

81. Reaktionen mit ^{15}N XXXII. Bildung und Abbau von Nitrosophenylhydrazin¹⁾

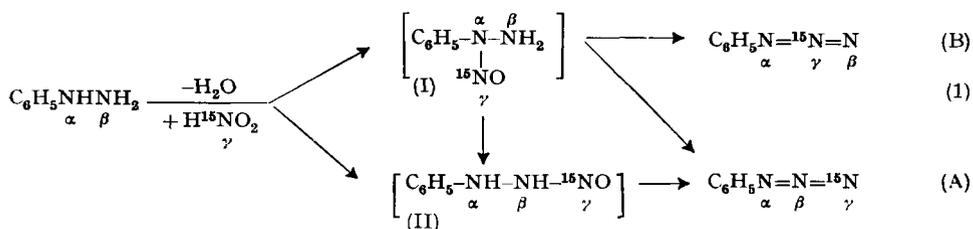
von Klaus Clusius und Kurt Schwarzenbach

Herrn Prof. P. KARRER zum 70. Geburtstag gewidmet

(12. III. 59)

Problemstellung

Diazotiert man Phenylhydrazin mit markierter salpetriger Säure, so entstehen zwei isotopomere Phenylazide in gegabelter Reaktion. Dafür haben wir früher folgendes Schema vorgeschlagen²⁾:



Das endständig markierte Phenylazid A wird überwiegend gebildet. Es entsteht je nach der Temperatur zwischen 13 und 0° zu 93–98%. Trägt der Phenylrest negative Substituenten, so fällt das endständig markierte Isomere allein an³⁾.

Um die Richtigkeit des Schemas (1) zu prüfen, schien es wichtig zu sein, sich mit den Eigenschaften des präparativ isolierbaren Nitrosophenylhydrazins näher zu befassen. Dabei drängen sich folgende Fragen auf:

Ist die Synthese eines mit ^{15}N definiert markierten Nitrosophenylhydrazins überhaupt möglich? Oder tritt schon in diesem Stadium der Reaktion eine Gabelung ein? Lässt sich definiert markiertes Nitrosophenylhydrazin eindeutig abbauen, wenn es erhältlich sein sollte? Welches Derivat wird experimentell gefasst, die α - oder β -Form?

Diese Fragen sind in experimenteller Hinsicht miteinander engstens verknüpft. Denn man kann sie nur damit beantworten, dass ein mit ^{15}N markiertes Nitrosophenylhydrazin durch eine bestimmte Reaktionsfolge abgebaut wird. Aus der Isotopenbeschaffenheit der Produkte lässt sich dann auf die Eindeutigkeit des Abbaus und damit auf die Definiertheit der Markierung schliessen.

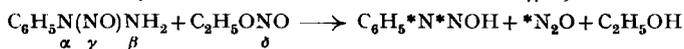
Die im folgenden beschriebenen Versuche mit schwerem Stickstoff liefern die gewünschte Auskunft: Nach den klassischen Vorschriften⁴⁾ entsteht in glatter Reaktion ausschliesslich eindeutig markiertes α -Nitrosophenylhydrazin. Bei der grossen Reaktionsfähigkeit der Verbindung war dieser klare Befund, der die Grundlage für die weitere Diskussion abgibt, nicht ohne weiteres vorauszusehen. Es sind auch

¹⁾ XXXI: *Helv.* **41**, 2264 (1958).

²⁾ K. CLUSIUS & H. R. WEISSER, *Helv.* **35**, 1557 (1952).

³⁾ K. CLUSIUS & K. SCHWARZENBACH, *Helv.* **41**, 1413 (1958).

⁴⁾ E. BAMBERGER & H. HAUSER, *Liebigs Ann. Chem.* **375**, 316 (1910).

