

Rudolf Knorr¹⁾, Rolf Huisgen und Günther K. Staudinger

1.3-Dipolare Cycloadditionen, LVIII²⁾

Kinetik der Cycloadditionen eines Oxazolium-5-oxids³⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 20. März 1970)

Die Umsetzungen des 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-oxids (**1**) in Benzonitril mit acetylenischen und olefinischen Dipolarophilen sowie einigen Heteromerehfachbindungen vollziehen sich nach der zweiten Reaktionsordnung. Die Sequenz der Dipolarophilen-Aktivitäten und die großen negativen Aktivierungsentropien sind die für 1.3-Dipolare Cycloadditionen üblichen. Obwohl die Additionskonstanten von **1** größer sind als für 4-Methyl-3-phenyl-sydnon (**5**), zeigt **1** die größere Selektivität.

1,3-Dipolar Cycloadditions, LVIII²⁾

Kinetics of the Cycloadditions of an Oxazolium 5-Oxide³⁾

A second order rate law is obeyed in the reactions of 3-methyl-2,4-diphenyloxazolium 5-oxide (**1**) in benzonitrile with acetylenic and olefinic dipolarophiles as well as with several heteromultiple bond systems. The activity sequence of dipolarophiles and the large negative activation entropies are characteristic for 1,3-dipolar cycloadditions. Although the rate constants of **1** are higher than for the corresponding cycloadditions of 4-methyl-3-phenylsydnone (**5**), **1** displays the higher selectivity.

Der Bildung von Pyrrolen und Δ^2 -Pyrrolinen aus Oxazolium-5-oxiden (Münchenonen) und CC-Dreifachbindungen⁴⁾ bzw. CC-Doppelbindungen²⁾ liegen vielstufige Reaktionsfolgen zugrunde. Die den Mechanismus betreffenden zentralen Fragen sind: Welches ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt? Findet die Vereinigung mit dem Dipolarophil vor oder nach der Abgabe des Kohlendioxids statt?

Für eine kinetische Studie eignete sich natürlich nur das isolierbare und leidlich stabile 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-oxid (**1**)⁵⁾. Benzonitril erwies sich als ausreichend inertes Solvens; der bimolekulare Eigenzerfall⁵⁾ von **1** war, verglichen mit der Reaktion mit Dipolarophilen, meist vernachlässigbar klein. Die volumetrische Messung der CO₂-Entbindung bot hier wie bei der zeitlichen Verfolgung der Sydnon-Cycloadditionen⁶⁾ eine geeignete Methode der Konzentrationsbestimmung.

1) Versuche München 1964/65.

2) LVII. Mittel.: H. Gotthardt und R. Huisgen, Chem. Ber. 103, 2625 (1970), vorstehend.

3) Vorläuf. Mittel.: R. Huisgen, Chem. Soc. [London], Spec. Publ. No. 21, 51 (1967).

