

1.3-Dipolare Cycloadditionen

Rückschau und Ausblick [*]

VON PROF. DR. ROLF HUISGEN

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Einer sehr großen Zahl spezieller Synthesewege in die heterocyclische Reihe steht ein nur bescheidener Satz an Aufbaumethoden von allgemeiner Verwendbarkeit gegenüber. Eine erstaunliche Anwendungsbreite bei der Synthese fünfgliedriger Heterocyclen kommt der 1.3-Dipolaren Addition zu. Dabei vereinigt sich der nur mit zwitterionischen Oktett-Grenzformeln wiederzugebende „1.3-Dipol“ mit einem Mehrfachbindungssystem, dem „Dipolarophil“, in einer Cycloaddition zum ladungsfreien fünfgliedrigen Ring. Wenngleich die Kenntnis zahlreicher Einzelbeispiele bis ins vorige Jahrhundert zurückreicht, gelangte das Syntheseprinzip erst in den letzten Jahren zu fruchtbarer Entfaltung.

A. Definition und Klassifizierung

1. Begriffsbestimmung und Systematik der 1.3-Dipole
2. Einige 1.3-Additionen abweichenden Ladungstyps

B. Additionen der 1.3-Dipole mit Doppelbindung und interner Oktettstabilisierung

1. Nitrilylide
2. Nitrilimine
3. Nitriloxyde
4. Diazoalkane
5. Stickstoffwasserstoffsäure und Azide
6. Distickstoffoxyd

C. Additionen der 1.3-Dipole ohne Doppelbindung mit interner Oktettstabilisierung

1. Azomethinylide
2. Azomethinimine
3. Azomethinoxyde (Nitrone)
4. Nitroverbindungen
5. Carbonylylide
6. Carbonyloxyde
7. Ozon

D. Additionen der 1.3-Dipole ohne Oktettstabilisierung

1. Ketocarbene
2. Thioketocarbene
3. Einige 1.3-Systeme ohne Doppelbindung

E. Ausblick

Eine mechanistische Studie über die Anlagerung der Diazoalkane an winkelgespannte Doppelbindungen führte 1957/58 im Münchener Laboratorium zum Konzept der 1.3-Dipolaren Cycloaddition. Die diesem Schema entsprechenden 1.3-Additionen der Diazoalkane, Azide und des Ozons sind seit über 50 Jahren bekannt. Über offenkettige und cyclische 1.3-Additionen dieser Verbindungsklassen berichtete L. I. Smith zusammenfassend [1], ohne jedoch die möglichen Erweiterungen vorauszusehen. Erst die allgemeine Fassung des Reaktionsschemas hatte die Voraussage und Auffindung neuer Verbindungsklassen und zahlreicher neuer Reaktionen zur Folge [2]. Die stürmische Entwicklung macht eine Übersicht über alte und neue 1.3-Dipolare Additionen wünschenswert. In einer zweiten Arbeit, die demnächst in dieser Zeitschrift erscheint, werden Kinetik und Mechanismus 1.3-Dipolarer Additionen gesondert behandelt.

[*] Erweiterte Fassung von Hauptvorträgen beim Chemikertreffen Wien im Oktober 1961 und bei der Gordon Research Conference, New Hampton (USA), 1961.

[1] L. I. Smith, Chem. Reviews 23, 193 (1938).

[2] R. Huisgen: Festschrift zur Zehnjahresfeier des Fonds der Chemischen Industrie. Düsseldorf 1960, S. 73; Proc. chem. Soc. (London) 1961, 357; Chem. Weekblad (Amsterdam) 59, 89 (1963).

A. Definition und Klassifizierung

1. Begriffsbestimmung und Systematik der 1.3-Dipole

Cycloadditionen lassen sich nach der Zahl der neuen σ -Bindungen oder nach der Größe des entstehenden Ringes einteilen. Im häufigsten Fall treten zwei Komponenten zur cyclischen Verbindung zusammen, wobei zwei neue σ -Bindungen auf Kosten zweier π -Bindungen entstehen [3]. Die thermische oder photochemische Bildung von Cyclobutanen aus Alkenen oder die Diels-Alder-Synthese sind bedeutsame Cycloadditionen zu 4- bzw. 6-gliedrigen Ringen.

Eine Cycloaddition $3+2 \rightarrow 5$, die zu einem ladungsfreien 5-gliedrigen Ring führen soll, ist nicht mit oktettstabilisierten Komponenten ohne Formalladungen denkbar. Man muß vielmehr einen 1.3-Dipol $a-b-c$ definieren, der am Atom a ein Elektronensextett, also eine unvollständige Valenzschale, verbunden mit positiver Formalladung, besitzt; das negative Ladungszentrum c trägt ein freies Elektronenpaar. Die Vereinigung

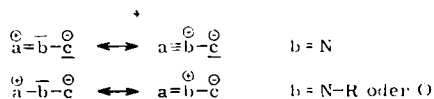
[3] Vgl. R. Huisgen, R. Grashey u. J. Sauer in S. Patai: Alkenes. Interscience, New York, im Druck.

eines solchen 1.3-Dipols mit einem Mehrfachbindungssystem $d=e$, dem sog. Dipolarophil, sei als 1.3-Dipolare Cycloaddition bezeichnet. In einer cyclischen Elektronenverschiebung verschmelzen die beiden Bausteine unter Löschung der Formalladungen zu einem 5-gliedrigen Ring.



Für die Namensgebung – wie viele Nomenklaturvorschläge schließt auch „1.3-Dipolare Addition“ nicht die Möglichkeit des Mißverständnisses aus – ist verantwortlich, daß eine nur mit zwitterionischen All-Oktett-Grenzformeln beschreibbare Verbindung in 1.3-Stellung ambivalent ist, also etwa elektrophile und nucleophile Aktivität entfaltet. Der Dipolarophil kann eine beliebige Doppel- oder Dreifachbindung sein.

Verbindungen, die ein Elektronensextett an einem Kohlenstoff-, Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten, sind nicht stabil. Obigem Symbol kann daher nur die Bedeutung einer mesomeren Grenzformel zukommen, wenn der 1.3-Dipol eine isolierbare Verbindung sein soll. Eine Stabilisierung ist möglich, wenn ein freies Elektronenpaar am Atom b mit einer zusätzlichen Bindung den Elektronenmangel am Zentrum a zu beseitigen vermag. In der neuen Grenzformel, in der jetzt b Träger der positiven Ladung ist, verfügen alle Zentren über abgeschlossene Valenzschalen. Solche Systeme seien 1.3-Dipole mit interner Oktettstabilisierung genannt.



Sextettformel Oktettformel

Die Sextett-Grenzformel kann eine Doppel- oder eine Einfachbindung zwischen a und b enthalten. Das Mittelatom b , an dessen freiem Elektronenpaar das Sextettzentrum a eine Anleihe macht, muß bei den 1.3-Dipolen mit Doppelbindung Stickstoff sein, wenn wir uns zunächst auf die Elemente der ersten Achterperiode beschränken. Kein anderes Element verfügt im dreibindigen neutralen Zustand noch über ein einsames Elektronenpaar. Bei den 1.3-Dipolen ohne Doppelbindung in der „ausgefalteten“, d. h. der Sextettformel kann eine Funktion des Stickstoffs oder ein Sauerstoffatom die Rolle des Zentrums b übernehmen.

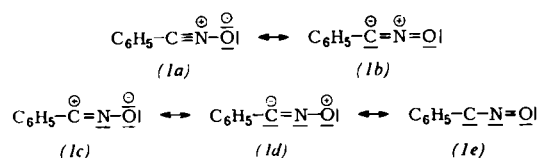
Wenn man C-, N- und O-Atome in der Sextettformel nacheinander zum Träger der positiven und der negativen Ladung macht, gelangt man zu einer einfachen Systematik der 1.3-Dipole. Bei Beschränkung auf die genannten Elemente als Zentralatome sind sechs 1.3-Dipole mit Doppelbindung denkbar; sie enthalten alle Stickstoff als Mittelatom und gliedern sich in die Gruppen der Nitrilium- und Diazonium-betaine. In Tabelle 1 ist die Grenzformel mit Elektronenlücke an a und freiem Elektronenpaar an c , die uns als anschauliches Symbol für die 1.3-Reaktionsweise dient, jeweils links aufgezeichnet; rechts folgt die All-Oktett-Formel, welche die Beziehung dieser 1.3-Dipole zu den Nitrilen oder zum Stickstoffmolekül verrät. Innerhalb jeder

Gruppe variiert man den Träger der anionischen Ladung vom Carbanion über den Imidstickstoff zum Oxydsauerstoff.

Nitrilium-betaine		
$\overset{\oplus}{C}=\overset{\ominus}{N}-\overset{\ominus}{C}$	\longleftrightarrow	$-C \equiv \overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{C}$ Nitrilylide
$\overset{\oplus}{C}=\overset{\ominus}{N}-\overset{\ominus}{N}$	\longleftrightarrow	$-C \equiv \overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{N}$ Nitrilimine
$\overset{\oplus}{C}=\overset{\ominus}{N}-\overset{\ominus}{O}$	\longleftrightarrow	$-C \equiv \overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{O}$ Nitriloxyle
Diazonium-betaine		
$\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}-\overset{\ominus}{C}$	\longleftrightarrow	$\overset{\oplus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{C}$ Diazoalkane
$\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}-\overset{\ominus}{N}$	\longleftrightarrow	$\overset{\oplus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{N}$ Azide
$\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}-\overset{\ominus}{O}$	\longleftrightarrow	$\overset{\oplus}{N} \equiv \overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{O}$ Distickstoffoxyd

Tabelle 1. 1.3-Dipole mit Doppelbindung und interner Oktettstabilisierung

Ein Sauerstoff-Sextett mit positiver Formalladung kann nicht auch noch eine Doppelbindung betätigen, kommt somit als Sextettzentrum a hier nicht in Frage. Dagegen sind Oxonium-Grenzformeln, die zwischen b und c eine Doppelbindung besitzen, denkbar. Diese leiten sich aber nicht von neuen 1.3-Dipolen ab, sondern bieten nur weitere mesomere Grenzformeln von bereits in der Tabelle 1 berücksichtigten Systemen. Die beiden Oktett-Grenzformeln beispielsweise des Benzonitriloxys ($1a$) und ($1b$) – diese bestimmen entscheidend die Elektronenverteilung im Grundzustand – lehren, daß sich die negative Ladung über Sauerstoff- und Kohlenstoffatom verteilt, was eine weitgehende Ladungskompensation zur Folge hat. Es ist also irrig, 1.3-Dipolen per se ein hohes elektrisches Moment im Grundzustand zuzuschreiben. Von den drei Sextett-Grenzformeln des Benzonitriloxys weisen ($1c$) und ($1d$) auf die allen 1.3-Dipolen der Tabellen 1 und 2 eigene Möglichkeit der Ladungsvertauschung. Die Formel ($1e$) ist ladungsfrei und verrät den Charakter eines Carbens (bei den entsprechenden Grenzformeln der Diazonium-betaine den eines Azens).

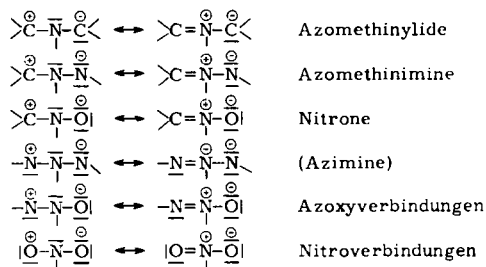


Die Grenzformeln mit Elektronensextett sind zweifellos nur mit geringem Gewicht am Grundzustand beteiligt, vermögen aber dennoch die Reaktionsweise zu prägen. Darin liegt kein Novum; man denke etwa an das Benzol-diazonium-Ion, dessen Oktett-Formel mit NN-Dreifachbindung den elektrophilen Charakter des äußeren Stickstoffs gar nicht erkennen läßt. Erst die untergeordnet beteiligte Grenzformel mit Elektronensextett an diesem Stickstoffatom symbolisiert die Reaktivität gegenüber dem Phenolat-, Cyanid- oder Sulfit-Anion. Andererseits dürfen im Folgenden die Sextettformeln nicht als „Reaktionsformeln“ mißverstanden werden in dem Sinne, daß etwa eine Umwandlung in die Elektronenverteilung der Sextett-Grenzformel der Addition vorausgehen müsse.

Die größere Mannigfaltigkeit der 1.3-Dipole, die keine Doppelbindung in der Sextett-Schreibweise enthalten (Tabelle 2), gründet sich darauf, daß hier Stickstoff oder Sauerstoff das Zentrum b sein können. Auch hier sind

daß ein Ligand f des Sextetzzentrums a ein freies Elektronenpaar besitzt und eine externe Oktettstabilisierung auslöst.

1. Stickstoff als mittelständiges Atom



2. Sauerstoff als mittelständiges Atom

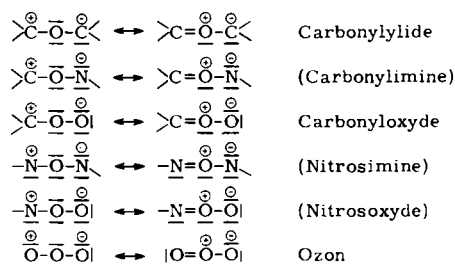
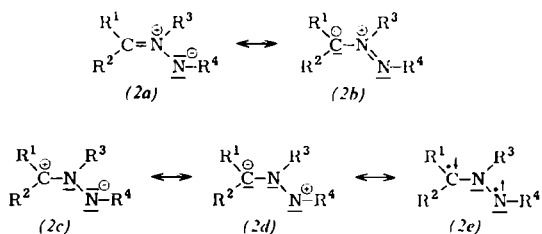


Tabelle 2. 1,3-Dipole ohne Doppelbindung mit interner Oktettstabilisierung

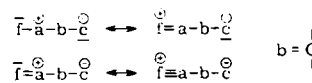
den Azomethin-*imin*en (2) identisch, wie die Grenzformeln (2*b*) und (2*d*) lehren. Da der Stickstoff mit größerer Bereitschaft eine anionische Ladung trägt als der Kohlenstoff, führt das oben erwähnte Ordnungsprinzip zum Auftreten der jeweils bedeutsameren Ladungsverteilung in der Tabelle.



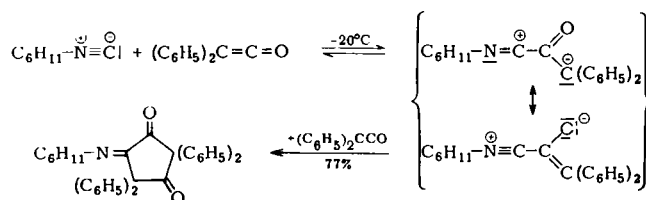
Den beiden Oktett-Formeln des Azomethin-imins folgen auch hier wieder die Strukturen mit unvollständiger Valenzschale. Einen Unterschied gegenüber den 1,3-Dipolen der Tabelle 1 bietet hier das Fehlen einer ladungsfreien Sextettformel. Man kann allenfalls eine biradikalische Grenzformel ($2e$) mit zwei Sextetts und spingekoppelten Einzelektronen in Erwägung ziehen.

Mit Ausnahme der vier in Tabelle 2 in Klammern gesetzten 1,3-Dipole, die noch unbekannt sind, ließen sich mit allen Systemen der Tabellen 1 und 2 Cycloadditionen ausführen. Mehrere dieser 1,3-Dipole waren zu Beginn der Untersuchungen unseres Laboratoriums noch unbekannt; andere wurden erstmals 1,3-Dipolaren Additionen zugeführt.

Wenn das Zentrum b des 1,3-Dipols $a-b-c$ eine funktionelle Gruppe des Kohlenstoffs ist, dann ist mangels verfügbaren Elektronenpaares eine interne Oktettstabilisierung ausgeschlossen. Es bleibt aber die Möglichkeit,



Die Zahl der mit solchen 1,3-Dipolen ausgeführten Cycloadditionen ist noch so bescheiden, daß eine Klassifikation hier noch nicht gerechtfertigt erscheint. Als Beispiel sei die Umsetzung von Isonitrilen mit Ketenen angeführt; die 1:2-Addukte sind vermutlich 1-Imino-cyclopentan-2,4-dione [4]. Die plausible Zwischenstufe eines vielleicht reversibel gebildeten 1:1-Addukts hat den Charakter eines extern stabilisierten 1,3-Dipols, der sich anschließend mit einer zweiten Molekel des Ketens als Dipolarophil vereinigt.



Weder dem aus Isonitril und Ketten gebildeten noch manchem anderen oktetstabilisierten 1.3-Dipol kommt eine für die Isolierung ausreichende Beständigkeit zu. Solche Systeme müssen *in situ* mit Dipolarophilen umgesetzt werden. Wenn man auf die Isolierung der 1.3-Dipole verzichtet und äußerst kurzlebige Zwischenstufen mit dem dipolarophilen Partner abfängt, dann kann man die Schranke der Oktettstabilisierung des 1.3-Dipols überspringen. Die Tabelle 3 bietet als Beispiele die ungesättigten Carbene und Azene [5]; jede Grenzformel ist hier mit dem Makel eines Elektronensextetts behaftet. Wir haben aus dieser Klasse die Ketocarbene ausgewählt und 1.3-Cycloadditionen zugeführt. Die Rolle des positiven und negativen Ladungszentrums ist in diesen Systemen ebenso wenig festgelegt wie bei den intern oktetstabilisierten Typen.

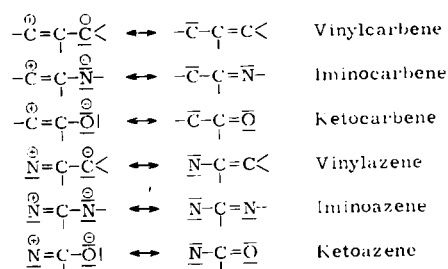


Tabelle 3. Ungesättigte Carbene und Azene als 1.3-Systeme

Zahlreiche weitere 1,3-Dipole mit Kohlenstoff als Mittelatom sind denkbar. Eine „exo“-Doppelbindung am Mittelatom ermöglicht noch eine Ladungsvertauschung; diesem Typ gehört die hypothetische Zwischenstufe (3) der Faworski-Umlagerung α -halogener Ketone an

[4] I. Ugi u. K. Rosendahl, Chem. Ber. 94, 2233 (1961).

[5] Wir bevorzugen die Bezeichnung „Azene“ für die einbindigen Abkömmlinge des neutralen Sextett-Stickstoffs und halten den gelegentlich verwendeten Namen „Nitrene“ für sprachlich ungünstig sowie für irreführend, da schon für eine andere Verbindungsklasse vorgesehen.

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^1-\overset{\ominus}{\text{C}}\begin{array}{c} \text{||} \\ \text{O} \end{array}-\overset{\ominus}{\text{C}}-\text{R}^4 \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^3
 \end{array}
 \longleftrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1-\overset{\ominus}{\text{C}}\begin{array}{c} \text{||} \\ \text{O}^- \end{array}=\text{C}-\text{R}^4 \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^3
 \end{array}
 \longleftrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{R}^1-\overset{\ominus}{\text{C}}-\overset{\oplus}{\text{C}}-\text{R}^4 \\
 \text{R}^2 \quad \text{R}^3
 \end{array}
 \quad (3)$$
$$\begin{array}{ccc} \text{>}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{<} & \text{>}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{--} & \text{>}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{O}}\text{--} \\ | & | & | \\ | & | & | \\ \text{--}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{--} & \text{--}\overset{\oplus}{\text{N}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{O}}\text{--} & \text{--}\overset{\oplus}{\text{O}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{C}}\text{--}\overset{\oplus}{\text{O}}\text{--} \end{array}$$

Schließlich gibt es experimentelle Anhaltspunkte dafür, daß Elemente der 3. und 7. Gruppe in 1,3-Dipolen auftreten vermögen. Da das neutrale dreibindige Bor bereits ein Elektronensextett besitzt, müssen die 1,3-Additionen hier einem anderen Ladungstyp folgen. Entsprechendes gilt für die Halogene, die in kovalenter Bindung nicht Träger einer anionischen Ladung sein können.

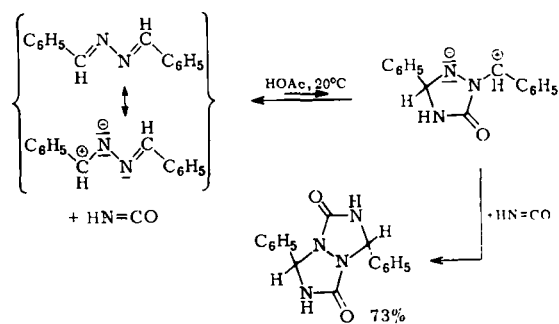
[6] J. G. Aston u. J. D. Newkirk, J. Amer. chem. Soc. 73, 3900 (1951); J. G. Burr u. M. J. S. Dewar, J. chem. Soc. (London) 1954, 1201; H. O. House u. W. F. Gilmore, J. Amer. chem. Soc. 83, 3980 (1961); A. W. Fort, *ibid.* 84, 4979 (1962).

[7] L. Horner, K. H. Weber u. W. Dürckheimer, Chem. Ber. 94, 2881 (1961).

$$\begin{array}{c} \text{Li}^+ \\ \left\{ \begin{array}{c} \text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\ominus} \\ \updownarrow \\ \text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}^{\ominus} \end{array} \right\} \\ + \text{Ar}-\text{N}^{\ominus}\equiv\text{N} \quad \text{Cl}^{\ominus} \end{array} \xrightarrow{-40^{\circ}\text{C}} \begin{array}{c} \text{N}^{\ominus} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N}^{\oplus} \quad \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N}^{\oplus} \\ | \\ \text{Ar} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \quad \text{N}^{\oplus} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{N} \\ | \\ \text{Ar} \end{array}$$
$$\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{Li}^+ \quad | \text{N}=\text{N}-\text{N}| \\ | \\ + \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}\equiv\text{N} \end{array} \xrightarrow[125^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}} \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ | \quad | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{N} \\ | \\ \text{Li}^+ \end{array} \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^+} \begin{array}{c} \text{N}=\text{N} \\ | \quad | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{NH} \end{array} \quad 92\%.$$
$$\begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{N}=\text{N}^{\oplus} \\ + \text{Ar}-\text{N}^{\ominus}=\text{N} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}=\text{N}=\text{N} \\ | \\ \text{Ar}-\text{N}=\text{N} \end{array} \xrightarrow{-\text{H}^{\oplus}} \begin{array}{c} \text{HC}=\text{N}=\text{N} \\ | \\ \text{Ar}-\text{N}=\text{N} \end{array} \quad 12\%$$

[13] *Th. Wagner-Jauregg*, Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 3213 (1930); *J. Kovacs, V. Bruckner u. I. Kandel*, Acta chim. hung. 1, 230 (1951); *M. Häring u. Th. Wagner-Jauregg*, Helv. chim. Acta 40, 852 (1957).

Die Behandlung des 2-Butins mit Sulfurylchlorid oder mit Chlor und Borfluorid-ätherat ergibt 3,4-Dichlor-1,2,3,4-tetramethyl-cyclobuten [14]. Die ungewöhnliche Reaktion



wurde jüngst mit der Cycloaddition eines kationischen 1,3-dipolaren Systems an die Acetylenbindung zu einem cyclischen Chloronium-Ion im entscheidenden Schritt gedeutet [15].

Weitere 1,3-Cycloadditionen liegen in den Umsetzungen des Osmiumtetroxyds oder vielleicht auch des Permanganat-Ions mit Alkenen vor, die zu cyclischen Estern führen. Die beiden bei der Schließung der σ -Bindungen zu entfernenden Elektronen werden dabei von den inneren Schalen des seine Oxydationsstufe wechselnden Metalls aufgenommen. Die stereoselektive cis-Addition spricht für einen Synchronprozeß.

Trotz der engen mechanistischen Beziehung halten wir es für zweckmäßig, den Begriff der 1,3-Dipolaren Addition im engeren Sinn auf die Cycloadditionen der Systeme der Tabellen 1 und 2 zu beschränken.

B. Additionen der 1,3-Dipole mit Doppelbindung und interner Oktettstabilisierung

1. Nitrilylide

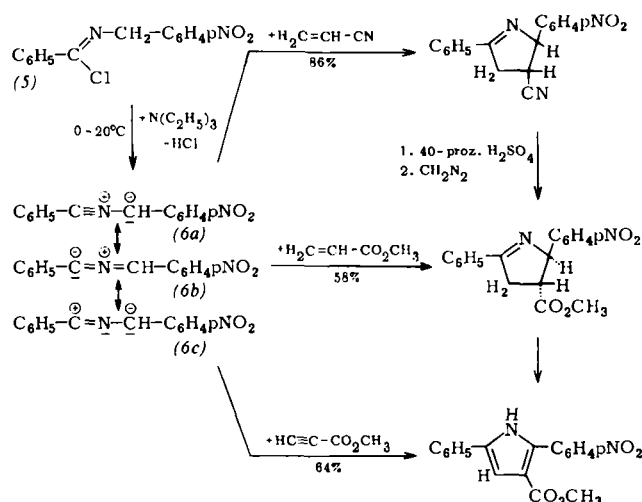
Einen Vertreter der bislang unbekannten Nitrilylide bereiteten wir durch HCl-Abspaltung aus N-(p-Nitrobenzyl)-benzoesäure-imidchlorid (5). Schon mit Triäthylamin in Benzol bei Raumtemperatur gelangt man unter Abscheidung von Triäthylammoniumchlorid zu einer tiefvioletten Lösung, die das nicht isolierbare Nitrilylid (6) enthält. Seine Fähigkeit zur 1,3-Dipolaren Addition entfaltet es in Gegenwart von Acrylnitril, wobei 86% zweier diastereomerer Δ^1 -Pyrroline entstehen [16]. Beide liefern bei der sauren Hydrolyse eine einheitliche Carbonsäure, deren Methylester auch aus der Addition von (6) an Acrylsäure-methylester hervorgeht. Die Chloranil-Dehydrierung des Δ^1 -Pyrrolin-carbonesters ergibt 2-(p-Nitrophenyl)-5-phenyl-pyrrol-3-carbonsäure-methylester, identisch mit dem Addukt des Propiolsäure-methylesters an das Ylid (6). Die übereinstimmende Orientierung ist derjenigen entgegengesetzt, die man von den Nitrilium-Grenzformeln (6a) und (6c) erwartete.

[14] I. W. Smirnow-Samkow, Ber. Akad. Wiss. USSR 83, 869 (1952); Chem. Zbl. 1954, 1939; R. Criegee u. A. Moschel, Chem. Ber. 92, 2181 (1959).

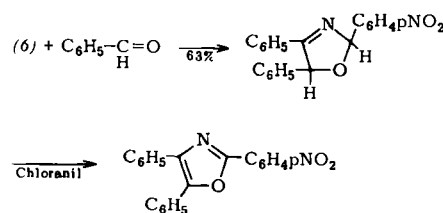
[15] J. D. Roberts u. C. M. Sharts, Org. Reactions 12, 1, 17 (1962).

[16] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm u. H. Wagenhofer, Angew. Chem. 74, 31 (1962).

ten sollte. An die prinzipielle Vertauschbarkeit der Ladungen sei hier erinnert.

