

James S. Clovis¹⁾, Albrecht Eckell²⁾, Rolf Huisgen und Reiner Sustmann³⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXV⁴⁾

Der Nachweis des freien Diphenylnitrilimins als Zwischenstufe bei Cycloadditionen

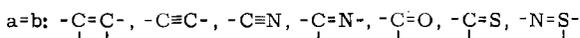
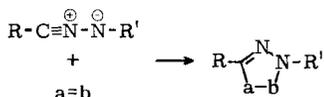
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München und den Research Laboratories Rohm and Haas Comp., Bristol (USA)

(Eingegangen am 1. Juli 1966)

Rasche Folgereaktionen vereitelten bislang die Isolierung substituierter Nitrilimine. Benz-phenylhydrazid-chlorid (3) tauscht nur in Anwesenheit von Triäthylamin mit Triäthylammoniumchlorid-³⁶Cl das Chlor aus. Identische Orientungsverhältnisse bei Cycloadditionen an Zimtsäure-methylester bzw. Crotonsäure-methylester sowie übereinstimmende Konkurrenzkonstanten bei der Umsetzung mit Dipolarophilen-Paaren beweisen das Auftreten ein und derselben Zwischenstufe bei folgenden Reaktionen: Thermolyse und Photolyse des 2.5-Diphenyl-tetrazols (1), Umsetzungen von Benz-phenylhydrazid-chlorid (3) mit tert. Amin sowie von [α-Nitro-benzyliden]-phenylhydrazin (8) mit Triäthylamin und Natriumjodid. Nur das freie Diphenylnitrilimin genügt den strukturellen Anforderungen.

A. Zur Existenz der Nitrilimine

1.3-Cycloadditionen der Nitrilimine an Mehrfachbindungen verschiedenster Art haben sich in den letzten Jahren als fruchtbare Synthesewege zu 5gliedrigen Heterocyclen bewährt⁵⁾:



Dabei wurden die aus verschiedenen Ausgangsmaterialien freigesetzten Nitrilimine in situ mit Dipolarophilen $\text{a}=\text{b}$ abgefangen. Die 1.3-Dimerisation zu 1.4-Dihydro-1.2.4.5-tetrazinen⁶⁾ und tiefergreifende Umwandlungen⁷⁾ erlaubten bisher die Isolierung substituierter Nitrilimine nicht. Lediglich der Grundkörper der Reihe, das von E. Müller und Mitarbb.⁸⁾ bereitete, farblose „Isodiazomethan“ ist bei tiefer Temperatur isolierbar. Merkwürdigerweise wurden vom Isodiazomethan bislang keine 1.3-Cycloadditionen bekannt⁹⁾.

¹⁾ Versuche 1964/65.

²⁾ Versuche 1963/64.

³⁾ Aus der Dissertat. R. Sustmann, Univ. München 1965.

⁴⁾ XXIV. Mittel.: R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. 99, 475 (1966).

⁵⁾ Übersicht: R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 (1963).

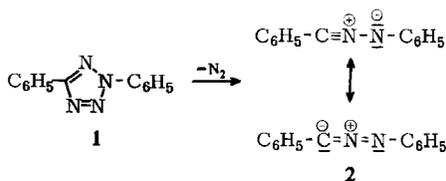
⁶⁾ R. Huisgen, E. Aufderhaar und G. Wallbillich, Chem. Ber. 98, 1476 (1965).

⁷⁾ R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer und R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 653, 105 (1962).

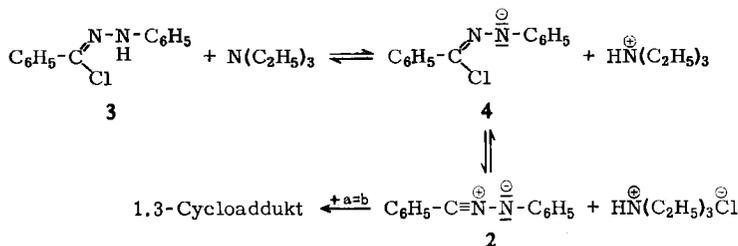
⁸⁾ E. Müller und W. Kreuzmann, Liebigs Ann. Chem. 512, 264 (1934); E. Müller und D. Ludsteck, Chem. Ber. 87, 1887 (1954).

⁹⁾ E. Müller, P. Kästner und W. Rundel, Chem. Ber. 98, 711 (1965).

Das Diphenylnitrilimin (**2**), das vornehmlich als Modell zum Studium der 1.3-Reaktivität benutzt wurde, ist auf verschiedenen Wegen zugänglich. Das Auftreten ein und derselben reaktiven Zwischenstufe wird im folgenden durch übereinstimmende Resultate bei Konkurrenzversuchen überzeugend nachgewiesen.



Oberhalb 150° bricht Stickstoff aus dem aromatischen Kern des 2.5-Diphenyltetrazols (**1**) heraus; das Diphenylnitrilimin läßt sich mit Verbindungen HX¹⁰⁾ oder durch Cycloaddition mit Dipolarophilen⁵⁾ abfangen. Die Zerfallsgeschwindigkeit von **1** hängt kaum von der Natur des Lösungsmittels ab, gleichgültig, ob es sich beim Solvens um wirksame Dipolarophile handelt oder nicht. Als Halbwertszeit des Zerfalls von **1** in Nitrobenzol, Benzonitril, Diäthylfumarat und Benzaldehyd bei 175°⁷⁾ — der Wert in Tetralin¹¹⁾ sei jetzt ergänzt — ergaben sich 21.3, 23.1, 19.1, 27.4 und 19.5 Minuten. Das Fehlen eines induzierten Zerfalls läßt hinsichtlich der Zwischenstufe kaum eine andere Wahl als das freie Nitrilimin **2**.



