

der Modifizierung der Wasserbestimmung mit *Karl-Fischer-Lösung* nach *Bryant, Mitchell und Smith*²⁾. Hierbei wird nach Veresterung des Alkohols mit Eisessig in Gegenwart von Bortrifluorid als Katalysator das freigewordene Wasser titriert. Der ursprünglich vorhandene Wassergehalt wird wie üblich bestimmt und ebenso wie der Titrationswert einer Blindprobe abgezogen.

Bei Versuchen an Handelschloroform DAB 6 mit 0,92% Alkohol und 0,04% Wasser an einer kleinen Aluminiumoxyd-Säule, wie wir sie bereits zur Entwässerung des Chloroforms benutzt haben, zeigte sich der Alkohol-Durchbruch bereits bei 60 ml, d. h. vor dem Wasser-Durchbruch und in einer praktischen Zwecken ungenügenden Ausbeute.

Wir verwendeten daher eine Säule mit 37 mm \varnothing und 250 g Aluminiumoxyd (Woelm basisch, Akt. I). Filtriert wurde genauso wie bei der Entwässerung organischer Lösungsmittel mit Aluminiumoxyd.

Beim Sammeln von Fraktionen zu 50 ml erwiesen sich die ersten Fraktionen im Alkohol-Gehalt höher als in den nachfolgenden, so wie dies auch für Wasser bei der Entwässerung mit Aluminiumoxyd der Fall ist. Wir arbeiteten mit einer Schnellfiltration, d. h. einer ungehinderten

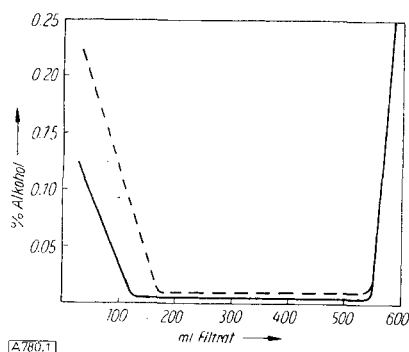


Bild 1.

Alkohol-Entfernung aus Handelschloroform durch Filtration über Aluminiumoxyd (Woelm basisch Akt. I) — langsame Filtration, ---- schnelle Filtration

²⁾ W. M. D. Bryant, J. Mitchell jr. u. D. M. Smith, J. Amer. chem. Soc. 62, 1 [1940].

Abtropfmöglichkeit (0,7 h für 550 ml) und auch mit einer durch Zwischenschalten eines Glashahns gedrosselten Filtriergeschwindigkeit (6,5 h für 550 ml). Der Unterschied zwischen diesen beiden Arten ist gering und bezieht sich vor allem auf die Anfangsfraktionen, wie aus Bild 1 ersichtlich ist; der Alkohol-Durchbruch liegt bei beiden Arten bei etwa 550 ml. Bei langsamer Filtration kann an der o. a. Säule eine Chloroform-Fraktion von 150–500 ml mit maximal 0,005% Alkohol aufgefangen werden. Für viele Fälle wird aber auch eine Schnellfiltration mit der Fraktion 200–500 ml und maximal 0,01% Alkohol genügen.

Die minimalen in Chloroform löslichen Mengen an Wasser werden bei diesem Verfahren gleichzeitig entfernt, und über die alkoholfrei gemachte Chloroform-Menge hinaus wird das mehrfache wasserfrei gewonnen. Auch evtl. vorhandene Spuren freier Säure werden so entfernt³⁾. — Bei den früheren Versuchen zum Wasserfreimachen war ein Chloroform mit 0,67% Alkohol benutzt worden. — Größere Mengen können alkoholfrei gemacht werden, wenn man ein mit Wasser ausgeschütteltes Chloroform verwendet, wobei die geringe Wasseraufnahme praktisch keine Rolle spielt. So konnte an der o. a. Säule bei einem mit Wasser (2:1) zweimal 2 h ausgeschüttelten Chloroform über 1 l alkoholfrei gemacht werden. Eintägiges Stehenlassen über $\frac{1}{20}$ des Gewichts an Calciumchlorid ergab dagegen nur eine praktisch nicht ins Gewicht fallende Alkohol-Entfernung.

Mit dem beschriebenen Verfahren werden umständliche Reinigungsmethoden (z. B. Ausschütteln mit Wasser oder konz. Schwefelsäure und Sodafällung, Trocknen mit Chlorcalcium oder Pottasche) umgangen. Außerdem wird eine Destillation vermieden, die kaum ohne Autoxydation stattfinden dürfte. Dies ist ein Hauptvorteil des Verfahrens. — Eine Vorratshaltung stabilisatorfreien Chloroforms sollte allerdings unbedingt unterbleiben. Die neue Methode ist so einfach, daß sie jederzeit auch die Herstellung kleiner Mengen direkt vor der Verwendung erlaubt.