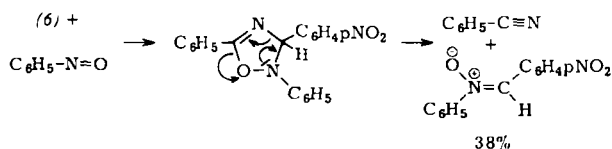


Dem gleichen Schema folgen die Cycloadditionen des als Modell gewählten Nitrilylids (6) an Phenylpropionssäureester, Acetylendicarbonsäure-ester, 1,4-Naphthochinon oder Acenaphthylen. Aber auch Hetero-Mehrfachbindungen nehmen den 1,3-Dipol auf. Acetaldehyd



oder Benzaldehyd liefern Δ^3 -Oxazoline; die Dehydrierung zu Oxazolen und deren unabhängige Synthese beweisen auch hier eine eindeutige Orientierung [16].

Die Nitrilbindung des Cyanameisensäureesters nimmt (6) auf unter Bildung eines Imidazol-Abkömmlings.



Auch mit Schwefelkohlenstoff und Dithiocarbonsäureestern sind kristalline Cycloaddukte erhältlich. Erwähnung verdient vielleicht noch die Anlagerung von (6) an Nitrosobenzol, an die sich eine 1,3-Eliminierung zu C-(p-Nitrophenyl)-N-phenyl-nitron und Benzonitril anschließt [16].

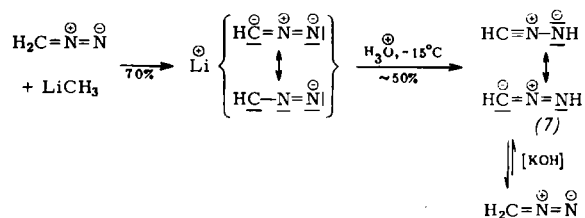
2. Nitrilimine

a) Synthesewege

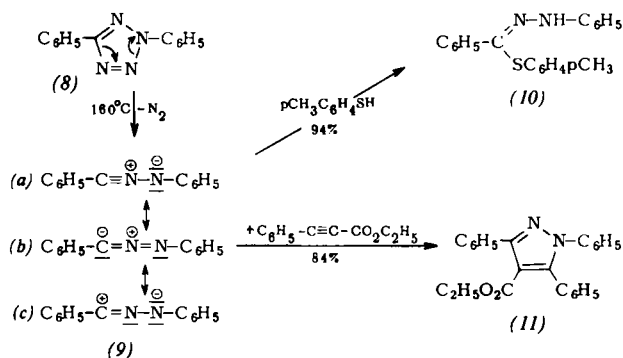
Lediglich die Muttersubstanz der Reihe, das „Isodiazomethan“ (7) fand sich zu Beginn unserer Untersuchung beschrieben. Die Reindarstellung dieses metastabilen Tautomerens des Diazomethans verdankt man der Experimentierkunst E. Müllers [17]. Im gasförmigen Di-

[17] E. Müller u. W. Kreutzmann, Liebigs Ann. Chem. 512, 264 (1934); E. Müller u. D. Ludsteck, Chem. Ber. 87, 1887 (1954).

azomethan wurde spektroskopisch eine kleine Gleichgewichtskonzentration der Isoverbindung nachgewiesen [18].



Die schwere Zugänglichkeit, der leichte Übergang in Diazomethan sowie das Versagen der Darstellungsmethode schon für „Isodiazoäthan“ [19] veranlaßte uns, nach anderen Synthesen, vorzugsweise N-substituierter Nitrilimine, Ausschau zu halten. Die Acylierung 5-substituierter Tetrazole liefert Derivate des 1.3.4-Oxadiazols über die hypothetische Zwischenstufe von N-Acyl-nitrilimininen [20] und ließ in der Thermolyse 2.5-disubstituierter Tetrazole einen Zugang zu Nitrilimininen vermuten. Tatsächlich wird beim Erhitzen von 2.5-Diphenyltetrazol (8) in p-Thiokresol auf 160 °C 1 Mol-äquiv. Stickstoff freigesetzt. Das zu 94 % isolierte α -(p-Tolylmercapto)-benzal-phenylhydrazin (10) geht aus der Addition des Mercaptans an das Diphenylnitrilimin (9) hervor [21].



Nimmt man den Zerfall des Tetrazols (8) in Phenylpropionsäure-äthylester vor, gelangt man in 84 % Ausbeute zum Addukt (11), das in das bekannte 1.3.5-Triphenylpyrazol überführbar ist [22]. Der Zerfall des Diphenyltetrazols folgt der ersten Reaktionsordnung und ist in der Geschwindigkeit nahezu unabhängig von der Natur des Lösungsmittels [23]. Dies schließt eine Wechselwirkung mit dem Medium vor dem Herausbrechen der Stickstoffmolekel aus und sichert die Nitrilimin-Zwischenstufe.

Auch alkylierte Tetrazole erleiden beim Erhitzen eine Stickstoffabspaltung. Beim 2-Methyl-5-phenyltetrazol erfolgt diese aber erst gegen 220 °C und konkurriert bereits mit einem zweiten, zu Benzonitril und Methylazid führenden Zerfallsweg.

[18] J. M. Mills u. H. W. Thompson, Trans. Faraday Soc. 50, 1270 (1954).

[19] E. Müller u. W. Rundel, Chem. Ber. 89, 1065 (1956).

[20] R. Huisgen, J. Sauer, H. J. Sturm u. J. H. Markgraf, Chem. Ber. 93, 2106 (1960).

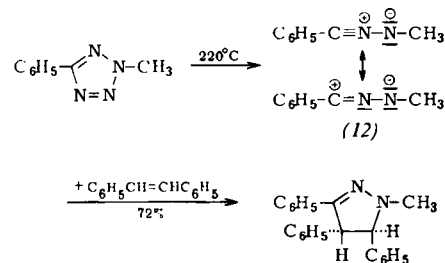
[21] R. Huisgen, J. Sauer u. M. Seidel, Chem. Ber. 94, 2503 (1961).

[22] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich u. H. Knupfer, Tetrahedron 17, 3 (1962).

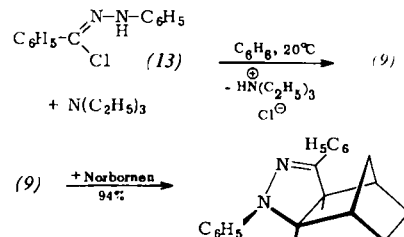
[23] R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer u. R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 653, 105 (1962).

Immerhin läßt sich die Cycloaddition des C-Phenyl-N-methylnitrilimins (12) an trans-Stilben noch glatt erzielen [24].

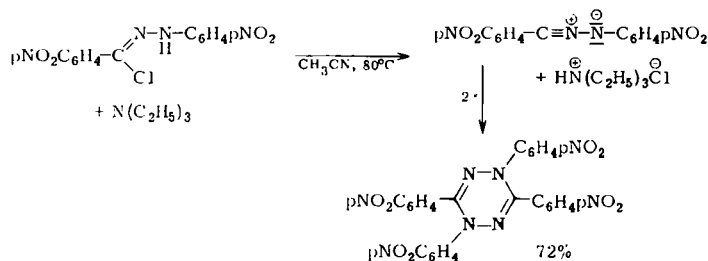
Die zur Aufspaltung des aromatischen Tetrazolkerns erforderliche hohe Temperatur bedeutet einen ersten Nachteil und beschränkt die Auswahl der Dipolarophile. Auf der Suche nach besseren Synthesewegen erwies sich die Behandlung von Carbonsäurehydrazidhalogeniden mit Basen als überlegene Methode, die eine



Freisetzung der Nitrilimine schon bei Raumtemperatur gestattet [22,25]. Die Einwirkung von Triäthylamin auf Benzophenylhydrazidchlorid (13), das aus Benzophenylhydrazin und Phosphorpentachlorid bequem zugänglich ist, löst eine 1.3-Eliminierung von Chlorwasserstoff aus. In Gegenwart von Phenylpropionsäure-äthylester erhält man 86 % des gleichen kristallinen 1.3.5-Triphenylpyrazol-4-carbonsäure-äthylesters (11), was auf Diphenylnitrilimin (9) als gemeinsame Zwischenstufe weist. Analog liefert die Anlagerung von (9) an Norbornen ein verbrücktes exo- Δ^2 -Pyrazolin [22], dessen Konfiguration sich aus dem Vergleich des Kernresonanzspektrums mit dem des zugehörigen endo-Isomeren zweifelsfrei ergibt [26].



Die Versuche, das Diphenylnitrilimin oder kernsubstituierte Derivate in Substanz zu isolieren, sind bislang fehlgeschlagen. Die Reaktivität der Nitrilimine ist so groß, daß sie, im Gegensatz zu den isomeren Diazoalkanen, sofort miteinander reagieren, wenn sich kein anderer Partner findet. Die Kopf-Schwanz-Dimerisation zum Abkömmling des 1.4-Dihydro-1.2.4.5-tetrazins sei am Beispiel des Di-p-nitrophenyl-nitrilimins [27] formuliert.



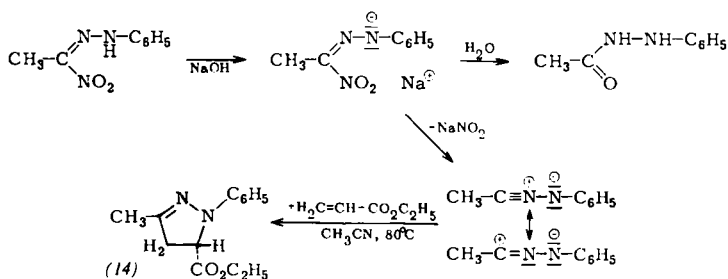
[24] M. Seidel, Dissertation, Universität München, 1960.

[25] R. Huisgen, M. Seidel, J. Sauer, J. W. McFarland u. G. Wallbillich, J. org. Chemistry 24, 892 (1959).

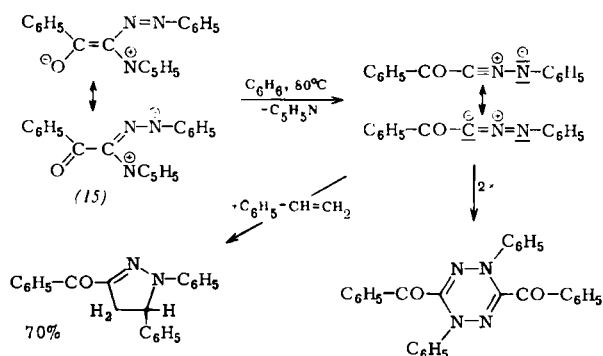
[26] G. Wallbillich u. E. Spindler, unveröffentlichte Versuche.

[27] H. Knupfer, Dissertation, Universität München, 1963.

Eng verwandt sind einige weitere Wege. Nach *E. Bamberger* [28] liefert α -Nitroacetaldehyd-phenylhydrazon (aus der Azokupplung des Nitroäthans mit Benzoldiazoniumchlorid hervorgehend) ein Natriumsalz, das beim Erwärmen in wäßrigem Alkohol Acetphenylhydrazid ergibt. Die Vermutung, daß das C-Methyl-N-phenyl-nitrilimin intermediär auftritt, bewahrheitete sich. Beim Erwärmen des Natriumsalzes mit Äthylacrylat in Acetonitril gelangt man zu 85% des Pyrazolins (14) [27]. C-Alkylierte Nitrilimine sind auf diese Weise bequem zugänglich.



α -Ketosäurehydrazid-chloride, die man aus β -Dicarbonyl-Verbindungen durch Azokupplung und Chlorierung – auch die umgekehrte Reihenfolge ist möglich – bereitet [29], eröffnen den Zugang zu C-Acyl-nitriliminen. Auch an einen Versuch von *F. Krollpfeiffer* sei hier erinnert. Das „Pyridinium-enolbetain“ (15) liefert beim Erwärmen unter Pyridin-Verlust einen Dihydropyrazin-Abkömmling [30], der formal als Dimeres des C-Benzoyl-N-phenyl-nitrilimins erscheint. Daß dieses wirklich als Zwischenstufe auftritt, wird durch die Abfangreaktion in Gegenwart von Styrol nahegelegt [31].



b) 1.3-Additionen an Alkene und Alkine

Einige Beispiele für die Bildung von Δ^2 -Pyrazolinen aus Nitriliminen und Alkenen wurden schon oben gegeben. Schüttelt man die benzolische Lösung des Benzphenylhydrazid-chlorids (13) in Gegenwart von Triäthylamin in einer Äthylen-Atmosphäre, dann sind 81% 1.3-Diphenyl- Δ^2 -pyrazolin (16) das Ergebnis [32]. 1-Hepten [85% Addukt (17)], Isobuten (74%) und 2-Buten reagieren analog; dagegen versagt die Cycloaddition bei

[28] *E. Bamberger*, Ber. dtsch. chem. Ges. 31, 2626 (1898).

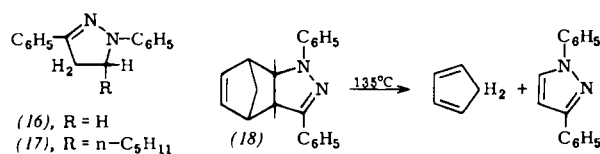
[29] *D. A. Bowack* u. *A. Lapworth*, J. chem. Soc. (London) 87, 1854 (1905); *C. Billow* u. *P. W. Neber*, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 3732 (1912); 46, 2370 (1913); 49, 2179 (1916); *P. W. Neber* u. *H. Wörner*, Liebigs Ann. Chem. 526, 173 (1936).

[30] *F. Krollpfeiffer* u. *E. Braun*, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 89 (1937).

[31] *H. Hauck*, Diplomarbeit, Universität München, 1961, und unveröffentlichte Versuche.

[32] *V. Weberndörfer*, Diplomarbeit, Universität München, 1961.

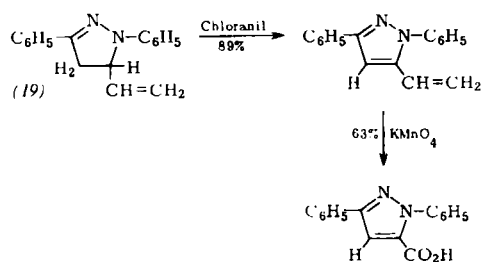
tri- und tetraalkylierten Äthylenen. Cyclopenten nimmt Diphenylnitrilimin mit größerer Bereitschaft auf als Cyclohexen. Die meisten dieser Alkene treten nicht mit dem Isomeren, dem schon lange bekannten Diphenyldiazomethan, in Reaktion, was die Überlegenheit der Nitrilimine als 1.3-Dipole unterstreicht.



Recht glatt vollziehen sich die Additionen von (9) an die winkelgespannte Doppelbindung des Bicyclo[2.2.1]-heptens und seiner Derivate. Beim Norbornadien läßt sich selbst mit 12-fachem Überschuß die Bildung eines Bisaddukts (6%) neben 79% Monoaddukt (18) nicht unterdrücken. Das letztere zerfällt am Schmelzpunkt in einer Retro-Diels-Alder-Reaktion vollständig in Cyclopentadien und 1.3-Diphenylpyrazol [22].

Jegliche Art von Konjugation steigert die Aktivität des olefinischen Dipolarophils. Dieses für alle 1.3-Dipolaren Additionen charakteristische Phänomen ist umso weniger selbstverständlich, als die Konjugationsenergie des Alkens im Zuge der Addition – die olefinischen sp^2 -Zentren werden in tetraedrische umgewandelt – verloren geht.

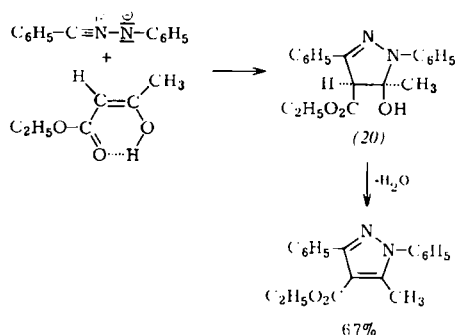
Aus Butadien erhält man mit Benzphenylhydrazid-chlorid/Triäthylamin in Benzol bei 20°C 94% des 1.3-Diphenyl-5-vinyl- Δ^2 -pyrazolins (19), dessen Überführung in 1.3-Diphenylpyrazol-5-carbonsäure die Additionsrichtung sichert [22].



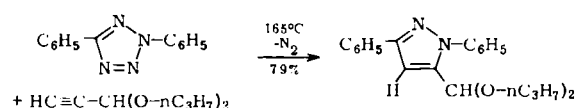
Bei den Additionen des Diphenylnitrilimins an Styrol (88% Addukt) oder 1.2-Dihydronaphthalin (84%) tritt der Arylrest – wie oben der Vinylrest bei der Anlagerung an Butadien – an der Position 5 des Δ^2 -Pyrazolins auf [22]. Acrylsäureester oder Fumarsäureester nehmen Nitrilimine beispieles leicht auf. Dieser Schluß gründet sich nicht nur auf die 99-proz. Adduktausbeute aus Dimethylfumarat und (9), sondern auch auf das Ergebnis von Konkurrenzversuchen. Danach ist die Anlagerung von (9) an Dimethylfumarat 177-mal, diejenige an Äthylacrylat 30-mal schneller als diejenige an Styrol [26]. Die aktivierende Kraft der benachbarten Carbonester-Funktion ist so groß, daß man mit Äthylentetracarbonsäure-tetraäthylester noch 94% des Diphenylnitrilimin-Addukts erhält, obwohl die Häufung voluminöser Gruppen an der dipolarophilen Doppelbindung eine beachtliche sterische Hinderung zur Folge hat; diese äußert sich in einem Absinken der Additionsge-

schwindigkeit um den Faktor 310, verglichen mit Fumarsäureester. Selbst mit trans-2-Buten-2,3-dicarbonsäure-dimethylester läßt sich noch eine 74-proz. Adukttausbeute erzielen [22].

Während Acrylester und -nitril ausschließlich zu 5-substituierten Δ^2 -Pyrazolinen führen, liefert der Zerfall von (8) in Acetessigester bei 165 °C 67% des 1,3-Diphenyl-5-methyl-pyrazol-4-carbonsäure-äthylesters. Das deutet auf eine Orientierung bei der Anlagerung von (9) an die Enol-Doppelbindung, die bezüglich der Carbonestergruppe derjenigen des Acrylsäureesters entgegengesetzt ist; das primäre Δ^2 -Pyrazolin (20) spaltet spontan unter Aromatisierung Wasser ab [22]. Schon R. Fusco bereitete übrigens aus Carbonsäure-hydrazid-halogeniden und den Alkalisalzen CH-acider Verbindungen 5-gliedrige Heterocyclen [33].



Aus der Anlagerung des Diphenylnitrilimins an die CC-Dreifachbindung geht unmittelbar das aromatische Pyrazolsystem hervor [22]. Der Einfluß von Substituenten auf die dipolarophile Aktivität der Dreifachbindung ist ähnlich wie oben für die Doppelbindung besprochen. Die Bildung von 1,3,5-Triphenyl-pyrazol aus Phenylacetylen und (9) zeigt die Übereinstimmung in den für die Orientierung verantwortlichen Kräften. Alle monosubstituierten Acetylene liefern 5-substituierte Pyrazole [22].



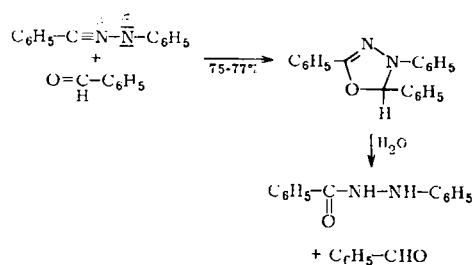
c) CO- und CS-Doppelbindungen als Dipolarophile

Das Additionsvermögen der Nitrilimine ist nicht auf CC-Mehrfachbindungen beschränkt. Gleichgültig ob man sich des Diphenyltetrazols bei 160 °C oder des Benzphenylhydrazid-chlorids bei 80 °C als Quelle für (9) bedient, stets erhält man mit Benzaldehyd das 2,4,5-Triphenyl-1,3,4-oxadiazolin als Vertreter eines noch nicht beschriebenen Ringsystems [34]. Der cyclische α -Aminoäther unterliegt schon in warmem, wäßrigem Methanol der Hydrolyse.

[33] R. Fusco u. R. Justoni, Gazz. chim. ital. 67, 3 (1937); R. Justoni, ibid. 68, 49 (1938); R. Fusco, ibid. 69, 344, 353, 364 (1939); 72, 411 (1942); R. Fusco u. R. Romani, ibid. 76, 419, 439 (1946); 78, 342 (1948); V. Evdokimoff, ibid. 87, 1191 (1957). Siehe auch P. Grünanger u. M. R. Langella, ibid. 90, 229 (1960).

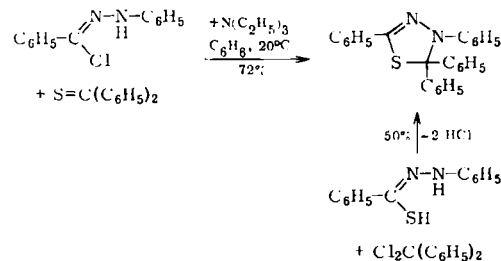
[34] R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, H. Knupfer u. R. Schmidt, Liebig's Ann. Chem. 658, 169 (1962).

Die dipolarophile Aktivität der Carbonylverbindungen ist nicht sonderlich groß. Normale Ketone sind nicht zur Aufnahme von (9) befähigt. Dagegen ergeben die



elektronenarmen Carbonylgruppen des Benzils oder Mesoxalsäurediäthylesters 75 bzw. 73% Diphenylnitrilimin-Addukt.

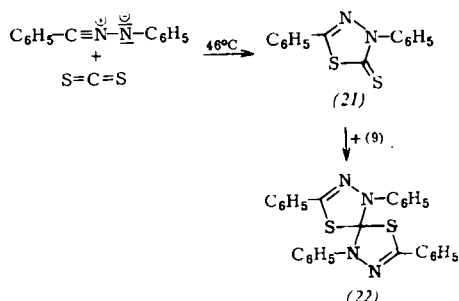
Wenn in Diels-Alder-Synthese und 1,3-Dipolarer Addition Reaktionen mit weitgehend übereinstimmendem Chemismus vorliegen, sollten dann nicht gute Dienophile auch aktive Dipolarophile sein und umgekehrt? Einen Unterschied zwischen diesen Funktionen demonstriert u. a. das Verhalten der CS-Doppelbindung, der nur wenig dienophiler Charakter zukommt. Als Dipolarophil entfaltet die CS-Doppelbindung dagegen eine ungewöhnliche Aktivität. Thiobenzophenon vereinigt sich mit Diphenylnitrilimin zum Tetraphenyl-Derivat des Δ^2 -1,3,4-Thiadiazolins, das unabhängig synthetisiert wurde [34].



Recht überraschend ist die hohe Additionsbereitschaft der Thionamide, Thioncarbonsäureester und Thioncarbaminsäureester. Bei normalen Thiosäureestern, die also den Alkylrest am Schwefel tragen, wird die Carbonester-Mesomerie von der geringen Bereitschaft des Schwefels, Doppelbindungen zu betätigen, soweit unterdrückt, daß diese Verbindungen den Charakter von Acylierungsmitteln erhalten. Aus dem gleichen Grunde sollte man für Thionester und -amide einen besonders hohen Einfachbindungscharakter der CS-Doppelbindung erwarten. Dennoch vollziehen sich die Diphenylnitrilimin-Additionen, vielleicht dank der hohen Polarisierbarkeit der Schwefelfunktion, ungemein leicht.

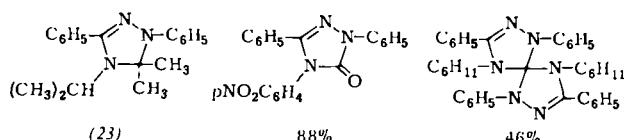
Die Freisetzung von (9) in Schwefelkohlenstoff als Solvens führt trotz des Überschusses der Schwefelverbindung zu 63% eines 2:1-Adduktes (22), das ein neuartiges spiro-Bis-1,3,4-thiadiazolin-System verkörpert. Offensichtlich ist der zweite Additionsschritt rascher als der erste; das unabhängig bereitete Primäraddukt (21) – hier liegt ein cyclisches Dithiourethan vor – liefert bei der erneuten Umsetzung mit (9) quantitativ das Spiran (22) [34].

Phenylsenföl verfügt über zwei Doppelbindungen vergleichbarer dipolarophiler Aktivität. Nebeneinander erhält man die Monoaddukte des Diphenylnitrilimins an die CS- und die CN-Doppelbindung in 58 % bzw. 29 % Ausbeute [34].



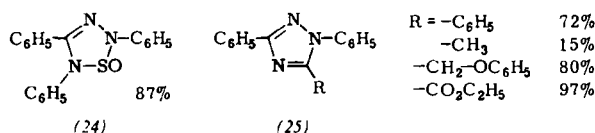
d) Additionen an CN-Doppel- und -Dreifachbindungen

Aliphatisch oder aromatisch substituierte Azomethine (Schiffsche Basen) sind zur Addition von Nitrilimininen befähigt; ihre dipolarophile Qualität überschreitet die der zugrundeliegenden Carbonylverbindungen erheblich. Während Aceton die Aufnahme des Diphenylnitrilimins verweigert, liefert sein N-Isopropylimin zu 84 % das Addukt (23). Es dürfte sich hier wohl um den bequemsten Weg in die Reihe der 1.2.4- Δ^2 -Triazoline handeln [35].



Die gleiche relative Orientierung zur CN-Doppelbindung wird auch bei der Anlagerung des Diphenylnitrilimins an Isocyanate oder Carbodiimide gewählt. Das kumulierte System des Carbodiimids ist als Acceptor der Guanidin-Gruppierung des Monoaddukts unterlegen; ähnlich wie bei Schwefelkohlenstoff läßt sich auch hier nur das Bisaddukt fassen. p-Nitrophenyl-isocyanat und Dicyclohexyl-carbodiimid dienen als Beispiele [35].

Schließlich sei, wenngleich nicht streng hierher gehörend, auf die dipolarophile Aktivität der SN-Doppelbindung des N-Sulfinyl-anilins aufmerksam gemacht; das in (24) vorliegende Ringsystem ist neu. Diels-Alder-Additionen dieser Verbindungsklasse sind bekannt [36].



Die Wechselwirkung der Nitrilimine mit Nitrilen ermöglicht eine Synthese von 1.2.4-Triazolen (25). Die CN-Dreifachbindung ist weniger aktiv als die CC-Dreifachbindung. Während aromatische Nitrile mit (13) und Triäthylamin befriedigend reagieren, sinkt die Ausbeute

[35] R. Huisgen, R. Grashey, H. Knapfer, M. Seidel u. R. Schmidt, Chem. Ber., im Druck.

[36] O. Wichterle u. J. Rocek, Chem. Listy 47, 1768 (1953); G. Kresze, A. Maschke u. R. Albrecht, Angew. Chem. 74, 135 (1962).