Problematischer ist der Reaktionsverlauf bei der Chlorwasserstoff-Abspaltung aus Benz-phenylhydrazid-chlorid (**3**) mittels tert. Base^{12,13)}, obwohl gerade dieser Weg zum Diphenylnitrilimin präparativ besonders bequem ist. Schon die qualitative Beobachtung¹³⁾ lehrte, daß die Abscheidung des Triäthylammoniumchlorids in Gegenwart aktiver Dipolarophile wie etwa Fumarsäure-dimethylester viel rascher erfolgt als in Anwesenheit von z. B. Cyclohexen oder Benzonitril; die letzteren sind reaktionsträge Dipolarophile. Nur eine voll reversible Bildung des Nitrilimins **2** aus **3** vermag diesem Einfluß des Dipolarophils Rechnung zu tragen. Eine kinetische Untersuchung sicherte jüngst sowohl das Eingehen des Dipolarophils in die Geschwindigkeitsgleichung als auch die Umkehrbarkeit der Chlorwasserstoff-Abspaltung aus dem Hydrazid-chlorid **3**¹⁴⁾.

10) R. Huisgen, J. Sauer und M. Seidel, Chem. Ber. **94**, 2503 (1961).

11) Aus der Dissertat. H. Knupfer, Univ. München 1963.

12) R. Fusco und R. Romani, Gazz. chim. ital. **78**, 342 (1948).

13) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich und H. Knupfer, Tetrahedron [London] **17**, 3 (1962).

14) Unveröffentl. Versuche mit A. Eckell und D. Grashey, 1964.

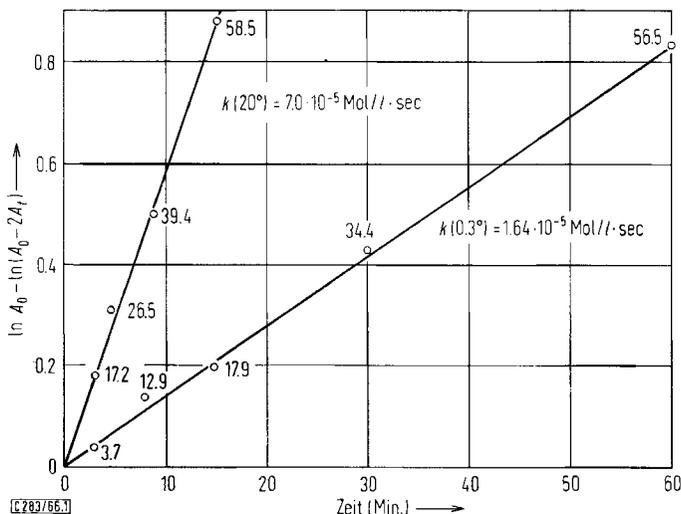
B. ^{36}Cl -Austausch des Benz-phenylhydrazid-chlorids (3)

Rührte man die Lösung von 3 und Triäthylamin in *Benzol* mit einem Moläquiv. Triäthylammoniumchlorid- ^{36}Cl als Bodenkörper 25 Std. bei Raumtemperatur, so nahm die Radioaktivität des Ammoniumsalzes trotz der Zweiphasigkeit des Systems um 32% ab. Das zurückgewonnene 3 zeigte den Einbau von ^{36}Cl . Ein Blindversuch lehrte, daß unter diesen Bedingungen 3 nur zu 1% unter Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid zerfiel. Daraus folgt: a) Die Aktivitätsabnahme des ^{36}Cl -Ammoniumsalzes wird nicht durch die Neubildung nichtaktiven Triäthylammoniumchlorids vorgetäuscht; b) die Gleichgewichtskonzentration des Nitrilmins 2 muß sehr klein sein.

Die homogene Reaktion von 3 mit Triäthylammoniumchlorid- ^{36}Cl studierten wir in Chloroform. In Abwesenheit von Triäthylamin wurde bei Raumtemperatur kein Austausch beobachtet. In Gegenwart überschüssigen Triäthylamins wurde der ^{36}Cl -Austausch zwischen äquimolaren Mengen der Komponenten bei 20.0 und 0.3° kinetisch verfolgt (Abbild.). Unter diesen Bedingungen vereinfacht sich die Gleichung des Isotopenaustauschs¹⁵⁾ zu

$$k = \frac{a}{2t} \ln \frac{A_0}{A_0 - 2A_t}$$

Dabei ist a die Konzentration der beiden Reaktionspartner und A_0 die Anfangsaktivität des Triäthylammoniumchlorids- ^{36}Cl , deren Absinken gemessen wurde.



Kinetik des Chloraustauschs zwischen Benz-phenylhydrazid-chlorid (3) und Triäthylammoniumchlorid- ^{36}Cl in Chloroform in Gegenwart von Triäthylamin. Die Zahlen an den Meßpunkten geben % Austausch an

Im Blindversuch ohne radioaktives Ammoniumsalz betrug die Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid nach 22 Std. bei 20° erst 5–10%.

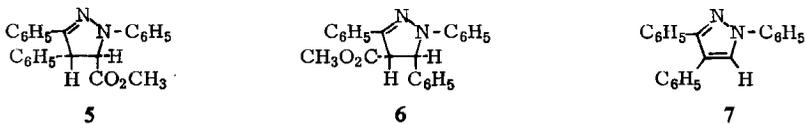
¹⁵⁾ A. A. Frost und R. G. Pearson, Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen, S. 179, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1964.

