

Rolf Huisgen, Günter Szeimies¹⁾ und Leander Möbius²⁾

1.3-Dipolare Cycloadditionen, XXXII³⁾

Kinetik der Additionen organischer Azide an CC-Mehrfachbindungen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 9. Februar 1967)

Die IR-spektrophotometrisch gemessenen Additionskonstanten des Phenylazids an 27 olefinische und 4 acetylenische Dipolarophile bei 25° liegen im Bereich von 7 Zehnerpotenzen; das Zusammenspiel elektronischer und sterischer Substituenteneffekte beim Dipolarophil wird diskutiert. — Kernsubstituierte Phenylazide befolgen in ihren Additionsgeschwindigkeiten die *Hammett*-Gleichung, wobei der ρ -Wert vom Dipolarophil abhängt: Maleinsäureanhydrid -1.1 , *N*-Phenyl-maleinimid -0.8 , Norbornen $+0.88$, Cyclopenten $+0.9$, 1-Pyrrolidino-cyclohexen $+2.5$. — Die für vier Azid-Cycloadditionen ermittelten Aktivierungs-entropien betragen -26 bis -36 Clausius. Die Additionskonstante des Phenylazids an Pyrrolidino-cyclopenten hängt nur wenig von der Solvenspolarität ab. All diese Daten weisen auf eine Mehrzentren-Cycloaddition der organischen Azide.

Die zahlenmäßige Ermittlung der Dipolarophilen-Aktivitäten gestattet es, das Ausmaß der mechanistischen Gemeinsamkeit der Cycloadditionen verschiedener 1.3-Dipole zu beurteilen. Die Aktivitätsreihe gegenüber Diphenylnitrilimin³⁾, einem Glied der Reihe der Nitriliumbetaine, sei hier mit derjenigen des Phenylazids verglichen, das den Diazoniumbetainen⁴⁾ angehört. Nach Abschluß unserer Versuche (1963) lag noch keine kinetische Studie der Azid-Addition vor. Inzwischen berichteten *Scheiner* und Mitarbb.⁵⁾ über die Kinetik der Arylazid-Addition an Norbornen. *Bailey* und *White*⁶⁾ verglichen Pikryl- und Phenylazid in der Reaktivität gegenüber cyclischen und offenkettigen Alkenen.

A. Methode

Die kinetische Verfolgung der Azid-Addition gründet man zweckmäßig auf die sinkende Konzentration des organischen Azids. Die Reduktion des unverbrauchten Azids mit alkalischem Arsenit⁷⁾ und volumetrischer Messung des entbundenen Stickstoffs bewährte sich nicht, da die Addukte α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen unter diesen Bedingungen ebenfalls Stickstoff verlieren.

¹⁾ Aus der Dissertat. *G. Szeimies*, Univ. München 1964.

²⁾ Versuche München 1962.

³⁾ XXXI. Mitteil.: *A. Eckell*, *R. Huisgen*, *R. Sustmann*, *G. Wallbillich*, *D. Grashey* und *E. Spindler*, Chem. Ber. 100, 2192 (1967).

⁴⁾ Zur Systematik der 1.3-Dipole: *R. Huisgen*, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 (1963).

⁵⁾ *P. Scheiner*, *J. H. Schomaker*, *S. Deming*, *W. J. Libbey* und *G. P. Nowack*, J. Amer. chem. Soc. 87, 306 (1965).

⁶⁾ *A. S. Bailey* und *J. E. White*, J. chem. Soc. [London] B 1966, 819.

⁷⁾ *I. Ugi*, *H. Perlinger* und *L. Behringer*, Chem. Ber. 91, 2330 (1958).

Sehr gut eignet sich zur Konzentrationsbestimmung die Extinktion der infraroten Bande, die auf die asymm. Streckschwingung des Azidsystems zurückgeht; Aryl- und Alkylazide zeigen sie bei 2099—2131/cm. Gewisse Schwierigkeiten bereitete die Messung bei acetylenischen Dipolarophilen, die ebenfalls eine IR-Absorption in diesem Gebiet aufweisen. Bei Methyl-propiolat wurde dessen CH-Schwingung bei 3290/cm herangezogen und die Abnahme des Dipolarophils gemessen.

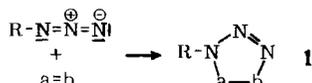
Die Neigung der Triazoline aus gewissen nichtkonjugierten Alkenen zur Stickstoff-abspaltung, verbunden mit der erneuten Azid-Addition an die dabei entstehenden Azomethine bzw. Enamine^{8,9)}, machte ein Arbeiten bei tiefer Temperatur erforderlich. Die Aktivierungsenthalpien der Cycloaddition sind nämlich niedriger als die des Δ^2 -Triazolins-Zerfalls¹⁰⁾. Die gewählte Temperatur von 25° führte zu kinetischen Versuchen, die sich zuweilen über Wochen und Monate erstreckten. Der Eigenzerfall der organischen Azide war vernachlässigbar; die Halbwertszeit beispielsweise des Phenylazids liegt bei 1200 Jahren bei 25°¹¹⁾.

Der konsequenten Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Solvens standen zuweilen mangelnde Löslichkeit der Dipolarophile oder der Addukte entgegen. Da Stichproben zeigten, daß die Additionskonstanten in Benzol nicht sehr verschieden sind, wurde auf eine Nachmessung aller Daten in Benzol verzichtet (Tab. 1).

Zur Verfolgung der sehr raschen Vereinigung elektronenarmer Azide mit Enaminen wurden vorthermostatisierte Lösungen vereinigt und rasch in die temperierte Küvette des IR-Spektrophotometers eingebracht.

B. Dipolarophilen-Aktivitäten gegenüber Phenylazid

Die Δ^2 -Triazoline oder Triazole **1**, auf deren Bildung sich die kinetischen Daten der Tab. 1 beziehen, wurden fast alle zuvor beschrieben. Die Anordnung der Dipolarophile erfolgte innerhalb der Gruppen der Tab. 1 nach fallender Additionskonstante.