Tabelle 2. ^{15}N -Analysen des Diazoniumsalzes und Distickstoffoxyds der Umsetzung

Markiert mit 3,28% ^{15}N ; d. h. $(3,28 - 0,37) = 2,91\%$ ^{15}N -Überschuss

Versuch Nr./ markiert am N-Atom	% $^{15}\text{N}_{\text{geft.}}$	% Überschuss an ^{15}N	
		gefunden	berechnet nach Gl. (4)
3 γ	a) Endständiger *N des Diazoniumsalzes } 3,25	$\frac{100 (3,25 - 0,37)}{2,91} = 99,0$	100
	b) Kernständiger *N des Diazoniumsalzes } 0,37	0	0
	c) Diazostickstoff (Mittelwert beider *N) } 1,83	$\frac{200 (1,83 - 0,37)}{2,91} = 100,2$	100
	d) *NH ₃ } aus *N ₂ O 0,37	0	0
	e) *N ₂ } 0,37	0	0
d. h. das Diazoniumsalz ist rein endständig markiert [C ₆ H ₅ *N=N ¹⁵ N]⊕ $\alpha \quad \gamma$			
4 β	a) Diazostickstoff (Mittelwert beider *N) } 0,38	0,3	0
	b) *NH ₃ } aus *N ₂ O 0,38	$\frac{100 (0,38 - 0,37)}{2,91} = 0,3$	0,5
	c) *N ₂ } 1,81	$\frac{200 (1,81 - 0,37)}{2,91} = 99,0$	99,5
d. h. Diazoniumsalz unmarkiert [C ₆ H ₅ N=N]⊕ $\alpha \quad \gamma$ d. h. $^{15}\text{N}=\text{N}=\text{O}$ $\beta \quad \delta$ rein endständig markiert			

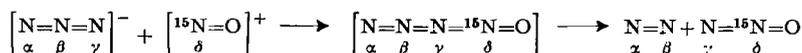
Es gilt die gleiche Bemerkung wie für Tab. 1.

Es wurden in den Versuchsreihen 3 und 4 (Tab. 2) wieder die N-Atome γ bzw. β markiert. Man erhält dadurch eine ausreichende Information, weil schon die Beobachtungen beim thermischen Abbau beweisen, dass das kernständige N-Atom α an den Umsetzungen nicht teilnimmt. Nach allen bisherigen Erfahrungen war dies zu erwarten und wurde übrigens in Tab. 2 für die Markierung am γ -N-Atom bei Versuchsreihe 3 nochmals eigens bestätigt. Die Versuchsreihe 3 liefert unmarkiertes Distickstoffoxyd neben rein endständig markiertem Diazoniumkation. Zum Beweis für die Konstitution der Diazogruppe wurde aus einem Teil des Benzolantidiazotats der Stickstoff nach dem Ansäuern durch Erhitzen abgespalten und durch die Analyse 3c zunächst festgestellt, dass der Diazostickstoff den gesamten ^{15}N -Überschuss enthielt. Ein anderer Teil des Antidiazotats wurde bei pH = 5 mit Anilin zu Diazaminobenzol umgesetzt und das Kupplungsprodukt – im Versuch 3 entsteht so C₆H₅N=¹⁵N-NHC₆H₅ – mit Zinkstaub zu Anilin und NH₃ reduziert. Die isotope Beschaffenheit des erhaltenen Ammoniaks entspricht exakt dem endständigen Stickstoff des Diazoniumsalzes, wie früher gezeigt wurde²⁾. Die Analysen 3a und 3b beweisen somit die Nichtbeteiligung des kernständigen N-Atoms α an den Umsetzungen und den Übergang des Nitrosostickstoffs γ in den endständigen Stickstoff des Diazoniumkations. Die Versuchsgruppe 4, Tab. 2, liefert unmarkiertes Diazoniumsalz und rein endständig markiertes Distickstoffoxyd ^{15}NNO , d. h. der β -Stickstoff des Nitrosophenylhydrazins erscheint im abgespaltenen Distickstoffoxyd quantitativ dort, wo es die Reaktionsfolge (4) verlangt.

Diese Feststellungen sind nur mit der Struktur eines α -Nitrosophenylhydrazins zu vereinbaren. Legt man die Formulierung des β -Nitrosophenylhydrazins zugrunde, so gerät man hinsichtlich der zu erwartenden Isotopenverteilung bei weiterer Nitro-

stoff und Stickstoff unverändert bleibt. Die für eine zweiatomige Verbindung hohe Trennungenergie des Stickoxyds von 150 Cal bleibt offenbar auch weitgehend der Nitrosogruppe erhalten, die einem Molekularverband eingefügt ist. Quantitative Daten sind dafür allerdings unbekannt. Doch zeigen die bisherigen Erfahrungen mit ^{15}N , dass eine bestehende Nitrosogruppe nur als solche wandert und nicht durch Verschiebung des Sauerstoffatoms von einem N-Atom an ein anderes. Daher erscheint die Markierung ^{15}NO des Nitrosophenylhydrazins im Distickstoffoxyd als N^{15}NO wieder. Im Einklang damit stehen die Erfahrungen bei Umlagerungen neutraler Nitroverbindungen in Oxime und Diazoester; stets bleibt die enge topologische Beziehung zwischen dem N- und dem O-Atom erhalten⁹⁾.