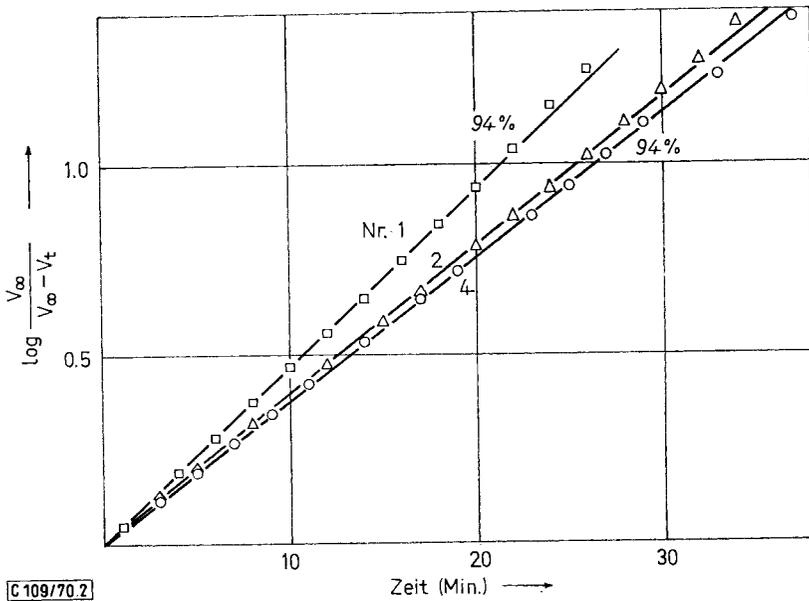
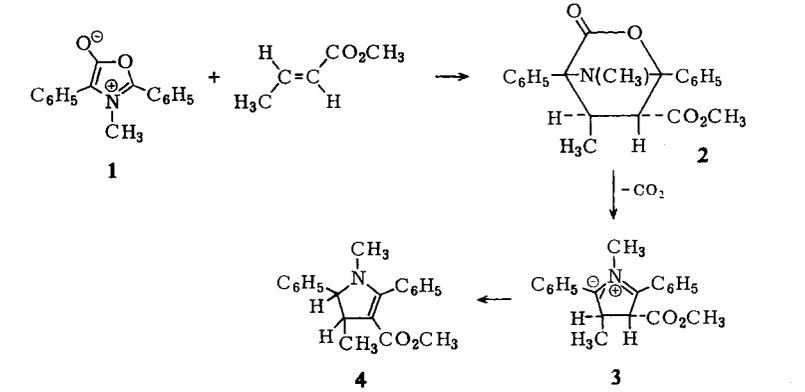
4) R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer und F. C. Schaefer, Chem. Ber. 103, 2611 (1970).

5) H. O. Bayer, R. Huisgen, R. Knorr und F. C. Schaefer, Chem. Ber. 103, 2581 (1970).

6) R. Huisgen und H. Gotthardt, Chem. Ber. 101, 1059 (1968).

A. Reaktionsordnung

Schon die präparative Erfahrung lehrte, daß die Geschwindigkeit der Kohlendioxid-Abgabe stark von der Natur des Dipolarophils abhängt. Kinetische Messungen der Reaktion von **1** mit Crotonsäure-methylester bestätigen die zweite Reaktionsordnung (Tab. 1). Messungen der Umsetzung mit 10 und mehr Äquivalenten des Dipolarophils wurden allgemein nach der pseudoersten Ordnung (Abbild. 1), solche mit geringerem Überschuß Dipolarophil nach der zweiten Ordnung ausgewertet.



Abbild. 1. Zeit-Umsatz-Funktionen für die Cycloadditionen von **1** an Crotonsäure-methylester in Benzonitril bei 29.8° (Vers.-Nr. 1, 2 und 4 der Tab. 1)

Tab. 1. Kinetik der Reaktion des 3-Methyl-2.4-diphenyl-oxazolium-5-oxids mit Crotonsäuremethylester in Benzonitril bei 29.8°; Ermittlung der Reaktionsordnung

Vers. Nr.	Anfangskonzentration mMol/l			$10^4 k_{1\psi}$ (sec ⁻¹)	$10^4 k_2$ (l/Mol·sec)
	Dipolarophil (D_0)	I	Dipolarophil/I		
1	828	57.7	14.3	17.9	22.3
2	699	55.5	12.6	15.0	22.2
3	732	64.4	11.4	15.1	21.3
4	705	65.2	10.8	14.5	21.2
5	198	56.3	3.5	—	21.8
6	139	59.3	2.4	—	20.3

Unter Hinweis auf die eingehendere kinetische Untersuchung der Sydnon-Cycloadditionen⁶⁾ halten wir auch hier den ersten Schritt, bei dem der aromatische Charakter des Oxazolium-5-oxids geopfert wird, für den langsamen und allein geschwindigkeitsbestimmenden. Auch bezüglich der Alternative von ein- oder zweistufiger Cycloaddition verweisen wir auf die frühere Diskussion.

