

Rolf Huisgen, Hans Knupfer¹⁾, Reiner Sustmann²⁾, Günter Wallbillich³⁾ und Volkmar Weberndörfer⁴⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXVII⁵⁾

Zur Anlagerung des Diphenylnitrilimins an nichtkonjugierte Alkene und Alkine; Sterischer Ablauf, Orientierung und Substituenteneinfluß

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 25. November 1966)

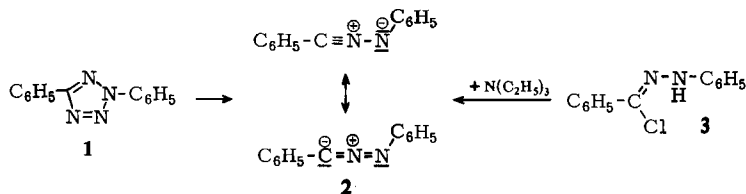


Aus der Cycloaddition des Diphenylnitrilimins an nichtkonjugierte Olefine gehen 1.3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazoline hervor. Mit steigendem Substitutionsgrad des Äthylens sowie mit wachsender Kettenlänge der Substituenten sinkt die dipolarophile Aktivität. Analoges beobachtet man bei der Pyrazol-Bildung aus Acetylen und seinen Derivaten. — Die *cis*-Stereospezifität der Cycloaddition wird an *cis*- und *trans*-Buten-(2) bzw. -Stilben geprüft. Die *exo*-Addition an Norbornen läßt sich durch NMR-Vergleich mit dem isomeren *endo*-Addukt beweisen. — Die Orientierung ist streng definiert: Stets geht das höhersubstituierte Äthylen- oder Acetylen-C-Atom in die Position 5 des Δ^2 -Pyrazolins bzw. Pyrazols ein.



Diphenylnitrilimin (**2**) ist nicht isolierbar. Vor kurzem zeigten wir, daß die Thermolyse oder Photolyse des 2.5-Diphenyl-tetrazols (**1**) sowie die HCl-Abspaltung aus Benz-phenylhydrazidchlorid (**3**) über ein und dieselbe reaktive Stufe ablaufen, nämlich das *freie Diphenylnitrilimin*. Dipolarophilen-Paare zeigten gegenüber der reaktiven Zwischenstufe übereinstimmende Konkurrenzkonstanten⁶⁾.

Wir beschrieben früher die Bildung von Δ^2 -Pyrazolinen beim thermischen Zerfall von **1** in Alkenen oder bei der Umsetzung von **3** mit Triäthylamin in Gegenwart des Alkens⁷⁾. Das



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

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

3) Versuche München 1962.

4) Aus der Dissertat. V. Weberndörfer, Univ. München 1965.

5) XXVI. Mittel.: R. Huisgen und V. Weberndörfer, Chem. Ber. 100, 71 (1967).

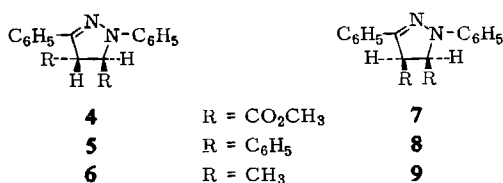
6) J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen und R. Sustmann, Chem. Ber. 100, 60 (1967).

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

freie **2** tritt somit in die Cycloadditionen an die CC-Doppelbindung zu Δ^2 -Pyrazolinen bzw. an die CC-Dreifachbindung zu Pyrazolen⁷⁾ ein. Wir haben inzwischen Phänomene, die für die mechanistische Diskussion⁸⁾ bedeutsam sind, näher untersucht.

A. Stereospezifische *cis*-Addition

Die leichte basenkatalysierte Epimerisierung des Addukts von **2** an Maleinsäure-dimethylester⁷⁾ (**7**) machte die Äthylen-dicarbon-säure-(1,2)-ester zu ungeeigneten Modellen für das Studium des sterischen Ablaufs der Cycloaddition. Aus *trans*- und *cis*-Stilben erhielten wir ohne wechselseitige Verunreinigung die Δ^2 -Pyrazoline **5** und **8**, die beide zum 1.3.4.5-Tetraphenyl-pyrazol dehydriert wurden⁷⁾. Als Konfigurationsbeweis dieser Pyrazoline tragen wir in Tab. 1 die Koppelungskonstanten der 4- und 5-ständigen tert. Protonen nach.



Bekanntlich hängt die Größe der Koppelungskonstante vom Diederwinkel vicinaler Protonen ab⁹⁾. Selbst wenn man mit einer Planaritätsabweichung des teil-ungesättigten 5gliedrigen Ringes rechnet, kann man eine größere Koppelungskonstante für die *cis*-Protonen, verglichen mit den *trans*-ständigen, erwarten. Legt man der Anlagerung des 1.3-Dipols eine stereospezifische *cis*-Addition zugrunde, dann befinden sich die Daten der Tab. 1 in Einklang mit der Voraussage. Schon *Hassner* und *Michelson*¹⁰⁾ vermerkten für Δ^2 -Pyrazoline $J(cis) > J(trans)$.

Tab. 1. Koppelungskonstanten $J_{4,5}$ 4,5-disubstituierter 1,3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazoline in Abhängigkeit von der Konfiguration (Deuteriochloroform, 60 MHz)

R	<i>trans</i> -Pyrazolin	$J_{4,5}$	<i>cis</i> -Pyrazolin	$J_{4,5}$
CO ₂ CH ₃	4	4.7 Hz	7	13.3 Hz
C ₆ H ₅	5	5.2	8	11.3
CH ₃	6	2.3	9	10.0

Als weiteres Beispiel setzten wir *trans*- und *cis*-Buten-(2) mit **3** und Triäthylamin bei 70° um. Obwohl die kristallinen Pyrazoline **6** und **9** nur zu 34 bzw. 27% isoliert wurden, sind wir des Fehlens wechselseitiger Beimischungen aufgrund der Dünnschichtchromatogramme sicher. Die Koppelungskonstanten bestätigen wiederum die *trans*- bzw. *cis*-Konfiguration der Methylgruppen in 4- und 5-Position.

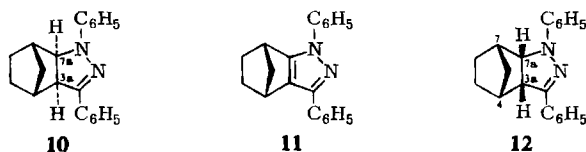
⁸⁾ R. Huisgen, *Angew. Chem.* **75**, 742 (1963); *Angew. Chem. internat. Edit.* **2**, 633 (1963).