Die RG-Konstanten erstrecken sich über 7 Zehnerpotenzen. Mehrfach alkylierte Äthylene reagieren bei 25° zu langsam. Schon bei Cyclohexen, dem langsamsten Vertreter der Tab. 1, betrug der Umsatz nach 13 Monaten bei 25° nur 13%. Die nähere Betrachtung der Daten zeigt viele Gemeinsamkeiten mit den gegenüber Diphenylnitrilimin gemessenen Dipolarophilen-Aktivitäten³⁾.

Die Additionskonstante des Heptens-(1) wird unter den *monosubstituierten Äthylenen* (Tab. 1, a)) nur noch vom Isopren unterschritten. Styrol, Acrylnitril und Acrylsäureester weisen eine 1.7-, 4.5- bzw. 40fache Steigerung der dipolarophilen Aktivität auf. Noch stärker fördert elektronenliefernde Konjugation des Dipolarophils (Tab. 1,

⁸⁾ K. Alder, G. Stein und W. Friedrichsen, Liebigs Ann. Chem. **501**, 1 (1933).

⁹⁾ R. Huisgen, L. Möbius und G. Szeimies, Chem. Ber. **98**, 1138 (1965).

¹⁰⁾ $\Delta H^\ddagger = 28.2$ kcal/Mol für 1-Phenyl-triazolin-carbonsäure-(4)-ester: G. Szeimies und R. Huisgen, Chem. Ber. **99**, 491 (1966).

¹¹⁾ Extrapoliert aus Messungen in Nitrobenzol bei 160—174°; $\Delta H^\ddagger = 34.7$ kcal/Mol: M. Appl und R. Huisgen, Chem. Ber. **92**, 2961 (1959); vgl. K. E. Russell, J. Amer. chem. Soc. **77**, 3487 (1955).

Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten der Cycloaddition des Phenylazids an CC-Doppel- und -Dreifachbindungen bei 25°

Dipolarophil	Solvens	Azid mMol/l	Dipolarophil mMol/l	$10^7 k_2$ l/Mol·sec
<i>a) Natur des Ersts substituerten</i>				
Acrylsäure-äthylester	CCl ₄	500	2000	9.85
Acrylnitril	CCl ₄	500	2000	1.07
Butylvinyläther	CCl ₄	500	2000	0.40
Styrol	CCl ₄	500	2000	0.40
Styrol	C ₆ H ₆	497	1705	0.39
Hepten-(1)	CCl ₄	500	2000	0.24
Isopren	CCl ₄	500	3200	0.15
<i>b) α,β-Ungesättigte Carbonester und verwandte Verbindungen</i>				
N-Phenyl-maleinimid	C ₆ H ₆	250	372	27.6
Acrylsäure-äthylester	CCl ₄	500	2000	9.85
Fumarsäure-diäthylester	CCl ₄	626	2000	8.36
Maleinsäureanhydrid	C ₆ H ₆	500	2000	7.20
Methacrylsäure-methylester	CCl ₄	500	2000	0.72
Maleinsäure-dimethylester	CCl ₄	500	2000	0.34
Crotonsäure-äthylester	CCl ₄	500	2000	0.27
Zimtsäure-äthylester	CCl ₄	500	2000	0.095
<i>c) Kernsubstituierte Styrole</i>				
4-Methoxy-styrol	C ₆ H ₆	491	1326	0.56
4-Methyl-styrol	C ₆ H ₆	502	1434	0.51
Styrol	C ₆ H ₆	497	1705	0.39
4-Chlor-styrol	C ₆ H ₆	495	1270	0.40
<i>d) Enamine und Enoläther</i>				
1-Pyrrolidino-cyclopenten	C ₆ H ₆	62.8	251	115000
1-Pyrrolidino-cyclohexen	C ₆ H ₆	31.0	270	9930
1-Morpholino-cyclopenten	C ₆ H ₆	249	489	2580
1-Äthoxy-cyclopenten	C ₆ H ₆	496	1559	0.49
Butylvinyläther	CCl ₄	500	2000	0.40
<i>e) Cyclische und offenkettige Alkene¹²⁾</i>				
Norbornadien	CCl ₄	250	2500	194
Norboren	CCl ₄	500	2000	188
Norboren	C ₆ H ₆	500	2000	254
Cyclopenten	CCl ₄	500	2000	1.86
Cyclopenten	C ₆ H ₆	412	2710	2.40
Bicyclo[2.2.2]octen	CCl ₄	453	1487	0.90
1-Methyl-cyclopenten	C ₆ H ₆	477	2599	0.24
Hepten-(1)	CCl ₄	500	2000	0.24
Cyclohexen	CCl ₄	408	2803	0.033
<i>f) Acetylenische Dipolarophile</i>				
Acetylendicarbonsäure-dimethylester	CCl ₄	500	2000	25.4
Propiolsäure-methylester	CCl ₄	1630	623	10.4
Phenylacetylen	CCl ₄	500	2000	0.29
Phenylpropiolsäure-äthylester	CCl ₄	500	2000	0.21

¹²⁾ Einige k_2 -Werte werden aus einer früheren Publikation wiederholt: R. Huisgen, L. Möbius, G. Müller, H. Stangl, G. Szeimies und J. M. Vernon, Chem. Ber. 89, 3992 (1965).

d)) die Additions­geschwindigkeit. Im Gegensatz zu den Additionen des Diphenylnitrilimins sind die des Phenylazids an monosubstituierte Äthylene in der Richtung nicht eindeutig. Elektronenanziehende Substituenten (CO₂R, CN) erscheinen in 4-Stellung des Δ²-Triazolins¹³, elektronenliefernde (NR₂, OR) dagegen in 5-Position⁹. Bei Styrol werden beide Additionsrichtungen beschriftet¹⁴.

Das Zusammenspiel elektronischer und sterischer Substituenteneffekte im Dipolarophil ist hier nur graduell von dem gegenüber Diphenylnitrilimin beobachteten³) verschieden. Der Übergang von Acrylsäure- zu Fumarsäureester wirkte sich dort noch in einer Beschleunigung um den Faktor 6 auf die *RG*-Konstante aus, während man hier schon einer geringen Verminderung begegnet; der behindernde sterische Einfluß der zweiten Carbonester-Funktion übertrifft somit bereits den fördernden elektronischen. Auch das Zurückbleiben des Zimtsäureesters um den Faktor 100 hinter Acrylsäureester läßt an der massiven räumlichen Hinderung durch den Zweit­substituenten an der Doppelbindung keinen Zweifel. Einführung einer α- oder β-Methylgruppe in den Acrylsäureester vermindert die Additions­konstante des Phenylazids auf 1/14 bzw. 1/36, diejenige des Diphenylnitrilimins auf 1/3 bzw. 1/48. Die Überlegenheit des Fumarsäureesters gegenüber dem im Grundzustand mesomerie­gehinderten Maleinsäureester wirkt sich gegenüber Phenylazid in einem Faktor 25 aus.