2. Der Abbau des α -Nitrosophenylhydrazins durch Nitrosierung greift nach erfolgter Salzbildung am Anion $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{NH}]^-$ an. Auch hier ändert sich innerhalb der Nitrosogruppe die anfängliche Struktur der Bindung zwischen Sauerstoff und Stickstoff bei der Reaktion nicht. Formal verläuft die Umsetzung der Azidionen mit Nitrit analog¹⁰⁾, wenn auch die äusseren Versuchsbedingungen recht verschieden sind:



3. Die Wasserabspaltung unter Bildung von Phenylazid erfordert schliesslich die Anwesenheit von Wasser und Protonen, wobei das Kation $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{NH}_3]^+$ in Erscheinung tritt. Es ist ein bedeutsamer Hinweis, dass saure, wässrige Lösungen zur Dehydratisierung des α -Nitrosophenylhydrazins weitaus am geeignetsten sind. Will man die Reaktion in neutralem oder alkalischem Medium vornehmen, so gelingt dies nur beim Erhitzen. Beim Ausschluss von Wasser bleibt die Dehydratisierung aus. Sättigt man z. B. eine trockene ätherische Lösung von α -Nitrosophenylhydrazin mit trockenem HCl-Gas unter Eiskühlung, so fallen fast farblose Kristalle des Hydrochlorids aus, während ein kleinerer Teil der Substanz verharzt. Nach dem Abdampfen des Äthers im Vakuum, wobei überschüssiger Chlorwasserstoff entweicht, bildet sich bei Zusatz von Wasser α -Nitrosophenylhydrazin zurück. Phenylazid erscheint aber nicht.

Weitere Hinweise auf den Reaktionsmechanismus lassen sich der Tab. 3 entnehmen. Danach entsteht um so mehr von dem endständig markierten Isomeren A, je grösser die H^+ -Ionenkonzentration der Lösung ist, je tiefer die Temperatur liegt und je weniger Äther zugegen ist.

Der Äthereffekt mag mit einem Einfluss der Dielektrizitätskonstanten des Lösungsmittels zusammenhängen, was auf einen ionischen Übergangszustand als reaktionsfähigen Zwischenkörper deutet. Die Solvatationsverhältnisse dürften bei Gegenwart von Äther so liegen, dass im Übergangszustand der Benzolkern von Äther, der reagierende Stickstoffteil, der die positive Ladung trägt, von Wasser umhüllt wird. Damit werden die elektrostatischen Einflüsse, denen die π -Elektronen des Benzolkernes in saurer wässriger Lösung ausgesetzt sind, gemildert. Das Wasser wirkt also ähnlich, wenn auch schwächer, wie ein negativer Substituent am Benzolkern, von dem man weiss, dass er die Reaktion bei Verwendung markierten Nitrits ausschliesslich nach endständig markiertem Azid dirigiert³⁾. Analoge Beobachtungen wurden früher bei der Diazoeraktion mit Azidionen gemacht¹¹⁾.

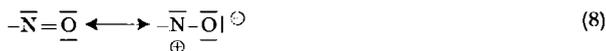
⁹⁾ E. MÜLLER, Neuere Anschauungen der organischen Chemie 1957, S. 477.

¹⁰⁾ K. CLUSIUS & E. EFFENBERGER, Helv. **38**, 1843 (1955).