⁹⁾ M. Karplus, *J. chem. Physics* **30**, 11 (1959); H. Conroy, *Advances in Organic Chemistry*, Vol. II, S. 308, Interscience Publishers, New York 1960.

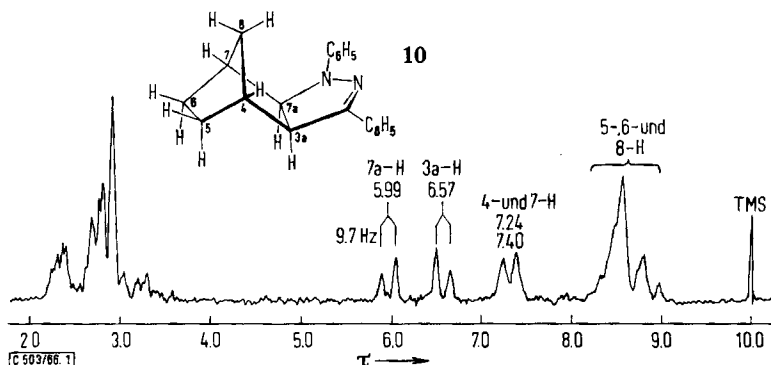
¹⁰⁾ A. Hassner und M. J. Michelson, *J. org. Chemistry* **27**, 3974 (1962).

B. Sterischer Ablauf der Addition an Norbornen

Norbornen vereinigte sich mit **2** zu 94% eines einheitlichen, kristallinen Addukts⁷⁾. Das NMR-Spektrum der Abbild. 1 beweist die *exo*-Angliederung des Δ^2 -Pyrazolin-Ringes an das Bicyclo[2.2.1]heptan-Skelett gemäß Formel **10**. Das AB-Spektrum der 3a- und 7a-ständigen Protonen ($J = 9.7$ Hz) — nur eine gewisse Signalverbreiterung deutet eine geringfügige Koppelung mit den Brückenkopf-Protonen (4 und 7) an — ist nur mit deren *endo*-Stellung vereinbar. Die CH-Bindung des Brückenkopfs bildet mit der *endo*-C—H-Bindung einen diedrischen Winkel von 82° (Koppelung nahezu erloschen), mit der *exo*-C—H einen solchen von 42° ¹¹⁾ (mittelstarke Koppelung). Dieser J -Wert wurde vielfach zu Konfigurationsermittlungen herangezogen¹²⁾.



Wir selbst machten von diesem Kriterium häufig Gebrauch, um die *exo*-Angliederung der Heterofünfringe in den Cycloaddukten des Norbornens (z. B. dem mit Phenylazid¹³⁾ oder im Addukt eines Azomethinylids¹⁴⁾) darzutun. Es lag uns daran, an *einem* Beispiel auch das *endo*-Isomere zu bereiten und mit dessen NMR-Untersuchung die Beweiskraft des Kriteriums zu prüfen.



Abbild. 1. Kernmagnetisches Resonanzspektrum des Norbornen-Diphenylnitrilimin-Addukts **10** (*exo*-Ringverknüpfung) in CCl_4 bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

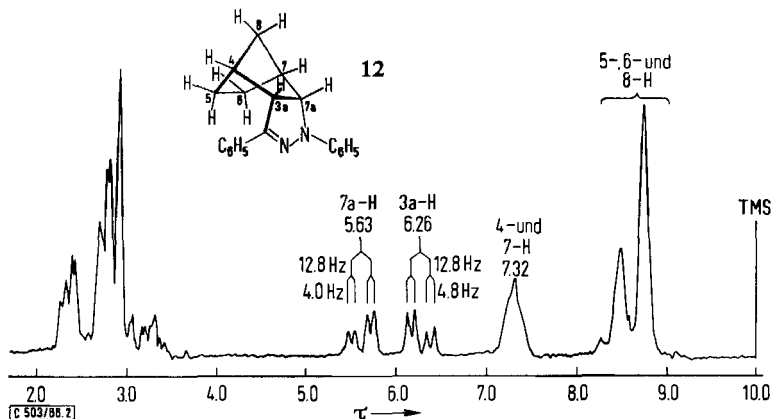
Die Chloranil-Dehydrierung des *exo*-Pyrazolins **10** ergab zu 54% das farblose, nicht mehr fluoreszierende Pyrazol **11**, dessen NMR-Spektrum von 3.0–6.4 τ kein Signal zeigt. Die Reduktion von **11** mit Natrium/Äthanol führte zu einem blaßgelben

11) C. F. Wilcox, J. Amer. chem. Soc. **82**, 414 (1960).

12) Literatur bei P. Laszlo und P. v. R. Schleyer, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1171 (1964).

13) R. Huisgen, L. Möbius, G. Müller, H. Stangl, G. Szeimies und J. M. Vernon, Chem. Ber. **98**, 3992 (1965).

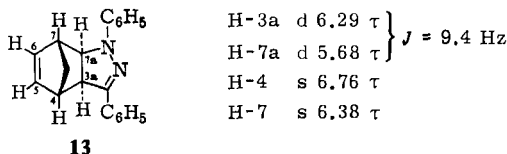
14) R. Huisgen, W. Scheer, G. Szeimies und H. Huber, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 397.



Abbild. 2. Kernmagnetisches Resonanzspektrum des *endo*-ringverknüpften Pyrazolins **12** in CCl_4 bei 60 MHz

Δ^2 -Pyrazolin, isomer mit **10**. Da für katalytisch erregten Wasserstoff die *exo*-Addition an Norbornen-Derivate¹⁵⁾ bekannt ist, sollte man bei entsprechendem Ablauf der Natrium/Äthanol-Hydrierung das *endo*-Pyrazolin **12** erwarten.

Das NMR-Spektrum (Abbild. 2) bestätigte diese Konfiguration. Die jetzt *exo*-ständigen tert. Protonen erscheinen als Quadrupletts mit $J_{3a,7a} = 12.8$ Hz. Die zusätzliche Koppelung mit dem Brückenkopf-Wasserstoff beträgt $J_{3a,4} = 4.8$ Hz und $J_{7,7a} = 4.0$ Hz; dies entspricht den mit 3.0–5.0 Hz angegebenen Literaturwerten¹²⁾. Nicht minder charakteristisch sind die chemischen Verschiebungen von 3a-H und 7a-H. Beim Übergang von **10** zu **12** wandern die Signale um 0.31 bzw. 0.36 τ nach tieferem Feld. Werte von 0.35–0.45 τ für $\Delta\tau$ (*endo*-H–*exo*-H) finden sich bei Musher¹⁶⁾ für substituierte Norbornane.