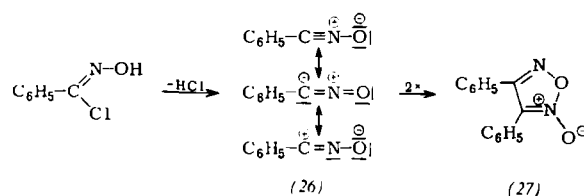
beim Acetonitril ab, überschreitet allerdings beim α -Methoxy- oder α -Phenoxy-acetonitril sowie beim Cyanameisenester wieder die 70 %-Grenze [23].

Alle Additionen an Hetero-Mehrfachbindungen finden in einer Richtung statt, die einen maximalen Gewinn an σ -Bindungsenergie einträgt; die energetisch ungünstige Bindung des Nitrilimin-Stickstoffs an ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom des Dipolarophils wird vermieden, wo dies eben möglich ist.

3. Nitriloxide

a) Darstellung und Dimerisation

Das durch Chlorierung des Benzaldoxims zugängliche Benzhydroxamsäure-chlorid liefert mit Sodalösung das Benzonitriloxyd (26), das spontan zu Diphenylfuroxan (27) dimerisiert [37,38]. Es liegt nahe, die Bildung von Furoxanen – eine charakteristische Eigenschaft der Nitriloxide – als 1.3-Dipolare Addition einer Molekel an die CN-Bindung einer zweiten als Dipolarophil zu betrachten; jedoch verstößt die Orientierung gegen das im vorigen Absatz geschilderte Prinzip. Es gibt gute Gründe, diese Dimerisation anders zu interpretieren.



Auch die Benznitrolsäure, aus Phenylnitromethan und salpetriger Säure bereit, verliert leicht HNO₂ und vermag als Quelle für Benzonitriloxyd zu dienen [39]. Diese Darstellung erinnert an die der Knallsäure aus Methyl-nitrolsäure oder letztlich aus Äthanol und Salpetersäure. Tatsächlich wird die Struktur eines Formonitriloxids den Eigenschaften, vor allem auch der Polymerisation der Knallsäure [40], so gut gerecht, daß die Existenz einer Verbindung C=NOH nicht gesichert erscheint.

Ein eleganter Weg zu aliphatischen Nitriloxiden wurde jüngst in der Einwirkung von Isocyanaten und tertiären Aminen auf Nitroalkane erschlossen [41]. Das Acylierungsprodukt der aci-Nitroverbindung erleidet dabei unter dem Einfluß der Base eine E₂-Eliminierung. Die Dimerisation etwa des Acetonitriloxids erfolgt so rasch, daß man Umsetzungen mit anderen Komponenten in situ studieren muß.

b) 1.3-Additionen an Alkene und Alkine

A. Quilico und R. Fusco erhielten den Isoxazol-Abkömmling (28) aus Natrium-acetessigester und Benzhydroxamsäure-chlorid; die Umsetzung wurde über eine primäre nucleophile Substitution des Chlors durch das Carbanion und anschließende Cyclisierung formu-

[37] A. Werner u. H. Buss, Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2193 (1894).

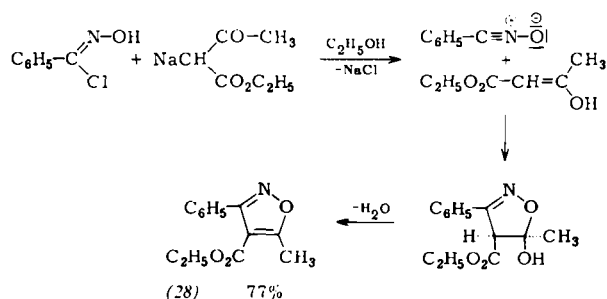
[38] H. Wieland, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1667 (1907).

[39] H. Wieland u. L. Semper, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 2522 (1906).

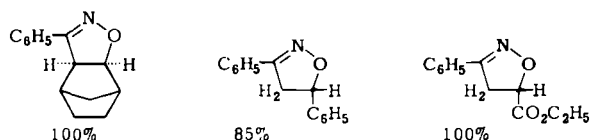
[40] H. Wieland, A. Baumann, C. Reisenegger, W. Scherer, J. Thiele, J. Will, H. Haussmann u. W. Frank, Liebigs Ann. Chem. 444, 7 (1925).

[41] T. Mukaiyama u. T. Hoshino, J. Amer. chem. Soc. 82, 5339 (1960).

liert [42]. Zahlreiche weitere aktive Methylenverbindungen reagieren analog [43]. Erst als später das Benzonitriloxyd als Zwischenstufe erkannt wurde [44], war der Weg für die Untersuchung der Nitriloxyd-Addition an nicht zur Anionbildung befähigte Alkene frei.



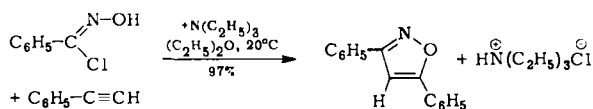
A. Quilico und seine Schule lagerten Nitriloxys an verschiedene Typen von Alkenen unter Bildung von Δ^2 -Isoxazolen an. Normalerweise wurde das Nitriloxyd aus dem Hydroxamsäure-chlorid mit wäßriger Lauge freigesetzt, in Äther aufgenommen und mit dem Olefin versetzt [45]. Wir fanden, daß sich die dabei störende Dimerisation zum Furoxan wirksam unterdrücken läßt, wenn man mit niedriger Stationärkonzentration am Nitriloxyd arbeitet; der langsame Zusatz von Triäthylamin zur ätherischen Lösung des Hydroxamsäure-chlorids und des Dipolarophils begünstigt die Vereinigung mit dem Alken [46]. Ausbeuten von 80 bis 100% sind bei dieser Arbeitsweise die Regel; die Additionen des Benzonitriloxys an Norbornen, Styrol und Acrylsäure-äthylester mögen als Beispiele dienen.



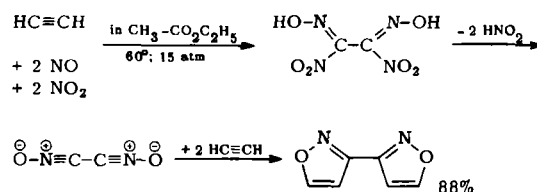
Monosubstituierte oder 1.1-disubstituierte Äthylene ergeben stets 5-substituierte Δ^2 -Isoxazoline. Tri- und Tetraalkyläthylene sind nicht mehr zur Addition befähigt. Das reaktionsträge Allen liefert ein Bisaddukt [47]. Cyclopenten ist dem Cyclohexen als Dipolarophil überlegen; im Gegensatz zu (9) vereinigt sich (26) nicht mehr mit Cyclohexen. Aliphatische Nitriloxys treten in entsprechende Additionen ein [41].

Die Umsetzung der Nitriloxys mit Alkinen führt zu aromatischen Isoxazolen. Der Vorteil der oben beschriebenen „Verdünnungsmethode“ mit niedriger Nitriloxyd-Stationärkonzentration verrät sich auch hier wieder in 90% übersteigenden Ausbeuten [46]. Bei einer

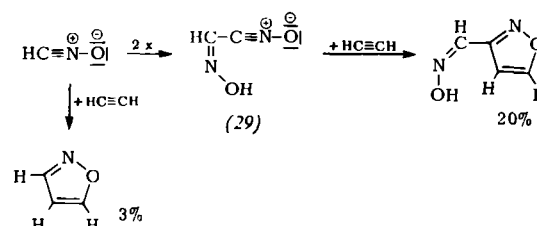
anderen Arbeitsweise, nämlich der Einwirkung von Alkynyl-Grignardverbindungen auf Hydroxamsäure-chloride, dürfte ebenfalls das Nitriloxyd Zwischenstufe sein [44, 48].



Eine originelle und ergiebige Synthese des 3,3'-Bis-isoxazols aus Acetylen und nitrosen Gasen geht vermutlich auf eine doppelte 1,3-Dipolare Addition des Bis-nitriloxys der Oxalsäure zurück [49].

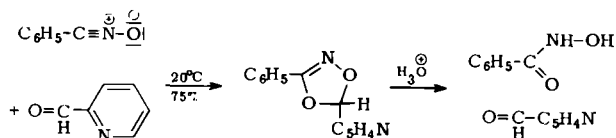


Die Addition des in situ freigesetzten Formonitriloxys an Acetylen oder Phenylacetylen wird durch die konkurrierende Polymerisation des 1,3-Dipols kompliziert. Die Bildung des Isoxazol-3-aldoxims lehrt, daß die dimere Knallsäure, das schon von H. Wieland [40] postulierte Isonitroso-acetonitriloxyd (29), vom Acetylen durch 1,3-Addition abgefangen wird [48].



c) Reaktionen mit Carbonylverbindungen und Azomethinen

Aromatische Aldehyde addieren Nitriloxys an der CO-Doppelbindung, womit 1,3,4-Dioxazole zugänglich werden [50]; von diesem Ringsystem fanden sich bislang



lediglich 2-Oxo-Derivate beschrieben. Es ist zweckmäßig, die Nitriloxys erst in Gegenwart der Carbonylverbindung freizusetzen. Die 1,3,4-Dioxazole zeigen die infrarote CN-Schwingung der Imidoester; in saurer Lösung erleiden sie als cyclische Acetale Hydrolyse.

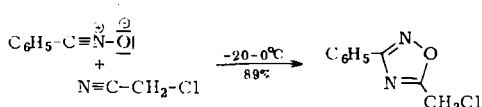
- [42] A. Quilico u. R. Fusco, Gazz. chim. ital. 67, 589 (1937).
 [43] L. Panizzi, Gazz. chim. ital. 69, 322 (1939); 70, 89, 119 (1940); C. Musante, ibid. 69, 523 (1939).
 [44] A. Quilico u. G. Speroni, Gazz. chim. ital. 76, 148 (1946).
 [45] A. Quilico, G. Stagno d'Alcontres u. P. Grünanger, Gazz. chim. ital. 80, 479 (1950); A. Quilico u. P. Grünanger, ibid. 82, 140 (1952); A. Quilico, P. Grünanger u. R. Mazzini, ibid. 82, 349 (1952); G. Stagno d'Alcontres, ibid. 82, 627 (1952); N. Barbulescu, P. Grünanger, M. R. Langella u. A. Quilico, Tetrahedron Letters 1961, 89.
 [46] R. Huisgen, W. Mack, E. Ammeser u. K. Herbig, unveröffentlicht.
 [47] G. Stagno d'Alcontres u. G. Lo Vecchio, Gazz. chim. ital. 90, 1239 (1960).
 [48] A. Quilico u. G. Stagno d'Alcontres, Gazz. chim. ital. 79, 703 (1949); E. Magnani u. P. Grünanger, Atti Accad. Naz. Lincei (8) 14, 95 (1953); A. Quilico, G. Gaudiano u. A. Ricca, Gazz. chim. ital. 87, 638 (1957); Tetrahedron 7, 24 (1959); P. Grünanger u. M. R. Langella, Gazz. chim. ital. 89, 1784 (1959).
 [49] R. Cramer u. W. R. McClellan, J. org. Chemistry 26, 2976 (1961); vgl. C. Grundmann, Angew. Chem. 75, 450 (1963).
 [50] R. Huisgen u. W. Mack, Tetrahedron Letters 1961, 583.

Während Acetaldehyd, Acetophenon oder γ -Butyrolacton nicht addieren, gelingt die Benzonitriloxyl-Anlagerung bei Chloral (44 % Addukt), Glyoxylsäure-äthylester (67 %), Brenztraubensäure-äthylester (91 %), Biacetyl (65 %) oder Mesoxalsäure-diäthylester (75 %) [50]. Ähnlichen Verhältnissen begegneten wir im Abschnitt B 2c bei der Anlagerung der Nitrilimine.

Viel geringeren Beschränkungen unterliegt die Addition der Nitriloxyle an Azomethine, die in die Reihe der Δ^2 -1,2,4-Oxadiazoline führt; beispielsweise lieferten Äthyliden-*n*-butylanilin, Benzalanilin oder Furfurylidenmethylamin mit Benzonitriloxyl 94 %, 78 % bzw. 84 % der Addukte [51].

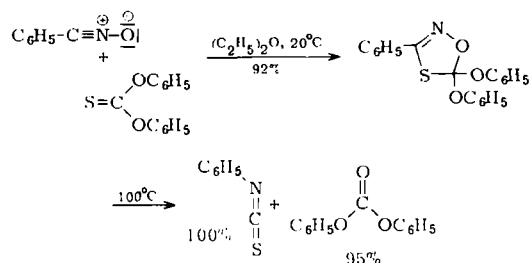
d) Additionen an Nitrile

Präparativ von etwas geringerem Interesse ist die Anlagerung an die CN-Dreifachbindung, da 1,2,4-Oxadiazole auch auf anderen Wegen zugänglich sind. Die Spezifität ist ähnlich wie die gegenüber Diphenylnitrilimin (siehe Abschnitt B 2d). Benzonitriloxyl vereinigt sich mit der aromatischen Nitrilgruppe [52, 53]; aliphatische Nitrile addieren nur, wenn sie elektronenziehende Substituenten tragen: Benzoylcyanid (61 %), Acetylcyanid (68 %), Cyanaeisensäure-äthylester (17 %), Dicyan (73 %), Phenoxyacetonitril (62 %) oder Chloracetonitril (89 %) [53].



e) Dipolarophile Thiocarbonylverbindungen

Aromatische und aliphatische Nitriloxyle lagern sich bereitwillig und in guten Ausbeuten an Thioketone, Thioncarbonsäureester, Dithiocarbonsäureester, Thioncarbonate und Trithiocarbonate an [54]. Nicht nur, daß die entstehenden 1,4,2-Oxathiazole – die Literatur verzeichnet nur die 3-Phenyl-5-imino-Verbindung – neu sind, macht diese Dipolare Addition reizvoll. Mit Ausnahme des 3,5,5-Triphenyl-Abkömmlings zerfallen die untersuchten 1,4,2-Oxathiazole bei 90–150 °C exotherm in Isothiocyanate und die Sauerstoff-Analoga der eingesetzten Thiocarbonylverbindungen. Die zum Senföhl führende molekulare Umlagerung dürfte mit der Ring-



[51] R. Huisgen, W. Mack, K. Herbig u. K. Bast, unveröffentlichte Versuche.

[52] G. Leandri u. M. Pallotti, Ann. Chim. (Roma) 47, 376 (1957); Chem. Abstr. 51, 15, 502 (1957).

[53] R. Huisgen, W. Mack u. E. Anneser, Tetrahedron Letters 1961, 587.

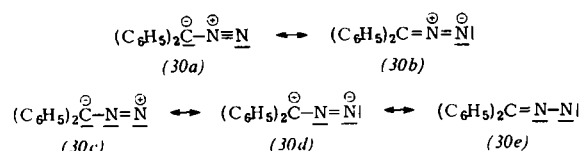
[54] R. Huisgen, W. Mack u. E. Anneser, Angew. Chem. 73, 656 (1961).

sprengung synchron ablaufen, da sich eine Thioketonaz-en-Zwischenstufe nicht abfangen ließ.

Bei den Thionamiden und Thioharnstoffen schließt sich an die 1,3-Addition schon bei Raumtemperatur die entsprechende Spaltung an. So liefert *p*-Nitro-benzonitriloxyl mit *N,N*-Dimethyl-thionbenzamid 87 % *p*-Nitro-phenylsenföhl und 90 % *N,N*-Dimethylbenzamid [54]. Jüngst wurde auch ein Addukt des Benzonitriloxyls an *N*-Sulfinyl-anilin beschrieben [55].

4. Diazoalkane

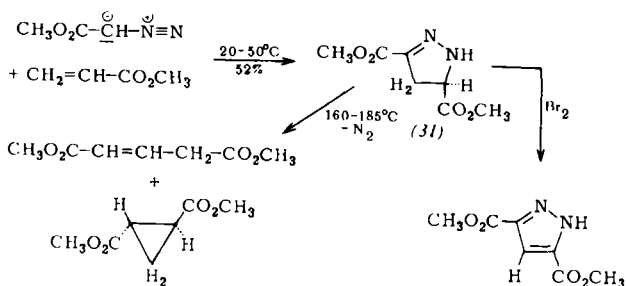
Die präparative Bedeutung und intensive Bearbeitung dieser Verbindungsklasse spiegeln sich in einem ausgedehnten Schrifttum. Die alte cyclische Formel der Diazoalkane wurde schon 1911 von A. Angeli und J. Thiele durch die offenkettige ersetzt, die später auch von physikalischen Daten gefordert wurde. Die aliphatischen Diazoverbindungen, die in der Systematik der 1,3-Dipole (Tabelle 1) als Diazonium-ylide auftreten, weisen im Grundzustand die charakteristische Ladungskompensation auf, die von der Mesomerie der All-Oktett-Grenzformeln herrührt. Während (30a) allein ein Dipolmoment von 6,4 D erwarten läßt, weist das Diphenyldiazomethan ein solches von nur 1,42 D (Benzol, 25 °C) auf [56]. Die Verminderung auf 0,62 D für das *p,p'*-Dichlorderivat lehrt, daß ein größeres Gewicht der Grenzformel (30b) die Richtung des elektrischen Moments bestimmt.



Im Gegensatz zu den Nitrilium-betainen sind die Diazoniumbetaine in Substanz isolierbar und zum Teil recht wärmebeständig.

a) 1,3-Additionen an Alkene

Schon 6 Jahre nach der Entdeckung des Diazoessigesters durch Th. Curtius (1883) beschrieb E. Buchner die Anlagerung an α,β -ungesättigte Carbonester [57]. Er erkannte das Addukt aus Diazoessigsäure-methylester und Acrylsäureester als Δ^2 -Pyrazolin-3,5-dicarbon-säure-dimethylester (31); die Dehydrierung und die Thermolyse zu Glutaconester und trans-1,2-Cyclopropan-dicarbonester erlaubten die Festlegung der Additionsrichtung.



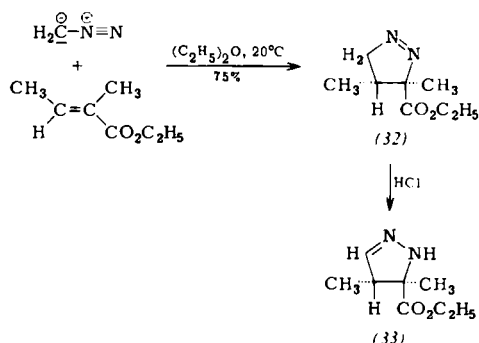
[55] P. Rajagopalan u. H. U. Daeniker, Angew. Chem. 75, 91 (1963).

[56] N. V. Sidgwick, L. E. Sutton u. W. Thomas, J. chem. Soc. (London) 1933, 406.

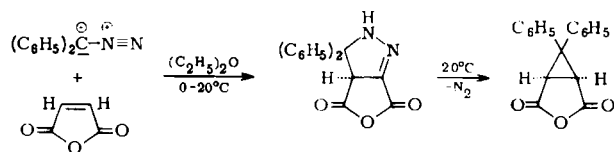
[57] E. Buchner, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2637 (1888); 23, 701 (1890); E. Buchner u. A. Papendieck, Liebigs Ann. Chem. 273, 232 (1893).

Dieser Syntheseweg zu Pyrazolinen und Cyclopropanen wurde in der Folge so häufig benutzt [58], daß wir hier nur wenige Kennzeichen besprechen können. Die Additionsbereitschaft der Diazoverbindungen nimmt ab in der Folge Diazomethan > Diphenyldiazomethan > Diazoessigsäureester > Diazoketone > α -Diazo- β -dicarboxylverbindungen.

Die Addition der Diazoalkane führt primär zu Δ^1 -Pyrazolinen, die sich meist rasch zu den carbonyl-konjugierten Δ^2 -Pyrazolinen isomerisieren. Dem Addukt aus Diazomethan und Tiglinsäureester, in stereospezifischer cis-Addition gebildet, fehlt der acide Carbonester- α -Wasserstoff; das isolierbare Δ^1 -Pyrazolin (32) geht hier erst in saurem Medium in das Δ^2 -Tautomere (33) über [59,60]. Die oberhalb 100 °C einsetzende Stickstoffabspaltung liefert cis- und trans-1.2-Dimethyl-cyclopropan-2-carbonsäureester im Verhältnis 1,0:0,7; sie vollzieht sich also nicht stereoselektiv; auch die Bildung des Trimethylacrylsäureesters ist mit einem offenkettigen Zwitterion als Zwischenstufe vereinbar [60].



Die Addukte des Diphenyldiazomethans an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen verlieren den Stickstoff schon bei tieferer Temperatur. Das Pyrazolin aus Maleinsäureanhydrid liefert bei 20 °C, wohl über das Δ^1 -Tautomere, langsam den Cyclopropan-Abkömmling [61]. Häufig übertrifft sogar die Geschwindigkeit der Stickstoffabspaltung die der Addition; insbesondere für Diazofluoren ist dies bekannt. Es besteht jedoch keine Veranlassung, einen Wechsel im Mechanismus zu



postulieren, solange die Additionsgeschwindigkeit größer ist als die des Diazoalkan-Eigenzerfalls. Dieser Syntheseweg zu Cyclopropanen über Pyrazoline ist mechanistisch streng zu sonder von der Carben-Addition an ungesättigte Verbindungen.

Bei all diesen Additionen tritt der nucleophile Diazoalkan-Kohlenstoff in Bindungsbeziehung mit der elektrophilen β -Position der α,β -ungesättigten Carbonester, Ketone oder Nitrile. Diese Orientierung führte dazu,

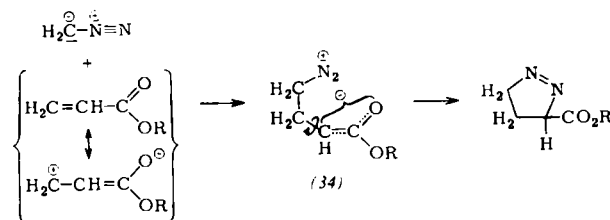
[58] Übersichten: R. Huisgen, Angew. Chem. 67, 439 (1955); T. L. Jacobs in R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds, Wiley, New York 1957, Bd. 5, S. 72; H. Zollinger: Azo and Diazo Chemistry, Interscience, New York 1961.

[59] K. v. Auwers u. F. König, Liebigs Ann. Chem. 496, 27 (1932).

[60] T. V. v. Auken u. K. L. Rinehart, J. Amer. chem. Soc. 84, 3736 (1962).

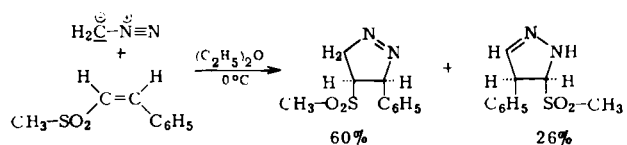
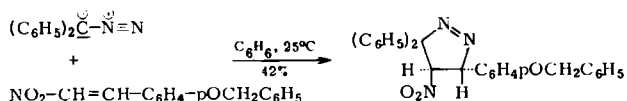
[61] J. v. Alphen, Rec. trav. chim. Pays-Bas 62, 210 (1943).

die Anlagerung als zweistufig zu betrachten mit einer Art innermolekularer Azokupplung im abschließenden Reaktionsschritt [62].

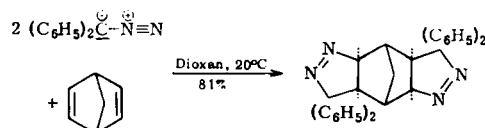


Die Stereoselektivität der Diazoalkan-Addition an cis-trans-isomere Alkene, oben für Tiglinsäureester formuliert, berechtigt zu Zweifeln an dem zweistufigen Additionsmechanismus. In der Zwischenstufe (34) sollte nämlich der ehemaligen olefinischen Doppelbindung Rotationsfähigkeit zukommen, was die Stereoselektivität beeinträchtigen müßte.

1,3-Butadien addiert Diazomethan [63]; Styrol liefert mit Diphenyldiazomethan 60% 1.1.2-Triphenylcyclopropan über das Pyrazolin. Die aus Cyclopenten mit Diphenyldiazomethan oder Diazoessigester erhaltenen Pyrazoline sind sogar stabil [64]. Diesen Olefinen ist kein elektrophiler Charakter eigen. Noch stärker widersprechen Fälle, in denen obiges Orientierungsprinzip durchbrochen wird, dem Auftreten der Zwischenstufe (34). Im Gegensatz zum Diazoessigester lagert sich Diphenyldiazomethan „anomal“ an 1-Aryl-2-nitroäthylene an [65]. Auch die Wechselwirkung des Diazomethans mit Styrylmethylsulfon liefert mehr anomales als normales Addukt [66].



Die winkelgespannte Doppelbindung des Bicyclo-[2.2.1]hepten-Typus zeigt eine große Bereitschaft, Diazoalkane aufzunehmen. Bicycloheptadien liefert Bisaddukte [67]; der zweite Additionsschritt übertrifft somit den ersten in der Geschwindigkeit.



[62] B. Eistert, Angew. Chem. 54, 124 (1941); W. G. Young, L. J. Andrews, S. L. Lindenbaum u. S. J. Cristol, J. Amer. chem. Soc. 66, 810 (1944).

[63] E. Müller u. O. Roser, J. prakt. Chem. (2) 133, 291 (1932); K. v. Auwers u. O. Ungemach, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1198 (1933).

[64] R. Huisgen, H. Stangl u. D. Jung, unveröffentlicht.

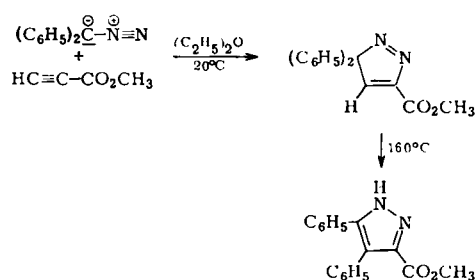
[65] W. E. Parham, C. Serres u. P. R. O'Connor, J. Amer. chem. Soc. 80, 588 (1958); W. E. Parham, H. G. Braxton u. P. R. O'Connor, J. org. Chemistry 26, 1805 (1961).

[66] W. E. Parham, F. D. Blake u. D. R. Theissen, J. org. Chemistry 27, 2415 (1962).

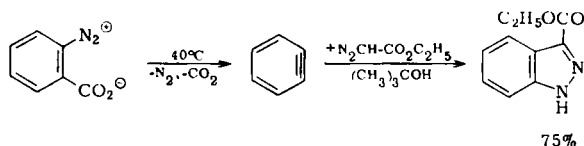
[67] R. Fleischmann, Dissertation, Universität München, 1957.

b) Alkine als Dipolarophile

Der trägen Anlagerung des Diazomethans an Acetylen, die zu Pyrazol führt [68], stehen stürmische Additionen an carbonyl-konjugierte Alkine gegenüber. Acetylendicarbonsäureester liefert mit Diazoessigsäureester in Äther bei 20 °C 85 % Pyrazol-3.4.5-tricarbonsäure-trimethylester [69]. Die Geschwindigkeiten der Addition von Diphenyldiazomethan an Phenylacetylen, Propiolsäuremethylester und Acetylendicarbonsäure-diäthylester in Dimethylformamid bei 40 °C verhalten sich wie 1:900:8200 [70]. Der Addition des Diphenyldiazomethans an Propiolsäureester folgt eine Aromatisierung des primären Pyrazolenins beim Erhitzen oder unter Katalyse mit Säure oder Alkali [71].



