter — läßt eine so hohe Geschwindigkeit für die Schließung der zweiten σ -Bindung nicht voraussehen.

Wir betrachten daher die Stereoselektivität als Argument für den einstufigen Charakter der Azid-Addition ebenso wie für diejenige der übrigen Cycloadditionen oktettstabilisierter 1,3-Dipole³⁾. Auch im Rahmen des eingipfligen Energieprofils braucht die Schließung der beiden neuen σ -Bindungen nicht prozentual gleich rasch fortzuschreiten³⁾. Die Annahme, daß im Übergangszustand VI der Mehrzentren-Addition des Azids die 3,4-Bindung schon stärker ausgebildet ist als die 1,5-Bindung, macht den Additionssinn verständlich. Die in 1- und in 5-Stellung auftretende negative bzw. positive Partialladung wird dabei in der üblichen Weise durch Mesomerie stabilisiert. Eine elektronische Determinierung der Additionsrichtung ist also auch bei einer einstufigen Cycloaddition möglich. Kinetische Untersuchungen der Azid-Addition¹²⁾ sind ebenfalls mit diesem Chemismus besser vereinbar.



¹⁰⁾ Unveröffentl. Versuche von R. SUTTMANN, Univ. München.

¹¹⁾ G. BINSCH, R. HUISGEN und H. KÖNIG, Chem. Ber. 97, 2893 [1964].

¹²⁾ L. MÖBIUS und G. SZEIMIES, unveröffentlicht.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE sei für die Förderung bestens gedankt. Herrn H. HUBER danken wir für seine Hilfe bei der Aufnahme der NMR-Spektren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

cis- und *trans*-Propenyl-propyläther: Das Verfahren von H. BÖHME und H. BENTLER¹³⁾ eignet sich für die Darstellung größerer Mengen des Enoläthers weniger als das von W. ROTTIG und O. LIETHEN⁷⁾. Eine Ausführungsvorschrift¹⁴⁾ für die Thermolyse des Propionaldehyd-dipropylacetals und für die Isomerentrennung wird in anderem Zusammenhang gegeben.

trans-5-Propoxy-4-methyl-1-[4-nitro-phenyl]- Δ^2 -1.2.3-triazolin (II): 1.90 g 4-Nitro-phenylazid (11.6 mMol) und 2.61 g (25.1 mMol) *trans*-Propenyl-propyl-äther (96-proz.) wurden in 5 ccm Toluol 22 Tage bei Raumtemperatur im Dunkeln aufbewahrt. Nach Abziehen des Solvens und des überschüss. Enoläthers i. Vak. kamen aus wenig Methanol 2.68 g II mit Schmp. 104–105°, aus der Mutterlauge weitere 0.27 g, zus. 96%. Aus Methanol umgelöst, schmelzen die hellgelben Nadeln bei 105.5–107° u. Zers. IR(KBr): Sehr starke Aromatenbande bei 1601/cm; NO₂ 1324 und 1514/cm; C—O 1078/cm; C—NO₂ 750/cm; arom. CH-Wagging 853/cm.

C₁₂H₁₆N₄O₃ (264.3) Ber. C 54.55 H 6.10 N 21.20 Gef. C 54.81 H 6.04 N 21.13

Thermolyse: 989 mg II in 7 ccm Toluol entwickelten in 5 Stdn. bei 110° 97 Mol-% Stickstoff. Nach Abziehen des Toluols gingen 837 mg (95%) *N*-[4-Nitro-phenyl]-propionimidsäure-propylester (IV) bei 112–115°/0.003 Torr als gelbes Öl über; n_D^{20} 1.5583. IR (Film): Die C=N-Bande bei 1660/cm entspricht der des *N*-Phenyl-benzimidäure-methylesters bei 1666/cm¹⁵⁾; NO₂ 1318 und 1512/cm, C—O 1085 und 1107/cm, arom. CH-Wagging 850 und 859/cm. Das NMR-Spektrum (60 MHz, Deuteriochloroform) belegte die Einheitlichkeit: 2- und 3-ständiger Benzolwasserstoff als Dubletts bei 3.14 und 1.86 τ mit $J = 8.7$ Hz; dem Sauerstoff benachbartes Methylen als Triplett bei 5.88 τ . Die Triplett-Signale der beiden Methylgruppen bei 8.90 und 8.98 τ überlappen sich teilweise.

C₁₂H₁₆N₂O₃ (236.3) Ber. C 61.00 H 6.83 N 11.86 Gef. C 61.06 H 6.87 N 11.80

N-Phenyl-*N'*-[4-nitro-phenyl]-propionamidin (V)

a) 4 mMol IV in 3 ccm Anilin wurden 3 Stdn. auf 140° und 1 Stde. auf 160° erhitzt. Nach Abdestillieren des Anilins i. Vak. kristallisierten aus Cyclohexan 32% gelbe Nadeln mit Schmp. 154–155° (75-proz. Methanol). IR(KBr): N—H 3360/cm, C=N 1654/cm.