Auch das früher beschriebene *Norbornadien*-Monoaddukt **13**⁷⁾ fügt sich in den Rahmen. Die *endo*-Protonen treten hier wieder als Dubletts auf gemäß den vorstehend skizzierten NMR-Daten (CCl_4 , 60 MHz).

C. Gewöhnliche offenkettige Alkene

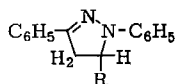
Beim Schütteln einer benzolischen Lösung des Hydrazidchlorids **3** in Gegenwart von Triäthylamin in einer Äthylen-Atmosphäre unter Normaldruck entstanden 75% 1.3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**14**).

Der Anlagerung des 1.3-Dipols **2** an monosubstituierte Äthylene stehen zwei Richtungen offen. Die frühere Erfahrung⁷⁾, nach der stets die Orientierung gewählt

¹⁵⁾ K. Alder und G. Stein, Liebigs Ann. Chem. **525**, 183 (1936).

¹⁶⁾ J. I. Musher, Molecular Physics **6**, 93 (1963).

wird, die den Substituenten in der 5-Stellung des Δ^2 -Pyrazolins erscheinen läßt, wurde an einem größeren Material bestätigt. Aus der Addition von **2** an *Propylen* ging lediglich 5-Methyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**15**) hervor, das mit einem authent. Präparat identifiziert wurde. Das NMR-Spektrum des Rohaddukts ließ keine Beimischung eines isomeren Addukts erkennen. Mit *Hexen-(1)* in siedendem Benzol erhielt man 88% des reinen Cycloaddukts **16**. Die NMR-spektrale Ähnlichkeit des ABC-Teils von **15** und **16** — die korrekten τ - und *J*-Werte wurden in beiden Fällen durch Berechnung mit Frequent IV¹⁷⁾ bestimmt — läßt keinen Zweifel am Auftreten des *n*-Butyls in der 5-Position.

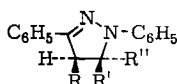


14: R = H

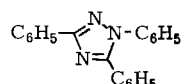
15: R = CH₃

16: R = *n*-C₄H₉

17: R = *n*-C₅H₁₁¹⁷⁾



	R	R'	R''
18	H	CH ₃	CH ₃
19	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇
20	CH ₃	CH ₃	CH ₃



21

Wenn man *Isobuten* als Lösungsmittel benutzte und die Freisetzung von **2** aus **3** mit Triäthylamin bei 70° vornahm, gelangte man zu 74% der 5,5-Dimethyl-Verbindung **18**. Die chemische Verschiebung der Methylenprotonen in **18** (CDCl₃, 60 MHz) entsprach genau dem Erwartungswert 6.85 τ , der sich ergibt, wenn man die Einflüsse zweier vicinaler Methylgruppen auf die chemische Verschiebung des 4-Methylens im Grundkörper **14** addiert¹⁸⁾.

Oben wurden erfolgreiche Additionen von **2** an *cis*- und *trans*-Buten-(2) beschrieben. Die wesentlich geringere Reaktivität der *cis-trans*-isomeren 4-*Octene* muß wohl der sterischen Behinderung der Cycloaddition zugeschrieben werden. Nach 12stdg. Erhitzen von **3** und Triäthylamin in *trans*-Octen-(4) als Solvens auf 100° isolierte man 43% des Addukts **19**. Aus *cis*-Octen-(4) erhielten wir unter den gleichen Bedingungen lediglich 16% 1.3.5-Triphenyl-1.2.4-triazol (**21**). Es handelt sich um das Addukt von **2** an Benzonnitril, das schon früher als Zersetzungsprodukt des Diphenylnitrilimsins (**2**) bzw. von **3** gefaßt wurde¹⁹⁾; das Auftreten von **21** zeigt somit die mangelnde Aktivität des Dipolarophils an. Daß die *trans*-Form ein besserer Dipolarophil ist als das *cis*-1.2-disubstituierte Äthylen, wurde bei vielen 1.3-Dipolaren Cycloadditionen beobachtet²⁰⁾.

Es unterstreicht die Bedeutung des sterischen Einflusses von Alkylresten, daß drei Methylgruppen am Äthylenskelett im Gegensatz zu zwei *cis*-ständigen Propylresten

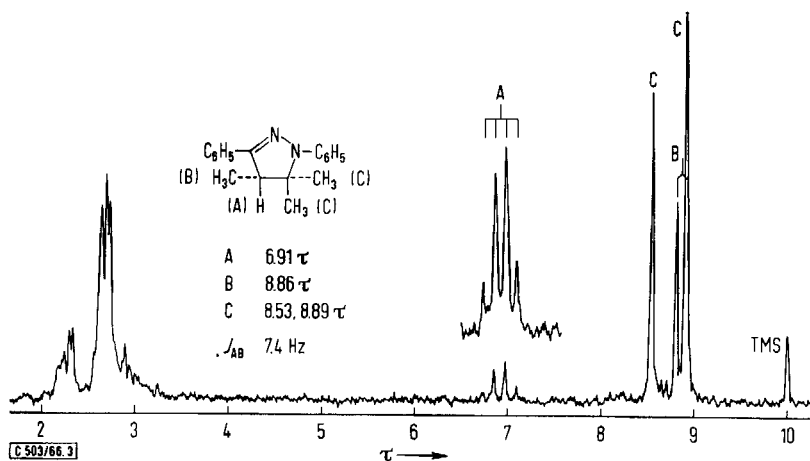
17) Herrn Dr. A. A. Bothner-By, Mellon Institute, Pittsburgh (USA), danken wir für die freundliche Überlassung des Rechenprogramms.

18) Über den Einfluß von Substituenten auf chemische Verschiebungen und Koppelungskonstanten wird demnächst gesondert berichtet: R. Sustmann, R. Huisgen und H. Huber, Chem. Ber. **100** (1967), im Druck.