Auch Benz-in als deformiertes Alkin ist zur Anlagerung von Diazoverbindungen befähigt [72]:



c) Reaktionen mit Hetero-Mehrfachbindungen

An die schon von Th. Curtius und E. Buchner (1885) aufgefundenen Bildung von Benzoylessigsäureester aus Diazoessigsäureester und Benzaldehyd schloß sich das Studium der Wechselwirkung von Diazoalkanen mit Carbonylverbindungen an [73]; dessen bedeutsamste Früchte sind wohl die Ringerweiterung cyclischer Ketone mit Diazomethan sowie die Arndt-Eistert-Methode zur Kettenverlängerung von Carbonsäuren. Die Umsetzungen werden mit einem nucleophilen Angriff des Diazoalkans auf den Carbonylkohlenstoff über die Zwischenstufen eines Diazonium- und Carboniumbetains gedeutet [74]. Jedoch ist eine viel ältere Interpretation mit einem 1.2.3- (35) oder gar 1.3.4-Oxadiazolin (36) als Zwischenstufe nie widerlegt worden. Die Möglichkeit einer primären 1.3-Dipolaren Addition sei hier angedeutet; es wäre nicht das erste Mal, daß eine

[68] H. v. Pechmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 2950 (1898).

[69] E. Buchner, Ber. dtsh. chem. Ges. 22, 842 (1889).

[70] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm u. H. Wagenhofer, Angew. Chem. 73, 170 (1961).

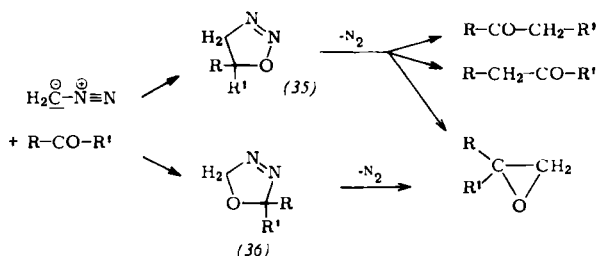
[71] J. v. Alphen, Rec. trav. chim. Pays-Bas 62, 485 (1943); R. Hüttel, J. Riedel, H. Martin u. K. Franke, Chem. Ber. 93, 1425 (1960).

[72] R. Huisgen u. R. Knorr, Naturwissenschaften 48, 716 (1961).

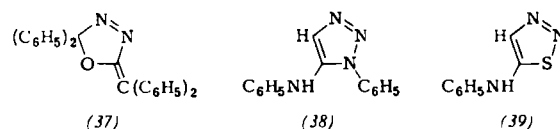
[73] Übersicht: C. D. Gutsche, Org. Reactions 8, 364 (1954).

[74] B. Eistert, Angew. Chem. 54, 99 (1941).

überholt geglaubte Auffassung wieder zu Ehren gelangt.



Vielleicht vollzieht sich erst unter der Einwirkung elektrophiler Katalysatoren [75] die primäre nucleophile Zweizentren-Addition. In Gegenwart von Aluminiumchlorid erfahren α,β -ungesättigte Ketone mit Diazomethan eine Homologisierung; es findet keine Addition mehr an die CC-Doppelbindung statt [75]. Die Bildung des Oxadiazolin-Derivats (37) aus Diphenyldiazomethan und Diphenylketen [76] läßt an der Möglichkeit einer additiven Wechselwirkung mit der Carbonylgruppe keinen Zweifel.



Einige Additionen des Diazomethans an aromatische Azomethine zu Δ^2 -1.2.3-Triazolinen finden sich beschrieben [77]. Dem gleichen Schema folgt die Anlagerung an Diphenylcarbodiimid, die 33 % (38) ergibt [78], sowie die Bildung von 60 % des 1.2.3-Thiadiazol-Abkömmlings (39) aus Phenylsenföf und Diazomethan [79]. Die Orientierung macht eine einstufige Addition hier wenig wahrscheinlich.

Die normale Nitrilgruppe reagiert nicht mit Diazomethan. Dagegen liefern Dicyan, Halogencyan oder Cyanameisenester 1.2.3-Triazole [80].

5. Stickstoffwasserstoffsäure und Azide

Die erste Darstellung eines organischen Azids (P. Griess, 1864) liegt fast 100 Jahre zurück. Daß drei aneinander gebundene Stickstoffatome ein stabiles System ergeben, erschien als faszinierendes Phänomen und ist wohl für die frühzeitige Entwicklung der Azid-Chemie verantwortlich; an den Curtiuschen Abbau der Carbonsäureazide (1890) als Nutzanwendung sei erinnert.

Die heute geläufige Formulierung des Phenylazids als Resonanzhybrid zwischen den Oktett-Grenzformeln (40a) und (40b) wird vor allem von dem nur 1,55 D betragenden Dipolmoment gefordert [81]. Der Vergleich mit 0,33 D für p-Chlorphenylazid zeigt an, daß die Azidgruppe dem Benzolkern

[75] E. Müller u. M. Bauer, Liebigs Ann. Chem. 654, 92 (1962).

[76] H. Staudinger u. T. Reber, Helv. chim. Acta 4, 3 (1921); W. Kirmse, Chem. Ber. 93, 2357 (1960).

[77] G. D. Buckley, J. chem. Soc. (London) 1954, 1850; P. K. Kadaba u. J. O. Edwards, J. org. Chemistry 26, 2331 (1961).

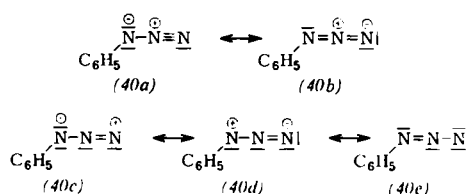
[78] R. Rotter, Mh. Chem. 47, 353 (1926).

[79] H. v. Pechmann u. A. Nold, Ber. dtsh. chem. Ges. 29, 2588 (1896); J. C. Sheehan u. P. T. Izzo, J. Amer. chem. Soc. 71, 4059 (1949).

[80] A. Peratoner u. E. Azzarello, Gazz. chim. ital. 38, I, 76 (1908); E. Oliveri-Mandala, ibid. 40, I, 123 (1910); C. Pedersen, Acta chem. scand. 13, 888 (1959).

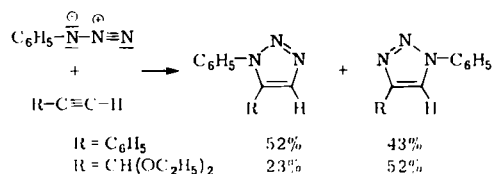
[81] N. V. Sidgwick, L. E. Sutton u. W. Thomas, J. chem. Soc. (London) 1933, 406.

Elektronen entzieht. Die Röntgenstrukturanalyse des Cyanursäure-triazids [82] tut kund, daß die CN-Bindung unter einem stumpfen Winkel an das lineare N₃-System angegliedert ist; die NN-Abstände sind mit 1,26 und 1,11 Å die erwarteten Werte für Bindungszustände zwischen Einfach- und Doppel- bzw. Doppel- und Dreifachbindung.



a) 1.3-Additionen an Alkine

Mit der Bereitung des 1-Phenyl-1.2.3-triazol-4.5-dicarbonsäureesters aus Phenylazid und Acetylendicarbonsäureester wurde *A. Michael* [83] zum Entdecker einer einfachen und ergiebigen Synthese von 1.2.3-Triazolen. Auch Alkylazide und Stickstoffwasserstoffsäure sind genügend aktiv; als Dipolarophil eignen sich das Acetylen selbst und zahlreiche Abkömmlinge [84]. Die Orientierung bei den Additionen an monosubstituierte Acetylene wird überraschend wenig von der Natur des Substituenten beeinflusst; das bei Phenylacetylen [85] oder Propargylaldehyd-acetal [86] auftretende Bild kann allerdings auch durch ein Gegeneinanderwirken elektronischer und sterischer Faktoren zustandekommen.



Benz-in nimmt leicht aromatische Azide auf unter Bildung von 1-Aryl-benzotriazolen [72]; bemerkenswert ist dabei, daß Phenylazid und sein p-Methoxy-Derivat 88% bzw. 98% Ausbeute ergeben, während die elektronenarme Azidgruppe im p-Nitrophenyl- oder Tosylazid die Reaktion verweigert.

b) Alkene als Dipolarophile

Der 1.3-Dipolaren Addition der Azide an die olefinische Doppelbindung folgt mehr oder minder leicht die Stickstoffabspaltung aus den thermolabilen Δ²-Triazolinen. Da die letztere Reaktion den höheren Temperaturkoeffizienten besitzt, empfiehlt es sich, die Triazoline bei möglichst niedriger Temperatur darzustellen und, wenn nötig, wochen- oder monatelange Reaktionszeiten in Kauf zu nehmen.

[82] *I. E. Knaggs*, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 150, 106 (1937); *E. H. Wiebenga*, J. Amer. chem. Soc. 74, 6156 (1952).

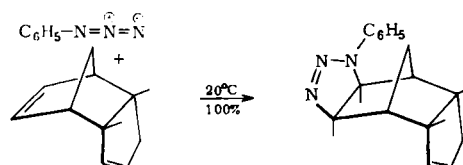
[83] *A. Michael*, J. prakt. Chem. (2) 48, 94 (1893).

[84] Übersichten: *F. R. Benson* u. *W. L. Savell*, Chem. Reviews 46, 1 (1950); *J. H. Boyer* in *R. C. Elderfield*: Heterocyclic Compounds. Wiley, New York 1961, Bd. 7, S. 387.

[85] *W. Kirmse* u. *L. Horner*, Liebigs Ann. Chem. 614, 1 (1958).

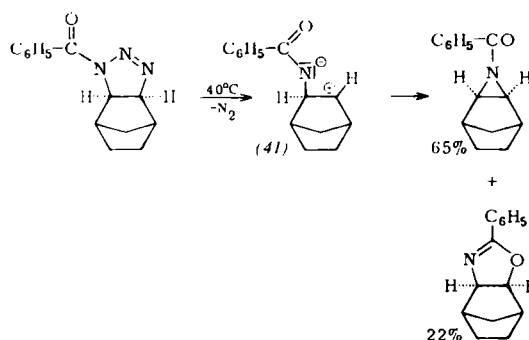
[86] *J. C. Sheehan* u. *C. A. Robinson*, J. Amer. chem. Soc. 73, 1207 (1951).

Besonders leicht reagiert die Doppelbindung des Bicyclo[2.2.1]heptens, deren Winkelspannung sich aus einer Hydrierungswärme [87] ergibt, die um 6 kcal höher ist als die des Cyclohexens. *K. Alder* und *G. Stein* beobachteten eine quantitative Addition des Phenylazids an Dicyclopentadien innerhalb weniger Stunden [88]. Da Bicyclo[2.2.2]octen wesentlich langsamer addiert, bedienen sie sich dieser 1.3-Anlagerung als Diagnostikum zum Nachweis der energiereichen Doppelbindung in Bicyclo[2.2.1]hepten-Derivaten.



Einen eleganten indirekten Beweis für die exo-Addition bietet der mangelnde Einfluß massiver sterischer Behinderung des endo-Angriffs auf die Phenylazid-Anlagerung sowie deren völlige Blockierung durch Substituenten in der Einkohlenstoffbrücke (Bornylen) [89]. Die Addukte der Bicyclohepten-Reihe sind relativ wärmebeständig; gegen 150 °C verlieren sie Stickstoff und ergeben ein Gemisch von Aziridinen und Anilen [90]. Das intermediäre Carbonium-Zwitterion stabilisiert sich dabei durch Schließung des 3-gliedrigen N-haltigen Ringes oder durch Hydridwanderung. Ausschließlich letztere tritt beim Zerfall des Cyclopenten-Phenylazid-Addukts auf, das gegen 100 °C unter Stickstoffabgabe Cyclopentanon-anil ergibt.

Säurebehandlung setzt schon bei Raumtemperatur den Stickstoff aus Δ²-Triazolinen frei. Jede Inanspruchnahme des freien Elektronenpaares am trigonalen Stickstoff schwächt die Triazen-Mesomerie und fördert den Zerfall. Es ist daher verständlich, daß der Anlagerung



des Benzazids an Norbornen schon bei 40 °C der Stickstoffaustritt aus dem Triazolin folgt, der über (41) zum N-Benzoyl-aziridin-Derivat und zu einem Oxazolin-Abkömmling führt [91]. Auch an die Anlagerung des To-

[87] *R. B. Turner*, *W. R. Meador* u. *R. E. Winkler*, J. Amer. chem. Soc. 79, 4116 (1957); *R. B. Turner* u. *W. R. Meador*, ibid. 79, 4133 (1957).

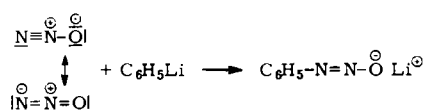
[88] *K. Alder* u. *G. Stein*, Liebigs Ann. Chem. 485, 211, 223 (1931); 515, 165 (1935).

[89] *K. Alder*, *G. Stein* u. *S. Schneider*, Liebigs Ann. Chem. 515, 185 (1935).

[90] *K. Alder*, *G. Stein* u. *W. Friedrichsen*, Liebigs Ann. Chem. 501, 1 (1933).

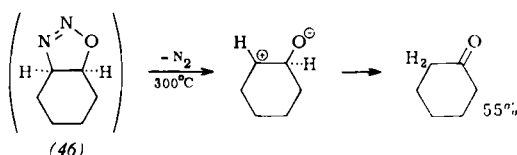
[91] *G. Müller*, Dissertation, Universität München, 1962.

nahezu gleiche Beteiligung der beiden Oktettformeln am Grundzustand. Nucleophiler und elektrophiler Charakter des Distickstoffmonoxyds sind sehr gering; Grignardverbindungen reagieren nicht, wohl dagegen Aryl- oder Alkyl lithium [105].

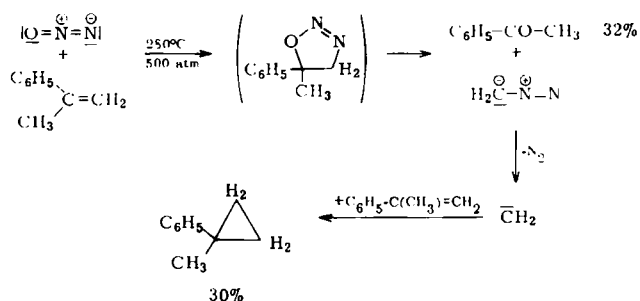


Als mögliche Reaktionspartner für 1,3-Dipolare Additionen des Distickstoffoxyds kommen vornehmlich CC-Doppel- oder Dreifachbindungen in Frage, da man nur hier einen ausreichenden Gewinn an σ -Bindungsenergie erwarten kann. Eine englische Arbeitsgruppe studierte in nicht ganz ungefährlichen Experimenten die Wechselwirkung mit Alkenen und Alkinen bei 200 bis 400 °C unter 500 atm Druck [106]. Die Autoren isolierten zwar weder 1,2,3-Oxadiazoline noch 1,2,3-Oxadiazole, interpretierten aber die isolierten Folgeprodukte überzeugend mit dem Auftreten solcher cyclischen Zwischenstufen.

Bei der Umsetzung des N_2O mit Cyclohexen bei 300 °C kann der Stickstoffverlust aus dem Primäraddukt (46) nicht wundernehmen. Aus einer Hydridverschiebung des Carbonium-Zwitterions geht Cyclohexanon hervor. Beim 1-Methylcyclohexen werden die beiden möglichen Richtungen der Primäraddition des Distickstoffoxyds beschriftet; 35% 2-Methylcyclohexanon und 30% Cyclopentyl-methylketon sind das Ergebnis einer Hydridwanderung bzw. Carbonium-Umlagerung.



Auch die Reaktion der Diazoalkane mit Carbonylverbindungen wurde im Abschnitt B4c über Δ^2 -1,2,3-Oxadiazoline oder die offenkettigen Diazonium-Zwitterionen als Zwischenstufen formuliert. Die beiden Umsetzungen sollten daher in einen gemeinsamen Kanal einmünden. Nicht nur dies scheint der Fall zu sein; die aus α -Methylstyrol und N_2O isolierten Produkte lassen sogar darauf schließen, daß die Anlagerung der Diazo-



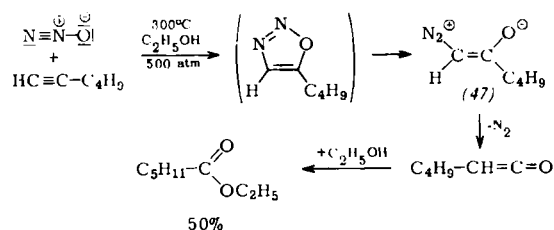
[104] R. G. Shulman, B. P. Dailey u. C. H. Townes, Phys. Rev. 78, 145 (1950).

[105] F. M. Beringer, J. A. Farr u. S. Sands, J. Amer. chem. Soc. 75, 3984 (1953).

[106] F. S. Bridson-Jones, G. D. Buckley, L. H. Cross u. A. P. Driver, J. chem. Soc. (London) 1951, 2999; F. S. Bridson-Jones u. G. D. Buckley, ibid. 1951, 3009; G. D. Buckley u. W. J. Levy, ibid. 1951, 3016.

alkane an Ketone reversibel ist und daß hier bei 280 °C die Umkehrrichtung beschriftet wird.

Die Vermutung, daß die aus Alkinen und N_2O zu erwartenden 1,2,3-Oxadiazole über die offenkettigen Diazoketone reagieren, findet in dem mit 1-Hexin beobachteten Reaktionsverlauf eine Bestätigung; die Reaktion in Äthanol liefert Capronsäure-äthylester. Das intermediäre Diazoketon (47) erleidet bei 300 °C eine von einer Wolff-Umlagerung begleitete Stickstoffabspaltung. Das Butylketen addiert Äthanol; die analoge Umsetzung in Cyclohexylamin ergibt sogar 94% Capronsäure-N-cyclohexylamid.

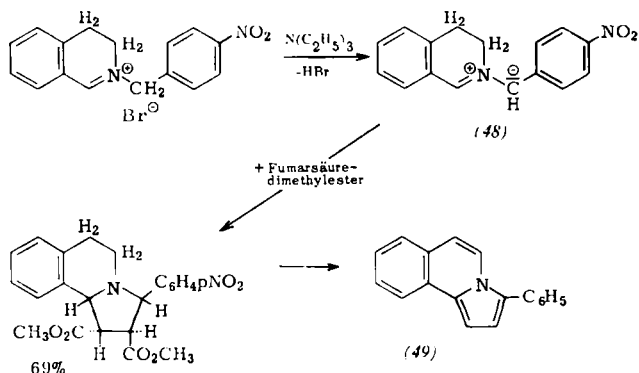


C. Additionen der 1,3-Dipole ohne Doppelbindung mit interner Oktettstabilisierung

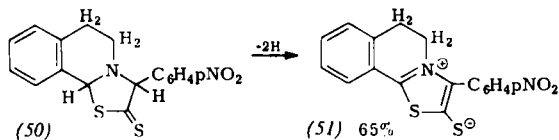
Die aus Carbonylverbindungen mit Aminen erhaltenen Derivate mit CN-Doppelbindung bezeichnet man als Schiff-Basen, Imine oder Azomethine. Um unschöne Wortbildungen zu vermeiden, nennen wir die ersten drei Glieder der Tabelle 2 Azomethin-betaine. Nur Vertreter der Azomethin-oxyde oder Nitrone waren zu Beginn unserer Untersuchung beschrieben.

1. Azomethinylide

Bei der Freisetzung der Azomethinylide aus Immoniumsalzen mit Basen gilt es, sowohl die Addition der Base an den α -Kohlenstoff als auch den Entzug eines β -ständigen Protons unter Bildung eines Enamins zu vermeiden. Das erste Azomethinylid (48), aus N-(p-Nitrobenzyl)-3,4-dihydroisochinolinium-bromid mit Triäthylamin in heißem Pyridin freigesetzt, zeigt zwar keine für die Isolierung ausreichende Stabilität; leicht addiert es sich aber in situ an Fumarsäure-dimethylester [107]. Das zu 69% isolierte Addukt läßt sich auf mehrstufigem Wege in 3-Phenyl-benzo[g]pyrrocolin (49) überführen, identisch mit einem durch Dehydrocyclisierung des 1-(γ -Phenylpropyl)-isochinolins erhaltenen Präparat.



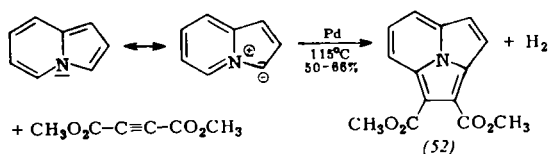
Den analogen Additionen des 1.3-Dipols (48) an Phenylsenföls oder Schwefelkohlenstoff folgt eine Abgabe von Wasserstoff, vermutlich an den überschüssigen Dipolarophil. Aus dem hypothetischen CS₂-Addukt (50) entstehen dabei die kupferroten Tafeln des aromatischen „Sydnons“ [107]; außer (51) lassen sich zahlreiche weitere Grenzformeln unterschiedlicher Ladungsverteilung aufzeichnen.



Auch das kurzlebige Azomethinylid, das aus N-Phenacyl-3,4-dihydroisochinolinium-bromid mit Triäthylamin erhalten wird, geht Cycloadditionen mit olefinischen Dipolarophilen ein; mit N-Phenylmaleinimid in Acetonitril gelangt man zu 73 % 1:1-Addukt [107].

In Azomethinyliden, die sich von quartären Salzen des aromatischen Isochinolins ableiten, ist die CN-Doppelbindung Teilstück des aromatischen Rings. Die Additionsbereitschaft bleibt erhalten; an die Anlagerung des Phenylsenföls an Isochinolin-N-(p-nitrobenzylid) schließt sich auch hier der Verlust von zwei Wasserstoffatomen an, der zu 55 % eines Addukts vom Sydnon-Typ führt [107]. Bei der Umsetzung von N-Benzyl- oder p-substituierten Benzyl-isochinoliniumsalzen mit Schwefelkohlenstoff und Alkali werden entsprechende rote Betaine beobachtet [108].

Schließlich sei in diesem Zusammenhang die Bildung des Cycl[3.2.2]azin-dicarbonsäureesters (52) aus Pyrrocolin und Acetylendicarbonsäure-dimethylester in Gegenwart von Palladium-Kohle nach V. Boekelheide erwähnt [109]. Da ohne Palladium keine Reaktion nachweisbar ist, wird offensichtlich eine bescheidene Gleichgewichtskonzentration des primären 1.3-Adduktes durch Dehydrierung stabilisiert.



2. Azomethinimine

Vor vier Jahren wählten wir die seinerzeit noch unbekannte Verbindungsklasse der Azomethinimine als Modell, um das Syntheschema der 1.3-Dipolaren Addition auf seinen Wert und auf die Möglichkeit zu Verallgemeinerungen zu prüfen. Verschiedene Zugänge zu dem neuen 1.3-Dipol und mehrere Hundert erfolgreiche 1.3-Additionen sind das Ergebnis. An wenigen Beispielen seien die Synthesewege skizziert.

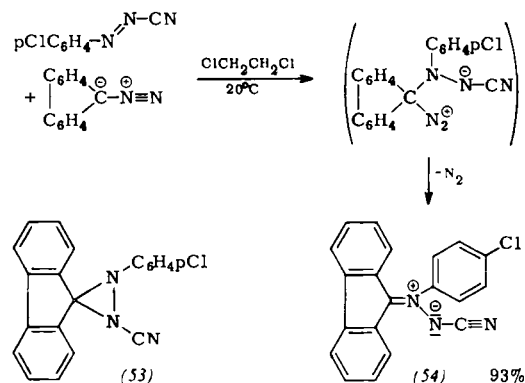
[107] R. Huisgen, R. Grashey u. E. Steingruber, *Tetrahedron Letters*, im Druck; E. Steingruber, Diplomarbeit, Universität München, 1960.

[108] F. Kröhnke u. H. Steuernagel, *Angew. Chem.* 73, 26 (1961).

[109] A. Galbraith, T. Small u. V. Boekelheide, *J. org. Chemistry* 24, 582 (1959); vgl. V. Boekelheide u. A. Miller, *ibid.* 26, 431 (1961).

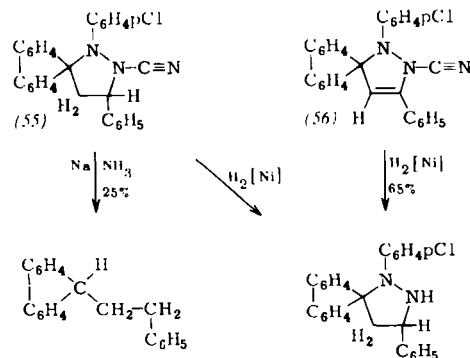
a) Kristallisierte N(β)-Cyan-azomethinimine

Die elektrophilen aromatischen Diazocyanide reagieren mit Diazoalkanen unter Freisetzung von einem Äquivalent Stickstoff. Die exotherme Vereinigung des p-Chlorbenzol-diazocyanids mit Diazofluoren führt zu 93 % der orangeroten Kristalle von (54) [110]. Daß es sich um das offenkettige Azomethinin (54) und nicht um das isomere Diaziridin (53) handelt, lehren nicht nur die Abbaureaktionen, sondern vor allem die physikalischen Eigenschaften.



Die starke Absorptionsbande bei 434 mμ steht im Einklang mit dem fließend konjugierten System in (54), während in (53) die chromophoren Bezirke durch ein tetraedrisches Zentrum getrennt sind. Die ungewöhnlich langwellige infrarote Nitrilschwingung bei 4,73 μ ist die eines Cyanamid-Anions; diejenige des Natrium-phenylcyanamids findet man bei 4,76 μ. Der Fluorenylrest und das Cyanamidsystem bieten eine so gute Stabilisierung für die positive bzw. negative Ladung, daß das Azomethinin von der Möglichkeit der Ladungsvertauschung [Formeln (2a) bis (2e)] nur wenig Gebrauch macht; ein elektrisches Moment von 6,62 D (Dioxan, 25 °C) für (54) (p-Br statt p-Cl) ist die Folge [111].

Während der 1.3-Dipol (54) stabil ist gegenüber Alkoholen, ist die Bereitschaft zur Cycloaddition an Dipolarophile groß. Acetylendicarbonsäure-dimethylester liefert schon bei 20 °C 93 % eines farblosen kristallinen 1:1-Addukts, in welchem die kräftige Bande der CN-Doppelbindung bei 6,33 μ verschwunden ist und die Nitrilschwingung bei 4,49 μ einem normalen Cyanamid entspricht. Die 1.3-Additionen an Styrol, Acrylsäureester oder Norbornen vollziehen sich bei 70–80 °C; auch die nichtkonjugierten, daher relativ reaktionsträgen Ver-

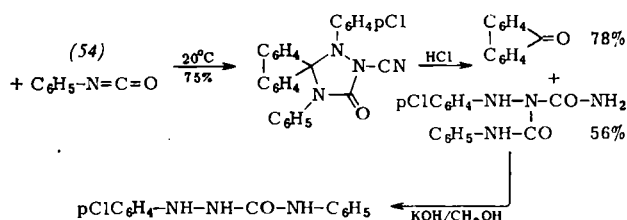


[110] R. Huisgen, R. Fleischmann u. A. Eckell, *Tetrahedron Letters* 12, 1 (1960); R. Huisgen u. A. Eckell, *ibid.* 12, 5 (1960).