Elektronenliefernde und elektronenanziehende Konjugation fördern die dipolarophile Aktivität der CC-Doppelbindung. Die Daten für 4-substituierte Styrole (Tab. 1, c)) lehren, daß die Elektronenlieferung etwas stärker wirkt; die Unterschiede sind zu klein, um die Angabe eines ρ-Wertes zu rechtfertigen. Bei Diphenylnitrilimin war der Einfluß von Kernsubstituenten auf die Styrol-Aktivität größer und in umgekehrter Richtung (ρ = +0.8).

Die aktivsten Dipolarophile sind die *Enamine* (Tab. 1, d)). Obwohl der Rauman­spruch des Pyrrolidino-cyclopentens noch den des 1-Methyl-cyclopentens übersteigt, nimmt das Enamin Phenylazid 480000mal rascher auf als der Kohlenwasserstoff. Mit 300000 bleibt das Aktivitätsverhältnis von 1-Pyrrolidino-cyclohexen und Cyclohexen nicht wesentlich dahinter zurück. 1-Pyrrolidino-cyclopenten übertrifft 1-Morpholino-cyclopenten um den Faktor 45; hier wirkt sich der Unterschied der p*K*_B-Werte von Pyrrolidin (2.68) und Morpholin (5.64) aus.

Bemerkenswert ist die vergleichsweise geringe Aktivität der *Vinyläther*. Butylvinyläther addiert Phenylazid nur 1.7mal rascher als Hepten-(1). 1-Äthoxy-cyclopenten steht dem 1-Methyl-cyclopenten um den Faktor 2 voran.

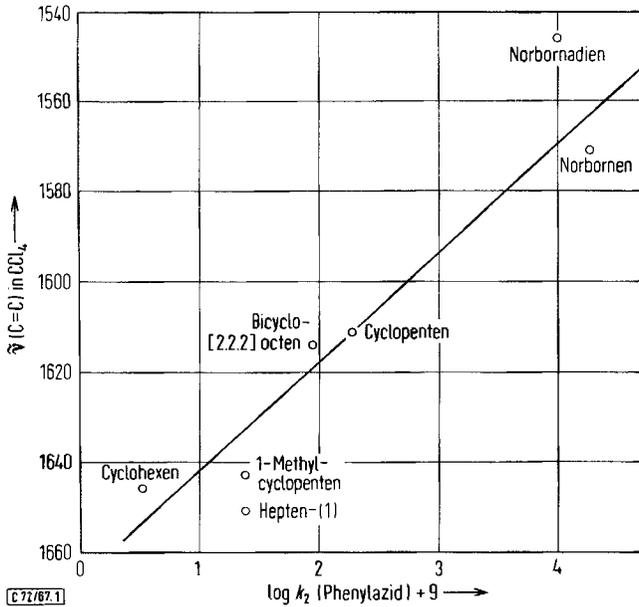
Alder und *Stein*¹⁵) machten erstmalig auf die hohe Additions­bereitschaft der *winkelgespannten Doppelbindung* gegenüber Phenylazid aufmerksam. Das Verhältnis der dipolarophilen Aktivität von Norbornen : Cyclopenten : Cyclohexen erreicht für Phenylazid mit 5700 : 56 : 1 in der Tat unter den bekannten 1.3-Dipolen den höchsten Wert¹⁶).

¹³) R. Huisgen, G. Szeimies und L. Möbius, Chem. Ber. **99**, 475 (1966).

¹⁴) R. Huisgen und G. Szeimies, Manuskript in Vorbereitung.

¹⁵) K. Alder und G. Stein, Liebigs Ann. Chem. **485**, 211 (1931); **515**, 165 (1935); vgl. I. c. 8).

¹⁶) Übersicht: R. Huisgen, Angew. Chem. **75**, 742, 748 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 565 (1963).



Abbild. 1. Beziehung der Logarithmen der Additionskonstanten des Phenylazids bei 25° zu den Wellenzahlen der infraroten CC-Doppelbindungsschwingung (CCl₄)

Neben der Korrelation der Additionskonstanten mit der Winkelspannung¹²⁾ — die Hydrierungswärmen bieten ein Maß für diese — sei die mit den infraroten C=C-Streckungsschwingungen erwähnt¹⁷⁾ (Abbild. 1). Das Norbornadien weicht am stärksten von der Linearität ab. Eine solche Beziehung ist nur für olefinische Kohlenwasserstoffe näherungsweise gültig; sie versagt bei Äthylenen, die durch Phenyl, Alkoxy, Äthoxycarbonyl oder Aminogruppe an der Doppelbindung substituiert sind. Aus der Abbild. 1 darf man nicht schließen, daß der Übergangszustand der Cycloaddition dem Grundzustand des Alkens noch strukturell nahesteht. Die großen Unterschiede der *RG*-Konstanten beweisen vielmehr, daß sich die Lösung der Winkelspannung im Übergangszustand der Azid-Addition schon kräftig auswirkt.