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

20) Z. B. Diphenyldiazomethan: R. Huisgen, H. J. Sturm und H. Wagenhofer, Z. Naturforsch. **17b**, 202 (1962).

die Cycloaddition nicht unterdrücken. Die 24stdg. Umsetzung von **3** mit Triäthylamin in überschüssigem *Trimethyläthylen* bei 100° erbrachte noch 61% 4.5.5-Trimethyl-1.3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**20**). Das NMR-Spektrum (Abbild. 3) der öligen Verbindung stützte die Einheitlichkeit und bewies die Orientierung. Das Quadruplett des tert. 4-ständigen Protons findet man bei 6.91 τ . Die Berechnung des Einflusses dreier Methylgruppen¹⁸⁾ ergibt 6.83 τ für ein 4-H bzw. 6.26 τ für ein 5-H; damit ist die umgekehrte Orientierung ausgeschlossen.

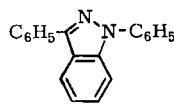
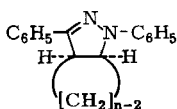


Abbild. 3. Kernmagnetisches Resonanzspektrum des 4.5.5-Trimethyl-1.3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolins (**20**) in Deuteriochloroform bei 60 MHz mit TMS als innerem Standard

D. Cycloalkene

Bei der Umsetzung von **3** + Triäthylamin mit *Cyclohexen* in siedendem Benzol war kein Cycloaddukt nachweisbar⁷⁾. Erst das 24stdg. Erwärmen in Cyclohexen als Lösungsmittel auf 70° ergab 58% des kristallisierten Pyrazolins **23**. Die Ausbeute stieg sogar auf 82%, als man Diphenyl-tetrazol (**1**) bei 160° in Cyclohexen im Einschlußrohr thermolyseierte. Dem Strukturbeweis diene die Palladiumdehydrierung von **23** bei 300° zum bekannten 1.3-Diphenyl-indazol²¹⁾ (**26**).

- 22**: n = 5
23: n = 6
24: n = 8
25: n = 10



26

Wir ließen den 1.3-Dipol **2** auch mit *Cycloocten* und *Cyclodecen* reagieren und isolierten 78% **24** bzw. 32% **25**. Da die Bedingungen ähnlich und die mit der Cycloaddition konkurrierenden Reaktionen die gleichen sind, ist mit gewissem Vorbehalt der Rückschluß aus der Ausbeute auf die dipolarophile Aktivität erlaubt. In die Tab. 2 wurden zur Ergänzung einige früher beschriebene Verbindungen aufgenommen.

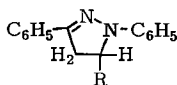
²¹⁾ W. Borsche und W. Scriba, Liebigs Ann. Chem. **540**, 83 (1939).

Tab. 2. Δ^2 -Pyrazoline aus Diphenylnitrilimin (**2**) und nichtkonjugierten Olefinen. **2** wurde aus Benz-phenylhydrazid-chlorid (**3**) mit Triäthylamin, bei * aus 2.5-Diphenyl-tetrazol (**1**) erzeugt

Dipolarophil	Reaktions- -temp. -zeit (Std.)		% Ausb.	Cycloaddukt Formel	Schmp.
a) Gewöhnliche offenkettige Alkene					
Äthylen	20°	25	75	14	154–156°
Propylen	20°	96	63	15	104–105.5°
Hexen-(1)	80°	3	88	16	Öl
Hepten-(1) ⁷⁾	90°	30	85	17	56–58°
<i>trans</i> -Buten-(2)	70°	10	34	6	85–87°
<i>cis</i> -Buten-(2)	70°	14	27	9	133–134°
Isobuten	70°	10	74	18	66.5–67°
<i>trans</i> -Octen-(4)	100°	12	59	19	58–59°
<i>cis</i> -Octen-(4)	100°	12	0	—	—
Trimethyläthylen	100°	24	61	20	Öl
b) Cycloalkene					
Cyclopenten ⁷⁾	80°	3	78	22	137.5–139°
Cyclohexen	70°	24	58	23	77–78°
Cyclohexen *	160°	18	82	23	75–76°
<i>cis</i> -Cycloocten	65°	14	78	24	180–182°
<i>cis</i> -Cyclodecen	70°	20	32	25	88.5–90°
c) Alkene mit funktionellen Gruppen					
Allylalkohol	65°	12	80	27	126–128°
Allylacetat	70°	14	70	28	82–83°
Allylessigsäure- methylester	65°	15	87	29	103–105°
Safrol	70°	14	54	30	100–102°

E. Alkene mit nichtkonjugierten funktionellen Gruppen

Allylalkohol nahm bei 65° glatt **2** an der Doppelbindung zu 80% des Pyrazolins **27** auf. Es verdient Beachtung, daß der 1.3-Dipol **2** nicht mit der alkoholischen Gruppe, sondern mit der nur wenig polaren Doppelbindung reagiert. Zum Konstitutionsbeweis dehydrierten wir **27** zum Pyrazol **31** und oxydierten mit Permanganat zur 1.3-Diphenylpyrazol-carbonsäure-(5) (**32**).

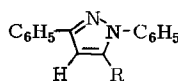


27: R = CH₂OH

28: R = CH₂-O-CO-CH₃

29: R = CH₂-CH₂-CO₂CH₃

30: R = CH₂-



31: R = CH₂OH

32: R = CO₂H

33: R = H

34: R = n-C₄H₉

Auch beim *Allylacetat* war die Addition in der Orientierung eindeutig. Durch Dehydrierung und alkalische Hydrolyse wurde **28** in **31** übergeführt. Beim 2-Addukt des *Allylessigsäure-methylesters* sprach wiederum die Chloranil-Dehydrierung mit anschließender Oxydation zu **32** für die 5-Substitution gemäß **29**. Die Additionsrichtung des *Safrols* in **30** wurde aus Analogiegründen erschlossen.

Insgesamt lehrt die präparative Erfahrung, daß in nichtkonjugierten CC-Doppelbindungen, solange sie nicht winkelgespannt sind, schlechte Dipolarophile vorliegen. Verglichen mit Styrol, Acrylsäureester oder Enaminen bedarf es längerer Reaktionszeiten und erhöhter Temperatur, um das in kleiner Gleichgewichtskonzentration aus **3** freigesetzte Diphenylnitrilimin durch Cycloaddition abzufangen. Mit zunehmender Alkylsubstitution des Äthylens sowie mit steigender Länge des Alkylrestes sinkt die dipolarophile Aktivität gegenüber **2**.