[111] A. Eckell, Dissertation, Universität München, 1962.

bindungen 1-Hepten oder Acetylen ergeben nach 3 Tagen bei 80 °C bzw. 14 Tagen bei 48 °C noch 85 % bzw. 78 % Addukt [110,111].

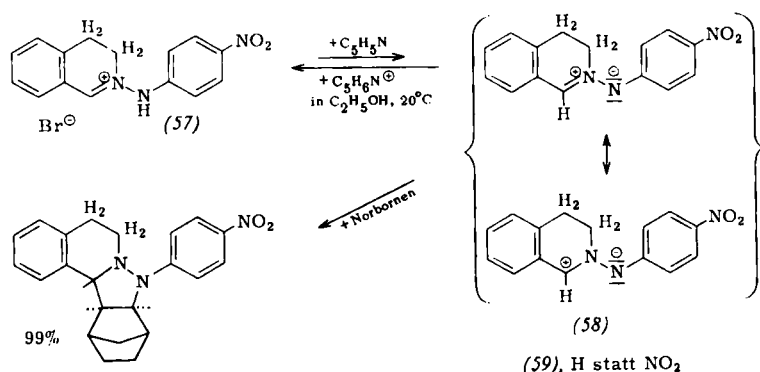
Die Behandlung des mit 92 % Ausbeute isolierten Styrol-Addukts (55) mit Natrium in flüssigem Ammoniak ist mit einer hydrierenden Ablösung der N-Funktionen von den Benzylkohlenstoffatomen verbunden; der Abbau zu 9-(β-Phenyläthyl)-fluoren verrät die Additionsrichtung des Styrols. Die Hydrierung von (55) führt unter Eliminierung des Cyanrestes zum tertiären Hydrazin. Dieses wird auch bei der katalytischen Hydrierung des Phenylacetylen-Addukts (56) erhalten. Die Orientierung stimmt somit beim Phenylacetylen und Styrol überein [111].



Das Azomethinin (54) tritt auch mit den Hetero-Mehrfachbindungen des Cyanameisensäureesters, Phenylisocyanats oder Phenylsenföls zusammen. Die im Formelbild gezeigte konstitutionelle Klärung des Phenylisocyanat-Addukts [111] bedarf keines Kommentars.

b) Azomethinimine der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe

Die aus 2-(β-Bromäthyl)-benzaldehyd und Arylhydrazinen zugänglichen N-Arylamino-3,4-dihydroisochinolinium-Salze [112,113] sind intramolekulare Alkylierungsprodukte von Aldehyd-arylhydrazonen. Im Gegensatz zur normalen Hydrazon-Alkylierung am N(β) begünstigt die Schließung eines 6-gliedrigen Ringes hier die N(α)-Alkylierung. Es bedarf lediglich der Deprotonierung am Stickstoff, um zu einer Klasse hochaktiver Azomethinimine zu gelangen.

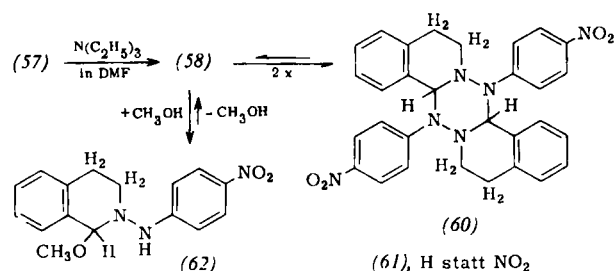


Mit Pyridin als Base erzielt man eine bescheidene Gleichgewichtskonzentration am Azomethinin (58) aus dem Hydrazoniumbromid (57), die in Gegenwart von Norbornen zur praktisch quantitativen Bildung des wohlkristallisierten Addukts ausreicht [113]. Versetzt

[112] E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1495 (1958).

[113] R. Huisgen, R. Grashey, P. Laur u. H. Leitermann, Angew. Chem. 72, 416 (1960).

man (57) in Dimethylformamid mit Triäthylamin, so gelangt man zu einer tiefroten Lösung von (58), aus der sich in Abwesenheit eines Dipolarophils nach wenigen Sekunden die gelben Kristalle des Hexahydrotetrazin-Abkömmlings (60) abzuscheiden beginnen. Die gleiche Kopf-Schwanz-Dimerisation wird auch bei den analogen Azomethinimininen mit Wasserstoff [112] sowie Phenyl, p-Chlorphenyl, Benzyl, Methyl u. a. am anionischen Stickstoff beobachtet [114]. Lösungen von (60) zeigen oberhalb 60 °C eine reversible Thermochromie, die auf eine Dissoziation in das monomere Azomethinin zurückgeht. Gleiches gilt für das Methanol-Addukt (62), das sich ebenso wie (60) als stabile Lagerform und bequeme neutrale Quelle für das Azomethinin (58) eignet. Schon E. Schmitz vermutete in der heißen roten Toluollösung der (62) entsprechenden 2,4-Dinitroverbindung ein N⁺.N⁻-Betain [112].

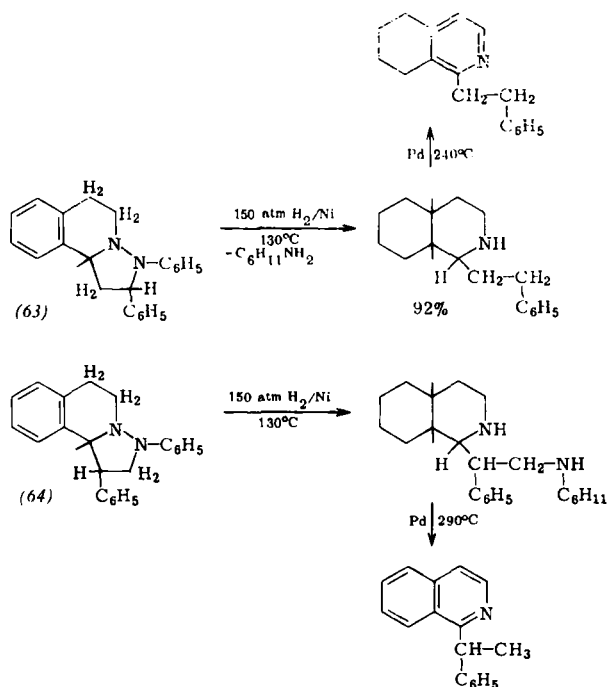


Diese Azomethinimine der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe vereinigen sich so glatt mit Alkenen aller Art – die hochalkylierten Typen ausgenommen –, daß man sie als analytische Reagentien zur Identifizierung flüssiger Olefine, eventuell auch zur Trennung von Olefingemischen, empfehlen kann. Ein Nachteil ist lediglich, daß unsymmetrisch substituierte Äthylene häufig strukturisomere Addukte liefern, die sich in der Additionsrichtung unterscheiden. Die sterischen Verhältnisse – diese übertreffen die elektronischen Effekte in der Orientierung – sind in (58) im Gegensatz zu (54) so ausgeglichen, daß

eine Vorzugsrichtung der Cycloaddition kaum erkennbar ist. So ergeben Äthylen oder Cyclopenten einheitliche Addukte, Allylalkohol, Allylbenzol, Styrol oder 1,1-Diphenyläthylen dagegen Isomerenpaare. Zwei Addukte aus Acenaphthylen und (59) müssen stereoisomer sein [113,116].

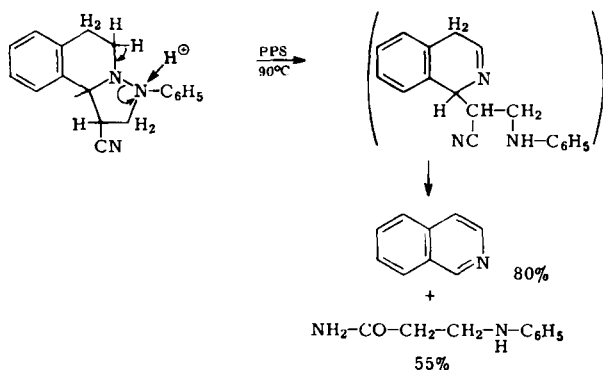
[114] P. Laur, Dissertation, Universität München, 1962.

3,4-Dihydroisochinolin-N-phenylimin (59) vereinigt sich mit Styrol zu 31 % (63) und 55 % (64). Die Druckhydrierung von (63) ist mit der Eliminierung von Anilin, bzw. Cyclohexylamin, verbunden. Die Dehydrierung



des Perhydroisochinolin-Derivats führt zum unabhängig synthetisierten 1-(β-Phenyläthyl)-Bz-tetrahydroisochinolin. Die noch zwei Stickstoffatome enthaltende hydrierte Base aus (64) verliert Cyclohexylamin bei der Aromatisierung; auch das 1-(α-Phenyläthyl)-isochinolin wurde identifiziert [114].

Die durch benachbarte Keton-, Carbonester-, Nitro- oder Nitrilfunktionen „umgestimmten“ CC-Doppelbindungen nehmen besonders glatt das Azomethinimin auf, wie einige mit (58) erzielte Ausbeuten zeigen: Acrylnitril 100%, Maleinanhydrid 94%, Crotonsäure-äthylester 85%, p-Nitrozimtsäure-äthylester 88%. Laut Konkurrenzversuchen reagiert Acrylsäure-methylester

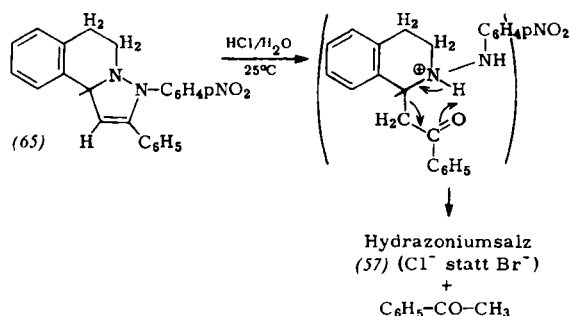


mit (59) 1700-mal rascher als Styrol [115]. Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester liefern epimere Pyrazolidine ohne wechselseitige Beimischung zu 95 % bzw. 97 % [113]. Einen Einblick in die Additionsrichtung etwa des Addukts aus Acrylnitril und (59) gewährt die Spaltung mit Polyphosphorsäure [116].

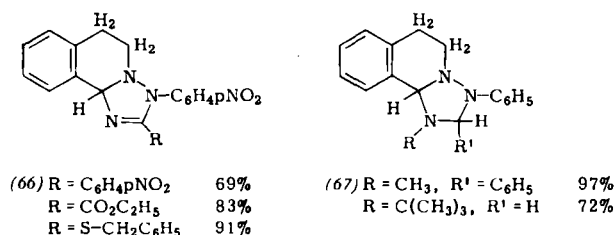
[115] R. Schiffer, unveröffentlichte Versuche.

[116] R. Grashey, unveröffentlichte Versuche.

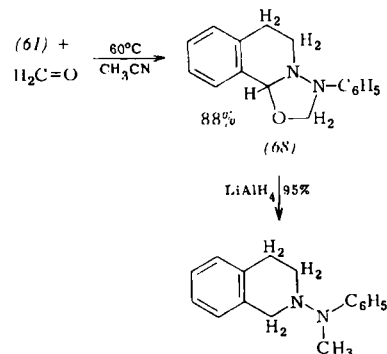
Enole, Enoläther, Enolester und Enamine setzen die Reihe der reaktiven Alkene fort [116]. Alkine sind nicht minder geeignet; das Fehlen von isomeren Addukten weist auf strengere Orientierungsregeln. Die Alkin-Addukte sind selbst Enamine und teilen mit diesen die Säureempfindlichkeit. An die Hydrolyse schließt sich häufig eine Fragmentierung an, die an eine Retro-Mannich-Reaktion erinnert. Diese gibt Aufschluß über die Additionsrichtung, wie für das Δ³-Pyrazolin (65) aus (62) und Phenylacetylen formuliert [116]. Das quantitativ anfallende Addukt des Propiolsäure-methylesters zeigt die umgekehrte Orientierung.



Der Reigen der Additionen an Hetero-Mehrfachbindungen ist groß, sei aber hier kurz gehalten. Die Methoxy-Verbindung (62) tritt mit p-Nitrobenzonitril zum Δ³-1.2.4-Triazolin (66) zusammen, wie die saure Hydrolyse des Produktes zu p-Nitrobenzoesäure und Hydrazoniumsalz lehrt. Für die dipolarophile Aktivität der CN-Dreifachbindung in Rhodaniden spricht die hohe Ausbeute am Benzylrhodanid-Addukt [117].



Die Cycloaddition der Aldehyde an das 1.3-System ergibt Abkömmlinge eines noch nicht beschriebenen Ringsystems [118]. Wie erwartet, unterliegen die 1.3.4-Oxadiazolidine leicht der Hydrolyse mit verdünnten Säuren. Auch die Reduktion mit komplexen Hydriden,

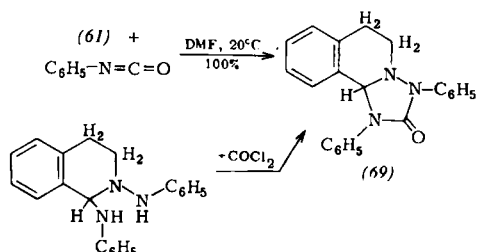


[117] R. Grashey, H. Leitermann, R. Schmidt u. K. Adelsberger, Angew. Chem. 74, 491 (1962).

[118] R. Grashey u. K. Adelsberger, Angew. Chem. 74, 292 (1962).

für das Formaldehyd-Addukt (68) aufgeführt, ist für α -Aminocarinol-Derivate typisch.

Eine reversible Thermochromie oberhalb 60 °C zeigt eine Rückspaltung der Aldehyd-Addukte in die Komponenten an, wobei die Mobilität dieses Gleichgewichts erstaunlich ist. Beim Erwärmen des Addukts aus 3,4-Dihydroisochinolin-N-phenylimin (59) und p-Nitrobenzaldehyd mit Phenylisocyanat gelangt man unter Freisetzung des Aldehyds zu 94 % Phenylisocyanat-Addukt (69) [118].



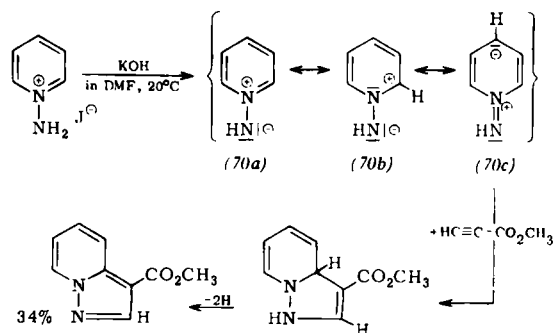
Damit sind wir bei kumulierten Systemen vom Typus der Isocyanate, Senföle, Carbodiimide und des Schwefelkohlenstoffs, die als „Rekord-Dipolarophile“ die Azomethinimine zu stabilen Addukten in 90 bis 100 % Ausbeute binden. Daß Phenylisocyanat oder Phenylsenföle schon bei 20 °C mit dem Hexahydrotetrazin-Derivat (61) reagieren, deutet auf die Möglichkeit eines elektrophilen Primärangriffs. Die unabhängige Synthese beweist die Konstitution des 1,2,4-Triazolidin-3-ons (69) [114].

Die Addition an Azomethine schließlich führt zu 1,2,4-Triazolidinen (67), wobei selbst das sterisch behinderte Methylentert-butylamin noch ausreichend dipolarophil ist [117]. Auch hier begegnen wir einer thermischen Dissoziation in die Komponenten, jedoch ist die Thermolabilität geringer als die der 1,3,4-Oxadiazolidine.

c) N-Imine des Pyridins, Chinolins und Isochinolins

Versuche mit Azomethinimininen, deren CN-Doppelbindung Teilstück eines aromatischen Ringes ist, überzeugen von der Triebkraft der 1,3-Dipolaren Addition. Da diese mit einem Verlust der aromatischen Mesomerie erkauft werden muß, bedarf es recht aktiver Dipolarophile.

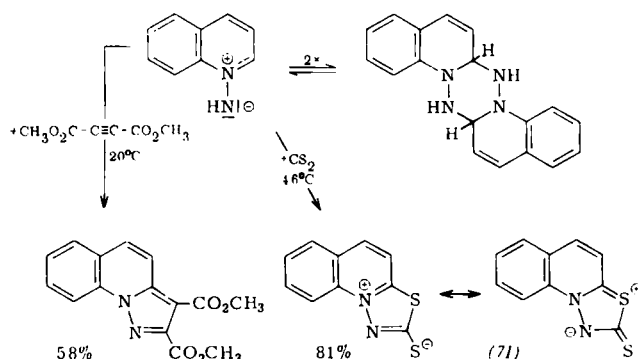
Das aus Pyridin und Hydroxylamin-O-sulfonsäure leicht zugängliche N-Amino-pyridiniumsalz [119] liefert mit Alkali in Dimethylformamid Lösungen des Pyridin-N-imins (70). Daß es sinnvoll ist, dieses gemäß den Grenz-



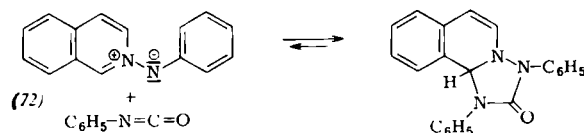
[119] R. Gösl u. A. Meuwesen, Chem. Ber. 92, 2521 (1959).

formeln (70a) und (70b) als Azomethinimin zu betrachten, davon zeugt die Umsetzung mit Propiolsäuremethylester. Das nichtaromatische Primäraddukt wird im Schoß der Reaktion zu Pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonsäuremethylester dehydriert. Der Abbau zum aromatischen Grundkörper und die Oxydation zu Pyrazol-3,4-dicarbonsäure dienen als Konstitutionsbeweis [120].

Die analog bereiteten N-Imine des Chinolins, Isochinolins und Phenanthridins liegen im mobilen Gleichgewicht mit stabilen Dimeren, vermutlich Hexahydrotetrazin-Abkömmlingen, vor. Nicht nur die Umsetzung des Chinolin-imins mit Acetylendicarbonsäureester, sondern auch die mit Schwefelkohlenstoff wird von Wasserstoffabgabe begleitet; im letzteren Fall tritt zu 81 % das tiefgelbe „Sydnon“ (71) der Thiazolo[2,3-a]chinolin-Reihe auf [120]. Dagegen läßt sich die Vereinigung des dimeren Isochinolin-N-imins mit Acetylendicarbonsäureester auf der Stufe des nichtaromatischen Primäraddukts festhalten.



Stabiler als die einfachen Imine sind die tiefgefärbten, zuweilen isolierbaren N-Arylimine der aromatischen Stickstoffbasen, die W. Schneider erschlossen hat [121]. Die Isochinolin-N-arylimine sind durch Dehydrierung der Hydrazoniumsalze vom Typus (57) mit Nitrosobenzol und anschließende Baseneinwirkung bequem zugänglich [116,122]. Schon bei 20 °C löst Phenylisocyanat eine rasche Entfärbung der roten ätherischen Lösung von (72) aus. Das zu 87 % isolierte farblose Addukt zeigt eine reversible Thermochromie; aus der heißen Lösung läßt sich das Phenylisocyanat abfangen. Die Wiederherstellung der aromatischen Mesomerie des N-haltigen 6-gliedrigen Ringes trägt wohl zur Triebkraft der Umkehrreaktion bei [122].



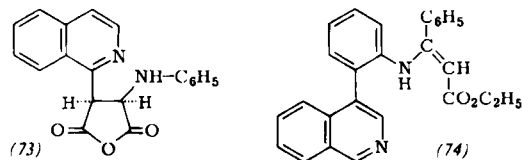
Während Phenylsenföle, Acenaphthylen oder 1,4-Naphthochinon mit (72) analoge 1:1-Addukte mit 5-gliedrigem Ring liefern, folgt anderen 1,3-Dipolaren Additionen eine Rearomatisierung unter Ringspre-

[120] R. Huisgen, R. Grashey u. R. Krischke, Tetrahedron Letters 1962, 387.

[121] W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 438, 115 (1924); W. Schneider u. K. Weiss, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 2445 (1928); W. Schneider u. W. Riedel, ibid. 74, 1252 (1941).

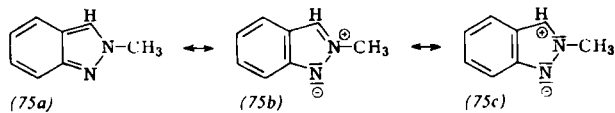
[122] K. Bast, Dissertation, Universität München, 1962.

gung. Das Addukt des Maleinsäureanhydrids entspricht vermutlich (73). Der Anlagerung des Phenylpropioisäure-äthylesters an (72) bei 20 °C schließt sich eine etwas abenteuerliche Umlagerung zu 57% (74) an [122]. Auch bei einer jüngst aus Pyridin-N-phenylimin und Acrylnitril isolierten Verbindung [123] ist eine sekundäre Aromatisierung wahrscheinlich.

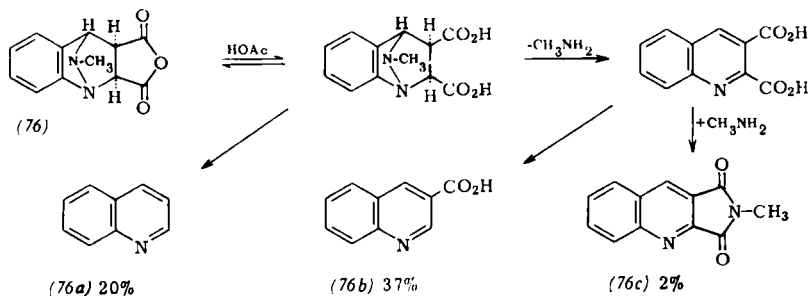


d) 2-Methylindazol

Noch einen Schritt weiter bedeutet es, wenn man den ganzen 1,3-Dipol in einen aromatischen Ring einbaut. Das 2-Methylindazol (75) ist unzweideutig aromatisch und steht in der Mesomerieenergie nur um 2,4 kcal hinter dem 1-Methylindazol [122], obwohl das erstere nur mit einer neutralen Grenzformel wiedergegeben werden kann. Die Annahme eines größeren Gewichts zwitterionischer Grenzformeln – (75b) und (75c) – verraten das Strukturelement des Azomethinimins – ist daher wohlbegründet.



2-Methylindazol reagiert mit Maleinsäureanhydrid in Eisessig unter Zerstörung des Heterorings. Die Bildung der drei Produkte (76a) bis (76c) läßt sich mit einer primären Addition des Maleinsäureanhydrids an das 1,3-dipolare System zu (76) zwanglos interpretieren. Die β -Eliminierung des Methylamins vermag über die Chinolin-2,3-dicarbonsäure das cyclische Methylimid sowie die 3-Carbonsäure zu liefern. Das Chinolin selbst muß auf eine Fragmentierung unter Abgabe der 3-ständigen Carboxylgruppe zurückgehen [124].



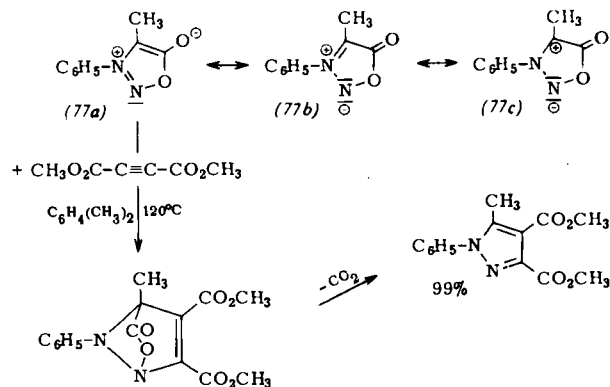
Richtet man sein Augenmerk auf die o-chinoide Grenzformel (75a) des 2-Methylindazols, dann erscheint die Bildung von (76) als Diels-Alder-Synthese. Der Unterschied zwischen dieser und der 1,3-Dipolaren Addition wird hier eine Frage der Terminologie.

[123] H. Beyer, K. Leverenz u. H. Schilling, *Angew. Chem.* 73, 272 (1961).

[124] F. Wimmer, Dissertation, Universität München, 1958.

e) Sydnone

Frei von dieser mechanistischen Zweideutigkeit ist das reaktive Verhalten der Sydnone, die aus N-Nitrosoalkylamino- oder N-Nitrosoaryl-amino-carbonsäuren mit Acetanhydrid entstehen. Daß es sich um aromatische Verbindungen handelt, die nur mit zwitterionischen Grenzformeln zu beschreiben sind, geht aus ihren spektralen Eigenschaften und hohen Dipolmomenten hervor [125].



Unter zahlreichen möglichen Ladungsverteilungen lassen sich (77b) und (77c) aufzeichnen, welche die Sydnone als Azomethinimine erscheinen lassen. Einstündiges Erwärmen des N-Phenyl-C-methylsydnons (77) mit Acetylendicarbonsäureester auf 120 °C – der Eigenzerfall des Sydnons setzt erst bei höherer Temperatur ein – führt unter CO₂-Abgabe praktisch quantitativ zu 1-Phenyl-5-methylpyrazol-3,4-dicarbonsäure-dimethylester [126]. Einer primären, geschwindigkeitsbestimmenden 1,3-Addition folgt eine rasche Rearomatisierung unter Herausspalten des Kohlendioxyds.

Analoge Reaktionen des Acetyls, 1-Octins, Phenylacetyls, Tolans, Propargylalkohols oder des Phenylbenzoylacetyls mit Sydnonen kennzeichnen die Spannweite dieser ergiebigen neuen Pyrazol-Synthese. Gelegentlich treten Stellungsisomere auf, z. B. bei der Vereinigung von N-Phenyl-sydnon mit Propiolsäureester. Die Reaktionsgeschwindigkeiten von (77), anhand der CO₂-Entwicklung gemessen, mit Tolan, Phenylacetylen, Propiolsäureester und Acetylendicar-

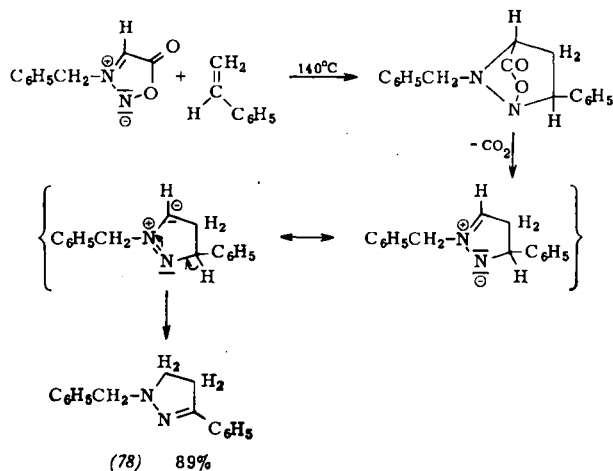
bonsäureester verhalten sich wie 1:13:280:1050 [127] und unterstreichen den fördernden Einfluß der Carboxylester-Funktion.

[125] Übersicht: W. Baker u. W. D. Ollis, *Quart. Reviews* 11, 15 (1957).