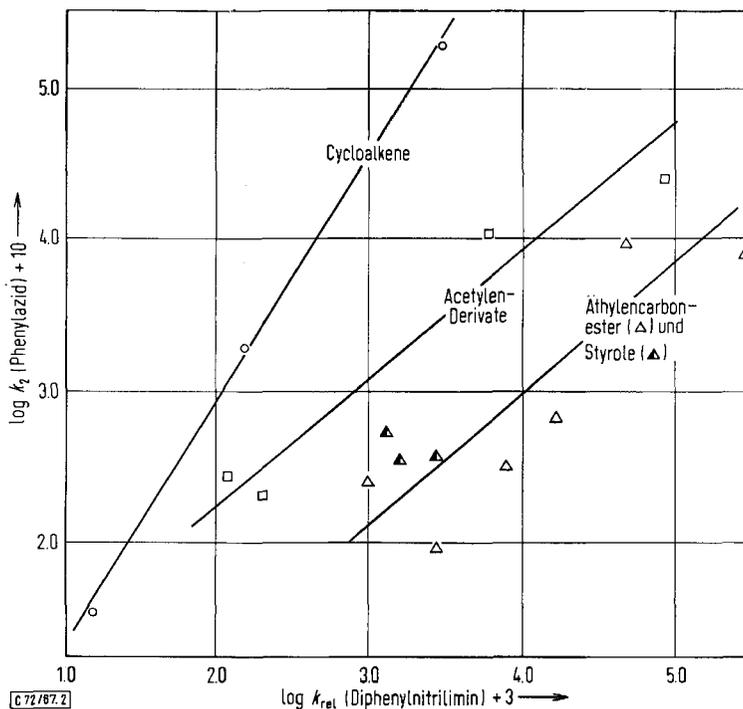
Der CC-Dreifachbindung kommt eine ähnliche dipolarophile Aktivität gegenüber Phenylazid zu wie der Doppelbindung; dies lehrt der Vergleich entsprechend substituierter Paare:

R, R'	k_2 (R—C≡C—R')	k_2 (R—HC=CH—R')
CO ₂ R, CO ₂ R	25	8.4
H, CO ₂ R	10	9.8
H, C ₆ H ₅	0.29	0.40
C ₆ H ₅ , CO ₂ C ₂ H ₅	0.21	0.095

17) Prof. P. v. R. Schleyer, Princeton University (USA), machte uns dankenswerterweise auf diesen Zusammenhang aufmerksam.

Aromatische Triazole werden also in summa nicht rascher gebildet als die nicht-aromatischen Triazoline.

In Abbild. 2 sind die Additionskonstanten des Phenylazids gegen die des Diphenylnitrilimins in logarithmischem Maßstab aufgetragen. Der Eindruck der Regellosigkeit schwindet erst, wenn man die Dipolarophile in Gruppen ordnet. Für die drei Cycloalkene (Cyclohexen, Cyclopenten, Norbornen) ergibt sich eine Gerade, deren Steigung 1.6 die höhere Selektivität des Phenylazids anzeigt. Für die Äthylencarbonester und die Styrole findet man eine andere Gerade und für die acetylenischen Dipolarophile eine dritte, zur zweiten parallel verschoben. Deren geringere Steigung (0.9) deutet auf nahezu gleiche Auswahlfähigkeit der beiden 1.3-Dipole.



Abbild. 2. Beziehungen der $\log k_2$ -Werte für die Cycloadditionen des Phenylazids bei 25° und des Diphenylnitrilimins bei 80°

C. Variation der Azid-Komponente

Für alle Cycloadditionen scheint eine Art Komplementär-Prinzip zu gelten: Elektronenarme Komponenten treten besonders rasch mit elektronenreichen zusammen. Bei der „normalen“ Diels-Alder-Addition vereinigt sich ein elektronenarmes Dienophil mit einem Dien umso schneller, je elektronenreicher das letztere ist. Bei der Variante „mit inversem Elektronenbedarf“¹⁸⁾ wird auch wieder hohe Additions-

¹⁸⁾ J. Sauer und H. Wiest, *Angew. Chem.* **74**, 353 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 268, 299 (1963).

geschwindigkeit erzielt. Für die Vierring-Bildung des elektronenarmen Ketens bieten Enamine die aktivsten Additionspartner.

Eine der hübschesten Demonstrationen dieses Prinzips findet man in Tab. 2 und Abbild. 3. Die Elektronendichte des Azidsystems läßt sich durch Substitution des Phenylazids variieren. Die Arylazide sind in Tab. 2 nach fallender Elektronendichte der Azidgruppe geordnet. Die verwendeten fünf Dipolarophile reichen von der elektronenarmen bis zur elektronenreichen Doppelbindung: Maleinsäureanhydrid, *N*-Phenyl-maleinimid, Cyclopenten, Norbornen, Pyrrolidino-cyclohexen.

Tab. 2. Additionskonstanten ($10^7 k_2$ in //Mol-sec) verschiedener organischer Azide an elektronenarme und elektronenreiche CC-Doppelbindungen in Benzol bei 25°

R-N ₃ R =	Maleinsäure- anhydrid	<i>N</i> -Phenyl- maleinimid	Cyclo- penten	Norborn- nen	1-Pyrrolidino- cyclohexen
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	20.8	66.7	2.15	187	3150
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	11.7				
C ₆ H ₅ -	7.20	27.6	2.40	254	9930
4-Cl-C ₆ H ₄ -	4.53		4.00	475	55900
3-Cl-C ₆ H ₄ -	3.43		4.68	565	106000
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	1.28	10.5	14.9	1530	1420000
C ₆ H ₅ -CO-					146000
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	53	95		221	25.4
ρ (Hammett)	-1.1	-0.8	+0.9	+0.88	+2.54