Eingegangen am 29. Oktober 1956 [A 780]

³⁾ H. H. Strain: Chromatographic Adsorption Analysis, New York 1947, S. 69.

Zuschriften

Zur Reaktion des Benzol-diazonium-Ions mit Azid Nachweis des Phenyl-pentazols als Zwischenstufe*)

Von Dr. I. UGI und Prof. Dr. R. HUISGEN

Institut für Organische Chemie der Universität München

Prof. Dr. K. CLUSIUS und M. VECCHI,

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich

1.) Sowohl Versuche mit ^{15}N -Markierung als auch die Kinetik der Reaktion des Benzol-diazonium-chlorids mit Alkali-azid deuten auf eine Reaktionsverzweigung; Phenylazid und Stickstoff sind die praktisch quantitativ erhaltenen Produkte beider Reaktionswege.

Bei einem der Isotopenversuche von K. Clusius und H. Hürzeler¹⁾ gab endständig ^{15}N -markiertes Benzol-diazonium-Ion mit Azid-Anion in Wasser ein Phenylazid, das 83% der Markierung am mittleren Stickstoff aufwies, und N_2 mit 17% des eingeführten ^{15}N . R. Huisgen und I. Ugi²⁾ konnten bei der volumetrischen Verfolgung der Stickstoff-Entwicklung zwei deutlich unterscheidbare Stufen erster Reaktionsordnung erkennen; die RG-Konstante der „primären“ Stickstoff-Entbindung war um mehr als 4 Zehnerpotenzen größer als die der „sekundären“. Die beiden Reaktionswege wurden in Wasser im Verhältnis 65:35% beschriftet.

*) Kurze Originalmitteilung, die anderwärts nicht mehr veröffentlicht wird.

¹⁾ Helv. chim. Acta 37, 798 [1954].

²⁾ Diese Ztschr. 68, 705 [1956].

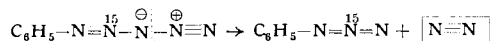
Auf Grund dieser Zahlenbeziehung wurde das Phenyl-pentazol von der Münchener Arbeitsgruppe als Zwischenstufe postuliert²⁾ und sein Zerfall für das Auftreten von ^{15}N im molekularen Stickstoff sowie für den kinetischen „Sekundär-Stickstoff“ verantwortlich gemacht. Auch im Zürcher Laboratorium diskutierte man zu dieser Zeit bereits den Pentazol-Abkömmling als für die Nebenreaktion maßgebende Zwischenstufe³⁾. Die folgenden Versuche bieten eine starke Stütze für diese Annahme.

2.) Reines kristallisiertes Benzol-diazonium-chlorid, im endständigen Stickstoff mit 2,68% ^{15}N markiert, wurde in Methylglykol bei -25°C in der Hochvakuum-Apparatur mit Lithiumazid im gleichen Solvens umgesetzt. Im -25°C -Bad war die Entwicklung des „Primär-Stickstoffs“ aus der energisch gerührten Lösung nach 7 min abgeschlossen; das in der Bürette über Quecksilber aufgefangene Gas wurde in Ampullen abgeschmolzen. Nach Entgasen der Reaktionslösung an der Hochvakuumpumpe wurde bei $0-10^\circ\text{C}$ der „Sekundär-Stickstoff“ entsprechend gesammelt und abgefüllt. Anschließend reduzierten wir das gebildete Phenylazid mit alkalischer Arsenit-Lösung⁴⁾ und fingen den freigesetzten Stickstoff ebenfalls getrennt auf. Vorversuche hatten ergeben, daß sich der Gesamtumsatz in Methylglykol im Verhältnis 74:26% auf die beiden Simultanreaktionen verteilt. Die Isotopenanalyse wurde bandenspektroskopisch als Doppelbestimmung zweier unabhängiger Versuche ausgeführt.

³⁾ K. Clusius u. M. Vecchi, Helv. chim. Acta 39, 1469 [1956]; mitgeteilt im Institutskolloquium, Zürich 15. 12. 1955.

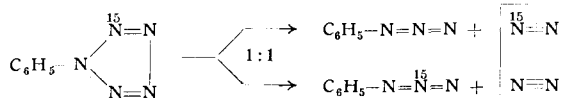
⁴⁾ Diese quantitative Reduktion zu Amin + N_2 ist den früheren Methoden der Azid-Analyse erheblich überlegen (I. Ugi).