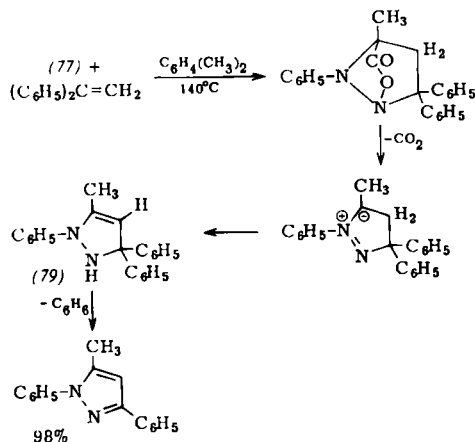
[126] R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt u. R. Schmidt, *Angew. Chem.* 74, 29 (1962).

[127] H. Gotthardt, Dissertation, Universität München, 1963.

Auch für eine entsprechende Umsetzung der Alkene lehrt die kinetische Untersuchung, daß die Abspaltung des Kohlendioxids nicht vor, sondern nach der Addition des Sydnon an die CC-Doppelbindung erfolgt. Formal geht aus der CO₂-Freisetzung hier ein neues Azomethinimin hervor, das nun recht verschiedenartige Sekundärreaktionen eingeht. Der Anlagerung des Styrols an N-Benzyl-sydnon und Decarboxylierung folgt die Verschiebung eines Protons zum 1-Benzyl-3-phenyl-Δ²-pyrazolin (78) [128]. Zahlreiche mono- und 1.2-disubstituierte Äthylene bilden gleichfalls Δ²-Pyrazoline.

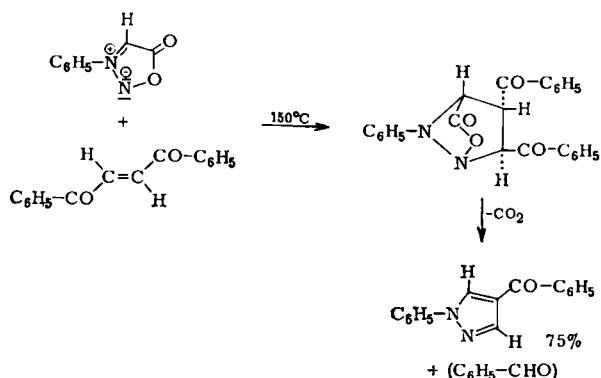


Wählt man ein 1.1-disubstituiertes Äthylen, dann steht ein Proton in 3-Stellung für die abschließende Tautomerisierung zum Δ²-Pyrazolin nicht zur Verfügung. Die Umsetzung des α-Methylstyrols mit (77) bei 140 °C liefert unter CO₂- und Methan-Abspaltung mehr als 90 % 1.3-Diphenyl-5-methylpyrazol. Die gleiche Aromatisierung erzwingt bei 24-stündigem Erhitzen von N-Phenyl-C-methyl-sydnon (77) mit 1.1-Diphenyläthylen in siedendem Xylol überraschenderweise sogar eine Eliminierung von Benzol [128]. Solche Abspaltungen von Alkyl- oder Arylresten im Zuge der Aromatisierung sind im Gebiet niedriger Temperaturen nicht gerade häufig. Wir vermuten die bislang unbekannten Δ⁴-Pyrazoline, z. B. (79), als Zwischenstufen.



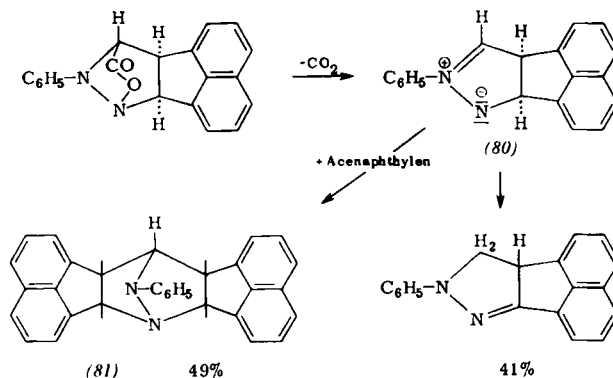
Auch das Verhalten des N-Phenyl-sydnon gegenüber Fumarsäure-dimethylester ist ungewöhnlich. Obwohl das Primäraddukt ein Δ²-Pyrazolin zu bilden vermöch-

te, isoliert man 60 % 1-Phenyl-pyrazol-4-carbonsäuremethylester als Ergebnis einer Abspaltung von Ameisensäureester neben CO₂. Eine analoge Aromatisierung erleidet das Primäraddukt des trans-Dibenzoyläthylens

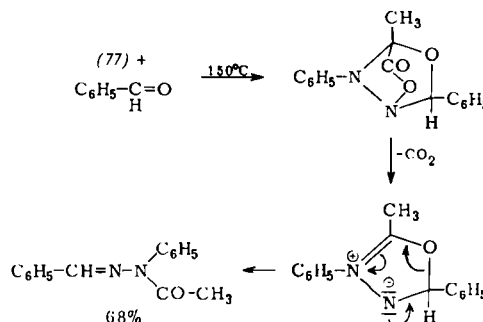


[128]. Die Verwendung von α,β-ungesättigten Nitrilen führt unter Blausäure-Abspaltung zu Pyrazolen [127, 129]. Von einer Redoxreaktion sind die Additionen der Sydnone an p-Benzochinon begleitet [130].

Die aus der Decarboxylierung der primären Sydnon-Addukte hervorgehenden Azomethinimine sollten in der Lage sein, eine zweite Alkenmolekel in 1.3-Dipolarer Addition aufzunehmen. Mit winkelgespannten Doppelbindungen als Dipolarophil erschien diese Folgereaktion wahrscheinlich, da diese Systeme abgeneigt sind, im Anschluß an die erste Addition erneut sp²-Zentren



auszubilden. Erwärmt man N-Phenyl-sydnon mit überschüssigem Acenaphthylene 30 Minuten auf 150 °C, so lassen sich 49 % 1:2-Addukt (81) neben 41 % 1:1-Addukt isolieren. Letzteres, durch UV-Spektrum und



[129] B. F. Wassiljewa, W. G. Jaschunskij, M. N. Schtshukina, J. allg. Chem. (russ.) 30, 698 (1960); Chem. Abstr. 54, 24 674 (1960); J. allg. Chem. (russ.) 31, 1501 (1961); Chem. Abstr. 55, 22291 (1961).

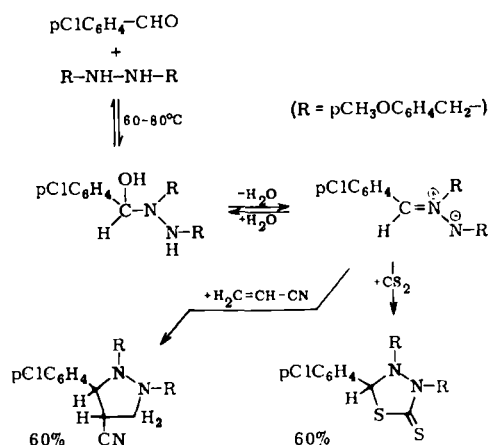
[130] D. L. Hammick u. D. J. Voaden, Chem. and Ind. 1956, 739.

Fluoreszenz als Δ^2 -Pyrazolin charakterisiert, geht mit weiterem Acenaphthylen nicht in das 1:2-Addukt über. Mit der Isomerisierung des intermediären 1,3-Dipols (80) konkurriert also hier die Addition einer zweiten Molekel Acenaphthylen. Die UV-Absorption befindet sich im Einklang mit der Formel (81) [128].

Schließlich sei die Addition des Sydnons (77) an die Carbonylgruppe des Benzaldehyds erwähnt. Der CO_2 -Freigabe folgt hier eine cyclische Elektronenverschiebung, die unter Ringöffnung Benzal-(α -acetyl-phenylhydrazin) ergibt [127].

f) 1,2-Disubstituierte Hydrazine und Carbonylverbindungen

Einen allgemeinen Syntheseweg zu Azomethinimininen bietet möglicherweise die Wechselwirkung 1,2-disubstituierter Hydrazine mit Aldehyden. Schon eine bescheidene Gleichgewichtskonzentration des 1,3-Dipols neben dem α -Hydrazinocarbinol sollte die charakteristische Additionsfähigkeit zutage treten lassen. Als Beispiel für die beobachteten Cycloadditionen [131] sei die Umsetzung des N,N-Di-(*p*-methoxybenzyl)-hydrazins mit *p*-Chlorbenzaldehyd in Acrylnitril oder in Schwefelkohlenstoff formuliert. So brauchbar dieses Syntheschema erscheint, ermangelt es allerdings noch der Eindeutigkeit im Chemismus.



3. Azomethinoxyde (Nitrone)

Bei der Alkylierung von Oximen gelangte E. Beckmann in den 80-er Jahren erstmalig zu den Azomethinoxyden neben den O-Äthern. Außer der Oxydation sek. Hydroxylamine bietet die Umsetzung der Carbonylverbindungen mit monosubstituierten Hydroxylaminen wohl den rationellsten Zugang zu dieser Verbindungsklasse; die Bezeichnung „Nitrone“ ist den Ketonen nachgebildet [132] und wohl das Ergebnis eines Mißverständnisses.

Die schon 1889 vorgeschlagene offenkettige Struktur [133] wurde durch physikalische Messungen, vor allem auch durch die Isolierung von cis-trans-isomeren Nitrone [134], bestätigt. Dipolmomente und UV-Spektren [135] dienen der Konfigurationszuordnung. Aldonitrone bevorzugen die trans-Be-

[131] R. Grashey, R. M. Moriarty u. K. K. Sun, unveröffentlichte Versuche.

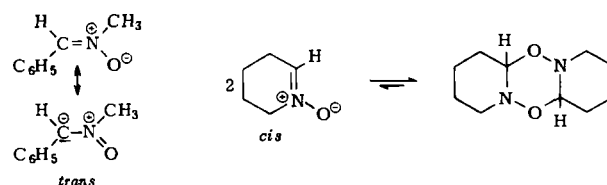
[132] P. Pfeiffer, Liebigs Ann. Chem. 411, 72 (1916).

[133] K. v. Auwers u. V. Meyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 705 (1889).

[134] L. Semper u. L. Lichtenstadt, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 928 (1918).

[135] L. E. Sutton u. T. W. J. Taylor, J. chem. Soc. (London) 1931, 2190; J. Thiesing u. W. Sirrenberg, Chem. Ber. 91, 1978 (1958).

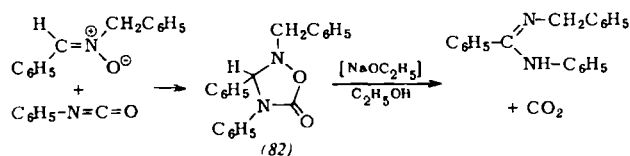
ziehung der organischen Reste bezüglich der CN-Doppelbindung; im Δ^1 -Piperidein-oxyd findet sich die cis-Form durch die Ringstruktur erzwungen; im Gegensatz zu normalen Nitrone liegt das letztgenannte als Dimeres vor [136]. Die Dipolmomente, z. B. 3,55 D für C-Phenyl-N-methylnitron, vertragen zwar eine Bevorzugung der oxydischen Grenzformel im Grundzustand; jedoch ist die zweite All-Oktett-Struktur auch noch beachtlich beteiligt.



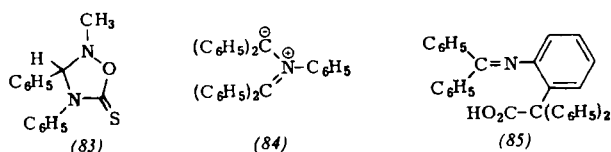
Die Hydrolyse der Nitrone sowie ihre Reaktionen mit Blausäure, Arylhydrazinen, Grignardverbindungen, komplexen Hydriden oder katalytisch erregtem Wasserstoff deuten auf primäre 1,3-Additionen. Angesichts der Reichhaltigkeit der Nitron-Literatur ist es erstaunlich, daß vor Beginn unserer Arbeiten nur ein einziger Typus von Cycloaddition beobachtet wurde, nämlich die an die CN-Doppelbindung des Phenylisocyanats.

a) Reaktionen mit Isocyanaten, Senfölen und Ketenen

Im Zusammenhang mit der Untersuchung der Oxim-Isomerie studierte man 1890 die Einwirkung des Phenylisocyanats auf „N-Benzyl- β -benzaloxim“ [137]. E. Beckmann formulierte diese Verbindung gemäß (82) als Derivat des 1,2,4-Oxadiazolidin-5-ons, wofür vor allem die durch Natriumalkoholat katalysierte Spaltung maßgebend war.



Weniger überzeugend ist eine spätere Interpretation [138], nach der das Addukt einen 4-gliedrigen Ring enthalten soll; jedoch bedarf der Beckmannsche Strukturvorschlag weiterer Bestätigung. Die exothermen Umsetzungen des C,N-Diphenylnitrone, des C-Phenyl-N-methylnitrone und des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxys mit Phenylisocyanat ergeben 81%, 94% bzw. 96% an den kristallisierten Addukten [116]. Ein 1:1-Addukt aus C-Phenyl-N-methylnitron und Phenylsenfölen ist vermutlich 2-Methyl-3,4-diphenyl-1,2,4-oxadiazolidin-5-thion (83) [116].



[136] J. Thiesing u. H. Mayer, Chem. Ber. 89, 2159 (1956); Liebigs Ann. Chem. 609, 46 (1957).

[137] E. Beckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1680, 3331 (1890); 27, 1957 (1894); H. Goldschmidt, ibid. 23, 2746 (1890).

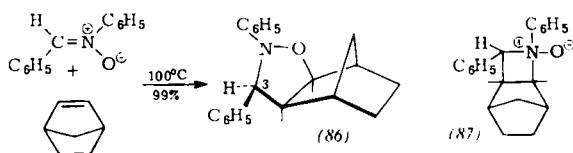
[138] H. Staudinger u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 2, 554 (1919).

Eine Cycloaddition der „NO-Doppelbindung“ der N-Arylnitrone an die CC-Doppelbindung des Diphenylketens soll nach *H. Staudinger* und *K. Miescher* [138] der Adduktbildung aus diesen Komponenten zugrundeliegen. Die aus der Decarboxylierung der angeblichen β -Lactone hervorgehenden Produkte wurden als „Nitrene“ angesprochen, z.B. (84) als dasjenige aus Triphenylnitron und Diphenylketen. Erst viel später wurde erkannt, daß der N-Arylrest in die Reaktion einbezogen wird und daß es sich bei dem erwähnten Addukt um die Carbonsäure (85) handelt [139].

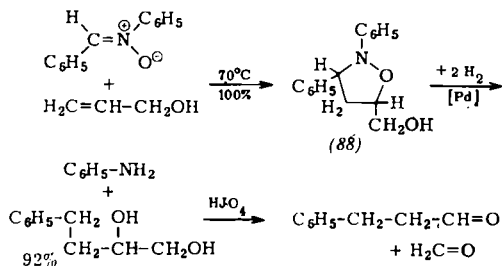
b) 1.3-Additionen an Alkene

Die sich mit vortrefflichen Ausbeuten vollziehende Anlagerung der Nitrone an die CC-Doppelbindung, die eine bequeme Synthese der Isoxazolidine eröffnet, wurde erst in den letzten Jahren, dann allerdings von mehreren Arbeitskreisen unabhängig, gefunden.

Die winkelgespannte Doppelbindung des Norbornens nimmt bei 100 °C das C.N-Diphenylnitron praktisch vollständig auf; die in nahezu gleicher Menge erhaltenen kristallinen Isomeren (86) sind vermutlich in 3-Stellung epimer [140]. Die leichte Öffnung des Isoxazolidin-Ringes mit Wasserstoff und Raney-Nickel führt zum 1.3-Aminoalkohol; dieser Hydrierungsablauf schließt die Addukt-Formel (87) mit 4-gliedrigem Ring aus.

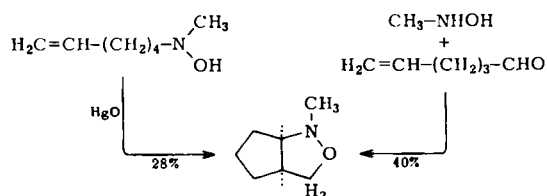


Dank der Abwesenheit von Nebenreaktionen erfolgen auch die Nitron-Additionen an gewöhnliche, nichtkonjugierte Olefine recht glatt. C-Phenyl-N-methylnitron ergibt mit 1-Hepten, Cyclopenten oder Safrol 92%, 90% bzw. 97% Addukt [141]. Der Ermittlung der Additionsrichtung dient die Hydrogenolyse, wie für das Produkt (88) aus C.N-Diphenylnitron und Allylalkohol gezeigt; in Gegenwart von Palladium öffnet Wasserstoff nicht nur die NO-Bindung, sondern löst auch die Benzyl-N-Bindung [141].



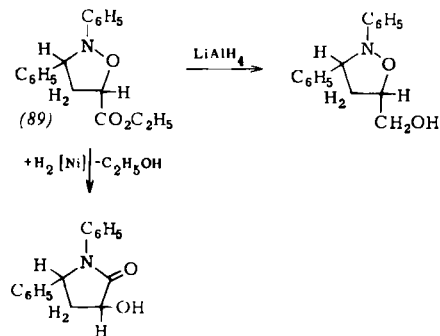
Oxydiert man N-Methyl-N-(Δ^5 -hexenyl)-hydroxylamin mit Quecksilberoxyd, dann tritt die Nitrongruppe mit der CC-Doppelbindung in eine innermolekulare Cyclo-

addition ein. Die Umsetzung des N-Methylhydroxylamins mit Δ^5 -Hexenal gibt das gleiche Produkt [142].

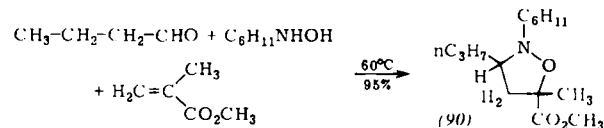


Die Anlagerung cyclischer Nitrone an 1.3-Diene wurde von *M. A. T. Rogers* et al. untersucht [143]; diese Arbeitsgruppe hat sich wohl als erste mit der Darstellung von Isoxazolidinen auf diesem Wege befaßt. So erhält man aus Piperidein-N-oxyl und Cyclopentadien 62% 1:1-Addukt. Styrol und α -Methylstyrol treten mit C.N-Diphenylnitron bei 85 °C zu 100% bzw. 71% an Paaren epimerer Addukte zusammen. Die Struktur der identischen Hydrogenolyseprodukte beweist, daß der Phenylrest des Styrols ausschließlich an der 5-Position des Isoxazolidin-Ringes erscheint [116,144].

Die hochreaktive Doppelbindung des Acrylsäureesters nimmt C.N-Diphenylnitron bei 75 °C mit 97% Ausbeute in der gleichen Orientierung auf wie alle anderen monosubstituierten Äthylene. Die Hydrierung des Addukts (89) mit Lithiumalanat ergibt nämlich das Allylalkohol-Addukt, während diejenige mit katalytisch erregtem Wasserstoff von der Schließung eines γ -Lactam-Ringes begleitet wird [144]. Für das Addukt aus 5.5-Dimethyl- Δ^1 -pyrrolin-N-oxyl und Acrylsäureester wurde die gleiche Additionsrichtung nachgewiesen [145].



Es ist nicht einmal notwendig, isolierte reine Nitrone einzusetzen; bei vielen aliphatischen Nitrone gelingt die Reindarstellung gar nicht oder nur unter großen Verlusten. Vereinigt man N-Cyclohexyl-hydroxylamin mit Butyraldehyd in Methacrylsäure-methylester als Solvens, dann addiert sich das C-Propyl-N-cyclohexylnitron in situ an das überschüssige Alken zu (90) [116,141].



[142] *N. A. LeBel* u. *J. J. Whang*, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 6334 (1959); *N. A. LeBel*, *G. M. J. Slusarczyk* u. *L. A. Spurlock*, *ibid.* 84, 4360 (1962).

[143] *C. W. Brown*, *K. Marsden*, *M. A. T. Rogers*, *C. M. B. Tylor* u. *R. Wright*, *Proc. chem. Soc. (London)* 1960, 254.

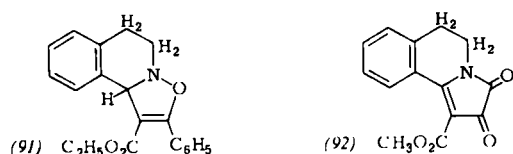
[144] *H. Hauck*, Diplomarbeit, Universität München, 1961, und unveröffentlichte Versuche.

[145] *G. R. Delpierre* u. *M. Lamchen*, *Proc. chem. Soc. (London)* 1960, 386.

C-Acyl-nitrone sind besonders additionsbereit; C-Benzoyl-N-phenylnitron lagert sich 110-mal rascher an Crotonsäureäthylester (Toluol, 100 °C) an als C.N-Diphenylnitron [146]. N-Acyl-nitrone liegen auch in den Isatogenen vor; die Umsetzungen des 2-Phenyl-isatogens mit Acrylnitril und Nitroäthylen bei 20 °C wurden jüngst beschrieben [147]. Auch Styrol, Norbornen, Cyclopenten, Vinyläther u. a. nehmen Isatogene auf [144].

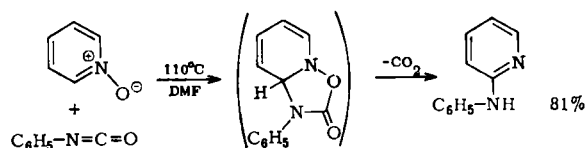
c) Reaktionen mit Alkinen

Acetylene setzen sich zwar rascher mit Nitronen um als konstitutionell entsprechende Olefine, jedoch treten die Addukte leicht in Folgereaktionen ein. Bei der Umsetzung des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxyds mit Phenylpropionsäureester lassen sich 69 % des farblosen Primäraddukts (91) fassen. Dagegen folgt der Anlagerung des Acetylendicarbonsäure-dimethylesters an das gleiche cyclische Nitron eine interessante Ringöffnung des Δ^4 -Isoxazolins; das rote Produkt einer Lactamisierung ist als Pyrrolindion (92) gesichert [146].



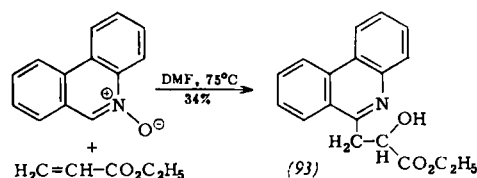
d) Heteroaromatische N-Oxyde als 1.3-Dipole

Ähnlich wie im Abschnitt C 2c die Pyridin-N-imine als 1.3-Dipole behandelt wurden, darf man auch das Pyridin-N-oxyd als Nitron betrachten, dessen CN-Doppelbindung in einen aromatischen Ring einbezogen ist. Die Reaktion mit Phenylisocyanat wurde unabhängig in einem japanischen und im Münchener Laboratorium studiert [146,148]. Eine nicht isolierte Zwischenstufe, deren Analogie mit dem Beckmannschen Nitronaddukt (82) man mutmaßen darf, verliert Kohlendioxyd unter Bildung des 2-Phenylamino-pyridins. Isochinolin- und Phenanthridin-N-oxyd reagieren analog. Mit Phenylsenföl bei 70 °C liefert Isochinolin-N-oxyd unter Abgabe von Kohlenoxysulfid ... 61 % 1-Phenylamino-isochinolin [146].



Auch eine Wechselwirkung mit den Carbonestern der Äthylen- und Acetylenreihe läßt sich ohne Schwierigkeit erzielen. Das aus Phenanthridin-N-oxyd und Acrylsäureester erhaltene Produkt (93) weist auf eine nachträgliche Öffnung des Isoxazolidin-Ringes im Zuge der Rearomatisierung. Nach Wasserabspaltung mit Acetanhydrid liefert die Oxydation Phenanthridin-6-carbon-

säure. Propionsäure- und Acetylendicarbonsäureester reagieren schon bei Raumtemperatur exotherm mit Isochinolin-N-oxyd; die Konstitutionen der Addukte sind geklärt [146].



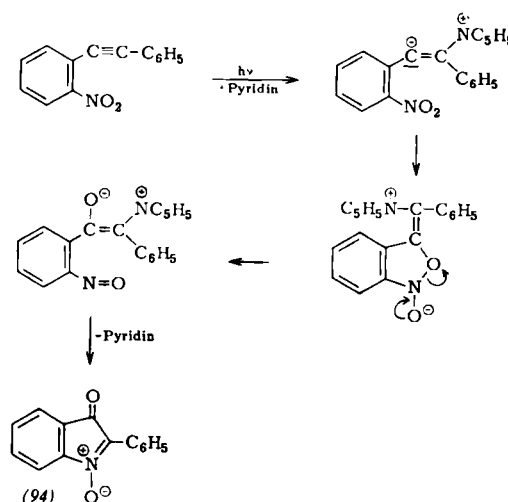
4. Nitroverbindungen

Die außerordentlich günstige Mesomeriestabilisierung der Nitrogruppe läßt eine denkbar geringe Bereitschaft zu Cycloadditionen erwarten. Bei der Suche nach solchen verdienen wohl die entropiemäßig bevorzugten intramolekularen Additionen gesteigerte Beachtung. Wie weit den zahlreichen Redoxreaktionen der aromatischen Nitrogruppe mit o-ständigen Seitenketten Cycloadditionen zugrundeliegen, harrt noch des Nachweises.

a) Wechselwirkung mit benachbarten Kohlenstoff-Funktionen

A. v. Baeyer entdeckte 1881 den Übergang des o-Nitrophenylpropionsäureesters in den sog. Isatogensäureester [149], für den außer kalter konzentrierter Schwefelsäure auch heißes Pyridin [150] geeignet ist.

Die photochemische Bildung des Isatogens (94) aus o-Nitrotolan oder, noch leichter, aus o-Nitro- α -chlorstilben sowie o-Nitrostilben-dichlorid ist auf Pyridin oder ähnliche basische Lösungsmittel beschränkt [150]. Die Bredtsche Regel verbietet eine intramolekulare Cycloaddition der Nitrogruppe an die CC-Dreifachbindung.



Die Pyridin-Katalyse macht einen anderen Chemismus wahrscheinlicher, bei dem nur ein Nitrosauerstoff die cyclische Wechselwirkung aufnimmt. Eine Nitrosoverbindung ist als Zwischenstufe nachweisbar. Die spon-

[146] H. Seidl, Diplomarbeit, Universität München, 1961, und unveröffentlichte Versuche.

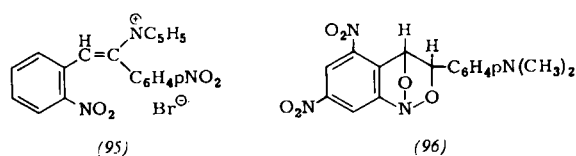
[147] W. E. Noland u. D. A. Jones, Chem. and Ind. 1962, 363.

[148] E. Hayashi, J. pharmac. Soc. Japan 81, 1030 (1961).

[149] A. v. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 1741 (1881).