B. Aktivitätsvergleich der Dipolarophile

Die sehr große Spannweite der dipolarophilen Aktivität zwang dazu, nicht nur die Konzentration des Dipolarophils, sondern auch die Temperatur stark zu variieren. Um die zwischen -11.9° und $+107^\circ$ gemessenen Geschwindigkeitskonstanten zu vergleichen, wurden pro Dipolarophil 3–12 Messungen bei 3–8 Temperaturen ausgeführt (Tab. 3). Tab. 2 bietet die auf 50° extrapolierten Additionskonstanten, die sich um 6 Zehnerpotenzen unterscheiden. Den starken Einfluß der Konjugation sowie die sterische Behinderung, die bei 1.2-disubstituierten Äthylenen stärker zutage tritt⁴⁾ als bei 1.1-disubstituierten, teilen diese k_2 -Werte mit denen anderer 1.3-Dipole⁷⁾; dies bestätigt den gemeinsamen Chemismus.

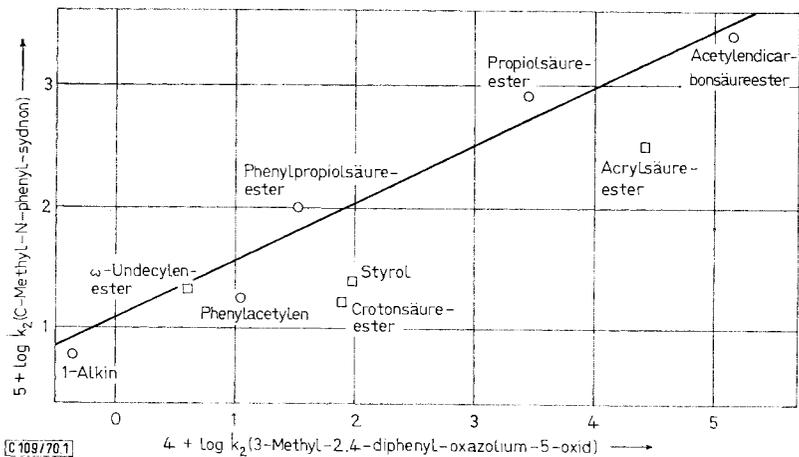
In den Oxazolium-5-oxiden liegen cyclische aromatische Azomethin-ylide vor. Für kein anderes Azomethin-ylid-System haben wir bislang die Skala der Dipolarophilen-Aktivität erarbeitet. Es bleibt daher nur der Vergleich mit dem Azomethinimin-System der 1.2.3-Oxadiazolium-5-oxide (Sydnone)⁶⁾, das immerhin mit den Oxazolium-5-oxiden (Münchnonen) den mesoionischen aromatischen Charakter teilt. Der Geraden in Abbild. 2 fügen sich die $\log k_2$ -Werte der fünf gegenüber beiden 1.3-Dipolen gemessenen acetylenischen Dipolarophile ganz ordentlich. Die vier olefinischen Systeme ergeben eine weniger gute Beziehung. Schon früher haben wir darauf hingewiesen, daß es keine allgemeine Dipolarophilen-Skala gibt, sondern daß jede Klasse von 1.3-Dipolen in gewissem Rahmen ihre Eigenart ausspielt.

Der gleiche logarithmische Maßstab beider Koordinaten in Abbild. 2 läßt deutlich erkennen, daß das Oxazolium-5-oxid I viel selektiver ist als das 4-Methyl-3-phenyl-1.2.3-oxadiazolium-5-oxid (5). Es resultieren Verhältnisse für $k_2(\text{Acetylendicarbonester})/k_2(1\text{-Alkin})$ von 330000 bzw. 137, allerdings unter verschiedenen Bedingungen

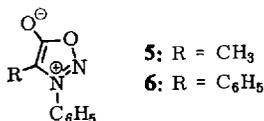
⁷⁾ Übersicht: R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 741 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 633 (1963).