Wenn man in der Hauptreaktion die Abspaltung von Stickstoff aus dem Benzol-diazo-azid vermutet¹⁾, dann sollte das entbundene Gas, der Primär-Stickstoff, frei von der Markierung sein gemäß



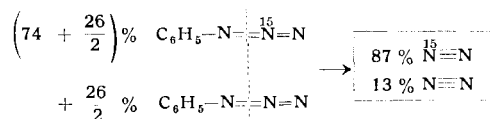
%¹⁵N Ber. 0,37 („Natürlicher“ Stickstoff)
Gef. 0,415; 0,40; 0,39; 0,40

Phenyl-pentazol als Zwischenstufe des zweiten Weges läßt für den Sekundär-Stickstoff eine Verdünnung der Markierung mit dem Dreifachen an natürlichem Stickstoff voraussehen.



%¹⁵N Ber. $\frac{1}{4} (2,68 + 3 \cdot 0,37) = 0,95$
Gef. 0,93; 0,95; 0,92; 0,91

Auch der Stickstoff aus Phenylazid (Produkt beider Reaktionswege) wies nahezu den aus der Reaktionsverzweigung berechneten ¹⁵N-Gehalt auf.



%¹⁵N Ber. $0,87 \cdot \frac{1}{2} (2,68 + 0,37) + 0,13 \cdot 0,37 = 1,38$
Gef. 1,40; 1,44

Die Resultate stehen in Einklang mit den postulierten Zwischenstufen und lassen keinen Zweifel daran, daß es sich bei den kinetisch unterscheidbaren Reaktionswegen um einheitliche Chemismen handelt. Der Isotopengehalt des Sekundär-Stickstoffs stellt an die Symmetrie-Eigenschaften der verantwortlichen Zwischenstufe Anforderungen, denen kaum eine andere plausible Formel als die des Phenyl-pentazols gerecht wird.

3.) Zur Erhöhung der Beweiskraft wurde eine analoge Versuchsreihe mit endständig markiertem p-Äthoxy-benzol-diazoniumchlorid unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt. Vorversuche ohne Markierung ergaben in Methylglykol 64% Primär- und 36% Sekundär-Stickstoff.

Primär-Stickstoff %¹⁵N Ber. 0,37
Gef. 0,41; 0,40
Sekundär-Stickstoff %¹⁵N Ber. 0,95
Gef. 0,92; 0,94

Stickstoff aus p-Äthoxy-phenylazid:

%¹⁵N Ber. $0,82 \cdot \frac{1}{2} (2,68 + 0,37) + 0,18 \cdot 0,37 = 1,32$
Gef. 1,37; 1,35; 1,37; 1,37

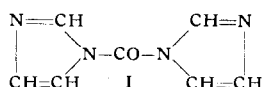
Eingegangen am 12. November 1956 [Z 407]

Synthese, Eigenschaften und präparative Verwendung von N,N'-Carbonyl-di-imidazol

Von Dr. H. A. STAAB

Aus dem Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung,
Institut für Chemie, Heidelberg

Untersuchungen über N-Acyl-Derivate Stickstoff-haltiger „aromatischer“ Fünfringe zeigten^{5, 6)}, daß die Reaktionsfähigkeit der N-Acyl-Gruppen mit zunehmender Zahl der Ring-Stickstoffatome erheblich steigt. Während bei den N-Acyl-pyrrolen ebenso wie bei den normalen Säureamiden in neutralem Medium keine Hydrolyse zu beobachten ist, werden die N-Acyl-imidazole schon durch Leitfähigkeitswasser bei Zimmertemperatur mit Halbwertszeiten von wenigen Minuten gespalten⁷⁾. Die theoretischen Überlegungen zur Deutung dieser Befunde führten zu der Annahme, daß eine weitere starke Steigerung der Reaktivität der Carbonyl-Gruppe erreicht

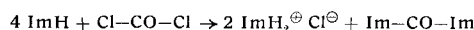


werden müßte, wenn diese mit einem zweiten Imidazol-Ring verbunden würde. Für ein solches bisher unbekanntes N,N'-Carbonyl-di-imidazol (I), das die >N-CO-N<-Gruppierung der sonst so beständigen Harnstoff-Reihe enthält, waren sowohl in theoretischer als auch in präparativer Hinsicht interessante Eigenschaften zu erwarten.

Bei sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß wurde I in nahezu quantitativer Ausbeute durch Umsetzen von 4 Mol Imidazol mit 1 Mol Phosgen in wasserfreiem Tetrahydrofuran erhalten. I ist eine weiße kristallisierte Substanz (Fp 112–114 °C), die sich im Vakuum-Exsikkator über P₂O₅ gut aufbewahren läßt. Erwartungsgemäß ist I durch eine außergewöhnliche Reaktionsfähigkeit ausgezeichnet, die die der N-Acyl-imidazole noch beträchtlich übertrifft. Es wird bei Zimmertemperatur durch Leitfähigkeitswasser unter stürmischer CO₂-Entwicklung sofort quantitativ zu Imidazol hydrolysiert; mit Alkoholen entstehen Kohlensäureester, mit Aminen Harnstoff-Derivate.