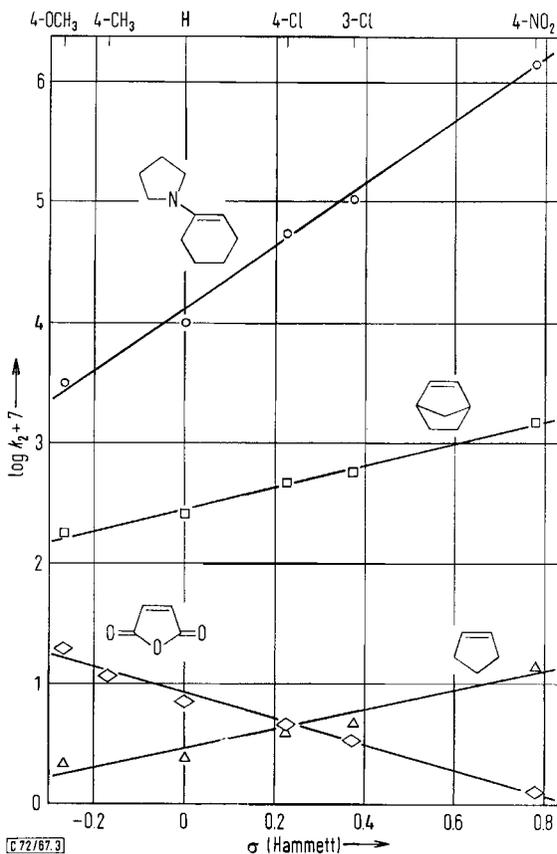
Maleinsäureanhydrid und *N*-Phenyl-maleinimid als Vertreter der elektronenarmen Olefine nehmen 4-Methoxy-phenylazid 18- bzw. 6mal rascher auf als 4-Nitro-phenylazid. Schon bei Cyclopenten und Norbornen kehrt sich diese Reihenfolge um; 4-Nitro-phenylazid ist hier 7- bzw. 8mal aktiver als 4-Methoxy-phenylazid. Ein Extrem erreicht der Gang in den vertikalen Zahlenkolonnen der Tab. 2 beim Pyrrolidino-cyclohexen. 4-Nitro-phenylazid, die elektronenarme Komponente, vereinigt sich mit dem Enamin 450mal schneller als das elektronenreichere 4-Methoxy-phenylazid.

Auch ein Vergleich innerhalb der horizontalen Reihen der k_2 -Werte ist interessant. Der Geschwindigkeitsvorsprung des Pyrrolidino-cyclohexens vor Maleinsäureanhydrid beträgt für 4-Methoxy-phenylazid 150, für 4-Nitro-phenylazid dagegen 1100000. Erstaunlicherweise macht das *Benzylazid* als aliphatischer Vertreter diese starken Bewegungen der k_2 -Werte in Abhängigkeit von der Elektronendichte des Dipolarophils gar nicht mit; die Additionskonstanten unterscheiden sich nur maximal um 4.3.

In der Abbild. 3 sind die Werte für $\log k_2$ gegen die Hammettschen σ -Konstanten aufgetragen. Die Abbild. bietet mehr als nur eine Illustration des oben Gesagten. Für die einzelnen Dipolarophile erfüllen die Daten die Hammett-Gleichung. Die Übereinstimmung ist mit den induktiven Substituenten-Konstanten σ^0 von Taft¹⁹⁾ teilweise noch besser, jedoch sind die kinetischen Daten nicht genügend präzise, um

¹⁹⁾ R. W. Taft, J. phys. Chem. **64**, 1805 (1960).

eine Entscheidung zu gestatten. Die Steigungen der Geraden, d. s. die reaktions-spezifischen ρ -Werte, finden sich in der letzten Zeile der Tab. 2. Sie bewegen sich von -1.1 bis $+2.5$. Unser Wert für Norbornen ($\rho = +0.88$) stimmt gut mit dem inzwischen von *Scheiner* und Mitarbb.⁵⁾ in Äthylacetat gemessenen Wert $+0.85$ überein.

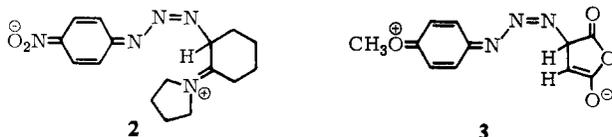


Abbild. 3. Ordinate: Logarithmen der Additionskonstanten der Arylazide an olefinische Dipolarophile in Benzol bei 25°; Abszisse: Substituentenkonstanten nach *Hammett*

Der Einfluß der Kernsubstituenten auf die Additionskonstante des Phenylazids übersteigt alles, was bisher an polaren Substituenteneffekten bei 1.3-Dipolaren Cycloadditionen beobachtet wurde. Hat man hier vielleicht — zumindest bei den Komponenten-Paaren mit extrem unterschiedlicher Elektronendichte — mit zwitterionischen Zwischenstufen der Cycloaddition gemäß **2** und **3** zu rechnen? Ähnliche Stufenschemata wurden für die Azid-Additionen an Maleinimide²⁰⁾ und an winkelgespannte Doppelbindungen²¹⁾ vorgeschlagen.

²⁰⁾ *W. I. Awad, S. M. A. R. Omran und F. Nagieb, Tetrahedron [London] 19, 1591 (1963).*

²¹⁾ *G. Wittig und L. Pohmer, Chem. Ber. 89, 1334 (1956).*



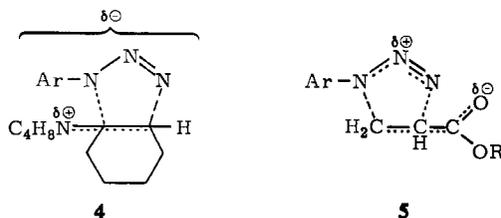
Diese Möglichkeit läßt sich aus folgenden Gründen ausschließen:

1. Die Linearität der *Hammett*-Beziehungen macht zunächst wahrscheinlich, daß innerhalb einer Reihe mit Substituenten-Variation kein Wechsel im Mechanismus, also in der Natur des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts, stattfindet.

2. Reaktionen, bei denen der aromatische Kern den größten Teil einer positiven oder negativen Ladung zu übernehmen hat, pflegen noch größere ρ -Werte aufzuweisen. Für die Solvolyse des α,α -Dimethyl-benzylchlorids²²⁾ wurde $-4,6$, für die Bromierung von Benzolderivaten²³⁾ gar -12 beobachtet.

3. Die Korrelation der Abbild. 3 gründet sich auf die normalen σ -Konstanten. Der σ^+ -Wert²³⁾ der 4-Methoxygruppe ist 3 mal größer als der *Hammett*sche σ -Wert; für die 4-Nitrogruppe unterschied schon *Hammett*²⁴⁾ zwischen $\sigma^- = +1,27$ und $\sigma = +0,78$. Mit diesen Sonderwerten wäre die *Hammett*-Beziehung im vorliegenden Fall nicht mehr erfüllt.

4. Die Anlagerung der Arylazide an Acrylsäureester führt nicht zu der von der Zwischenstufe gemäß 3 erwarteten Orientierung. Vielmehr entsteht der 1-Aryl- Δ^2 -triazolin-carbonester-(4)¹³⁾.