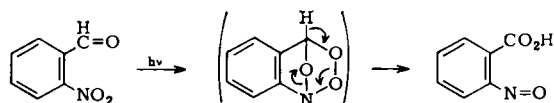
[150] P. Pfeiffer, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 1819 (1912); P. Pfeiffer, S. Braude, R. Fritsch, W. Halberstadt, G. Kirchhoff, J. Kleber u. P. Wittkop, Liebigs Ann. Chem. 411, 72 (1916).

tane Isatogen-Bildung aus dem Pyridiniumsalz (95) in Gegenwart von Natriumcarbonat [151] läßt vermuten, daß nur der erste Schritt, nämlich die Bildung des Pyridinium-betains, photochemischer Natur ist.



J. S. Splitter und M. Calvin beobachteten eine mit Redoxreaktionen gekoppelte photochemische Isatogen-Synthese aus einigen o-Nitrostilben-Derivaten [152]. Ein spektral nachgewiesenes Zwischenprodukt aus 2.4.6-Trinitro-4'-dimethylamino-stilben formulieren die Autoren gemäß (96) als Resultat einer 1.3-Dipolaren Addition. Die mechanistische Deduktion ist jedoch wenig beweiskräftig, da schon eine Zweizentren-Reaktion die Verschiebung des Sauerstoffs ermöglicht, wie oben gezeigt.

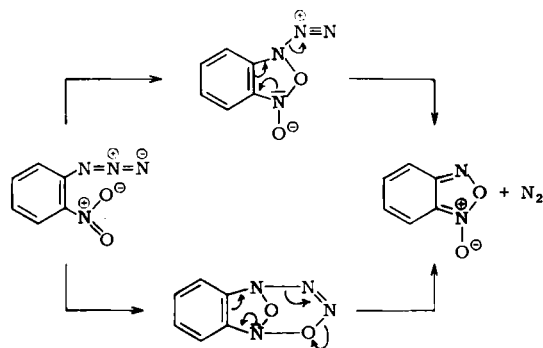
G. Ciamician und P. Silber beschrieben die lichtinduzierte Umwandlung des o-Nitrobenzaldehyds in o-Nitrosobenzoesäure [153]. o-Nitrobenzal-anilin erleidet eine entsprechende Photoisomerisierung zu o-Nitro-benzanilid [154]. Eine intramolekulare Mehrzentren-Addition ist möglich, aber durchaus nicht zwingend.



b) Reaktionen mit o-ständigen Stickstoff-Seitenketten

o-Nitrophenylazid spaltet beim gelinden Erwärmen Stickstoff ab unter Bildung des Benzfuroxans [155]. Die Zerfallstemperatur liegt wesentlich unter derjenigen des Phenylazids, was eine primäre Einwirkung der Nitrogruppe auf das Azidsystem nahelegt. Eine Zwei- und eine Vierzentren-Wechselwirkung erscheinen möglich.

Besonders hübsch ist wohl eine innermolekulare Stabilisierung des 3.4-Dihydroisochinolin-N-(o-nitrophenyl)-imins; möglicherweise liegt ihr eine Cycloaddition nach



[151] F. Kröhnke u. M. Meyer-Delius, Chem. Ber. 84, 932 (1951).

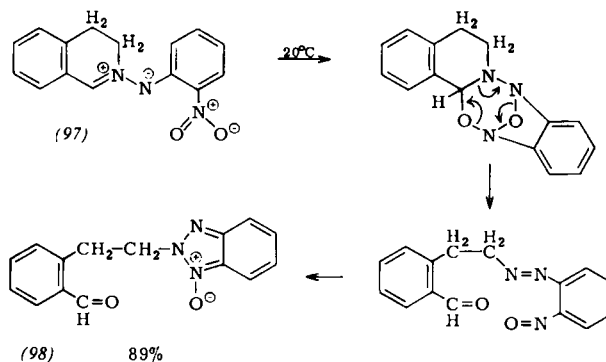
[152] J. S. Splitter u. M. Calvin, J. org. Chemistry 20, 1086 (1955).

[153] G. Ciamician u. P. Silber, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2040 (1901).

[154] F. Sachs u. R. Kempf, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2704 (1902).

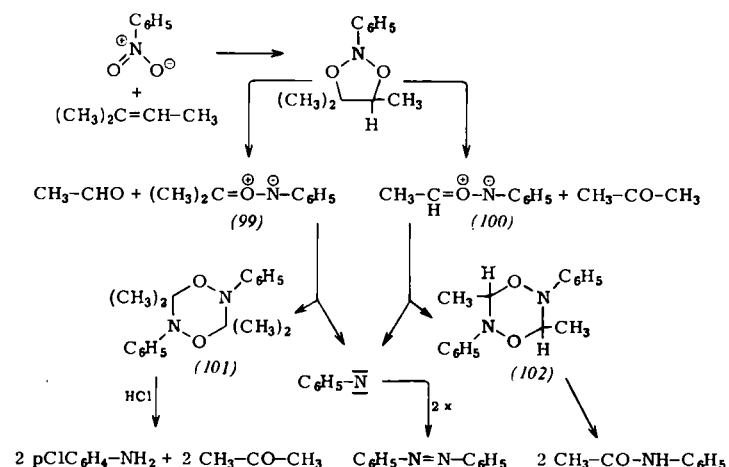
[155] E. Noelting u. K. Kohn, Chem. Ztg. 18, 1095 (1894); Th. Zincke, J. prakt. Chem. (2) 53, 340 (1896).

dem 3+3-Schema zugrunde. Während (97) sich etwa an Phenylisocyanat in gewohnter Weise anlagert, bleibt die im Abschnitt C 2b beschriebene Dimerisation des 1.3-Dipols aus. Vielmehr findet eine Isomerisierung zu 86% einer Verbindung statt, die an Stelle der Nitro- eine Aldehydgruppe enthält. Die skizzierte Spekulation über die mögliche intramolekulare Wechselwirkung legte die Struktur (98) nahe, die durch unabhängige Synthese bestätigt wurde [156]. Eine cyclische Elektronenverschiebung im Primäraddukt setzt eine Aldehyd-, Nitroso- und Azofunktion frei; die anschließende Reaktion der beiden letzteren folgt bekannten Vorbildern.



c) Lichtreaktion des Nitrobenzols mit Trimethyläthylen

Dem recht komplizierten Ablauf versuchten G. Büchi und D. E. Ayer mit einer primären 1.3-Addition zum 1.3.2-Dioxazolidin-Abkömmling Rechnung zu tragen [157]. Neben 12% Acetaldehyd + Aceton wurden Acetanilid, Azobenzol und eine als (101) angesprochene Verbindung isoliert.



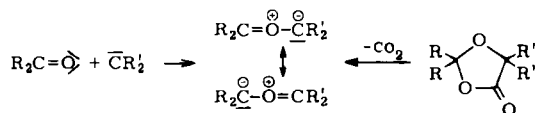
Die Autoren nehmen einen Zerfall des Cycloaddukts in Acetaldehyd oder Aceton und die Carbonyl-imine (99) bzw. (100) an; es würde sich hier um die ersten Repräsentanten der in Tabelle 2 aufgeführten Klasse von 1.3-Dipolen handeln. Neben die Kopf-Schwanz-Dimerisation zu (101) und (102) tritt ein weiterer Zerfall in Carbonylverbindung und Phenylaziden. Die Verbindungen (101) und (102) sollten spontan in Nitronen dissoziieren (vgl. Abschnitt C 3, Einleitung); auch mit deren Auftreten sind die Folgeprodukte vereinbar.

[156] R. Grashey, Angew. Chem. 74, 155 (1962).

[157] G. Büchi u. D. E. Ayer, J. Amer. chem. Soc. 78, 689 (1956).

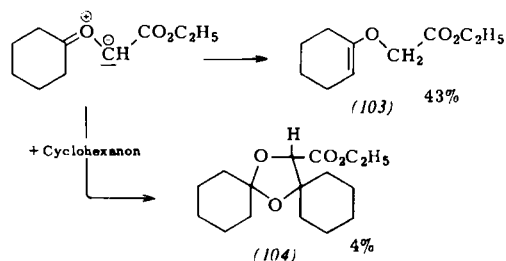
5. Carbonylylide

Die Anlagerung eines Carbens an den Sauerstoff einer Carbonylgruppe bietet den formal einfachsten und auch realisierbaren Weg zu diesem 1.3-Dipol. Unsere Versuche, auch durch Thermolyse der 1.3-Dioxolan-4-one zu diesem System zu gelangen, haben kein eindeutiges Resultat erbracht [158]. Bislang erwies sich noch kein Carbonylylid als für eine Isolierung ausreichend stabil, jedoch ist ihr Auftreten als Zwischenstufe plausibel.

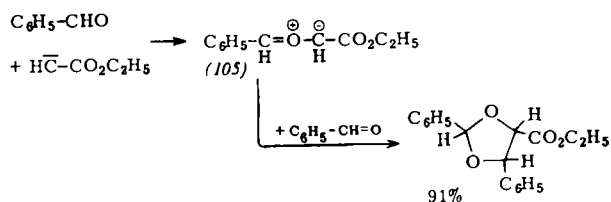
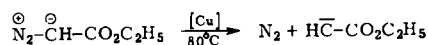


a) Reaktionen der Carbonylverbindungen mit Carbenen

M. S. Kharasch et al. gelangten beim Zerfall des Diazoessigesters in Cyclohexanon zum Enoläther (103) und zwei 2:1-Addukten des Ringketons mit Äthoxycarbonyl-carben [159]. Das als Zwischenstufe postulierte Carbonylylid erleidet entweder eine Protonenverschiebung zu (103) oder nimmt in 1.3-Dipolarer Addition eine zweite Molekel des Ketons auf zu (104). Bei der durch Kupfer katalysierten Zersetzung des Diazoessigesters in siedendem Aceton tritt eine (104) entsprechende Verbindung zu 9% auf.



Beim Erwärmen des Diazoessigsäureesters in überschüssigem Benzaldehyd auf 80 °C tritt keine Stickstoffentwicklung auf, was die fehlende Wechselwirkung der Komponenten bei dieser Temperatur bezeugt. Leitet man jetzt durch Kupfer-Katalyse den Zerfall des Diazoessigsäureesters ein, dann gelangt man zu 91% zweier diastereomerer Dioxolane [158]. Das Äthoxycarbonyl-carben vereinigt sich mit dem Carbonylsauerstoff zum Carbonylylid (105), das als 1.3-Dipol eine zweite Molekel Benzaldehyd aufnimmt. Die gleichen Dioxolane tre-



[158] R. Bermes, Diplomarbeit, Universität München, 1961.

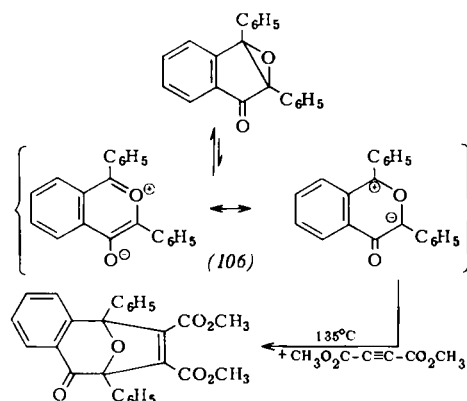
[159] M. S. Kharasch, T. Rudy, W. Nudenberg u. G. Büchi, J. org. Chemistry 18, 1030 (1953).

ten bei der thermischen Reaktion bei 160–170 °C auf [160], die jedoch hinsichtlich des Reaktionsweges nicht eindeutig ist.

Die entsprechende Umsetzung des Benzophenons mit Äthoxycarbonyl-carben ergibt nur untergeordnet das 2:1-Addukt; hier überwiegt – vielleicht aus sterischen Gründen – der Ringschluß des 1.3-Dipols zu Diphenylglycidäure-äthylester. Dagegen vollzieht sich die durch Kupfer katalysierte Reaktion des Diazo-malonsäureesters in Benzaldehyd glatt unter Bildung des 2.4-Diphenyl-1.3-dioxolan-5.5-dicarbonsäure-di-äthylesters [158].

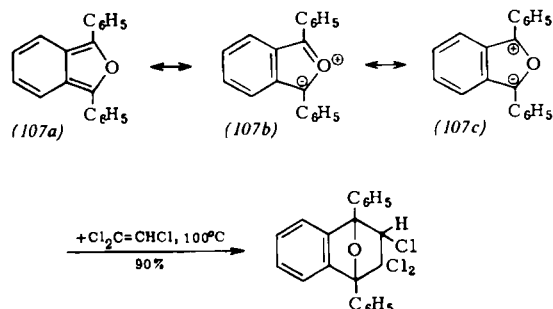
b) Pyrylium-oxyde

Die reversible Thermochromie des 2.3-Diphenylindenon-epoxyds wurde jüngst von E. F. Ullmann und J. E. Milks auf ein Pyrylium-Zwitterion (106) zurückgeführt [161]. Dessen Fähigkeit, Norbornadien oder Acetylendicarbonsäure-dimethylester unter Schließung eines 5-gliedrigen Ringes aufzunehmen, überzeugt davon, daß die Betrachtung des Pyrylium-oxyds als 1.3-Dipol berechtigt ist.



c) 1.3-Diphenyl-isobenzofuran

Die von R. Weiss gefundenen Cycloadditionen des 1.3-Diphenyl-isobenzofurans (107) wurden seinerzeit als Diels-Alder-Reaktionen angesprochen [162]. Neben der o-chinoiden Grenzformel (107a), die das Molekül als 1.3-Dien erscheinen läßt, sind zweifellos zwitterionische Strukturen gemäß (107b) und (107c) am Grundzustand beteiligt. Richtet man den Blick auf diese, dann erkennt man im Isobenzofuran ein Carbonylylid. Wie beim 2-Methylindazol (Abschnitt C 2d) wird auch hier die Un-

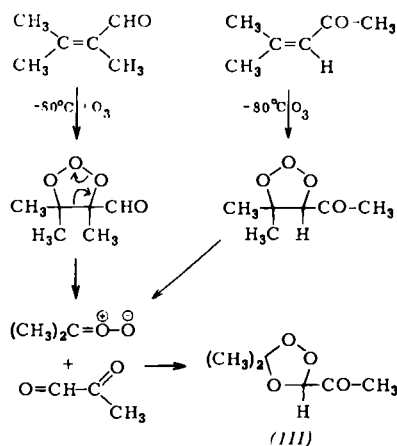


[160] W. Dieckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 43, 1024 (1910).

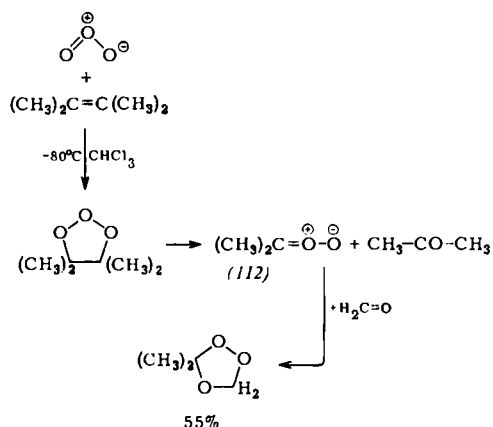
[161] E. F. Ullmann u. J. E. Milks, J. Amer. chem. Soc. 84, 1315 (1962).

[162] R. Weiss u. A. Beller, Mh. Chem. 61, 143 (1932); R. Weiss u. A. Abeles, ibid. 61, 162 (1932).

Daß der Kreis der Reaktionspartner nicht auf normale Dienophile wie Maleinsäure-anhydrid, Chinone und Acrylester beschränkt ist, sondern auch Inden [162], Styrol [158] oder Trichloräthylen [158] umfaßt, erscheint bemerkenswert. Auch elektronenreiche Doppelbindungen, wie sie im 2,3-Dihydropyran oder Vinylacetat auftreten, werden von (107) aufgenommen [158]. Eine große Bereitschaft der Verbindung (107), sich an die winkelgespannte Doppelbindung anzulagern, läßt sich aus der Neigung erschließen, sich mit Propiolsäurester zu einem 2:1-Addukt zu vereinigen. Dank seiner hohen Reaktivität ist das 1,3-Diphenyl-isobenzofuran geeignet, um Benz- in [163], hochgespannte Cycloalkine [164] oder Benzocyclobutadiene [165] abzufangen.



Überzeugender noch als die intramolekulare beweist die intermolekulare Konkurrenz die völlige Trennung von Carbonyloxyd und Carbonylverbindung beim Spontanzerfall der Primärozonide. Die Ozonisation des Tetramethyläthylens in Gegenwart von Formaldehyd führt zu Isobuten-ozonid [173]; nicht an das Aceton, wohl aber an den zugesetzten Formaldehyd vermag sich das Aceton-O-oxyd (112) anzulagern.



Die Ozonide bindungsunsymmetrischer Alkene vermögen in zwei Richtungen die 1.3-Eliminierung zu erleiden und korrespondierende Paare von Carbonyloxyden und Carbonylverbindungen zu liefern. Über die Abhängigkeit der Spaltungsrichtung von Zahl und Natur der Substituenten liegen mit Ausnahme einer neueren Untersuchung über substituierte cis-Dibenzoyl-äthylene [174] kaum quantitative Daten vor. Eine generelle Tendenz zur Bildung konjugierter Aldehyde oder Ketone als Spaltstück ist erkennbar.

c) Dimerisation und Umsetzungen mit HX

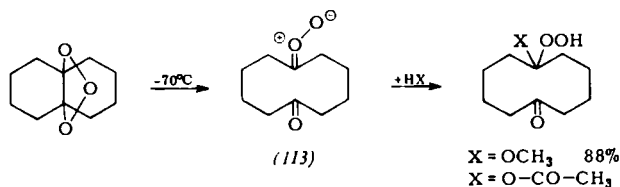
Das aus dem Primärozonid des Tetraphenyläthylens hervorgehende Benzophenon-O-oxyd (108) vermag sich nicht an Benzophenon zu addieren, sondern dimerisiert zum cyclischen Peroxyd (109), das auch aus Benzophenon und H₂O₂ erhältlich ist [175].

Es ist amüsant, daß schon H. Staudinger [168] einen Zerfall der Primärozonide in Carbonyloxyde postulierte, um der Bildung dimerer Ketonperoxyde als häufiger Nebenreaktion der Ozonidbildung Rechnung zu tragen. Zum Hauptprodukt

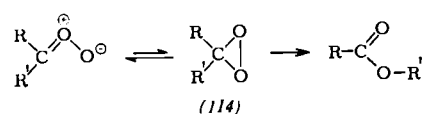
- [173] R. Criegee, G. Blust u. H. Zinke, Chem. Ber. 87, 766 (1954).
 [174] P. S. Bailey, S. B. Mainthia u. C. J. Abshire, J. Amer. chem. Soc. 82, 6136 (1960).
 [175] C. S. Marvel u. V. Nichols, J. org. Chemistry 6, 296 (1941).

werden dimere oder trimere Ketonperoxyde, wenn man Ozon auf nicht zur Ozonidbildung befähigte Alkene einwirken läßt [176].

In einem protonenhaltigen Lösungsmittel HX läßt sich die Dimerisation der Carbonyloxyde zugunsten einer Addition von HX vollständig unterdrücken. Das Verhalten des Carbonyloxyds (113) aus Δ⁹-Oktalin [176] sei als Beispiel angeführt.



Zu den Besonderheiten des Carbonyloxyd-Systems gehört schließlich noch die Fähigkeit zur Umlagerung in Carbonester, die zutage tritt, wenn der zentrale Kohlenstoff besonders wanderungsbereite Substituenten trägt. Die einfachste Interpretation bietet eine Zwischenstufe (114); die enge mechanistische Beziehung zur Umlagerung bei der Baeyer-Villiger-Reaktion der Ketone mit Persäuren [177] ist erkennbar.



Bei der Ozonolyse des 2.4.6-Trimethoxy-zimtsäureesters und anschließender Hydrolyse gelangt man zu 48 % Trimethoxyphenol neben nur 8 % 2.4.6-Trimethoxy-benzaldehyd [178]; die große Wanderungsneigung des Trimethoxyphenyl-Restes ist von anderen Umlagerungen her geläufig. Die Spaltung der α-Diketone mit Persäure zwischen den Carbonylgruppen findet ihr Gegenstück in Acylwanderungen acylierter Carbonyloxyde zu Carbonsäure-anhydriden [179].

7. Ozon

Die Vereinigung des Sauerstoffatoms mit dem O₂-Molekül führt zur dreiatomigen Modifikation. Die Analyse des Mikrowellenspektrums des Ozons verrät zwei Bindungen, die mit 1,28 Å gleich lang sind und einen Winkel von 117° einschließen. Die Bindungslänge liegt zwischen den Werten für doppelte und einfache OO-Bindung [180]. Dies sowie das 0,53 D betragende elektrische Moment fordern einen mesomeren Grundzustand, der das Ozon als 1.3-Dipol erkennen läßt.



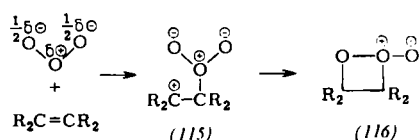
Trotz des hohen Oxydationspotentials des Ozons weisen seine Umsetzungen mit organischen Verbindungen eine beachtliche Spezifität auf. Die Oxydationen tertiärer Amine zu Aminoxiden und die der Sulfide zu Sulfoxiden und Sulfonen finden in einem elektrophilen Angriff seitens des äußeren Sauerstoffs eine zwanglose Deutung.

- [176] R. Criegee u. G. Wenner, Liebigs Ann. Chem. 564, 9 (1949); R. Criegee u. G. Lohaus, ibid. 583, 6 (1953).
 [177] Übersicht: C. H. Hassall, Org. Reactions 9, 73 (1957).
 [178] E. Späth, M. Pailer u. G. Gergely, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 795 (1940).
 [179] R. Criegee, P. de Bruyn u. G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. 583, 19 (1953).
 [180] R. Trambarulo, S. N. Ghosh, C. A. Burrus u. W. Gordy, J. chem. Physics 21, 851 (1953).

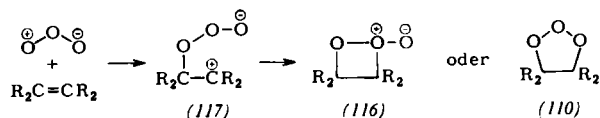
In mehreren Beispielen wurde schon oben die primäre Wechselwirkung des Ozons mit Alkenen als 1.3-Dipolare Addition formuliert. Zunächst bedarf es des Nachweises, daß es sich bei den Primärozoniden um 1.2.3-Trioxolane handelt.

a) Konstitution der Primärozonide

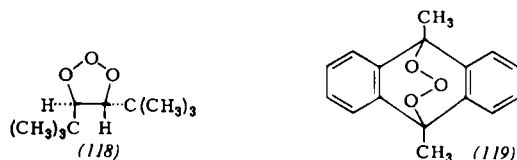
Wenn *Staudinger* [168] für die hypothetischen „Molozonide“ die Struktur (116) bevorzugte, war vielleicht nur maßgebend, daß hier die unterschiedliche Funktion der Sauerstoffatome, der man im Ozonid begegnet, schon vorgebildet ist. Das Festhalten an dieser Formel bis in die jüngste Zeit ist vornehmlich dem ungerechtfertigten Schluß zuzuschreiben, daß das positive Ende des Dipols Ozon, also das mittlere O-Atom, den elektrophilen Angriff auf die olefinische oder aromatische Bindung einleiten müsse [181]; die Schließung eines 4-gliedrigen Ringes zu (116) erscheint als Folgereaktion zwangsläufig.



Eine solche Beziehung zwischen Formalladung und elektrophiler Aktivität existiert nicht. Selbst wenn eine elektrophile Primärattacke vorläge, müßte ein Angriff des äußeren Ozonsauerstoffs [182] unter Bildung von (117) nicht mit so drastischer Ladungstrennung in der Carbonium-Zwischenstufe erkaufte werden wie in (115). Die Zwischenstufe (117) kann den 4- oder 5-gliedrigen Ring schließen. Nichts spricht für den ersteren; das 1.2.3-Trioxolan besitzt vielmehr den Vorteil geringerer Ringspannung und fehlender Formalladung.



Wie wenig gesichert ein cyclisches Primärozonid überhaupt erschien, zeigt eine Hypothese von 1957, nach der sich ein π -Komplex aus Ozon und Alken unmittelbar zu Carbonyloxid und Aldehyd reorganisieren soll [183]. *R. Criegee* und *G. Schröder* gelang 1960 die Isolierung eines kristallinen Primärozonids (118) mit intakter CC-Bindung aus trans-1.2-Di-tert.butyl-äthylen und Ozon bei -75°C ; bei Temperatursteigerung lagert es sich exotherm in ein normales Ozonid um [184]. Ein bis Raumtemperatur stabiles Addukt geht aus der Anla-



- [181] *J. P. Wibaut, F. L. J. Sixma, L. W. F. Kampschmidt u. H. Boer, Rec. trav. chim. Pays-Bas* 69, 1355 (1950); *F. L. J. Sixma, H. Boer u. J. P. Wibaut, ibid.* 70, 1005 (1951).
 [182] *J. Meinwald, Chem. Ber.* 88, 1889 (1955).
 [183] *P. S. Bailey, Chem. and Ind.* 1957, 1148.
 [184] *R. Criegee u. G. Schröder, Chem. Ber.* 93, 689 (1960).
 [185] *P. de Bruyn, Bull. Soc. chim. Belg.* 69, 328 (1960).

gerung des Ozons an 9.10-Dimethylantracen hervor [185]. Für einen 7-gliedrigen Ring in (119) spricht, daß das Kernresonanzspektrum nur ein Signal für die Methylenprotonen aufweist [186].

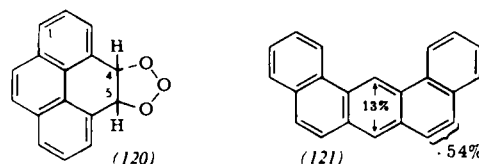
Da die Spaltung eines Primärozonids (116) in der Richtung eindeutig wäre, sollte schon bei seiner Bildung die Entscheidung fallen, welches C-Atom des Alkens später in das Carbonyloxid eingeht und welches die Carbonylgruppe stellt. Eine Diskrepanz zwischen Voraussage und Experiment hinsichtlich der Substituenten-Effekte veranlaßte *P. S. Bailey* neuerdings, dem Primärozonid die Formel (110) mit 5-gliedrigem Ring zuzuweisen [174]; hier erfolgt noch keine Vorbestimmung der Spaltstücke bei der Ozon-Addition.

Nach mannigfachen Irrwegen wird somit eine Struktur der Primärozonide wahrscheinlich, wie man sie für das Ergebnis einer 1.3-Dipolaren Addition erwartet. Kinetische Daten stützen nachdrücklich die Auffassung, daß die Bildung des Primärozonids nicht in zwei Stufen erfolgt, wie oben formuliert, sondern eine einstufige echte 1.3-Dipolare Addition ist. Wichtiges Material in dieser Richtung bietet auch die Ozonisation aromatischer Verbindungen.

b) Ozon und Aromaten

Der geschwindigkeitsbestimmende Angriff der ersten Ozonmolekel auf Benzol liefert einen Cyclohexadien-Abkömmling, der rasch zwei weitere Mole Ozon aufnimmt. Wie alle anderen Aromatenozonide dürfte das „Benzol-triozonid“ nicht monomer, sondern polymer vorliegen. Naphthalin nimmt zwei Mol Ozon bei -40°C auf, wobei ein Kern der Oxydation anheimfällt, der zweite jedoch die Benzolresonanz bewahrt [187].