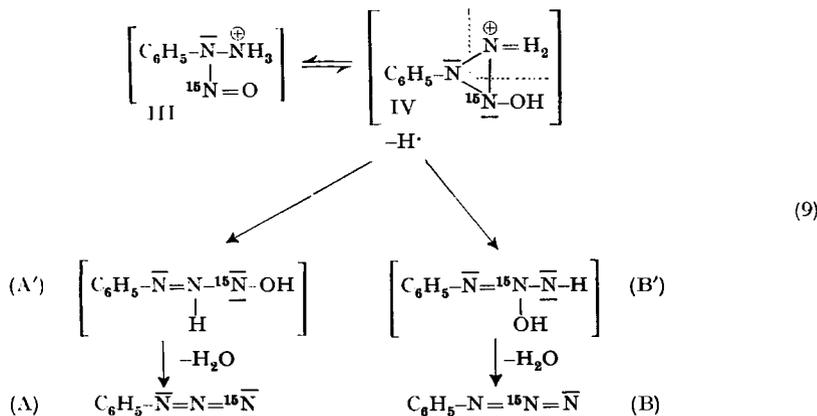
¹¹⁾ K. CLUSIUS & M. VECCHI, Helv. **39**, 1469 (1956).

Wir wollen nun versuchen, alle diese Erfahrungen durch eine einzige Annahme zu erklären. Notwendigerweise begibt man sich dabei auf das Feld der Spekulation, und spätere Versuche werden neue Gesichtspunkte beibringen, die vielleicht zu einer Modifizierung der im folgenden entwickelten Ansicht führen müssen.

Den Angelpunkt der Erklärung sehen wir in der Tatsache, dass das Kation im Gegensatz zur neutralen Molekel und zum Anion mindestens in zwei tautomeren Zuständen auftreten kann. Wegen der Mesomerie



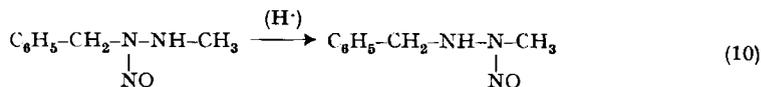
vermag der Sauerstoff der Nitrosogruppe ein Proton aufzunehmen, während der Stickstoff elektrophil wird. Dadurch wird das Kation befähigt, einen labilen Dreiring zu bilden, von dem aus die Gabelung in zwei Reaktionswege erfolgt:



Der Ring selbst ist zwar symmetrisch, aber jeder Stickstoff trägt andere Substituenten. Dadurch wird es verständlich, dass sich der Ring längs den punktierten Linien mit verschiedener Wahrscheinlichkeit öffnet. Die linearen Zwischenkörper A' und B' entstehen also je nach den Reaktionsbedingungen und Substituenten am Benzolkern in verschiedener Häufigkeit. A' und B' sind tautomere Formen des instabilen β -Nitrosophenylhydrazins und zerfallen unter Wasseraustritt sofort in die Azide A und B. Im Sinne dieser Formulierung bleibt eine Dehydratisierung in wasserfreien Medien aus, weil keine Base – hier H_2O – zugegen ist, um das Proton wieder aufzunehmen – hier als $[\text{H}_3\text{O}]^+$. Bei der unmittelbaren Diazotierung von Phenylhydrazin zu Phenylazid in saurer Lösung dürfte der ionische Übergangszustand in Form des Dreirings IV direkt entstehen und im wesentlichen zu endständigem Azid A abrecagieren. Wir haben schon bei früherer Gelegenheit auf die strenge Parallele zur Diazotierung des Glykokolls hingewiesen, die auch in gegabelter Reaktion zu einem Gemisch der isotop-isomeren Diazoessigester $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCHN}^{15}\text{N}$ und $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOCCH}^{15}\text{NN}$ führt¹²⁾. In der Tat sind die Strukturen $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ im Glykokoll und $-\text{NH}-\text{NH}_2$ im Phenylhydrazin isoelektronisch, so dass wir unsere jetzigen Anschauungen für die Entstehung der aliphatischen Diazoverbindungen bis in die Einzelheiten übernehmen können.

¹²⁾ K. CLUSIUS & U. LÜTHI, Helv. **40**, 445 (1957).

Für unsere Vorstellung bietet noch eine von THIELE¹³⁾ gefundene Umlagerung eine gute Stütze, bei der in N-substituierten Nitrosobenzylhydrazinen in sauren Medien die Nitrosogruppe von einem Hydrazinstickstoff an den anderen wandert:



Man wird sich vorstellen, dass auch diese Verschiebung über einen labilen Dreiring erfolgt. Dieser liefert aber kein Azid, sondern nur eine isomere Nitrosoverbindung, weil die Methylgruppe, die an Stelle des Wasserstoffs getreten ist, nicht in Form von Methanol abgespalten werden kann.