F. Gewöhnliche Alkine

Dieser relativen Reaktionsträgheit der nichtkonjugierten Mehrfachbindung begegnet man auch in der Alkin-Reihe. *Acetylen* selbst lieferte 81% des bekannten 1.3-Diphenyl-pyrazols (**33**), als man die benzolische Lösung von **3** und Triäthylamin bei 20° unter geringem Acetylen-Überdruck 10 Tage rührte. Die Umsetzung mit *Hexin-(1)* war mit 24% Addukt **34** nach 8 Stdn. bei 75° wesentlich weniger ergiebig. Eine Cycloaddition an *Octin-(4)* wurde bei 100° nicht mehr erzielt.

Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Förderung des Forschungsvorhabens. Dank schulden wir Herrn *H. Schulz* und Frau *M. Schwarz* für die Ausführung der Mikroanalysen, Herrn *H. Huber* für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Beschreibung der Versuche

Zur Stereochemie des Norbornen-Addukts

1.3-Diphenyl-4.7-methano-4.5.6.7-tetrahydro-indazol (11): 14.4 g (50 mMol) *Norbornen-exo-Addukt 10⁷⁾* wurden mit 18.4 g (75 mMol) *Chloranil* 2 Tage in 120 ccm Trichlorbenzol (techn.) auf 180° erhitzt, nochmals mit 4.0 g (16.3 mMol) *Chloranil* versetzt und einen weiteren Tag bei 180° gehalten. Man verdünnte mit 400 ccm Methylenchlorid und schüttelte mit 6 mal 100 ccm 4-proz. Kalilauge aus. Nach dem Waschen und Trocknen über Magnesiumsulfat destillierte man das Solvens ab bis 160°(Bad)/10 Torr. Bei 190–240°(Bad)/0.001 Torr erhielt man 10.3 g eines braunen kristallin erstarrenden Öls, das nach zweimaligem Umlösen aus Äthanol unter Kohlezusatz, einer erneuten Destillation bei 190–230°(Bad)/0.02 Torr und Adsorption an einer Aluminiumoxid-Säule (Akt.-St. 1, Lösungsmittel Benzol) 7.72 g (54%) farblose Prismen mit Schmp. 83–85° ergab. Weiteres Umlösen aus Äthanol erhöhte den Schmp. auf 85–86.5°.

$C_{20}H_{18}N_2$ (286.4) Ber. C 83.88 H 6.34 N 9.78 Gef. C 83.68 H 5.98 N 9.90

NMR (CCl_4) von **11**: 4-H und 7-H fallen als s bei 6.44 τ aufeinander. In **12** als breites s bei 7.32 τ liegend, ist das Signal der Brückenkopf-Protonen somit um 0.88 τ nach tiefem Feld verschoben. Der Übergang von Norbornen zu Norbornadien ist mit einer entsprechenden Wanderung des Brückenkopf-H-Signals von 7.22 nach 6.53 τ verbunden.

UV ($CHCl_3$): 295.5 $m\mu$ ($\log \epsilon = 4.33$); *2.5-Diphenyl-pyrazol* zeigt das Maximum bei 279.5 ($\log \epsilon = 4.34$).

1.3-Diphenyl-4.7-methano-3a.4.5.6.7a-hexahydro-indazol, endo-Isomeres (12): Zur Lösung von 2.51 g (8.76 mMol) **11** in 400 ccm absol. Äthanol gab man ohne Außenkühlung im Verlauf

mehrerer Stdn. 14 g (610 mg-Atom) *Natrium*. Nach der vollständigen Umsetzung des Alkali-metalls goß man die blau fluoreszierende Lösung in 1 l Wasser und schüttelte die Emulsion mit 3mal 200 ccm Methylchlorid aus. Der Rückstand, der nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels zurückblieb, destillierte bei 160–195°(Bad)/0.001 Torr. Das zähe gelbe Öl (2.26 g) wurde aus Benzol an Aluminium-oxid (Akt.-St. 1.5) chromatographiert (60 × 3.3-cm-Säule). Es wurden 8 fluoreszierende Fraktionen von je 100–200 ccm aufgefangen, von denen nur Nr. 3 und 4 größere Mengen an 12 lieferten. Umlösen aus Petroläther (80–110°) erbrachte 967 mg (38%) strohgelbe Nadeln mit Schmp. 128–130° (Sintern 126°).

$C_{20}H_{20}N_2$ (288.4) Ber. C 83.29 H 6.99 N 9.71 Gef. C 83.58 H 7.12 N 9.80

UV (CHCl ₃):	<i>endo</i> -Pyrazolin 12			<i>exo</i> -Pyrazolin 10		
Maxima m μ	368	318.5	245.5	369	318.5	247
log ϵ	4.32	3.87	4.16	4.30	3.84	4.12

Gewöhnliche offenkettige Alkene

1,3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (14): In einer Hydrierbirne wurde eine Lösung von 920 mg (3.98 mMol) *Benz-phenylhydrazid-chlorid* (3)⁷⁾ in 40 ccm absol. Benzol bei Raumtemp. unter einer Äthylen-Atmosphäre geschüttelt. Innerhalb von 2 Stdn. fügte man 4.5 ccm (32 mMol) *Triäthylamin* zu. Nach 15 Min. begann die Abscheidung des *Triäthylammoniumchlorids*; nach 25 Stdn. saugte man 503 mg (92%) ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels destillierte man bei 140–160°(Bad)/0.01 Torr ein zu Kristallen erstarrendes Öl, das aus Benzol 659 mg (75%) bläulich fluoreszierende Nadeln mit Schmp. 154–156° lieferte. (Lit.²²⁾: 152°) Misch-Schmp. und IR-Vergleich zeigten die Identität mit authent. 14.

5-Methyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (15): Eine Lösung von 2.31 g (10 mMol) 3 in 40 ccm absol. Benzol und 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* schüttelte man 96 Stdn. unter einer Propylen-Atmosphäre. Abfiltrieren von 1.21 g (88%) *Triäthylammoniumchlorid*, Entfernen des Lösungsmittels und anschließende Destillation führte bei 145–155°(Bad)/0.01 Torr zu 1.87 g (79%) eines gelben, zu Kristallen vom Schmp. 86–95° erstarrenden Öls. Beim Umlösen von 1.72 g aus Methanol erhielt man 1.36 g (63%) grün fluoreszierende Blättchen mit Schmp. 104–105.5° (Lit.²³⁾: 104–105°). Der Misch-Schmp. mit einem aus *Styrol* und *C-Methyl-N-phenyl-sydnon* bereiteten Präparat²⁴⁾ war ohne Depression.