C₁₅H₁₅N₃O₂ (269.3) Ber. C 66.90 H 5.61 N 15.61 Gef. C 67.04 H 5.92 N 15.48

b) Nach 3stdg. Kochen von 10 mMol Propionsäure-[4-nitro-anilid] und 20 mMol Anilin in 15 ccm Phosphortrichlorid und Eingießen in Eiswasser wurden 5.4 mMol des Säureanilids zurückgewonnen. Machte man die saure Lösung alkalisch, schied sich V aus; nach Umlösen aus verd. Methanol 0.45 g (34%) mit Schmp. 155–155.5°.

cis-5-Propoxy-4-methyl-1-[4-nitro-phenyl]- Δ^2 -1.2.3-triazolin (III): Aus der dunkel aufbewahrten Lösung von 2.44 g 4-Nitro-phenylazid (14.9 mMol) und 3.05 g (30.5 mMol) *cis*-Propenyl-propyl-äther (97.5-proz.) in 5 ccm Tetrachlorkohlenstoff begann nach 1 Woche die Kristallabscheidung. Nach 14 Tagen Stehenlassen bei Raumtemperatur wurde abgesaugt und aus der i. Vak. eingeengten Mutterlauge mit Petroläther eine weitere Fraktion erhalten, zus. 2.77 g III (70%) mit Schmp. 75.5–78°. Die aus Benzol/Petroläther umgelösten

¹³⁾ Chem. Ber. **89**, 1468 [1956].

¹⁴⁾ Ausgearbeitet von G. BINSCH und L. FEILER, Univ. München 1963/64.

¹⁵⁾ H. M. RANDALL, R. G. FOWLER, N. FUSON und J. R. DANGL, Infrared Determination of Organic Structures, Van Nostrand, New York 1949.

blaßgelben Blättchen schmolzen bei 79.5–80.5° u. Zers. Das IR-Spektrum (KBr) unterscheidet sich von II vornehmlich im Fingerprint-Gebiet; arom. CH-Wagging 841/cm.

$C_{12}H_{16}N_4O_3$ (264.2) Ber. C 54.55 H 6.10 N 21.20 Gef. C 54.75 H 6.10 N 21.29

Die Mutterlauge hinterließ beim Entfernen des Solvens i. Vak. ein gelbes Öl, das in Tetrachlorkohlenstoff aufgenommen und auf 50 ccm aufgefüllt wurde. Die IR-Banden des Azids fehlten; die quantitative IR-Analyse der 1660/cm-Bande zeigte 0.67 g IV (19%) an. Es hatte die N_2 -Eliminierung schon teilweise stattgefunden.

Thermolyse: 3.50 mMol III in 10 ccm Toluol entwickelten bei 100° rasch 94 Mol-% Stickstoff. Die Hochvak.-Destillation erbrachte wie oben 86% *Imidsäureester IV* mit n_D^{20} 1.5577; IR-Spektrum identisch mit Präparat aus II.

Zur Stereospezifität der Azid-Addition: a) 647 mg 4-Nitro-phenylazid und 804 mg *trans*-Propenyl-propyl-äther (>99.5-proz. rein) in 2 ccm CCl_4 und b) 215 mg des Azids in 164 mg *cis*-Propenyl-propyl-äther (>99.5-proz.) in 1 ccm CCl_4 wurden 5 Tage bei 20° aufbewahrt, i. Vak. vom Solvens und überschüss. Enoläther befreit und als Rohprodukte der NMR-Analyse in $CDCl_3$ unterworfen. Auch in den gedehnten und verstärkten Spektren fand sich im Gebiet des 5ständigen tert. Protons kein Anzeichen für das Auftreten des korrespondierenden zweiten Isomeren. In Probegemischen, die 1–10% des zweiten Isomeren enthielten, lag die Nachweisgrenze bei 3%. Die NMR-Spektren obiger Rohaddukte ließen die Signale von IV erkennen.

Konkurrenzkonstante: 5.80 g (35.3 mMol) 4-Nitro-phenylazid reagierten 14 Tage bei Raumtemperatur mit 12.95 g (129.3 mMol) Propenyl-propyl-äther (43.4% *trans* + 56.6% *cis*). Nach Aufarbeitung wie oben ergab das NMR-Spektrum des Rohprodukts (Mittelwerte von drei homogenisierten Proben): 43.9% II, 40.6% III und 15.5% IV. Unter der Annahme, daß sich die Bildung von IV aus dem *cis*-Addukt III 10mal rascher vollzieht als aus II, ergibt sich für die Bildungsgeschwindigkeiten von II : III 54.6 : 45.4. Mit A und B als um das Azid konkurrierendem *trans*- und *cis*-Enoläther errechnet man

$$K = \frac{k_2(\textit{trans})}{k_2(\textit{cis})} = \frac{\log A_0 - \log A}{\log B_0 - \log B} = 1.07$$

In einem weiteren Versuch haben wir das *cis* : *trans*-Verhältnis des eingesetzten und des nach Reaktion mit 4-Nitro-phenylazid zurückgewonnenen Propenyl-propyl-äthers gaschromatographisch recht genau bestimmt. Aus der relativ geringen Änderung berechneten wir $k_2(\textit{trans})/k_2(\textit{cis}) = 1.1$; der Vorzug des *trans*-1.2-disubstituierten Dipolarophils ist also recht klein.