

Hydrierende Cyclisierung von Azidoverbindungen

1. Mitteilung

Von

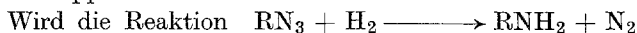
K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 21. Juli 1958)

Es wurde die katalyt. Reduktion des α -Azido-diphenyl-acetonitrils (II) untersucht. Diese verlief ohne Abspaltung von Stickstoff unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff. Als Reduktionsprodukt wurde das 4-Imino-5,5-diphenyl-dihydro-1,2,3-triazol (IV) erhalten. Ein Konstitutionsbeweis wurde erbracht.

Die katalyt. Reduktion von Aziden ist seit ihrer Einführung durch *A. Bertho*¹ und *K. Freudenberg*² zu Beginn der Dreißigerjahre als eine der Standardmethoden zur Gewinnung primärer Aminoverbindungen aus Halogeniden besonders beliebt, da die Reaktion nahezu quantitativ und unter den schonendsten Bedingungen durchgeführt werden kann. Außerdem ist die katalyt. Reduktion vollkommen frei von störenden Nebenreaktionen, wenn nicht andere, unter den Versuchsbedingungen reduzierbare Gruppen im Molekül vorhanden sind.



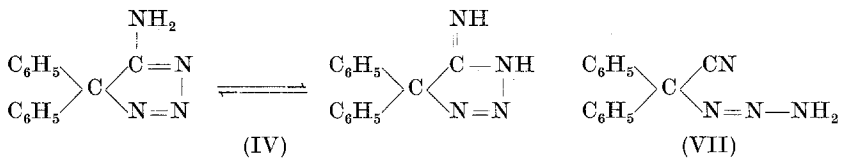
Wird die Reaktion in geschlossener Apparatur bei konstantem Druck durchgeführt, dann bleibt das Gasvolumen während des ganzen Umsatzes konstant. Das Fortschreiten der Reduktion kann also nicht an einer Abnahme des Gasvolumens verfolgt werden.

Es war daher sehr überraschend, als bei der katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils (II, Vers. 3) in Alkohol eine Wasserstoffaufnahme in der Schüttelapparatur von nahezu $\frac{3}{4}$ Mol festgestellt wurde, da aus zahlreichen früheren Versuchen bekannt war, daß Nitrilgruppen

¹ *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **495**, 113 (1932).

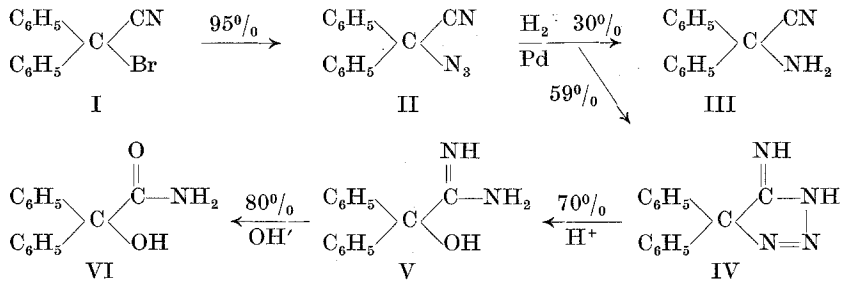
² *K. Freudenberg*, *H. Eichel* und *F. Leutert*, Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 1183 (1932).

unter den Reaktionsbedingungen bei Verwendung des gleichen Katalysators nicht angegriffen werden. Nach Aufarbeitung wurden 60% d. Th. einer Verbindung erhalten, deren aus der Elementaranalyse hervorgehende Summenformel $C_{14}H_{12}N_4$ zeigte, daß bei der katalyt. Reduktion kein Stickstoff abgespalten wurde, sondern die neue Verbindung nur durch Addition von 1 Mol H_2 an das Azidodiphenylacetonitril hervorgegangen war. Als Nebenreaktion im Sinne der normalen Azidhydrogenolysegleichung war die Bildung des erwarteten (III) erfolgt. Die Entscheidung zwischen den beiden möglichen Strukturen für die Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$, die Cyclotautomeren (IV) oder die acyclische Diazoamid(triazen)-struktur (VII)



konnte durch folgende Abbaureaktionen zugunsten der Formel (IV) entschieden werden.