Das *freie* Hydrazidchlorid **3** ist dem Austausch nicht zugänglich, wie dessen Ausbleiben in Abwesenheit von Amin beweist. Ist das Hydrazid-chlorid-*Amon* **4** die austauschbereite Form? Ein bimolekularer nucleophiler Ersatz des Chlors sollte hier erschwert sein. Es bleibt somit nur ein dem S_N1 -Typ entsprechender Austausch in **4**, der über das *freie* Diphenylnitrilimin (**2**) erfolgen muß.

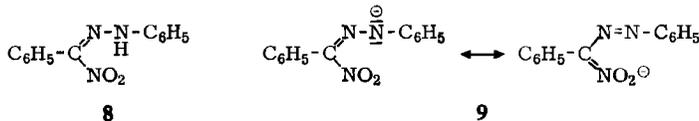
Unter den Reaktionsbedingungen der Abbild. erreichte der Austausch 50% nach 12 Min. bei 20° bzw. 49 Min. bei 0.3°. Nach diesen Zeiten beträgt der Eigenzerfall von **3** über **2** praktisch noch Null. Die Freisetzung des Nitrilimins **2** muß also in einem reversiblen System erfolgen, wobei das Gleichgewicht weitgehend auf seiten des Hydrazidchlorids **3** liegt. Ist **2** nun auch die für die Cycloadditionen verantwortliche Zwischenstufe?

C. Die beiden Additionsrichtungen des Zimtsäure-methylesters

Eine primäre Anlagerung des Anions **4** an Zimtsäure-methylester läßt das Pyrazolin **6** erwarten. Die Umsetzung mit **3** und Triäthylamin in siedendem Benzol ergab jedoch 95% eines Isomergemischs, das die beiden Pyrazoline **5** und **6** laut NMR-Analyse im Verhältnis 67:33 enthielt. Durch Umkristallisieren ließ sich **5** in der Spitzenfraktion auf 95-proz. Gehalt anreichern. Die Chloranil-Dehydrierung, Esterhydrolyse und Decarboxylierung erbrachten das bekannte 1.3.4-Triphenyl-pyrazol (**7**). Die Konstitution von **6** ergab sich zweifelsfrei aus dem Vergleich der chemischen Verschiebungen der 4- und 5-ständigen Protonen von **5** und **6** mit denen einer größeren Zahl von 1.3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolinen³⁾.



α -Nitro-aldehyd-phenylhydrazone, die *Bamberger*¹⁶⁾ durch Kupplung der Nitroalkane mit Benzoldiazoniumchlorid erhielt, erwiesen sich in unserem Laboratorium als gute Ausgangsmaterialien zur *in situ*-Freisetzung *C*-alkylierter oder -arylierter Nitrilimine¹¹⁾. Daß mit Basen zunächst mesomere Anionen gemäß **9** entstehen, unterliegt hier keinem Zweifel, da sich die Alkalisalze häufig kristallin erhalten lassen.



Aus der Umsetzung des [α -Nitro-benzyliden]-phenylhydrazins (**8**)¹⁷⁾ mit Triäthylamin und Natriumjodid in siedendem Acetonitril in Gegenwart von Zimtsäure-methylester gingen die beiden Pyrazoline **5** und **6** im 63:37-Verhältnis hervor; das Verhältnis der Additionsrichtungen war nahezu gleich wie mit **3** als Ausgangsmaterial (Tab. 1).

¹⁶⁾ E. *Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **31**, 2626 (1898).

¹⁷⁾ E. *Bamberger* und J. *Grob*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 523 (1901).

Tab. 1. Cycloadditionen des Diphenylnitrilimins (2) verschiedener Provenienz an Zimtsäuremethylester. Fehlergrenze der NMR-Analyse des Isomerenverhältnisses $\pm 2\%$

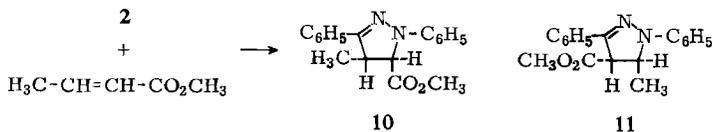
Vers. Nr.	Ausgangsmaterial	Zusätze	Lösungsmittel	Reakt.-temp.	Pyrazoline 5 und 6 % Ausb.	Verhältnis
1	3	NEt ₃	Benzol	80°	95	67:33
2	8	NEt ₃ + NaJ	Acetonitril	80°	67	63:37
3	3	NBu ₃	Anisol	160°	79	57:43
4	1	ohne	Anisol	160°	65	59:41
5	1	Bu ₃ NH ⁺ Cl ⁻	Anisol	160°	55	60:40
6	1	Bu ₃ NH ⁺ Cl ⁻ /Bu ₃ N	Anisol	160°	51	56:44

Um die Bedingungen mit denen der Tetrazol-Thermolyse vergleichbar zu machen, setzten wir aus **3** in siedendem Anisol mit Tributylamin die reaktive Spezies frei. Ein 57:43-Verhältnis der Zimtsäuremethylester-Addukte **5** und **6** entsprach der Erwartung verminderter Auswahlfähigkeit der Zwischenstufe bei 160° (Tab. 1, Nr. 3). Aus der Thermolyse des 2.5-Diphenyl-tetrazols (**1**) in siedendem Anisol in Gegenwart des Zimtesters resultierte ein innerhalb der Fehlergrenze identisches Isomergemisch der Pyrazoline (Nr. 4). Daran änderten auch die Zusätze der Verss. 5 und 6 der Tab. 1 nichts, die auf eine Angleichung der Bedingungen an die des Vers. Nr. 3 hinzielten.