$C_{16}H_{16}N_2$ (236.3) Ber. C 81.32 H 6.83 N 11.86 Gef. C 81.03 H 6.91 N 11.38

5-n-Butyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (16): In eine Lösung von 2.31 g (10 mMol) 3 und 3.37 g (40 mMol) *Hexen-(1)* in 25 ccm absol. Benzol tropfte man innerhalb weniger Min. bei 80° 5.0 ccm (36 mMol) *Triäthylamin* ein. Nach 3 Stdn. bei 80° filtrierte man 1.22 g (89%) *Triäthylammoniumchlorid* ab und destillierte bei 155–165°(Bad)/0.001 Torr 2.45 g (88%) 16 als fluoreszierendes blaßgelbes Öl über.

$C_{19}H_{22}N_2$ (278.4) Ber. C 81.97 H 7.97 N 10.06 Gef. C 81.61 H 8.01 N 9.91

trans-4,5-Dimethyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (6): In ein Bombenrohr (30 cm, 20 ccm Fassungsvermögen) kondensierte man auf 920 mg (3.98 mMol) feingepulvertes 3 unter Kühlung mit flüssigem Stickstoff 5 ccm *trans-Buten-(2)*. Nach Versetzen mit 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* erhitzte man das abgeschmolzene Rohr 10 Stdn. auf 70°. Den Rückstand nach Abdestillieren des Dipolarophils kochte man mehrmals mit Benzol aus;

²²⁾ F. Straus und W. Berkow, Liebigs Ann. Chem. 401, 121 (1913).

²³⁾ K. v. Auwers und E. Lämmerhirt, Ber. deutsch. chem. Ges. 54, 1000 (1921).

²⁴⁾ R. Huisgen, H. Gotthardt und R. Grashey, Angew. Chem. 74, 30 (1962).

hierbei blieben 541 mg (99%) *Triäthylammoniumchlorid* zurück. Bei 160–180° (Bad)/0.01 Torr destillierte aus dem Rückstand der Benzolphase ein gelbes Öl, das aus Methanol zu 344 mg (34%) langen, blaugrün fluoreszierenden Prismen mit Schmp. 85–87° kristallisierte.

$C_{17}H_{18}N_2$ (250.3) Ber. N 11.19 Gef. N 11.14

cis-4.5-Dimethyl-1.3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (9): Wie im vorhergehenden Versuch erhitzte man die Suspension von 920 mg (3.98 mMol) **3** in 5 ccm *cis-Buten-(2)* unter Zusatz von 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* 14 Stdn. auf 70°. Nach Abtrennung von 538 mg (99%) *Triäthylammoniumchlorid* destillierte bei 160–180°(Bad)/0.01 Torr ein gelbbraunes Öl, aus dem nach Anreiben mit Methanol 272 mg (27%) lange Spieße mit Schmp. 123–127° kristallisierten. Rein-Schmp. 133–134°.

$C_{17}H_{18}N_2$ (250.3) Ber. N 11.19 Gef. N 11.10

Dünnschichtchromatographische Prüfung von 6 und 9 auf wechselseitige Verunreinigung: Auf einer Kieselgel-Platte (Merck, P, 0.25 mm) entwickelte man Proben der Rohprodukte von **6** und **9** mit Benzol/Cyclohexan (1:1); die UV-Fluoreszenz diente der Sichtbarmachung. Es trat nur je 1 Fleck auf: R_F von **6** 0.63, von **9** 0.39. Im Testversuch gab noch 1% **6** in **9** nach der Entwicklung einen gut sichtbaren **6**-Flecken. Die Reinheit der diastereomeren Pyrazoline war demnach >99%.

5.5-Dimethyl-1.3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (18): 920 mg (3.98 mMol) **3** setzte man analog zu den vorhergehenden Versuchen in Gegenwart von 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* mit 5 ccm *Isobuten* 10 Stdn. bei 70° um. Man trennte von 551 mg (101%) *Triäthylammoniumchlorid* ab und engte das Filtrat auf dem Wasserbad, zuletzt i. Vak. ein. Bei 145–155°(Bad)/0.01 Torr ging ein gelbes fluoreszierendes Öl über; aus Methanol 738 mg (74%) gelbgrüne Nadelchen mit Schmp. 64–66°. Rein-Schmp. 66.5–67°.

$C_{17}H_{18}N_2$ (250.3) Ber. C 81.56 H 7.25 N 11.19 Gef. C 81.68 H 7.30 N 11.28

trans-4.5-Dipropyl-1.3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (19): 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* ließ man in 1 Stde. zur Lösung von 1.840 g (7.98 mMol) **3** in 5.0 ccm *trans-Octen-(4)*²⁵⁾ bei 100° einfließen. Nach 12 Stdn. bei 100° engte man bei 130°/10 Torr ein. Der Rückstand wurde mit 20 ccm absol. Benzol aufgeköcht; von 1.153 g (105%) *Triäthylammoniumchlorid* saugte man ab. Die Destillation nach Abziehen des Lösungsmittels ergab bei 150–155°(Bad)/0.005 Torr 1.445 g (59%) gelbes Öl, das aus Äthanol zu 1.047 g (43%) grünblau fluoreszierender Würfel kristallisierte; Schmp. 57–59°. Weiteres Umlösen erhöhte den Schmp. auf 58–59°.

$C_{21}H_{26}N_2$ (306.4) Ber. C 82.31 H 8.55 N 9.14 Gef. C 82.69 H 8.83 N 9.14

Umsetzung von 3 mit cis-Octen-(4): Das *cis*-Olefin wurde durch Hydroborierung²⁶⁾ des *Octins-(4)* bereitet. Die Umsetzung von 1.840 g (7.98 mMol) **3** und 3.00 ccm (21.4 mMol) *Triäthylamin* in 4.0 ccm *cis-Octen-(4)* wurde analog dem vorstehenden Versuch ausgeführt. Das Hochvak.-Destillat lieferte nach Anreiben mit Methanol 184 mg (16%) *1.3.5-Triphenyl-1.2.4-triazol (21)* als blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 102–105°. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol (Schmp. 104–106°) identifizierte man durch Misch-Schmp. und IR-Vergleich mit einem authent. Präparat¹⁹⁾.