Die Formeln 4 und 5 vermitteln ein besseres Bild von den Übergangszuständen der Cycloaddition an elektronenreiche bzw. elektronenarme Dipolarophile. Im Rahmen der Mehrzentren-Addition vermögen Kernsubstituenten zur Energiesenkung des Übergangszustandes durch Übernahme von Partialladungen, vorzugsweise der negativen, beizutragen. Daß ein Teil der ρ -Werte der Tab. 2 negatives, der andere Teil positives Vorzeichen besitzt, unterstreicht die charakteristische Ambivalenz des 1,3-Dipols. Nicht recht klar ist allerdings, warum Kernsubstituenten im Phenylazid die Additions geschwindigkeit soviel stärker beeinflussen als solche im dipolarophilen Styrol (Tab. 1, c).

Auch an die *cis-trans*-Spezifität der Azid-Addition an *cis-trans*-isomere Vinyläther²⁵⁾ sei im Rahmen dieser mechanistischen Diskussion erinnert.

²²⁾ H. C. Brown und Y. Okamoto, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1913 (1957).

²³⁾ L. M. Stock und H. C. Brown, Advances in Physical Organic Chemistry, I, S. 35, Academic Press 1963.

²⁴⁾ L. P. Hammett, Physical Organic Chemistry, S. 188, McGraw-Hill Book Comp., New York 1940.

²⁵⁾ R. Huisgen und G. Szeimies, Chem. Ber. **98**, 1153 (1965).

Die Additionskonstante des *Benzazids* an Pyrrolidino-cyclohexen liegt in der gleichen Größenordnung wie die des 3-Chlor-phenylazids (Tab. 2). Das 2.4.6-Trinitro-phenylazid sollte gegenüber Enaminen noch reaktiver sein als 4-Nitro-phenylazid. Die englischen Autoren⁶⁾ konnten die Additionskonstante des „Pikrylazids“ an Pyrrolidino-cyclopenten bzw. -cyclohexen nicht mehr messen. Einen Vergleich gestattet Norbornen, das nach Tab. 2 mit 4-Nitro-phenylazid 6mal rascher zusammentritt als Phenylazid; *Bailey* und Mitarb.⁶⁾ fanden einen 949fachen Vorsprung des Pikrylazids vor Phenylazid. Pikrylazid überwindet auch die relative Reaktionsträgheit der Vinyläther. Äthylvinyläther reagiert mit Pikrylazid 46500mal rascher als Phenylazid; nach eigenen Daten am Butylvinyläther ist 4-Nitro-phenylazid nur 35mal schneller als Phenylazid.

D. Aktivierungsparameter

Hohe negative Aktivierungsentropien sind für Mehrzentren-Cycloadditionen notwendiges, aber nicht hinreichendes Kriterium. Es fehlen nämlich Vergleichsdaten für Cycloadditionen, bei denen sicher eine zwitterionische Zwischenstufe durchlaufen wird.

Tab. 3. *RG*-Konstanten bei verschiedenen Temperaturen und *Eyring*-Parameter für einige Cycloadditionen aromatischer Azide

System	Temp.	$10^7 k_2$ l/Mol·sec	ΔH^\ddagger kcal/Mol	ΔS^\ddagger cal/Mol·Grad
Phenylazid und Norbornen in CCl ₄	25.0°	188	15.2 ± 0.3	-29
	40.0°	678	(14.7 ± 0.9	-31) ²⁶⁾
	55.0°	2160	(13.9	-33) ²⁷⁾
Phenylazid und Acetylendicarbonsäure- dimethylester in CCl ₄	25.0°	25.4	17.4 ± 0.6	-26
	40.0°	121		
	47.5°	208		
	55.0°	406		
4-Nitro-phenylazid und Butylvinyläther in CCl ₄	25.0°	14.2	16.0 ± 0.3	-32
	40.0°	53.7		
	55.0°	187		
Phenylazid und 1-Morpholino-cyclopenten in C ₆ H ₆	25.0°	2580	11.7 ± 0.8	-36
	47.5°	10800		
	55.0°	16400		

Die vier Beispiele der Tab. 3 bestätigen das Entropie-Kriterium. Besonders auffallend ist, daß die rasche Azid-Anlagerung an das Enamin der niedrigen Aktivierungsenthalpie zu verdanken ist und unter Überwindung einer stark negativen Entropietönung stattfindet. *Bailey* und Mitarb.⁶⁾ beobachteten für die Addition des 2.4.6-Trinitro-phenylazids an 8 Alkene und 2 Vinyläther Aktivierungsentropien von -30 bis -35 cal/Grad·Mol.

²⁶⁾ Daten von *P. Scheiner* und Mitarbb., l. c.⁵⁾, in Äthylacetat.

²⁷⁾ Daten von *A. S. Bailey* und Mitarb., l. c.⁶⁾, in Chloroform.

E. Lösungsmittelabhängigkeit

Die Abhängigkeit der Additionskonstante von der Solvenspolarität ist ein bedeutendes Kriterium. Im Gegensatz zur Mehrzentren-Addition, bei der nur Partialladungen auftreten, sollte die Bildung von Zwischenstufen gemäß 2 und 3 mit erheblicher Ladungstrennung verbunden sein. Als Modell vermag die Quartärsalzbildung aus Triäthylamin und Äthyljodid zu dienen. Obwohl der Übergangszustand wohl nur über halbe Einheitsladungen verfügt, wächst die RG -Konstante mit steigender Polarität des Lösungsmittels um 4 Zehnerpotenzen²⁸⁾.

Daten unseres Arbeitskreises über die sehr geringe Solvensabhängigkeit der Cycloadditionen des Phenyl- und 4-Nitro-phenylazids an eine winkelgespannte Doppelbindung wurden bereits veröffentlicht²⁹⁾. Für die weitere Prüfung haben wir ein System gewählt, für das eine relativ große Ladungstrennung möglich erschien, die Cycloaddition an ein Enamin (Tab. 4). Ein Faktor von knapp 10 zwischen den k_2 -Werten in Cyclohexan und Dimethylformamid vermag einen Mechanismus mit ionischer Zwischenstufe nicht zu stützen. Immerhin ist aus der schwach inversen Abhängigkeit von der Solvenspolarität bei der Addition an die gespannte Doppelbindung²⁹⁾ hier doch eine deutlich positive geworden. Eine lineare Korrelation der k_2 -Werte der Tab. 4 mit empirischen Polaritäts-Parametern ist nicht vorhanden.