Schliesslich sei erwähnt, dass auch bei der thermischen Zersetzung an das intermediäre Auftreten eines Stickstoffdreirings zu denken ist. Denn die Nitrosogruppe muss offensichtlich erst an das β -N-Atom gebunden werden, bevor sie vom α -N-Atom gelöst wird. Sonst bleibt die topologische Entstehung der isotopen Beschaffenheit des am Ende abgespaltenen Distickstoffoxyds unverständlich.

Werfen wir zum Schluss nochmals einen Blick auf das Schema (1)! Nach den hier beschriebenen Versuchen und der entwickelten Anschauung erscheint jetzt die Annahme, dass die Nitrosierung neben dem α -Derivat primär auch zu einem β -Nitrosophenylhydrazin führt, überflüssig. Sie darf daher nach dem Grundsatz, nicht mehr Annahmen zu machen als zur Erklärung eines Sachverhalts nötig sind, aufgegeben werden.

Experimentelles. – Das α -Nitrosophenylhydrazin $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^{(15}\text{NO})\text{NH}_2$ wurde nach BAMBERGER & HAUSER⁴⁾ mit markiertem Natriumnitrit (3,28% ¹⁵N) bei Gegenwart von Natriumacetat aus gewöhnlichem Phenylhydrazin-hydrochlorid bereitet. Man gelangte unmittelbar zu einem genügend reinen Produkt, das im Vakuum über festem Ätzkali bei -5° getrocknet wurde; gelbe Blättchen, Smp. 51° (Lit. 50°). Aus der Mutterlauge fiel nach einigen Stunden Phenylazid aus, welches abgetrennt und für sich untersucht wurde (Tab. 3, Vers. 5). Die Ausbeute betrug 25% an Nitrosoverbindung, bezogen auf Nitrit. Eine Molekulargewichtsbestimmung in Benzol gab $M = 147$ (ber. 137), so dass die Verbindung als monomer anzusprechen ist. Die thermische Zersetzung zu Anilin und Distickstoffoxyd erfolgte mit einer Lösung von 1 g der Nitrosoverbindung in 7 ml Brombenzol in trockenem Wasserstoff. Das bei 130° stürmisch entwickelte Rohgas enthielt nach dem Ausfrieren Spuren von Stickoxyd, von denen es durch Zugabe von etwas Sauerstoff und einigen Tropfen öligter Kalilauge befreit wurde. Das Distickstoffoxyd wurde darauf durch fraktionierte Kondensation rein erhalten. Der Rückstand im Reaktionskölbchen wurde mit Äther aufgenommen und das Anilin mit 2-n. Salzsäure extrahiert.

Zur Nitrosierung wird die Lösung von 1 g der Nitrosoverbindung in 5 ml Äther mit einem grossen Überschuss konzentrierter Kaliummethylatlösung versetzt, wobei das Kaliumsalz des Nitrosophenylhydrazins als körnig weisser Niederschlag ausfällt. Gibt man zu dem stark gekühlten Gemisch 1 ml Äthylnitrit, so erstarrt der Kolbeninhalt beim langsamen Erwärmen auf 0° zu einem dicken Brei des Antidiazotats, während lebhaft Distickstoffoxyd entweicht. Das Rohgas enthält Äthylnitritdampf, der durch einige Tropfen konz. Schwefelsäure zerstört wird, worauf man die nitrosen Gase unter Sauerstoffzusatz wieder mit Kalilauge entfernt und das Distickstoffoxyd wie oben weiterreingt. Das Antidiazotat wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ein Teil des Salzes wurde nach dem Ansäuern in einer Kohlendioxyd-Atmosphäre zu Phenol und Stickstoff verkocht, ein anderer bei $\text{pH} = 5$ mit Anilin zu Diazoaminobenzol gekuppelt und wie früher beschrieben¹⁾ abgebaut.

Die Verbindungen mit der ¹⁵N-Markierung am β -Stickstoff wurden aus $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{NH}_2^{15}\text{NH}_2$ in analoger Weise dargestellt und verarbeitet. Alle Analysen wurden nach der bandenspektroskopischen Mikromethode ausgeführt.

Der *Stiftung für Wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* sind wir für die Bereitstellung von Mitteln zu vielem Dank verpflichtet.

¹³⁾ J. THIELE, Liebigs Ann. Chem. **376**, 264 (1910).