Damit ist sicher, daß nicht die Anionen **4** und **9** in die Cycloaddition eintreten.

D. Photolyse des 2.5-Diphenyl-tetrazols

Als Diagnostikum für die Natur der Zwischenstufe diente das Verhältnis der beiden Additionsrichtungen an Crotonsäure-methylester. Die Umsetzung mit dem Hydrazidchlorid **3** und Triäthylamin in siedendem Benzol lieferte 97% eines kristallinen Rohaddukts. Das NMR-Spektrum ermöglichte nicht nur eine eindeutige Zuordnung der Signale zu den Δ^2 -Pyrazolinen **10** und **11**, sondern auch die Bestimmung des 64:36-Isomerenverhältnisses.



Die Tab. 2 verzeichnet für die Umsetzung mit **3** + Triäthylamin bei 20° fast das gleiche Verhältnis der isomeren Pyrazoline wie für die Photolyse des Tetrazols **1** (Quecksilberhochdrucklampe, Quarzgefäß) bei dieser Temperatur. Das legt auch für die Photolyse die gleiche 1.3-additionsfähige Zwischenstufe nahe.

Tab. 2. Cycloadditionen des Diphenylnitrilimins (2) an Crotonsäure-methylester in Benzol. Fehlergrenze der NMR-Analyse des Isomerenverhältnisses $\pm 2\%$

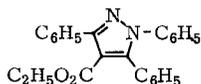
Vers. Nr.	Quelle für 2	Reakt.-temp.	Pyrazoline 10 und 11 % Ausb.	Verhältnis
7	3 + Triäthylamin	80°	95	64:36
8	3 + Triäthylamin	20°	71	72:28
9	Photolyse von 1	20°	78	78 (76):22 (24)

E. Konkurrenz von Dipolarophilen-Paaren um Diphenylnitrilimin

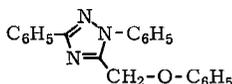
Die Beweiskraft obiger Versuche für eine gemeinsame Zwischenstufe wird allenfalls durch die nicht sonderlich hohen Werte für die Verhältnisse, mit denen die beiden Additionsrichtungen an Zimtsäure- bzw. Crotonsäure-methylester beschriftet werden, beeinträchtigt. Wir haben daher nach geeigneten Dipolarophilen-Paaren für die *intermolekulare* Konkurrenz um **2** gesucht. Übereinstimmende Konkurrenzkonstanten sollten an Überzeugungskraft gewinnen, je größer die elektronischen und sterischen Unterschiede der konkurrierenden Dipolarophile sind.

An die Konkurrenzpartner werden folgende Forderungen gestellt: a) Thermische Stabilität bei 160° (Temperatur der 1-Thermolyse), auch im Gemisch; b) gute Adduktausbeuten mit Diphenylnitrilimin; c) leichte Entfernbarekeit des Dipolarophil-Überschusses von den Addukten; d) keine wechselseitige Störung bei der Analyse der Adduktgemische; e) große Konkurrenzkonstanten.

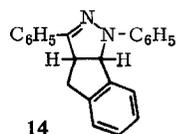
Die drei Dipolarophilen-Paare der Tab. 3 erfüllen die Forderungen a–d, nur das System III weist aber eine große Konkurrenzkonstante auf. Die Addukte des Diphenylnitrilimins an Phenylpropionsäure-äthylester (**12**), Inden (**14**)¹³, Phenoxy-acetonitril (**13**)⁷ und Zimtsäure-äthylester (**15**)¹³ wurden bereits beschrieben.



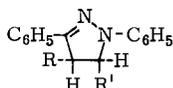
12



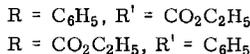
13



14



15



Wir ließen 48 bzw. 52 mMol des Dipolarophilengemisches um Diphenylnitrilimin, aus 4.0 mMol **3** bzw. **1** freigesetzt, konkurrieren. Nach geeigneter Aufarbeitung wurden die hochvak.-destillierten Paare von Rohaddukten quantitativ IR-analysiert. Der Ermittlung der Konkurrenzkonstante diene die Gleichung¹⁸⁾:

$$K = \frac{\log A_0 - \log (A_0 - \text{A-Addukt})}{\log B_0 - \log (B_0 - \text{B-Addukt})}$$

A_0 und B_0 sind die eingesetzten mMol der beiden Dipolarophile.

Auf den ersten Blick scheinen die Resultate der Tab. 3 dem Auftreten einer gemeinsamen Zwischenstufe zu widersprechen. Beim Übergang von Hydrazidchlorid **3** + Tributylamin zum Tetrazol **1** als Nitrilimin-Generator steigt die Konkurrenzkonstante im System I von 1.25 auf 1.41, im System II von 2.1 auf 3.3 und im System III von 7.5 auf 9.4; die Differenzen liegen weit außerhalb der Versuchsfehler. Setzt man nun bei der Tetrazol-Thermolyse Tributylamin und Tributylammoniumchlorid in den gleichen Konzentrationen zu, wie sie bei der Bereitung von **2** aus **3** auftreten, dann erzielt man volle Übereinstimmung der mit den beiden Quellen für **2** ermittelten Konkurrenzkonstanten. Man muß also die Verss. 10/11 mit 14/15 und 20/21 mit 24/25 vergleichen.