Tab. 4. Abhängigkeit der Cycloadditions-Konstante des Phenylazids an 1-Pyrrolidino-cyclopenten bei 25° vom Lösungsmittel

Solvens	Azid (mMol/l)	Enamin	$10^3 k_2$ (l/Mol·sec)
Cyclohexan	57.4	206.4	3.42
Äthylacetat	65.0	256.9	8.15
n-Butanol	79.7	161.4	9.96
Benzol	62.8	250.5	11.5
Nitrobenzol	90.5	137.3	19.2
Pyridin	81.1	165.2	28.0
Dimethylformamid	84.3	139.9	32.9

Für die Reaktion des Pikrylazids mit Dicyclopentadien — in 11 Lösungsmitteln gemessen — fanden *Bailey* und Mitarb.⁶⁾ ebenfalls nur eine bescheidene Abhängigkeit (Faktor 8); in Halogenkohlenwasserstoffen war die Reaktion besonders rasch.

Die Gesamtheit der mechanistischen Kriterien weist somit den Cycloadditionen der Azide den Charakter der Mehrzentrenreaktion zu.

Wir schulden der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* freundlichen Dank für die Förderung der kinetischen Arbeit.

²⁸⁾ *H. G. Grimm, H. Ruf und H. Wolff, Z. physik. Chem., Abt. B 13, 301 (1931).*

²⁹⁾ *R. Huisgen und Mitarbb., l. c. 12).*

Beschreibung der Versuche

Lösungsmittel: Tetrachlorkohlenstoff wurde über Diphosphorpentoxid gekocht und feinfraktioniert. Das verwendete Benzol war thiophenfrei und trocken.

Analysenmethode: Die Extinktionsmessung der asymm. Streckschwungung der Azide erfolgte in der 0.1- bzw. 0.2-mm-Fixküvette (Steinsalzfenster) des Perkin-Elmer-Infrarotspektrophotometers, Modell 21, mit Lösungsmittelkompensation im zweiten Strahlengang. Die optimale Meßkonzentration mit 45–70% Durchlässigkeit lag bei etwa 25 mMol Azid// für die 0.2-mm- und 50 mMol// für die 0.1-mm-Küvette. Meßbanden der Azide (CCl₄) in cm⁻¹: Phenyl- 2126, 4-Methoxy-phenyl- 2105, 4-Tolyl- 2104, 4-Chlor-phenyl- 2128, 3-Chlor-phenyl- 2105, 4-Nitro-phenyl- 2131; Benzyl- 2099, Benz- 2129. Bei der Berechnung der Extinktion diente die Tangente an die Basisschenkel der Azidbande als Grundlinie für die I₀-Bestimmung. Mit 6–10 bekannten Azid-Konzentrationen erhielt man jeweils eine lineare Extinktions/Konzentrations-Eichfunktion, d. h. das Lambert-Beersche Gesetz war erfüllt.

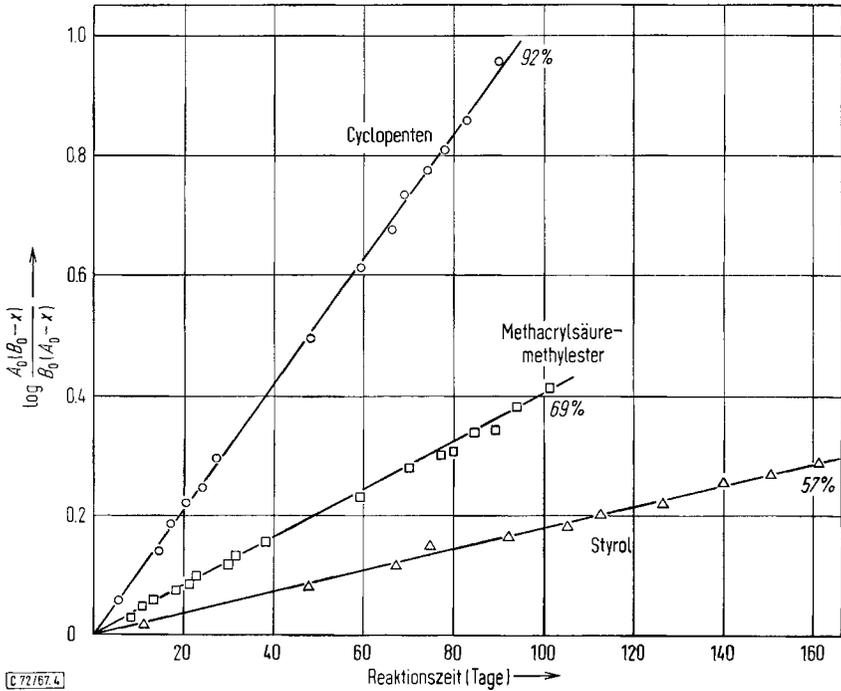
Messung kleiner Additionskonstanten: Für den Standardansatz wurde die Lösung von 12.5 mMol Azid und 50.0 mMol Dipolarophil im Meßkolben mit Solvens auf 25 ccm aufgefüllt. Die Lösungen wurden im temperaturkonstanten Raum bei 25 ± 0.5° im Dunkeln aufbewahrt. Die Stopfen müssen sorgfältig eingeschliffen und leicht gefettet sein, um Lösungsmittelverluste zu vermeiden. Zur Konzentrationsbestimmung pipettierte man 1-ccm-Proben, verdünnte anfangs mit 20 ccm, später mit 10 ccm Solvens; die Durchlässigkeit wurde jeweils an 2 Lösungsproben gemessen. Phenylazid-Standardlösungen wurden zur monatlichen Neubestimmung der Eichkurve ebenfalls im Dunkeln bei 25° aufbewahrt. Die Standardlösungen zeigten ebenso wie die Fixküvetten im Zeitraum vieler Monate keine nennenswerten Änderungen. Die Konzentrationsbestimmung erstreckte sich nach Möglichkeit über einen 50–90-proz. Umsatz. Selbst Versuche mit langen Reaktionszeiten (einige Beispiele in Abbild. 4) waren befriedigend auszuwerten. In einigen wenigen Fällen wird die Zuverlässigkeit der RG-Konstante durch Sekundärreaktion unter Verbrauch eines zweiten Äquiv. Dipolarophil (z. B. bei Crotonsäure-methylester¹³⁾) beeinträchtigt.