Die Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ verliert bei Behandlung mit verd. HCl ein Mol Stickstoff und geht unter Wasseraufnahme in eine stark basische Verbindung $C_{14}H_{14}N_2O$ über (Vers. 4). Diese muß das bisher unbekannte Amidin der Benzilsäure (V) vorstellen, denn sie wird durch Behandlung mit Sodalösung unter NH_3 -Abspaltung zu dem bekannten Benzilsäureamid (VI, Vers. 5) hydrolysiert (Identifizierung durch Schmelzpunkt und weitere Verseifung zu Benzilsäure).



Triazene der Formel (VII) mit freier Diazoamidgruppe, welche erstmalig von *Dimroth*³ durch Zinnchlorürreduktion von Arylaziden dargestellt wurden, sind äußerst unbeständig und zerfallen durchweg schon bei mäßigem Erhitzen mit oder ohne Lösungsmittel in Arylamin und Stickstoff. Unsere Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ (IV) ist dagegen beim Erhitzen bis zum Schmp. (180°) stabil. Beim Zerfall in wäfr. HCl entsteht nicht das

³ O. Dimroth, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 2376 (1907).

Aminodiphenylacetonitril (III), welches aus Verbindung (VII) hervorgehen sollte, sondern das Amidin der Benzilsäure (V). Wir können deshalb für die Verbindung $C_{14}H_{12}N_4$ die offene Formel VII nicht als zutreffend ansehen, so daß die alternative Struktur IV zutreffen muß. Die sehr leicht erfolgende stufenweise Hydrolyse von (IV) zunächst in saurer, dann in alkalischer Lösung, führt zu Benzilsäureamid und N_2 , letztendlich also zu den Bruchstücken N_2 , NH_3 und Benzilsäure (= Diphenylglykolsäure). Eine recht nahe Analogie läßt sich in der Säurehydrolyse des 5-Hydroxy-1,2,3-triazols aufzeigen. Diese braucht infolge der Aromatizität des Substrates wohl härtere Bedingungen, führt aber durchaus vergleichbar zu N_2 , NH_3 und Glykolsäure⁴.

Als Nebenprodukt der katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils wird, wie erwähnt, in 30%iger Ausbeute das normale Reaktionsprodukt, das α -Aminodiphenylacetonitril (III), erhalten. Die Darstellung von (III) aus Benzophenonimin und Blausäure ist bereits in der Literatur beschrieben⁵. Die Konstitution unseres Produktes (III) wurde durch Hydrolyse zu Benzophenon (IX) und durch eine neue Zweitsynthese von (III) aus Bromdiphenylacetonitril (I) und flüssigem Ammoniak in Äther (Vers. 6) sichergestellt.

Für den anormalen Reaktionsverlauf bei der katalyt. Reduktion des Azidodiphenylacetonitrils, welcher zur Triazolringbildung führte, sind unseres Wissens noch keine Parallelen in der Literatur beschrieben. Da schon viele α -Azidocarbonsäurederivate einer katalyt. Reduktion unterworfen wurden, nirgends aber über eine ähnliche Nebenreaktion berichtet ist, darf man annehmen, daß die beiden Phenylgruppen am α -C-Atom zumindest entscheidend die Ausbeuten an Triazol beeinflussen. An anderen α -Azidonitrilen, die prinzipiell ähnlich reagieren sollten, ist die Reaktion infolge geringer Ausbeuten vielleicht bisher der Beobachtung entgangen.

Die hier erhaltenen Ergebnisse der katalyt. Hydrierung des Azidodiphenylacetonitrils können als experimenteller Beweis für die theoretischen Vorstellungen über den Mechanismus der katalyt. Hydrierung von Aziden, welche schon *A. Bertho*⁶ äußerte, gewertet werden. *Bertho* vertrat die Ansicht, daß die Addition des Wasserstoffs primär am endständigen Stickstoffatom der Azidogruppe erfolge. Das intermediär gebildete Triazen sei, wie *Dimroth* zeigte, ein äußerst unbeständiger Verbindungstyp, welcher in Lösung schon bei Zimmertemperatur Stickstoff verliere und in das Amin übergehe. Deshalb könne als Reaktionsprodukt der katalyt. Hydrierung eines Azides bei Zimmertemp. nur das entsprechende Amin isoliert werden.