¹⁸⁾ R. Huisgen, Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. III/1, S. 144, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

Tab. 3. Konkurrenz zweier Dipolarophile A und B um Diphenylnitrilimin verschiedener Provenienz (4.0 mMol 2-Generator). IR-Analyse der Adduktgemische

Vers. Nr.	Quelle für 2	Zusätze (mMol)	mMol A-Addukt	mMol B-Addukt	Konkurrenzkonstante
I. A = <i>Phenylpropionsäure-äthylester</i> (12.0 mMol), B = <i>Inden</i> (36.0 mMol), 7 Std. in siedendem Anisol (38 ccm Lösung)					
10	3	12.6 Bu ₃ N	1.125	2.83	1.20
11	3	12.6 Bu ₃ N	1.03	2.41	1.30
12	1	ohne	1.16	2.45	1.44
13	1	ohne	1.09	2.39	1.39
14	1	$\left\{ \begin{array}{l} 4.0 \text{ Bu}_3\text{NH}^+\text{Cl}^- \\ + 8.4 (12.6) \text{ Bu}_3\text{N} \end{array} \right\}$	1.04	2.52	1.25
15	1		0.97	2.47	1.18
II. A = <i>Phenylpropionsäure-äthylester</i> (12.0 mMol), B = <i>Phenoxy-acetonitril</i> (36.0 mMol), 6 Std. in Tetralin (38 ccm Lösung) bei 170°					
16	3	12.6 Bu ₃ N	1.38	2.01	2.13
17	3	12.6 Bu ₃ N	1.38	2.05	2.07
18	1	ohne	2.08	2.00	3.33
19	1	ohne	2.05	2.05	3.20
III. A = <i>Zimtsäure-äthylester</i> (4.00 mMol), B = <i>Inden</i> (48.0 mMol), 8 Std. in siedendem Anisol (37 ccm Lösung)					
20	3	12.6 Bu ₃ N	1.21	2.24	7.57
21	3	12.6 Bu ₃ N	1.22	2.32	7.36
22	1	ohne	1.30	1.945	9.50
23	1	ohne	1.40	2.18	9.22
24	1	$\left\{ \begin{array}{l} 4.0 \text{ Bu}_3\text{NH}^+\text{Cl}^- \\ + 8.4 \text{ Bu}_3\text{N} \end{array} \right\}$	1.12	2.01	7.67
25	1		1.05	1.95	7.36
26	1	4.0 Bu ₃ NH ⁺ OTs ⁻ + 8.4 Bu ₃ N	1.05	1.91	7.49
27	1	4.0 Bu ₃ NH ⁺ BF ₄ ⁻ + 8.4 Bu ₃ N	0.685	1.12	7.96

Man könnte einwenden, daß die Übereinstimmung nur deswegen erzielt wird, weil das aus Diphenyl-tetrazol 1 freigesetzte Diphenylnitrilimin (2) vom Tributylammoniumchlorid zunächst wieder in das Hydrazidchlorid 3 übergeführt wird; letzteres könnte dann auf *einem unbekanntem Wege* die Cycloaddukte mit den Dipolarophilen liefern. Dem widersprechen aber die Versuche 26 und 27, bei denen in Gegenwart von Tributylammoniumtosylat bzw. -tetrafluoroborat die gleichen Konkurrenzkonstanten wie mit dem -chlorid (Vers. Nr. 24/25) beobachtet wurden.

Die Annahme, daß die Konkurrenzkonstante nicht nur von der Temperatur, sondern auch von der Umgebung, hier dem Elektrolytgehalt der Lösung abhängig ist, hat nichts Befremdendes. In diesem Lichte sichert insbesondere die große Konstante 7.5 im Konkurrenzsystem III die gemeinsame Zwischenstufe aus 3 und 1 im produktbestimmenden Akt. Wir sehen keine andere strukturelle Möglichkeit für diese Zwischenstufe als die des 1.3-Dipols, also des *freien Diphenylnitrilimins*.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* haben wir für die Unterstützung des Arbeitsprogramms zu danken. Frau D. *Grashey* sagen wir Dank für geschickte Hilfe bei den quantitativen IR-Analysen, Herrn H. *Huber* für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

³⁶Cl-Austauschversuche

Triäthylammoniumchlorid-³⁶Cl: In das gekühlte Gemisch von 10,0 ccm *Triäthylamin* (71,7 mMol) und 10 ccm Wasser tropfte man 10,0 ccm *8 n H³⁶Cl* (80 mMol) ein. Das Wasser wurde i. Vak. abgedampft und das zurückbleibende Salz mit der Mischung von 45 ccm Benzol und 4% Äthanol digeriert. Nach Absaugen trocknete man bei 60° unter 12 Torr. Mit 32,5 Imp./Min. · mg besaß das Salz eine Radioaktivität von $1,47 \cdot 10^{-5} \mu\text{C/mg}$.

Aktivitätsbestimmung: Einwaagen von ca. 25 mg *Triäthylammoniumchlorid* in 20 ccm 5-proz. wäBr. Dioxan wurden im Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometer Tri-Carb, Modell 3314, ausgezählt.

Austausch-Kinetik in Chloroform: Eine Lösung von 754 mg *Benz-phenylhydrazid-chlorid*¹³⁾ (3, 3,27 mMol) und 450 mg *Triäthylammoniumchlorid-³⁶Cl* (3,27 mMol) in 21 ccm alkoholfreiem Chloroform versetzte man mit 1,50 ccm *Triäthylamin* (10,7 mMol) und bewahrte im 20,0°-Thermostaten auf. Zu definierten Zeiten entnahm man 5,0-ccm-Proben, die mit 15 ccm Benzol verdünnt wurden. Nach ca. 30 Sek. filtrierte man das abgeschiedene *Triäthylammoniumchlorid*, wusch mit Benzol und trocknete i. Vak.; etwa 70% des Salzes wurden so zurückgewonnen. Die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmungen finden sich in der Abbildung. Eine zweite Versuchsreihe mit gleichen Konzentrationen wurde in Chloroform bei 0,3° ausgeführt. Der Einbau von ³⁶Cl in zurückgewonnenes **3** wurde nur qualitativ konstatiert.