Die stark fluoreszierende Mutterlauge wurde mit Petroläther (80–100°) an Aluminiumoxid (Akt.-St. II) chromatographiert. Man isolierte 46 mg (2%) fluoreszierende, bei 57–59° schmelzende Kristalle, identisch mit **19**. Diese bescheidene Menge ging wohl auf die Cycloaddition an eine *trans*-Verunreinigung des *cis*-Olefins zurück.

²⁵⁾ A. L. Henne und K. W. Greenlee, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2020 (1943).

²⁶⁾ H. C. Brown und G. Zweifel, J. Amer. chem. Soc. **81**, 1512 (1959).

4.5.5-Trimethyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**20**): Man löste 2.31 g (10 mMol) **3** und 5.0 ccm (36 mMol) Triäthylamin in 22 ccm Trimethyläthylen und erhitzte 24 Stdn. im Bombenrohr auf 100°. Es hatten sich 1.33 g (97%) Triäthylammoniumchlorid abgeschieden. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüssigen Triäthylamins gingen bei 130–155°(Bad)/0.03–0.05 Torr 1.60 g (61%) **20** als gelbes Öl über. IR (KBr): C=N 1557/cm.

C₁₈H₂₀N₂ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 81.70 H 7.66 N 10.69

Cycloalkene

1,3-Diphenyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-indazol (**23**)

a) In einem abgeschmolzenen Rohr wurden 920 mg (3.98 mMol) **3** und 5.0 ccm über Natrium dest. Cyclohexen mit 1.5 ccm (10.7 mMol) Triäthylamin unter gelegentlichem Schütteln 24 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach Versetzen mit etwas Benzol saugte man von 537 mg (98%) Triäthylammoniumchlorid ab und engte ein. Bei 160–180°(Bad)/0.003 Torr gingen 885 mg eines gelben Öls über, aus dem durch Kristallisation mit Methanol 639 mg (58%) fast farblose, bläulich fluoreszierende Nadeln gewonnen wurden; Schmp. 77–78°.

C₁₉H₂₀N₂ (276.4) Ber. C 82.57 H 7.29 N 10.14 Gef. C 82.36 H 7.24 N 10.34

b) Im Bombenrohr wurden 2.00 g (9.0 mMol) 2,5-Diphenyl-tetrazol (**1**) in 15 ccm absol. Cyclohexen unter Stickstoff 18 Stdn. auf etwa 160° erhitzt. Das nach Abziehen des überschüss. Dipolarophils zurückbleibende gelbe Öl lieferte nach Umlösen aus Methanol 1.74 g **23** mit Schmp. 75–76°. Die Mutterlaugen ergaben nach Destillation bei 150–170°(Bad)/0.001 Torr weitere 0.30 g **23** mit gleichem Schmp. (zusammen 82%).

Katalytische Dehydrierung von **23**: 1.00 g (3.6 mMol) **23** wurden mit 1.0 g 10-proz. Palladium/Kohle im CO₂-Strom langsam auf 300° erhitzt. Die Wasserstoffentwicklung war nach 4 Stdn. beendet. Nach Aufnehmen in Methanol und Abfiltrieren des Katalysators kristallisierten 0.55 g (55%) farblose Nadeln mit Schmp. 101–102°. Die Mischung mit authent. 1,3-Diphenyl-indazol (**26**) (Lit.-Schmp.²¹): 100–101° gab keine Depression.

4.5(cis)-Hexamethylen-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**24**): Eine Lösung von 920 mg (3.98 mMol) **3** in 10 ccm cis-Cycloocten erhitzte man unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1.50 ccm (10.7 mMol) Triäthylamin 14 Stdn. auf 65°. Triäthylammoniumchlorid und **24** schieden sich aus. Man digerierte den Kristallkuchen mit siedendem Benzol, saugte vom Triäthylammoniumchlorid (551 mg, 101%) ab und engte i. Vak. ein. Aus Benzol/Äthanol kamen 809 mg **24** mit Schmp. 179–181°. Weitere 127 mg (zusammen 78%) mit Schmp. 170–177° kristallisierten aus der Mutterlage. Umlösen steigerte den Schmp. auf 180–182°.

C₂₁H₂₄N₂ (304.4) Ber. C 82.85 H 7.95 N 9.20 Gef. C 82.79 H 8.12 N 9.24

4.5(cis)-Octamethylen-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**25**): 920 mg (3.98 mMol) **3**, 10.0 g cis-Cyclododecen und 1.50 ccm (10.7 mMol) Triäthylamin wurden 20 Stdn. auf 70° erhitzt. Man filtrierte von 530 mg (97%) Triäthylammoniumchlorid ab und destillierte den vom Lösungsmittel befreiten Rückstand bei 190–210°(Bad)/0.03 Torr. Anreiben mit Methanol lieferte 430 mg (32%) derbe, grünlich fluoreszierende Kristalle vom Schmp. 83.5–86°; Rein-Schmp. 88.5–90°.

C₂₃H₂₈N₂ (332.5) Ber. C 83.08 H 8.49 N 8.43 Gef. C 83.12 H 8.54 N 8.53

Olefine mit funktionellen Gruppen

5-Hydroxymethyl-1,3-diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (**27**): 7.00 g (120 mMol) Allylalkohol, 920 mg (3.98 mMol) **3** und 1.50 ccm (10.7 mMol) Triäthylamin wurden 12 Stdn. auf 65° erhitzt. Nach Abziehen des überschüssigen Alkohols digerierte man mit Benzol und saugte von

548 mg (100%) *Triäthylammoniumchlorid* ab. Das Filtrat wurde eingeengt und bei 170 bis 180°(Bad)/0.01 Torr destilliert. Aus Methanol kristallisierten 664 mg gelber Nadelchen mit Schmp. 125–127°. Aus der Mutterlauge isolierte man weitere 145 mg (zusammen 80%) Schmp. der Analysenprobe 126–128°.

$C_{16}H_{16}N_2O$ (252.3) Ber. C 76.16 H 6.39 N 11.10 Gef. C 76.35 H 6.41 N 11.35

Dehydrierung zu 5-Hydroxymethyl-1.3-diphenyl-pyrazol (31): 350 mg (1.38 mMol) **27** wurden in 10 ccm Xylol mit 505 mg (2.06 mMol) *Chloranil* 5 Stdn. gekocht. Man verdünnte mit 10 ccm Äther, extrahierte 3mal mit 2*n* NaOH, anschließend mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und vertrieb das Lösungsmittel. Das Produkt wurde bei 140–190°(Bad)/0.01 Torr übergetrieben. Aus Methanol kamen 161 mg (46%) **31** in farblosen Nadelchen mit Schmp. 117–119°.