⁴ *Th. Curtius* und *A. Bockmühl*, Ber. dtsch. chem. Ges. **43**, 2441 (1910).

⁵ *G. E. P. Smith* und *F. W. Bergstrom*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 2095 (1934).

⁶ *A. Bertho* und *J. Maier*, Ann. Chem. **498**, 50 (1932).

In unserem Fall vermag sich das intermediär gebildete Triazen durch Cycloisomerisierung zum beständigeren Triazol zu stabilisieren und auf diese Weise der Stickstoffabspaltung und Weiterreaktion zum Amin zu entziehen.

Experimenteller Teil

Vers. 1: Ausgangsmaterial: α -Bromdiphenylacetonitril (I) (vgl. auch⁷): Das Diphenylacetonitril wurde aus Mandelsäurenitril und Benzol mittels AlCl_3 ⁸ dargestellt. Die Bromierung wurde durch Zutropfen der berechneten Menge Br_2 bei 110° durchgeführt, wobei durch UV-Licht aus einer neben den Reaktionskolben gestellten Eintauchlampe die Reaktion wesentlich beschleunigt werden kann. Aufgearbeitet wurde in üblicher Weise durch Eingießen des Reaktionsproduktes in Wasser, Durchschütteln mit NaHSO_3 -Lösung zur Entfernung überschüssigen Broms und mit NaHCO_3 -Lösung zum Entfernen der HBr. Schließlich wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und der Rückstand des Ätherextraktes aus Petroläther zur Kristallisation gebracht. Ausbeuten um 90% d. Th., farblose Prismen vom Schmp. $32\text{--}34^\circ$.

Vers. 2: α -Azidodiphenylacetonitril (II): 35 g Bromdiphenylacetonitril wurden in 500 ml Aceton gelöst, eine Lösung von 20 g NaN_3 in 200 ml Wasser zugegeben und die klare Lösung des Reaktionsgemisches über Nacht stehen gelassen. Das Aceton wurde abdestilliert, der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt, die äther. Lösung gründlich mit Wasser gewaschen und der Eindampfrest der getrockneten Ätherlösung aus Petroläther zur Kristallisation gebracht. Erhalten wurden 25 g (95% d. Th.) farbloser Kristalle, welche einen Schmp. von 41° zeigten. Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert. Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich.

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4$ (234,25). Ber. N 23,92. Gef. N 23,78.

Vers. 3: 5,5'-Diphenyl-4-imino-dihydro-1,2,3-triazol (IV) und α -Amino-diphenylacetonitril (III): 3 g Azidodiphenylacetonitril (II) wurden in 50 ml Alkohol gelöst und mit Pd/C als Katalysator in der Schüttelapparatur bei Normaldruck hydriert. Es wurde eine Wasserstoffaufnahme von 221 ml gemessen (ber. für 1 Mol 320 ml). Vor der Aufarbeitung wurde die schon während der Hydrierung einsetzende Kristallisation durch Eiskühlung vervollständigt. Niederschlag und Katalysator wurden im Soxhletapparat mit Alkohol extrahiert und der Extrakt der vollständigen Kristallisation in der Kälte überlassen; 1,8 g (59% d. Th.) farbloser Prismen wurden isoliert. Beim Erhitzen erfolgt Umbildung der Kristalle unter Dekrepitieren ab 160° . Die Verbindung zeigt einen scharfen Zersp. unter Gasentwicklung bei 187° . Zur Analyse wurde aus Alkohol umkristallisiert.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$ (236,27). Ber. C 71,16, H 5,12, N 23,72.
Gef. C 71,21, H 5,20, N 23,57.

Die Verbindung (IV) ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Benzol, Aceton) schwer löslich und mit Alkoholdampf flüchtig; in Lauge unlöslich, wird sie von alkohol. Lauge auch bei längerem Kochen nicht angegriffen. In Essigsäure und Mineralsäuren erfolgt jedoch schon bei Zimmertemp. Zersetzung unter Stickstoffentwicklung.

⁷ P. Kaufmann, M. B. Frankel und H. S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5794 (1954).

⁸ Org. Synth., Coll. Vol. I, 336.