Austausch in Benzol: 151 mg *Triäthylammoniumchlorid-³⁶Cl* (1,10 mMol) wurden mit der Lösung von 251 mg **3** (1,09 mMol) in 7,0 ccm Benzol und 0,50 ccm *Triäthylamin* (3,6 mMol) bei Raumtemp. gerührt. Eine nach 30 Min. entnommene Probe des Salzes zeigte noch die gleiche Aktivität wie das Ausgangsmaterial (32,5 Imp./Min. · mg); nach 25 Stdn. war sie auf 27,3 Imp./Min. · mg gesunken. In einem Parallelversuch ohne *Triäthylamin* war nach 25 Stdn. keine Aktivitätseinbuße des *Triäthylammoniumchlorids* zu konstatieren.

Kontrollversuche: Der vorstehend beschriebene Versuch mit *Triäthylamin* in Benzol wurde im gleichen Mengenmaßstab mit nichtaktivem *Triäthylammoniumchlorid* wiederholt. Nach 25 stdg. Rühren wurde abgesaugt, mit Benzol gewaschen, in Wasser gelöst und Chlorid nach Mohr titriert. 34,0 ccm 0,0323 *n* Silbernitrat entsprachen den eingesetzten 151 mg.

Beim Kontrollversuch in Chloroform wurde nach 20 Stdn. bei Raumtemp. i. Vak. zur Trockne gebracht, mit Benzol digeriert und abgesaugt. Die Titration ergab Werte, die 105 bis 110% des eingesetzten *Triäthylammoniumchlorids* gleichkamen.

Orientierung bei Addition an Zimtsäure-methylester

1.3.4-Triphenyl-Δ²-pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylester (5) und 1.3.5-Triphenyl-Δ²-pyrazolin-carbonsäure-(4)-methylester (6): 2,31 g **3** (10,0 mMol) und 3,24 g *Zimtsäure-methylester* (20,0 mMol) wurden in 25 ccm Benzol nach Zusatz von 5,0 ccm *Triäthylamin* (35,8 mMol) 3,5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten filtrierte man 1,370 g *Triäthylammoniumchlorid* (99%) ab. Aus dem vom Lösungsmittel und überschüssigem Zimtester befreiten Rückstand gingen bei 190–205° (Bad)/0,005 Torr 3,37 g (95%) hellgelbes, glasig erstarrendes *Pyrazolin-Gemisch* über. Nach Redestillation wurde analysiert.

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (356,4) Ber. C 77,50 H 5,66 N 7,86 Gef. C 77,46 H 5,47 N 8,25

Die NMR-Spektren und deren Beweiskraft für die Konstitution von **5** und **6** werden demnächst in anderem Zusammenhang diskutiert. Für die quantitat. Analyse zogen wir das AB-Spektrum der 4- und 5-ständigen Protonen in **5** mit chem. Verschiebungen von 5,33 und

5.21 τ (CDCl_3 , Varian A-60, TMS als innerer Standard) heran; das entsprechende AM-Spektrum von **6** zeigt das 4-H bei 5.76 und das 5-H bei 4.43 τ . Planimetrieren der gedehnten Signale ergab innerhalb $\pm 2\%$ 67% **5** + 33% **6**.

Das glase Rohprodukt kristallisierte beim Anreiben mit Methanol durch. Nach mehrfachem Umlösen aus Methanol schmolzen die gelbgrün fluoreszierenden Spieße der Spitzenfraktion, laut NMR-Analyse ein 95:5-Gemisch von **5** und **6**, bei 111–113°.

Gef. C 77.61 H 5.60 N 8.03

Überführung von 5 in 1.3.4-Triphenyl-pyrazol (7): 2.0 mMol **5** wurden mit 12.0 mMol Chloranil in 100 ccm Xylol 8 Stdn. gekocht. Man wusch mehrfach mit eiskalter 2*n* NaOH und Wasser und destillierte das Xylol ab. Den Rückstand kochten wir mit 25-proz. methanol. KOH 3 Stdn. und setzten mit wäbr. Salzsäure die Pyrazolcarbonsäure frei. Das ohne weitere Reinigung bereitete Bariumsalz erhitzte man unter 0.05 Torr bis 280°; dabei gingen 219 mg (37%, auf **5** bezogen) gelbes Öl über, das kristallin erstarrte und den Schmp. 88–89° aufwies. Umlösen aus Benzol/Petroläther steigerte den Schmp. auf 94–95°, ohne Depression mit einem aus *N*-Phenyl-sydnon und Tolan dargestellten authent. Präparat¹⁹⁾ von **7**.

Vers. Nr. 2 (Tab. 1): Der Lösung von 2.41 g [α -Nitro-benzyliden]-phenylhydrazin (**8**, 10.0 mMol) und 3.24 g Zimtsäure-methylester (20.0 mMol) in 25 ccm Acetonitril setzte man 2.99 g Natriumjodid (20.0 mMol) und 5.0 ccm Triäthylamin (35.8 mMol) zu. Die Zugabe des Natriumsalzes bezweckt die Abscheidung des unlöslichen Natriumnitrits; das lösliche Triäthylammoniumnitrit vermag Dehydrierungen auszulösen. Nach 3stdg. Kochen filtrierte man und entfernte i. Vak. das Solvens. Die Aufarbeitung mit Äther/Wasser und Destillation bei 170–200°(Bad)/0.02 Torr erbrachte 2.40 g (67%) Pyrazolin-Gemisch als orangefarbenes hochviskoses Öl, das laut NMR-Analyse **5** und **6** im 63:37-Verhältnis enthielt.