Wie es nach unseren früheren Befunden^{5, 8)} über die Beziehung der C=O-Valenzschwingungsfrequenz zur elektrophilen Reaktivität der Carbonyl-Gruppe zu erwarten war, hat die Carbonyl-Bande von I mit 1763 cm⁻¹ (in Chloroform) eine noch höhere Wellenzahl als die der N-Acyl-imidazole (1747 cm⁻¹). blieb die zur IR-Messung benutzte Lösung von I in reinem Chloroform einige Zeit unverschlossen stehen, so ließ sich die Zersetzung von I unter dem Einfluß der Luftfeuchtigkeit an der Intensitätsabnahme der Carbonyl-Bande verfolgen. Nach etwa 30 min war nur noch das Spektrum des Imidazols zu erhalten, dem bei etwa 2320 cm⁻¹ eine scharfe charakteristische Bande überlagert war, die der asymmetrischen Valenzschwingung des bei der Hydrolyse entstandenen Kohlendioxyds zuzuordnen ist*).

N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist ein noch wirksamerer Carbonyl-Überträger als das Phosgen selbst. Daß es trotzdem bei der Einwirkung von Phosgen auf Imidazol unter den obengenannten Bedingungen in so guter Ausbeute erhalten werden kann, beruht offenbar darauf, daß nach der Reaktionsgleichung



gleichzeitig das in wasserfreiem Tetrahydrofuran unlösliche Imidazolhydrochlorid gebildet wird, das aus der Reaktionsphase ausscheidet und den Reaktionsablauf zugunsten der Bildung von I beeinflusst.

N,N'-Carbonyl-di-imidazol läßt sich präparativ mit sehr gutem Erfolg an Stelle von Phosgen dazu verwenden, Amino-Gruppen und alkoholische OH-Gruppen durch den Carbonyl-Rest bifunktionell zu verknüpfen. Es hat dabei gegenüber Phosgen die folgenden Vorteile: 1. Der Reaktionsablauf ist schon bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten praktisch vollständig. 2. Es tritt kein HCl auf, durch das unerwünschte Nebenreaktionen bewirkt werden können; stattdessen entsteht außer dem Reaktionsprodukt nur das unter den Reaktionsbedingungen chemisch inerte Imidazol, das in der Regel leicht abgetrennt werden kann. 3. N,N'-Carbonyl-di-imidazol ist als kristallisierte Festsubstanz leichter dosierbar als das gasförmige Phosgen; außerdem ist es ungiftig und läßt sich — wenn es einmal in größerer, für mehrere Einzelreaktionen ausreichender Menge aus Phosgen dargestellt ist — viel angenehmer handhaben als das stark giftige Phosgen. Das eingesetzte Imidazol kann bei allen Umsetzungen nahezu vollständig zurückgewonnen werden.

Die präparativen Anwendungsmöglichkeiten der neuen Verbindung, die noch ausführlicher untersucht werden sollen, seien an folgenden Beispielen gezeigt:

Umsetzung mit o-Phenylendiamin zu Benzimidazol: 325 mg (2 mmol) I in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 215 mg (2 mmol) o-Phenylendiamin in 20 ml Tetrahydrofuran werden zusammengegeben. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Tetrahydrofuran i. V. abgedampft und der Rückstand zur Entfernung des Imidazols mit 3 mal 25 ml 1 n H₂SO₄ gewaschen. Die zurückbleibenden Kristalle, die schon aus praktisch reinem Benzimidazol bestehen, werden aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisiert: farblose Blättchen, Fp 311 °C; Ausbeute an analysenreiner Substanz 87 %.

Umsetzung mit Anilin zu symmetrischem Diphenylharnstoff: Zu einer Lösung von 325 mg (2 mmol) I in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden 370 mg (4 mmol) Anilin gegeben. Nach halbstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Tetrahydrofuran i. V. abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und zur Entfernung des Imidazols mit 3 mal 25 ml 1 n H₂SO₄ ausgeschüttelt. Die nach dem Einengen der getrockneten ätherischen Lösung zurückbleibenden Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert: farblose Prismen, Fp 236 °C; Ausbeute an analysenreiner Substanz 91 %.

Eingegangen am 14. November 1956 [Z 406]

⁵⁾ H. A. Staab, Chem. Ber. 89, 1927 [1956].

⁶⁾ H. A. Staab, ebenda 89, 2088 [1956].

⁷⁾ Vgl. a. H. A. Staab, diese Ztschr. 68, 616 [1956].

⁸⁾ W. Otting, Chem. Ber. 89, 1940 [1956].

* Herrn Dr. W. Otting wird für die Aufnahme der IR-Spektren bestens gedankt.