$C_{16}H_{14}N_2O$ (250.3) Ber. C 76.78 H 5.64 N 11.19 Gef. C 76.68 H 5.69 N 11.18

Die Oxydation von **31** zur *1.3-Diphenyl-pyrazol-carbonsäure-(5) (32)* erfolgte in wäbr. Na_2CO_3 -Lösung mit *Kaliumpermanganat* in 10-proz. Überschuß. Die Säure wurde durch Misch-Schmp. (227–229°) und IR-Spektrum identifiziert⁷⁾.

5-Acetoxy-methyl-1.3-diphenyl-Δ²-pyrazolin (28): 10.0 g (100 mMol) *Allylacetat*, 920 mg (3.98 mMol) **3** und 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* erhitzte man 14 Stdn. auf 70°. Nach Absaugen von 546 mg (100%) *Triäthylammoniumchlorid* wurde wie üblich durch Destillation bei 170–180°(Bad)/0.01 Torr aufgearbeitet. Aus Methanol fielen 813 mg (70%) gelbgrün fluoreszierende Nadelchen an; Schmp. 82–83°.

$C_{18}H_{18}N_2O_2$ (294.3) Ber. C 73.45 H 6.16 N 9.52 Gef. C 73.37 H 6.32 N 9.68

Überführung in 31: 200 mg (0.7 mMol) **28** wurden in 5 ccm Xylol 5 Stdn. mit 246 mg (1.0 mMol) *Chloranil* unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Dehydrierung von **27**. Das durch Destillation bei 140–190°(Bad)/0.01 Torr erhaltene gelbe Öl (174 mg) kristallisierte nicht. Man verseifte durch 3täg. Einwirkung von methanol. *Kalilauge* und isolierte nach Ansäuern und Umlösen aus Methanol 104 mg (61%) **31** mit Schmp. 117–119°. Misch-Schmp. und IR-Spektrum bewiesen die Identität mit der aus **27** erhaltenen Verbindung.

3-[1.3-Diphenyl-Δ²-pyrazolinyl-(5)]-propionsäure-methylester (29): Aus 7.0 g (61 mMol) *Allylessigsäure-methylester*, 920 mg (3.98 mMol) **3** und 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* wurden in 15 Stdn. bei 65° 538 mg (98%) *Triäthylammoniumchlorid* freigesetzt. Die übliche Aufarbeitung mit Destillation bei 170–180°(Bad)/0.01 Torr ergab 1.16 g (94%) gelbes zähflüssiges Öl. Aus Methanol kristallisierten 1.06 g (87%) gelbgrüne, blaugrün fluoreszierende Nadelchen mit Schmp. 99–104°. Umlösen aus Petroläther bzw. Methanol steigerte den Schmp. auf 103–105°.

$C_{19}H_{20}N_2O_2$ (308.4) Ber. C 74.00 H 6.54 N 9.09 Gef. C 73.58 H 6.63 N 9.04

Dehydrierung und Oxydation von 29: 154.2 mg (0.5 mMol) **29** wurden mit 246 mg (1.0 mMol) *Chloranil* in 15 ccm Xylol 8 Stdn. gekocht. Nach 3maligem Ausschütteln mit 2*n* NaOH und Waschen arbeitete man wie üblich auf. Bei 160–180°(Bad)/0.01 Torr gingen 132 mg (86%) gelbbraunes Öl über. Man nahm in 15 ccm Pyridin auf und kochte 2 Stdn. unter portionsweiser Zugabe von 1.0 g feingepulv. *Kaliumpermanganat* unter Rückfluß, verdünnte dann mit dem doppelten Volumen Wasser und leitete Schwefeldioxid ein. Die schwefelsaure Lösung ätherte man aus und kristallisierte nach Abziehen des Äthers aus wäbr. Methanol um: 97 mg (73%) **32** mit Schmp. 227–229°; Misch-Schmp. und IR-Vergleich⁷⁾.

1.3-Diphenyl-5-[3.4-methylenedioxy-benzyl]-Δ²-pyrazolin (30): 10 g (62 mMol) *Safrol*, 920 mg (3.98 mMol) **3** und 1.50 ccm (10.7 mMol) *Triäthylamin* wurden 14 Stdn. auf 70°

erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte 539 mg (99%) *Triäthylammoniumchlorid* und bei 150–210° (Bad)/0.01 Torr ein gelbbraunes Öl. Aus Äthanol 759 mg (54%) blau fluoreszierende Nadeln, Schmp. 100–102°.

$C_{23}H_{20}N_2O_2$ (356.4) Ber. C 77.50 H 5.66 N 7.86 Gef. C 77.83 H 5.65 N 8.04

Alkine

1.3-Diphenyl-pyrazol (33)²⁷⁾: Die Lösung von 2.00 g (8.7 mMol) **3** in 100 ccm mit *Acetylen* (8.5–9.0 mMol) bei 15° gesättigtem Benzol wurde nach Zugabe von 4.0 ccm (29 mMol) *Triäthylamin* unter 300 Torr Acetylendruck gerührt. Nach 10 Tagen bei Raumtemp. saugte man von 1.036 g (87%) *Triäthylammoniumchlorid* ab. Das durch Destillation bei 110–130° (Bad)/0.001 Torr erhaltene blaßgelbe, kristallin erstarrende Öl (1.589 g) gab beim Umlösen aus Methanol 1.547 g (81%) farblose Nadeln mit Schmp. 82–84°. Der Misch-Schmp. mit authent. **33** gab keine Depression.

5-Butyl-1.3-diphenyl-pyrazol (34): 920 mg (3.98 mMol) **3** in 12 ccm *Hexin-(1)* erhitzte man nach Zugabe von 2.0 ccm (14 mMol) *Triäthylamin* 8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Nach Abfiltrieren von 523 mg (96%) *Triäthylammoniumchlorid* und Abziehen des Lösungsmittels führte die Destillation bei 130–190°(Bad)/0.01 Torr zu 259 mg (24%) eines zu Kristallen vom Schmp. 48–51° erstarrenden gelben Öls. Umlösen aus Methanol erbrachte farblose, bei 54–55° schmelzende Nadeln.

$C_{19}H_{20}N_2$ (276.4) Ber. C 82.57 H 7.29 N 10.14 Gef. C 82.42 H 7.40 N 10.32

²⁷⁾ Versuch von A. Eckell, München 1964.