Vers. Nr. 3: 5.00 mMol **3** wurden mit 20.0 mMol Zimtsäure-methylester und 10.0 mMol Tri-*n*-butylamin in 15 ccm Anisol 10 Stdn. im 160°-Bad umgesetzt. Die mit Äther verdünnte Lösung wusch man mit Wasser. Auf den überschüss. Zimtsäureester folgten bei der Destillation bei 185–215°(Bad)/0.02 Torr 1.405 g (79%) Pyrazolin; das 57:43-Verhältnis, bei einem Parallelversuch 62:38, wurde planimetrisch aus den NMR-Signalen ermittelt.

Vers. Nr. 4: 1.11 g 2,4-Diphenyl-tetrazol (**1**, 5.00 mMol) und 20.0 mMol Zimtsäure-methylester wurden in 17 ccm Anisol 10 Stdn. auf 160° gehalten, wobei 88% Stickstoff entwichen. In zwei Parallelversuchen gelangte man zu **64** bzw. 65% gelbem, hochviskosem Hochvak.-Destillat, das in beiden Fällen **5** und **6** im 59:41-Verhältnis enthielt.

Orientierung bei Addition an Crotonsäure-methylester

Vers. Nr. 7 (Tab. 2): Der siedenden Lösung von 10.0 mMol **3** und 3.00 g Crotonsäure-methylester (30.0 mMol) in 30 ccm Benzol tropfte man in 30 Min. 5.00 ccm Triäthylamin (35.8 mMol) zu. Nach 2stdg. Kochen saugte man von 1.370 g Triäthylammoniumchlorid (100%) ab. Bei 160–170°(Bad)/0.005 Torr destillierten 2.80 g (95%) hellgelbes Öl, das zu fluoreszierenden, bei 85–92° schmelzenden Kristallen erstarrte (**10/11**).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (294.3) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.53 H 6.12 N 9.79

Wir verzichteten auf eine Trennung des 4-Methyl-1.3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin-carbonsäure-(5)-methylesters (**10**) und des isomeren 5-Methyl-4-carbonsäure-methylesters **11**, da das NMR-Spektrum (CDCl_3 , 60 MHz) eindeutig war und keine Verunreinigung erkennen ließ. Die Zuordnung erfolgte aufgrund der bekannten³⁾ Einflüsse des Methyls und Methoxycarbonyls auf die chem. Verschiebungen der Pyrazolin-Protonen. Für die quantitat. NMR-Analyse eignen sich folgende Signale: OCH_3 s 6.39 τ und CH_3 d 8.66 τ für **10** sowie OCH_3 s 6.44 τ und CH_3 d 8.81 τ für **11**.

¹⁹⁾ Dissertat. H. Gotthardt, Univ. München 1963.

Vers. Nr. 9: Die Lösung von 0.991 g **1** (4.45 mMol) und 20.0 mMol *Crotonsäure-methylester* in 40 ccm thiophenfreiem Benzol wurde mit der Tauchlampe Q 81 (Quarzlampen-Ges. Hanau) im Doppelmantelgefäß aus Quarz unter Wasserkühlung 16 Stdn. bestrahlt; nach 7 Stdn. war die Gasentwicklung mit 95 ccm Stickstoff (96%) abgeschlossen. Destillation bei 155–170°(Bad)/0.001 Torr führte zu 1.022 g (78%) **10** + **11** im 78:22-Verhältnis; ein Parallelversuch ergab 76:24.

Konkurrenz von Dipolarophilen-Paaren

Im folgenden soll die Beschreibung je eines Versuchs mit den Systemen I–III die Arbeitsweise zeigen. Die restlichen Versuchsdaten enthält Tab. 4.

Vers. Nr. 14 (Tab. 3): 2.09 g *Phenylpropionsäure-äthylester* (12.0 mMol) und 4.18 g *Inden* (36.0 mMol) wurden mit frisch dest. Anisol auf 35 ccm aufgefüllt. Nach Zusatz von 0.889 g **1** (4.00 mMol), 0.884 g *Tributylammoniumchlorid* (4.0 mMol) und 2.0 ccm *Tributylamin* (8.4 mMol) kochte man 7 Stdn. unter Rückfluß. Nach Erkalten setzte man 75 ccm Methylenchlorid zu und wusch mit 2mal 25 ccm Wasser zur Entfernung des Ammoniumsalzes. Anschließend entfernten wir Lösungsmittel und überschüss. Dipolarophile bis 170°(Bad)/12 Torr. Bei 140–230°(Bad)/0.005 Torr wurden die Rohaddukte im Mikrokölbchen übergetrieben; um eine Entmischung zu vermeiden, wählten wir weite Siedegrenzen. 1.334 g Destillat ergaben bei der Redestillation 1.306 g.

Die quantitat. IR-Analyse wurde in Chloroform in der 0.1-mm-Fixküvette mit Lösungsmittel-Kompensation im zweiten Strahlengang des Perkin-Elmer-Geräts, Modell 221, vorgenommen. Für **12** erwies sich die Bande bei 1708/cm, für **14** die bei 882/cm geeignet. Die Tangente an die Bandenschultern bestimmte die Basislinie für die Extinktionsmessung. Mit den reinen Addukten **12** und **14** wurden Eichkurven angelegt. Zusätzlich verglichen wir mit künstlichen Gemischen ähnlicher Zusammensetzung wie die Analysenprobe.