Das Filtrat der alkohol. Hydrierlösung wurde mit soviel Wasser versetzt, daß bei 50° eben noch keine Trübung auftrat und dann der Kristallisation in der Kälte überlassen. 0,7 g farblose Kristalle von Aminodiphenylacetonitril (III) vom Schmp. 100° (Lit. Schmp. 100—101°⁵) schieden sich ab. Die Verbindung (III) ist in organischen Lösungsmitteln und in Mineralsäuren leicht löslich.

Vers. 4: *Benzilsäureamidin (V)*: 1 g des Aminotriazols (IV) wurde mit 10,5 ccm wäbr. HCl bei 50° durch 10 Min. digeriert, wobei unter Gasentwicklung allmählich vollkommene Lösung eintrat. War diese erfolgt, wurde abgekühlt, unter Eiskühlung mit 2 n NaOH alkalisiert und mit Essigsäure auf pH 11—12 eingestellt. Das ausgeschiedene Amidin (0,8 g, d. s. 83% d. Th.) wurde abfiltriert und aus einem Gemisch von Essigester/Äther oder Alkohol/Äther umkristallisiert; Schmp. 147—149°. Zur Analyse wurde aus Essigester/Äther umkristallisiert.

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,27). Ber. C 74,31, H 6,24, N 12,38.
Gef. C 74,77, H 6,32, N 12,49.

Die Verbindung (V) ist in Äther und Benzol schwer, in Essigester und Alkohol sowie in wäbr. Mineralsäuren leicht löslich. Die wäbr. Lösung des kristallin erhaltenen Chlorhydrates (Schmp. 135—140°) reagiert neutral, durch Zusatz von Sodalösung wird die Base nur unvollständig ausgefällt. Sie wird in heißer alkalischer Lösung schnell zersetzt, während ein Erhitzen in Säuren ohne Einwirkung bleibt.

Vers. 5: *Benzilsäureamid (VI) aus dem Amidin (V)*: 0,4 g Benzilsäureamidin wurden in 40 ml verd. Sodalösung 2 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt, wobei während des Kochens Ammoniak entweicht. Die nach dem Abkühlen filtrierte Kristalle wurden aus verd. Alkohol umkristallisiert. 0,32 g (80% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 155° (VI) (Lit. Schmp.⁹ 154—155°). 0,2 g (VI) wurden in 10 ml 2 n NaOH durch 3 Stdn. am Drahtnetz erhitzt, die klare alkalische Lösung wurde nach dem Abkühlen mit Salzsäure angesäuert, die ausgeschiedene Säure abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 147°. Eine Mischprobe mit Benzilsäure (Schmp. 147°) lag bei 147°.

Vers. 6: *Aminodiphenylacetonitril (III) aus Bromdiphenylacetonitril (I)*: 5 g Bromdiphenylacetonitril (I) wurden in 100 ml Äther gelöst, 50 ml flüssiges NH_3 zugegeben und die Reaktionsmischung im Autoklaven 36 Stdn. bei Zimmertemp. sich selbst überlassen. Der durch Abdampfen des NH_3 und des Äthers gewonnene Rückstand wurde in Äther aufgenommen. Mit verd. HCl wurden die basischen Bestandteile herausgeholt, welche mit $NaHCO_3$ -Lösung wieder in Freiheit gesetzt wurden. Die ölig ausgefallene Base (3,1 g) wurde durch Anreiben mit dem Glasstab zur Kristallisation gebracht und nach Abfiltrieren aus verd. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 100° (Lit. Schmp. 100—101°⁵). Eine Mischprobe mit der Base aus Versuch 3 lag bei 100°.

Zur weiteren Identifizierung von (III) wurde 1 g des Aminodiphenylacetonitrils (III) in verd. Salzsäure gelöst und die klare Lösung am Wasserbad erhitzt. Bald trübte sich die Reaktionsmischung. Nach 1 Stde. wurde abgebrochen, ausgeäthert und der Rückstand des Ätherextraktes in etwas verd. Alkohol durch Animpfen kristallisiert. Schmp. 48°. Ein Mischschmelzpunkt mit Benzophenon gab keine Depression.

⁹ H. Klünger und O. Standke, Ber. dtsch. Chem. Ges. 22, 1214 (1889).