Tab. 2. Geschwindigkeitskonstanten und Aktivierungsparameter für die Reaktionen von 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxid (1) mit verschiedenen Dipolarophilen

Dipolarophil	$10^4 k_2$ bei 50° (l/Mol·sec)	ΔH^\ddagger (kcal/Mol)	ΔS^\ddagger (Clausius)
a) CC-Dreifachbindungen			
Acetylendicarbonsäure-dimethylester	140 000	11.8 ± 1.3	-17 ± 5
Propiolsäure-methylester	2 750	13.1 ± 0.4	-21 ± 2
Phenylpropiolsäure-methylester	33.6	14.5 ± 1.0	-25 ± 3
Phenylacetylen	10.8	15.4 ± 0.8	-25 ± 3
Octin-(1)	0.43	17.1 ± 0.8	-26 ± 2
b) CC-Doppelbindungen			
Acrylsäure-methylester	26 000	12.3 ± 0.5	-19 ± 2
Methacrylsäure-methylester	4 000	10.7 ± 0.5	-27 ± 2
Styrol	95	13.3 ± 0.8	-27 ± 3
Crotonsäure-methylester	76.7	11.8 ± 0.7	-32 ± 3
Undecen-(10)-säure-äthylester	4.00	14.2 ± 0.5	-31 ± 2
c) Heteromehrfachbindungen			
Phenylsenföhl	40.2	13.9 ± 1.0	-27 ± 3
Schwefelkohlenstoff	24.0	14.8 ± 0.8	-25 ± 3
Benzaldehyd	4.75	10.0 ± 0.6	-43 ± 2

Abbild. 2. Beziehung der $\log k_2$ -Werte des 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxids (1) (Benzonitril, 50°) zu denen des 4-Methyl-3-phenyl-1,2,3-oxadiazolium-5-oxids (5)⁶⁾ (Cymol, 140°)

(**1** in Benzonitril bei 50°, **5** in *p*-Cymol bei 140°). Dies war umso weniger zu erwarten, als Sydnone viel langsamer cycloaddieren als vergleichbar substituierte Münchnone. Das Beispiel zeigt, wie gefährlich es ist, absolute Geschwindigkeitskonstanten mit relativen, d. s. Selektivitäten, in Beziehung zu setzen.



Wie groß ist der absolute Geschwindigkeitsunterschied? Phenylpropionsäureester tritt bei 140° mit **1** 600 mal rascher zusammen als mit **5** bzw. 9000 mal schneller als mit dem vergleichbar substituierten *C,N*-Diphenyl-sydnon (**6**).

C. Aktivierungsparameter

Die Aktivierungsenthalpien und -entropien der Tab. 2 mit ihren mittleren Fehlern gründen sich auf die Annahme von $\pm 5\%$ Fehler in den Additionskonstanten. Charakteristisch sind die vom Mehrzentrenprozeß geforderten negativen ΔS^\ddagger -Werte, die, von zwei Ausnahmen abgesehen, bei -20 bis -32 Clausius liegen (Tab. 2). Für die Umsetzung des *C*-Methyl-*N*-phenyl-sydmons mit Acetylendicarbonsäureester und Phenylpropionsäureester wurden -31 und -29 Clausius gefunden⁶⁾.

Beschreibung der Versuche

Apparatur und Arbeitsweise

entsprechen den früher beschriebenen⁶⁾. Die Lösung des Dipolarophils in 50.0 ccm Benzonitril, zuvor mit CO₂ gesättigt, wurde thermostatisiert. Man startete die Reaktion durch Einwerfen von 3 dünnwandigen Ampullen — diese wurden vom laufenden Rührer zerschlagen — mit insgesamt 600–800 mg des reinen, umkristallisierten und getrockneten **1**³⁾. Messungen unterhalb +10° wurden im Kryostaten Lauda UK 80 D (Badflüssigkeit Methanol), die bei höherer Temperatur im Colora-Thermostaten, Typ NB, vorgenommen; unterhalb 80° (Konstanz $\pm 0.05^\circ$) diente Wasser, oberhalb 80° (Konstanz $\pm 0.1^\circ$) Diglykol als Bad.

Auswertung

Das Reaktionsvolumen bei 20° wurde mit der Summe der Volumina von Solvens und Dipolarophil gleichgesetzt. Der Temperaturausdehnung wurde mit dem kubischen Ausdehnungskoeffizienten des Benzonitrils, für 0–30° zu 0.00089 pro Grad angegeben⁸⁾, Rechnung getragen.