337.0 bzw. 328.6 mg Adduktgemisch in je 10.0 ccm Chloroformlösung lieferten Extinktionen von 0.286 (0.280) für **12** und 0.0927 (0.0907) für **14**. Der Vergleich mit 3 Testmischungen, die 19.9 + 39.7 mg, 19.6 + 39.9 mg und 19.3 + 39.3 mg **12** bzw. **14** in je 2.00 ccm Chloroformlösung enthielten, erbrachte nach Umrechnung auf das Rohdestillat folgende Werte: 383, 389 und 377 mg **12** sowie 773, 796 und 775 mg **14**. Im Mittel sind das 383 mg (1.04 mMol) **12** und 781 mg (2.52 mMol) **14**. Die Gesamtausb., bez. auf **1**, beträgt 89%; 89% auch des Rohdestillats bestehen aus **12** und **14**.

Vers. Nr. 16: Die Lösung von 2.09 g *Phenylpropionsäure-äthylester* (12.0 mMol), 4.80 g *Phenoxy-acetonitril*²⁰⁾ (36.0 mMol) und 0.923 g **3** (4.00 mMol) in Tetralin (35 ccm Lösungsvol.) wurde im 170°-Ölthermostaten gerührt. Nach 10 Min. ließen wir 3.00 ccm *Tributylamin* (12.6 mMol) innerhalb 1 Min. einfließen. Nach 7 Stdn. bei 170° wurde wie bei Vers. Nr. 14 aufgearbeitet. 1.400 g hochvak.-dest. Adduktgemisch erbrachten bei der erneuten Dest. 1.350 g.

Die IR-Analyse von **12** gründete sich wieder auf die Bande 1708/cm, die von **13** auf eine solche bei 1348/cm. 62.3 mg Adduktgemisch in 2.00 ccm CCl₄-Lösung erbrachten Extinktionen von 0.360 und 0.126. Der Vergleich mit Testgemischen der reinen Addukte lehrte, daß die Einwaage 23.5 mg **12** und 30.3 mg **13** enthielt. Damit ergab sich die Gesamtausb., auf **3** bezogen, zu 85%; 508 mg **12** und 658 mg **13** sind 86% des dest. Rohaddukts.

Vers. Nr. 23: 0.705 g *Zimtsäure-äthylester* (4.00 mMol), 5.578 g *Inden* (48.0 mMol) und 0.889 g **1** (4.00 mMol) löste man in Anisol, füllte auf 37.0 ccm auf und erhitzte 8 Stdn. unter Stickstoff zum Sieden. Die Aufarbeitung wie oben ergab 1.441 g nach zweimal. Hochvak.-Destillation.

Die IR-Analyse bediente sich der Banden bei 1728/cm für **15** und 960/cm für **14**. Adduktgemisch-Einwaagen von 129.3 und 129.6 mg in 2.00 ccm Chloroformlösung gaben Extink-

²⁰⁾ C. Djerassi und C. R. Scholz, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1688 (1947).

tionen von 0.380 und 0.376 für **15** sowie 0.0962 und 0.0959 für **14**. Vergleiche mit 4 künstlichen Mischungen wiesen auf folgende Mittelwerte: 46.6 mg **15** und 60.9 mg **14**/2.0 ccm Lösung, d. s. 518 mg **15** und 678 mg **14** im Rohdestillat (83%); die auf **1** bez. Ausb. lag bei 90%.

Man entnimmt den Werten, daß 35% des eingesetzten Zimtesters als Addukt festgelegt wurden; es sei darauf hingewiesen, daß die Gleichung von S. 65 zur Berechnung der Konkurrenzkonstante nicht nur für große Überschüsse an Konkurrenzpartnern gilt. Daß **15** nicht einheitlich, sondern Isomerenmischung ist, beeinträchtigt das Resultat nicht. Das gleiche Isomerenmischung wurde der Extinktions-Eichkurve und den künstl. Mischungen zugrunde gelegt.

Tab. 4. Weitere Daten (Mittelwerte) zu den Konkurrenzversuchen der Tab. 3

Vers. Nr.	Dest. Adduktgemisch in g	davon laut IR-Analyse (in mg)		Gesamtausb. Addukte	
				% Destillat	% 2-Quelle
10	1.477	415 12 ,	878 14	88	99
11	1.338	379	747	84	86
12	1.348	427	761	88	90
13	1.292	402	732	88	87
14	1.306	383	781	89	89
15	1.339	356	757	83	86
16	1.350	508 12 ,	658 13	86	85
17	1.311	507	672	90	86
18	1.652	768	656	86	102
19	1.724	758	672	83	102
20	1.349	449 15 ,	695 14	85	86
21	1.379	451	720	85	88
22	1.244	482	604	87	81
23	1.441	518	678	83	90
24	1.223	415	625	85	78
25	1.194	390	604	83	75
26	1.237	388	591	79	74
27	0.981	254	348	61	45

Bei den Versuchen 26 und 27 war es erforderlich, das Tributylammoniumtosylat bzw. -tetrafluoroborat nach Verdünnen des Thermolysegemischs mit Methylenchlorid mit eis-kalter 5-proz. Na₂CO₃-Lösung auszuziehen; dann wurde mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Die Ursache der geringeren Ausb. bei Vers. 27 ist unbekannt; möglicherweise tritt neben die neutrale Thermolyse des Tetratzols **1** ein säurekatalysierter Zerfall zu anderen Produkten.

[283/66]