Messung großer Additionskonstanten: Lösungen von Azid und Enamin in der für die IR-Messung geeigneten Konzentration wurden getrennt bei 25° thermostatisiert, im 25-ccm-Kolben gemischt und in die thermostatisierte Fixküvette eingespritzt. Die Frequenz des Spektrophotometers war auf das Maximum der Meßbande eingestellt; auf der mit bekannter Geschwindigkeit rotierenden Trommel wurde die Zunahme der Durchlässigkeit in Abhängigkeit von der Zeit registriert. Nach 70–90% Umsatz bestimmte man mit der gleichen Küvettenfüllung die Basisabsorption im Meßbereich (Tangente für I₀-Bestimmung). Mit einiger Übung ließen sich gut reproduzierbare Zeit/Umsatz-Kurven erhalten (2 Beispiele in Abbild. 5).

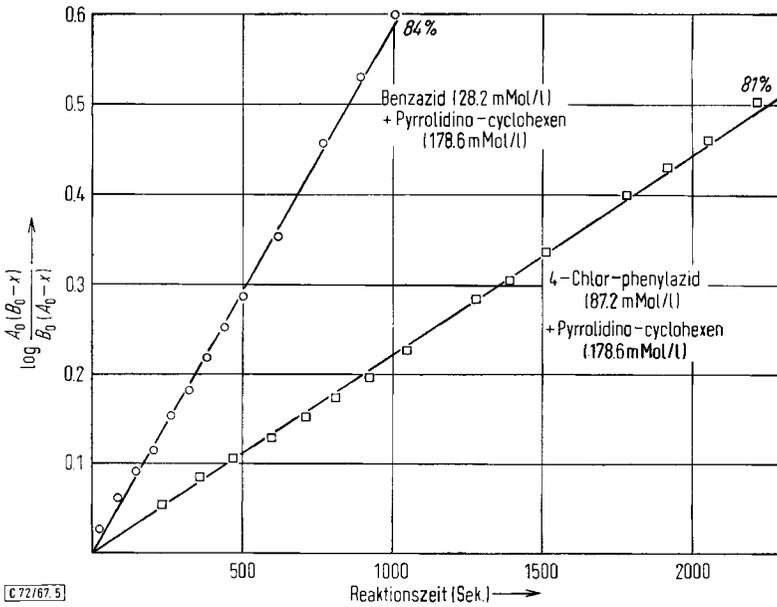
Auswertung: Die RG-Konstanten wurden aus Diagrammen gemäß Abbild. 4 und 5 graphisch ermittelt nach dem Gesetz der 2. Reaktionsordnung:

$$k_2 t = \frac{2.303}{B_0 - A_0} \log \frac{A_0 (B_0 - x)}{B_0 (A_0 - x)}$$

Dabei sind A₀ und B₀ die Anfangskonzentrationen von Azid und Dipolarophil. Ein Großteil der kinetischen Messungen wurde 2mal ausgeführt, wobei die k₂-Werte um weniger als 5% differierten. Bei den Langzeitversuchen nahm man mindestens 10 Meßpunkte auf; bei den Kurzzeitversuchen wurden aus der kontinuierlich aufgezeichneten Durchlässigkeitszunahme 12–18 Konzentrationsangaben ermittelt.



Abbild. 4. Konzentrationsabnahme des Phenylazids bei Cycloadditionen (25°): Cyclopenten und Methacrylsäure-methylester je 2.00 Mol/l CCl₄, Phenylazid 0.5 Mol/l; Styrol 1.705 Mol/l Benzol, Phenylazid 0.497 Mol/l



Abbild. 5. Bestimmung zweier großer Additionskonstanten in Benzol bei 25°. Die Prozentzahlen geben die Grenze der Umsatzmessung an

Die Berechnung der Aktivierungsenthalpie gründete sich auf die Steigung der bestmöglichen Geraden im $\log(k_2/T)$ -Diagramm, auf DIN A3-Papier gegen $1/T$ aufgetragen. Die Aktivierungsenthalpie wurde berechnet nach

$$\Delta S^\ddagger = 4.576 (\log k_2 - 10.32 - \log T) + \Delta H^\ddagger/T.$$

Einige Konzentrationsangaben werden in Tab. 5 nachgetragen.

Tab. 5. Anfangskonzentrationen an Azid (A_0) und Dipolarophil (B_0) in mMol/l für die kinetischen Versuche der Tab. 2 und 3.

R-N ₃ R =		Malein- anhydrid	N-Phenyl- maleinimid	Cyclo- penten	Norbor- nen	1-Pyrrolidino- cyclohexen
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	A_0	500	500	400	500	20.2
	B_0	1000	1150	3077	2000	302
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	A_0	473				
	B_0	1737				
C ₆ H ₅	A_0	500	250	412	500	31.0
	B_0	2000	372	2710	2000	270
4-Cl-C ₆ H ₄	A_0	459		498	496	87.2
	B_0	1428		2389	1384	179
3-Cl-C ₆ H ₄	A_0	505		502	504	56.3
	B_0	1794		2857	1345	177
4-NO ₂ -C ₆ H ₄	A_0	500	208	500	500	18.4
	B_0	1000	340	2389	2000	27.6
C ₆ H ₅ -CO	A_0					28.2
	B_0					362
C ₆ H ₅ -CH ₂	A_0	500	500		500	507
	B_0	1000	1140		2000	1905

System	Temperatur			
	25°	40°	47.5°	55°
Phenylazid	500	250		250
+ Norbornen	2000	1000		1000
Phenylazid	500	498	498	456
+ Acetylendicarbonester	2000	1014	1015	1154
4-Nitro-phenylazid	177	213		388
+ Butylvinyläther	720	1119		1843
Phenylazid	249		46.3	39.1
+ 1-Morpholino-cyclopenten	489		186	104

[72/67]