Die Auswertung der Reaktionen pseudoerster Ordnung erfolgte nach

$$k_2 = k_1 \psi / D_m = \frac{2.303}{D_m \cdot t} \log \frac{V_\infty}{V_\infty - V_t}$$

wobei D_m die Dipolarophil-Konzentration nach halbem **1**-Verbrauch, also $D_0 - M_0/2$ ist. Die Reaktionen zweiter Ordnung wurden genauso ausgewertet, wie früher für die kinetischen Versuche mit Sydnonen beschrieben⁶⁾.

⁸⁾ Landolt-Börnstein, Physikal.-chem. Tabellen, 3. Erg.-Werk, Bd. 3, S. 2223, Springer-Verlag Berlin 1936.

Des Kommentars bedarf lediglich das teilweise erhebliche Zurückbleiben der CO₂-Entwicklung hinter dem aus der 1-Einwaage berechneten Wert. Die Prozentausb. CO₂, in Tab. 3 aufgenommen, zeigt keine klare Beziehung zur Temperatur oder zur Natur des Dipolarophils. Das Ablaufen unbekannter Nebenreaktionen ohne CO₂-Entbindung parallel zu den von CO₂-Abgabe gefolgt Cycloadditionen sollte nach den Gesetzen der Simultanreaktionen zu einer scheinbaren Erhöhung der Geschwindigkeitskonstante der CO₂-Entwicklung führen. Die Daten der Tab. 3 verraten kein solches Phänomen. Wir neigen daher zu der Annahme, daß eingeschleppte Feuchtigkeitsspuren mit **1** abreagieren, bevor es überhaupt zu nennenswerter Cycloaddition kommt. In diesem Fall bedürfen die aus den CO₂-Volumina ermittelten *k*-Werte keiner Korrektur. Es ist möglich, daß diese Vernachlässigung einen geringen systematischen Fehler, der aber die Relativwerte nicht beeinflußt, verursacht. Ein Zusatz von 2% Acetanhydrid zum Solvens hatte in der Tat bei sonst parallelen Versuchen eine Erhöhung der CO₂-Ausb. zur Folge; die Änderungen der *k*₂-Werte bewegten sich jedoch innerhalb der Fehlergrenze.

Lediglich die für Benzaldehyd in Tab. 3 angeführten *k*₂-Werte wurden für den Ablauf der Simultanreaktion korrigiert.

Tab. 3. Konzentrationen und *k*₂-Werte für die Messungen mit 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-oxid (**1**) in Benzonitril

Dipolarophil	Temp. °C	<i>D</i> ₀ (mMol/l)	<i>M</i> ₀ (mMol/l)	CO ₂ %	10 ⁴ <i>k</i> ₂ (l/Mol·sec)
Ohne (Eigenzerfall)	115	—	51.0	87	124
	120.1	—	63.0	91	173
	140	—	59.6	106	592
Acetylendicarbonsäure- dimethylester	−11.9	83.3	47.9	107	1 490
	−7.0	82.9	57.9	83	2 300
	−3.8	82.7	56.5	103	3 050
Propiolsäure- methylester	−4.1	581	54.2	97	37.1
	+8.0	109	54.4	91	116
	10.1	119	55.4	99	155
	12.1	119	55.3	97	178
	12.4	119	50.0	97	188
	17.0	119	55.5	98	232
	20.0	118	55.4	67	306
	24.0	118	55.3	97	443
Phenylpropiolsäure- methylester	29.8	687	66.5	82	7.23
	29.8	462	52.5	91	7.00
	29.8	462	51.3	89	6.77
	35.0	466	50.4	90	10.7
	40.0	754	65.9	78	16.0
	40.0	711	66.0	82	15.9
	45.0	427	50.6	94	23.1
Phenylacetylen	38.5	506	51.4	85	4.24
	41.0	505	51.3	92	5.13
	45.0	503	51.0	91	7.53
	50.0	502	50.5	93	10.3
	52.0	500	50.6	88	12.4
	57.0	498	50.6	94	18.4

Tab. 3 (Fortsetzung)

Dipolarophil	Temp. °C	D_0 (mMol/l)	M_0 (mMol/l)	CO ₂ %	10 ⁴ k ₂ (l/Mol·sec)
Octin-(1)	75.6	478	48.9	87	3.20
	90.0	471	48.2	90	8.86
	98.6	469	48.8	88	15.7
Acrylsäure-methylester	-11.6	115	56.0	102	211
	-3.8	115	46.8	100	489
	-1.9	114	56.8	96	522
	+1.9	114	53.3	98	805
	10.1	113	50.2	99	1 414
Methacrylsäure-methylester	-11.9	95.8	54.4	83	58.8
	-4.1	189	55.8	85	115
	+2.0	94.8	55.9	85	178
	8.0	94.0	56.2	87	274
Crotonsäure-methylester	12.1	696	51.7	81	6.16
	14.1	695	51.6	85	7.13
	17.0	694	51.7	86	8.70
	19.9	820	58.1	80	10.5
	25.0	821	59.8	63	15.8
	25.0	825	57.5	84	15.4
	29.8	(Tab. 1)			
Styrol	15.6	572	52.5	95	7.19
	17.0	525	52.7	80	8.45
	17.0	525	51.5	81	8.27
	23.0	522	51.5	84	13.0
	24.0	522	52.2	90	14.8
	31.2	488	51.7	92	25.2
Undecen-(10)-säure-äthylester	70.2	492	46.0	87	14.9
	90.0	483	45.5	90	49.5
	107.1	477	44.6	55	123
Phenylsenföhl	35.0	465	45.2	96	13.4
	45.0	461	51.8	94	28.4
	50.0	386	52.3	93	40.3
Schwefelkohlenstoff	25.0	934	60.6	80	3.40
	25.0	934	51.9	83	3.35
	35.0	927	54.9	96	7.81
	35.0	927	52.5	91	8.13
	37.0	925	51.5	83	9.10
	41.0	322	51.8	101	12.6
Benzaldehyd	60.0	624	51.2	70	8.0
	70.0	516	36.2	66	12.0
	80.4	531	49.2	76	20.3
	90.1	92.4	52.6	50	29.7

Die Eyring-Parameter wurden aus den k_2 -Werten bei verschiedenen Temperaturen mit dem Rechenprogramm Arhey 3, das sich auf die kleinsten Quadrate relativer Fehler gründet, bestimmt. Die Fehler wurden in Tab. 2 aufgenommen, berechnet aus folgenden geschätzten Fehlern der Meßgrößen: Temperatur 0.05 – 0.2° , k -Werte $\pm 5\%$.

Resultate

Die pseudoerste bzw. zweite Reaktionsordnung fand sich bis zu hohen Umsätzen befolgt, wie die Beispiele der Abbild. 1 illustrieren. Tab. 3 enthält sämtliche aus den Einwaagen ermittelten molaren Anfangskonzentrationen bei der jeweiligen Meßtemperatur: D_0 für Dipolarophil, M_0 für Oxazolium-5-oxid **1**.

Ein offenes Problem bietet das Verhalten des *Maleinsäure-* und *Fumarsäure-dimethylesters*. Messungen bei 45° ergaben bei Auswertung nach erster Ordnung (nullte Ordnung in Dipolarophil) bessere Resultate als solche nach zweiter Ordnung. Versuche mit **1**: Dipolarophil von 5.8 – 20.0 (Maleinsäureester) und 2.5 – 9.8 (Fumarsäureester) ergaben für $10^4 k_1$ (sec^{-1}) = 6.71 bis 8.05 . Die Vermutung, daß die Umsetzung in einem quantitativ gebildeten Charge transfer-Komplex der Komponenten stattfindet (Dipolarophil dann nullter Ordnung, da immer im Überschuß), bestätigte sich nicht. Die UV-Absorption von **1** in Benzonitril veränderte sich auf Zusatz von 20 Äquivv. Dimethylmaleinat hin praktisch nicht. Das Phänomen bedarf weiterer Untersuchung.

[109/70]