G. M. Badger wies darauf hin, daß Ozon polycyclische Aromaten nicht am C-Atom größter Elektronendichte, sondern an der Bindung höchsten Doppelbindungscharakters angreift [188]. Für zahlreiche Polycyclen wurden die „Bindungslokalisierungsenergien“ berechnet [189]. Die Bindung, für die sich der niedrigste Wert errechnet, wird tatsächlich als erste vom Ozon aufgebrochen. Während die elektrophile Substitution des Pyrens in der Position 1, dem Zentrum höchster Elektronendichte, stattfindet, liefert die Ozonisation 71 %



Phenanthren-4.5-aldehydsäure, einem Primärozonid (120) entsprechend; die 4.5-Bindung des Pyrens weist die geringste Lokalisierungsenergie auf.

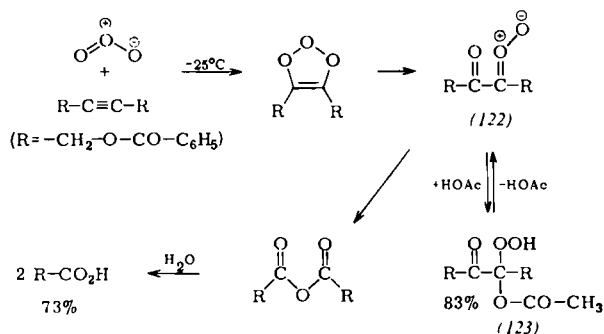
Antracen ergibt mit Ozon in Eisessig Anthrachinon, vermutlich über ein 9.10-Primärozonid analog (119).

- [186] *R. E. Erickson, P. S. Bailey u. J. C. Davis, Tetrahedron* 18, 388 (1962).
 [187] *L. W. F. Kampschmidt u. J. P. Wibaut, Rec. trav. chim. Pays-Bas* 73, 431 (1954).
 [188] *G. M. Badger, Quart. Reviews (London)* 5, 157 (1951).
 [189] *R. D. Brown, J. chem. Soc. (London)* 1950, 3249; *M. J. S. Dewar, J. Amer. chem. Soc.* 74, 3357 (1952).

Neben den ortho- muß man somit auch die para-Lokalisierungsenergien berücksichtigen, um die Orte des Ozonangriffs richtig vorausszusagen. Die beiden Angriffsstellen z. B. im Dibenzo[a,j]anthracen (121) entsprechen der Erwartung [190]. Der Begriff des „Doppelbindungsreagens“ [188] erweist sich somit als fruchtbar und führt zwangsläufig zum Bild einer Mehrzentren-Addition des Ozons, im Gegensatz zum früher vermuteten elektrophilen Primärangriff.

c) Addition an Alkine

Die Dreifachbindung wird wesentlich langsamer von Ozon angegriffen als die Doppelbindung; die Hydrolyse der Einwirkungsprodukte liefert Carbonsäuren in hoher Ausbeute. Die Versuche von R. Criegee und M. Lederer legen nahe, daß sich die primäre Addition des Ozons hier völlig gleichartig vollzieht wie in der Alken-Reihe. Aus der analogen Ringöffnung geht hier ein Acyl-carbonyloxyd hervor. Die im Abschnitt C 6c beschriebene Umlagerung ergibt das Säureanhydrid und nach



Hydrolyse zwei Äquivalente Carbonsäure. Bei der Ozonisation des 2-Butin-1,4-diol-dibenzoats in Eisessig läßt sich das Essigsäure-Addukt (123) des Acyl-carbonyloxyds fassen [191].

D. Additionen der 1,3-Dipole ohne Oktettstabilisierung

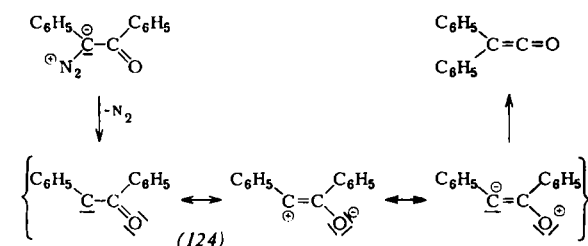
Die Chemie der nicht-oktettstabilisierten 1,3-dipolaren Systeme (Tabellen 3 und 4) ist von einer systematischen Erschließung weit entfernt. Die Aufdeckung überraschender neuer Reaktionen dürfte vor allem hier eine künftige Bearbeitung lohnend machen. Da es sich bei diesen Systemen meist um kurzlebige Zwischenstufen molekularer Umlagerungen handelt, ist es unerlässlich, die 1,3-Additionen in situ auszuführen. Die Untersuchung der Ketocarbene, die bisher als Modell aus den 1,3-Systemen der Tabelle 3 herausgegriffen wurden, weist auf die Notwendigkeit planmäßiger struktureller Variation hin, um den intramolekularen Umlagerungen mit intermolekularen Umsetzungen Konkurrenz zu bieten.

[190] E. J. Moriconi, B. Rakoczy u. W. F. O'Connor, J. org. Chemistry 27, 3618 (1962).

[191] R. Criegee u. M. Lederer, Liebigs Ann. Chem. 583, 29 (1953).

1. Ketocarbene

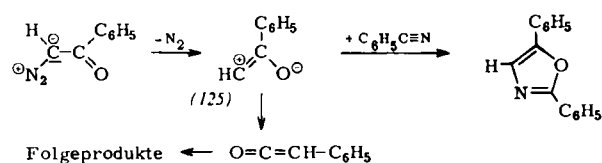
Die von L. Wolff gefundene Thermolyse der Diazoketone zu Carbonsäuren fand in der Kettenverlängerung der Carbonsäuren nach F. Arndt und B. Eistert eine Nutzanwendung. In einigen Fällen [192], vor allem bei der photochemischen Ausführung [193], sind Ketene als Produkte der Wolff-Umlagerung isolierbar. Das Ketocarben ist die hypothetische Zwischenstufe, die im Singulettzustand mit neutralen und zwitterionischen Sextett-Grenzformeln beschreibbar ist.



a) Zerfall der Diazoketone in Benzonitril

Das aus Azibenzil bei 70 °C entstehende Diphenyl-ketocarben (124) lagert sich außerordentlich rasch in Diphenylketen um, wenn es überhaupt als diskrete Zwischenstufe auftritt. Jedenfalls gelang es uns auch mit aktiven Dipolarophilen nicht, das Ketocarben als 1,3-Addukt abzufangen [194].

Dagegen bot die Isolierung von 0,4 % 2,5-Diphenyl-oxazol bei der Thermolyse des Diazoacetophenons in Benzonitril bei 150 °C einen ersten Anhaltspunkt. Neben die Wolff-Umlagerung zum Phenylketen, dessen Folgeprodukte zu über 50 % gefaßt wurden, tritt also hier die 1,3-Anlagerung des Benzoyl-methylens (125) an die dipolarophile Nitrilgruppe [194].



Metallisches Kupfer sowie einige Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-Verbindungen vermögen nicht nur den Stickstoff-Austritt aus Diazoalkanen zu fördern, sondern auch Carbene auf eine noch unbekannte Weise zu stabilisieren. Die Unterdrückung der Wolff-Umlagerung der Ketocarbene in Gegenwart von Kupfer tut sich darin kund, daß Olefine bei dem durch Kupfer induzierten Zerfall der Diazoketone in Acyl-cyclopropane übergeführt werden [195]. Bemerkenswerterweise wird diese Tendenz des Benzoyl-methylens (125) zur Schließung des 3-gliedrigen Ringes in Benzonitril von der Bildung des 5-gliedrigen Ringes abgelöst. In Gegenwart von Kupferpulver, Kupfer(I)-cyanid oder Kupfer(II)-

[192] G. Schroeter, Ber. dtsch. chem. Ges. 42, 2336 (1909); H. Staudinger u. H. Hirzel, ibid. 49, 2522 (1916).

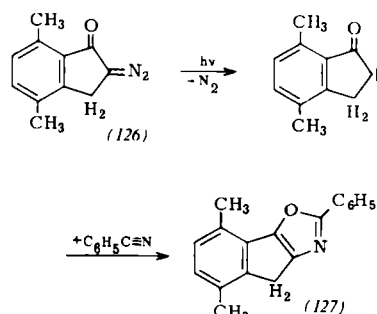
[193] L. Horner u. E. Spietschka, Chem. Ber. 85, 225 (1952).

[194] R. Huisgen, H. König, G. Binsch u. H. J. Sturm, Angew. Chem. 73, 368 (1961).

[195] J. Novak, J. Ratusky, V. Snerberk u. F. Sorm, Chem. Listy 51, 479 (1957); Chem. Abstr. 51, 10508 (1957).

acetylacetonat liefert die oben formulierte Reaktion 16 bis 17 % des 2,5-Diphenyl-oxazols [194].

Bei cyclischen Diazoketonen ist die Wolff-Umlagerung mit Ringkontraktion verbunden. Die Photolyse des 4,7-Dimethyl-2-diazoindan-1-ons (126) in wäßrigem Tetrahydrofuran ergibt 3,6-Dimethyl-benzocyclobuten-carbonsäure [196]. Die Vermutung, daß die Umlagerung

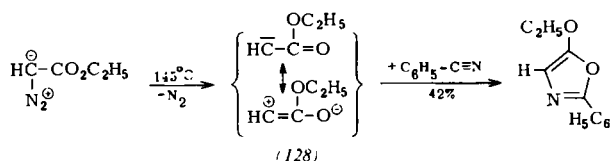


hier als Folge zunehmender Ringspannung etwas verlangsamt ist, scheint zuzutreffen. Der Zerfall von (126) in Benzonitril mit und ohne Kupferzusatz gestattet es, 11 % bzw. 34 % des kondensierten Oxazols (127) zu isolieren [197].

b) 1,3-Additionen des Äthoxycarbonyl-carbens

Bei der Stickstoffabgabe des Diazoessigsäureesters tritt das Äthoxycarbonyl-carben (128) auf, das nicht zur Wolff-Umlagerung befähigt ist. Man sollte erwarten, daß die Carbonester-Mesomerie einer 1,3-dipolaren Aktivität als Ketocarben entgegenwirkt. Tatsächlich führt der Zerfall des Diazoessigsäureesters in Olefinen oder Aromaten zu Cyclopropan-carbonester-Derivaten.

Überraschenderweise erhielten wir bei der Thermolyse des Diazoessigsäureesters in Benzonitril zu 42 % das 2-Phenyl-5-äthoxy-oxazol [194]. Es ist denkbar, daß sich (128) zunächst mit der Nitrilgruppe zu einem Azirin-3-carbonester vereinigt und daß im Zuge einer nachträglichen Umlagerung der 3-gliedrige zum 5-gliedrigen Ring erweitert wird; solange solche acylierten Azirine nicht bekannt sind, läßt sich diese Hypothese nicht prüfen. Wahrscheinlicher ist wohl die 1,3-Dipolare Addition, die hier zu einem aromatischen System führt. Acetonitril und Phenylacetonitril nehmen ebenfalls (128) zu 2-substituierten 5-Äthoxyoxazolen auf.

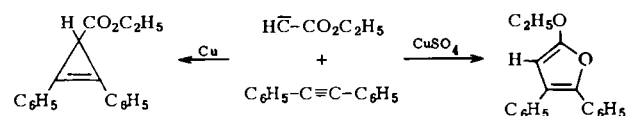


Eine merkwürdige Abhängigkeit von der Natur des den Zerfall des Diazoessigsäureesters auslösenden Katalysators zeigen die mit Tolan erhaltenen Produkte. In Gegenwart von

[196] M. P. Cava, R. L. Little u. D. R. Napier, J. Amer. chem. Soc. 80, 2257 (1958); vgl. L. Horner, W. Kirmse u. K. Muth, Chem. Ber. 91, 430 (1958).

[197] G. Binsch, Dissertation, Universität München, 1963.

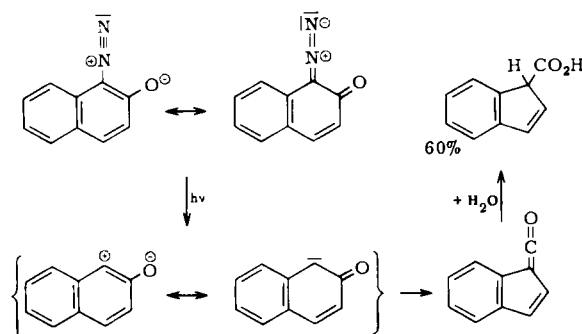
Kupferpulver entsteht das Cyclopropan-Derivat [198], während die Anwesenheit von Kupfersulfat zu einem Isomeren führt, das als 2-Äthoxy-4,5-diphenylfuran angesprochen wird [199]. Die Lenkung der Reaktion des Äthoxycarbonyl-carbens in 1,1- bzw. 1,3-Stellung bedarf weiterer Klärung. Beispielsweise liefert Diazoacetophenon mit Tolan in Gegenwart von Kupfer das 2,3,5-Triphenylfuran [197].



Auch das Trifluoracetyl-äthoxycarbonyl-carben zeigt keine Neigung zur Wolff-Umlagerung. Die Bildung von 1:1-Addukten mit Acetonitril sowie mit Aceton wurde jüngst beschrieben [200].

c) Additionen aromatischer Ketocarbene

Die o-Diazoxyde der aromatischen Reihe sind wie aliphatische Diazoketone zur Wolff-Umlagerung befähigt; der Photolyse der CN-Bindung folgt eine Ringkontraktion zum Cyclopentadienon-keten [201]. Das hier auftretende aromatische Ketocarben büßt bei der Umlagerung seinen aromatischen Charakter ein; eine erhöhte Lebensdauer der Zwischenstufe sollte die Folge sein.



Im Tetrachlorbenzol-o-diazoxyd (129) hat die carbenoide Zwischenstufe so an Stabilität gewonnen, daß die Photolyse in Methanol 70 % des Tetrachlor-brenzcatechin-monomethyläthers liefert [197]. Die Thermolyse von (129) in Phenylacetylen bei $130^\circ C$ führt zu 39 % eines 1:1-Addukts des Ketocarbens (130) an das Lösungsmittel; das Addukt wurde konstitutionell als 2-Phenyl-4,5,6,7-tetrachlorbenzo[b]furan gesichert [194]. Der Zerfall in Styrol ergibt das 2,3-Dihydroderivat des eben erwähnten Addukts, während in Fumarsäuredimethylester 60 % des Dihydrobenzo[b]furan-dicarbonesters erhalten werden.

Thermolyse und Photolyse von (129) geben praktisch gleiche Resultate. Die Anlagerung von (130) an Benzonitril ist mit der Schließung des Oxazol-Ringes verbun-

[198] R. Breslow, R. Winter u. M. Battiste, J. org. Chemistry 24, 415 (1959).

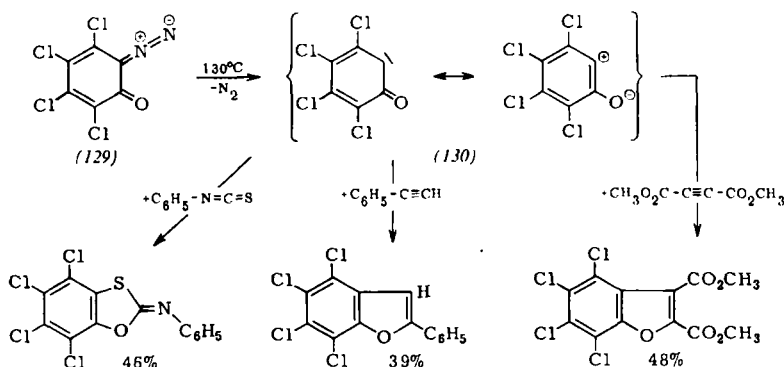
[199] I. A. D'Yakonow, M. I. Komendantov, I. Gokhmanova u. R. Kostikov, J. allg. Chem. (russ.) 29, 3848 (1959); Chem. Abstr. 54, 19521 (1960); R. Breslow u. D. Chipman, Chem. and Ind. 1960, 1105.

[200] F. Weygand, H. Dworschak, K. Koch u. S. Konstas, Angew. Chem. 73, 409 (1961).

[201] O. Süss, Liebigs Ann. Chem. 556, 65, 85 (1944).

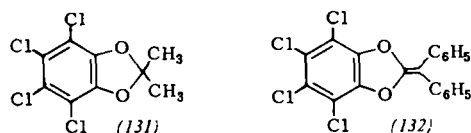
den; im Phenylsenföl entfaltet die CS-Doppelbindung die größere dipolarophile Aktivität. Die Reaktion mit Schwefelkohlenstoff gestattet die Isolierung von 80 % des kristallinen Addukts. Auch Diazooxyde, die leicht

1.2.3-thiadiazols nach *W. Kirmse* und *L. Horner* [204] deutet auf eine 1.3-Addition des Phenyl-thioketocarbens an Phenylthioketen, das Produkt der Wolff-Umlagerung.



die Ringkontraktion zu Cyclopentadieno-ketenen erleiden, vermögen 1.3-Additionen an Schwefelkohlenstoff einzugehen [194,197]. Bei der Photolyse von (129) in Aceton lagert sich (130) an das Ketoncarbonyl an unter Bildung von 30 % des 1.3-Benzodioxols (131).

Die geringe Abhängigkeit der Zerfallsgeschwindigkeit des o-Diazooxyds (129) von der Natur des als Solvens verwendeten Dipolarophils lehrt, daß die Wechselwirkung des letzteren erst nach der Stickstoffabgabe einsetzt; es handelt sich somit wirklich um Reaktionen des



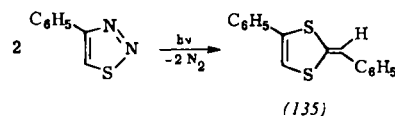
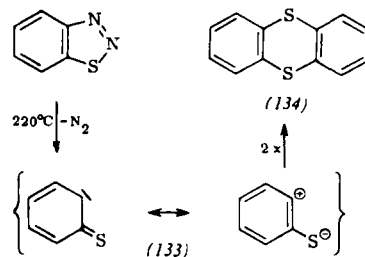
aromatischen Ketocarbens (130). Ein anderes Bild ergibt sich bei der Einwirkung des Diphenylketens auf (129). Die Freisetzung des Stickstoffs schon unter 100 °C weist auf einen induzierten Zerfall; das zu 50 % erhaltene Addukt (132) ist somit nicht das Ergebnis einer 1.3-Dipolaren Addition des Ketocarbens [194]; eine Acylierung des Diazooxyd-Sauerstoffs bildet vermutlich den einleitenden Schritt. Die Umsetzung der o-Diazooxyde mit Ketenen wurde auch von anderer Seite untersucht [202].

Daß dem Ketocarben (130) schließlich noch die Fähigkeit eigen ist, aromatische Substitutionen einzugehen oder Hydrid-Ionen abzulösen [197], sei am Rande vermerkt.

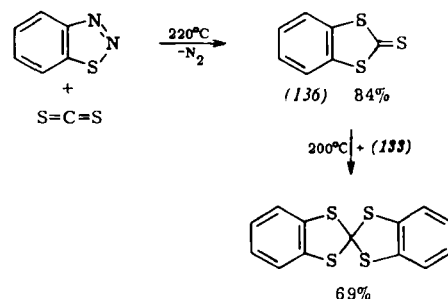
2. Thioketocarbene

Die Bildung des Thianthrens (134) bei der Thermolyse des 1.2.3-Benzothiadiatzols [203] ist mit einer Dimerisation des intermediären aromatischen Thioketocarbens (133) vereinbar. Auch das Auftreten des Dithiafulven-Abkömmlings (135) bei der Photolyse des 4-Phenyl-

Verglichen mit dem aromatischen Ketocarben (130) verrät das Thio-Analogon (133) eine überraschende Reaktionsträgheit. Beim Zerfall des 1.2.3-Benzothiadiatzols in Fumarsäureester, Naphthylisocyanat oder Benzonitril läßt sich die Dimerisation zu (134) nicht unterdrücken. Lediglich CS-Doppelbindungen nehmen das 1.3-dipolare System (133) auf. Beim Erhitzen des Benzothiadiazols mit Schwefelkohlenstoff im Autoklaven auf



220 °C gelangt man zu 1.3-Benzodithiol-2-thion (136), dessen CS-Doppelbindung eine weitere Molekel (133) aufzunehmen vermag [205].



Auch mit der CS-Doppelbindung des Phenylsenföls vereinigt sich (133) glatt. Die Photolyse des 1.2.3-Thiadiazols sollte den Grundkörper der Thioketocarben-Reihe liefern; dessen Addition an Schwefelkohlenstoff ist jedoch wenig ergiebig [205].

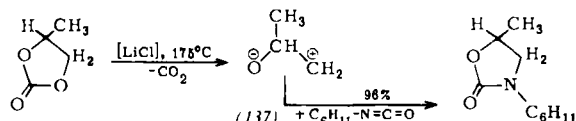
[204] *W. Kirmse* u. *L. Horner*, Liebigs Ann. Chem. 614, 4 (1958).
[205] *R. Huisgen* u. *V. Weberndörfer*, Experientia 17, 566 (1961).

[202] *P. Yates* u. *E. W. Robb*, J. Amer. chem. Soc. 79, 5760 (1957); *W. Ried* u. *R. Dietrich*, Liebigs Ann. Chem. 639, 32 (1961); Naturwissenschaften 47, 445 (1960).

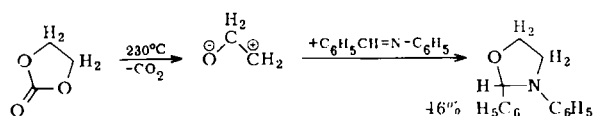
[203] *P. Jacobson* u. *H. Janssen*, Liebigs Ann. Chem. 277, 209, 218 (1893).

3. Einige 1.3-dipolare Systeme ohne Doppelbindung

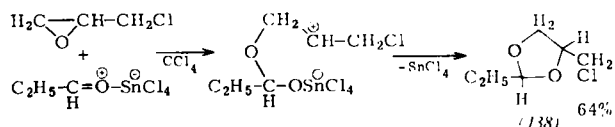
Beim Erhitzen von Epoxyden, Äthylencarbonat, Äthylensulfit und deren Abkömmlingen mit Isocyanaten isolierten *K. Gulbins* und *K. Hamann* [206] Oxazolidin-2-one. Da Isocyanate die Zerfallstemperatur des Äthylencarbonats nicht nennenswert erniedrigen, erscheint es möglich, daß der offenkettige, nicht oktettstabilisierte 1.3-Dipol, etwa (137), auftritt und sich an das Isocyanat anlagert. Lithiumchlorid-Katalyse gestattet es dabei, die Reaktionstemperatur von 240 °C auf 180 °C zu senken.



Die Thermolyse des Äthylencarbonats in Benzalanilin liefert analog das 1:1-Addukt, nämlich 2.3-Diphenyloxazolidin [207]:

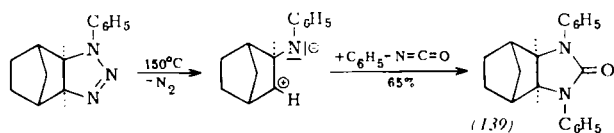


Dagegen erscheint es zweifelhaft, ob der Bildung von 1.3-Dioxolanen des Typs (138) aus Epoxyden und Aldehyden unter dem Einfluß von Zinntetrachlorid bei Raumtemperatur [208] noch eine echte 1.3-Dipolare Addition zugrundeliegt. Die elektrophile Katalyse rückt andere Reaktionswege – einer ist im Formelschema formuliert – in den Bereich des Möglichen. Auch die Carbonylgruppen des Äthylformats und des γ -Butyrolactons sind als Acceptoren geeignet [209].



Unter der Einwirkung von Borfluorid treten schließlich Äthylen-, Propylen- oder Styrol-oxyd sowie Epichlorhydrin mit Keten zu γ -Lactonen in geringer Ausbeute zusammen [210]. Auch die analoge Addition an die CC-Dreifachbindung des Phenylpropioisäure-äthylesters ist wenig ergiebig [211].

Das N-Analogon des vorstehend besprochenen 1.3-Dipols sollte aus der thermischen Stickstoffabspaltung der Δ^2 -1.2.3-Triazoline (Abschnitt B 5b) hervorgehen. Orientierende Versuche unseres Laboratoriums stützen



[206] *K. Gulbins, G. Benzing, R. Maysenhölder u. K. Hamann*, Chem. Ber. 93, 1975 (1960); *K. Gulbins, M. Roth u. K. Hamann*, Angew. Chem. 73, 434 (1961); vgl. *G. P. Speranza u. W. J. Peppel*, J. org. Chemistry 23, 1922 (1958); *M. L. Weiner*, ibid. 26, 951 (1961).

[207] *E. Stelter*, Diplomarbeit, Universität München, 1960.

[208] *Th. Bersin u. G. Willfang*, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 2167 (1937); *G. Willfang*, ibid. 74, 145 (1941).

[209] *H. Meerwein, K. Bodenbenner, P. Borner, F. Kunert, K. W. Müller, H. J. Sasse, H. Schrod u. J. Spille*, Angew. Chem. 67, 374 (1955); *K. Bodenbenner*, Liebigs Ann. Chem. 623, 183 (1959).

[210] *R. Oda, S. Muneimiya u. M. Okano*, J. org. Chemistry 26, 1341 (1961).

[211] *R. Huisgen u. J. A. Zoltewicz*, unveröffentlichte Versuche.

diese Vermutung. Der Zerfall des Phenylazid-Norbornen-Addukts in Phenylisocyanat bei 150 °C gestattet die Isolierung des bicyclischen Diphenylharnstoff-Derivats (139) [116]. Die 1.3-Dipolare Addition kann jedoch erst dann als bewiesen gelten, wenn kinetische Daten einen induzierten Zerfall des Triazolins ausschließen.

E. Ausblick

Die 1.3-Dipolare Addition ist ungewöhnlich variationsfähig. Das Spektrum der sich hier eröffnenden synthetischen Möglichkeiten dürfte hinter dem der Diels-Alder-Synthese nicht zurückstehen.

Aufbauend auf früheren Untersuchungen vornehmlich über Nitroxide, Diazoalkane, Azide und Ozon, wurde in den vergangenen 5 Jahren im Münchener Laboratorium mit über 1000 analysierten Addukten ein erster Überblick über den Anwendungsbereich der Cycloadditionen $3+2 \rightarrow 5$ erzielt. Einige oktettstabilisierte 1.3-Dipole und die meisten der nicht oktettstabilisierten 1.3-dipolaren Systeme harren noch der Entdeckung.

Schon heute macht die 1.3-Dipolare Cycloaddition eine Vielzahl von 5-gliedrigen Heterocyclen zugänglich. Eine Reihe von insbesondere säure- oder wärmeempfindlichen Ringsystemen wurde erstmalig auf diesem Weg bereitet. Daß den vielen Einzelreaktionen nicht nur formal, sondern auch im Mechanismus ein einheitliches Prinzip zugrundeliegt, ist erkenntnismäßig befriedigend; vom Chemismus wird in einer Veröffentlichung, die demnächst in dieser Zeitschrift erscheint, die Rede sein.

Viele der neuen 1.3-Dipole sind durch strukturell mehr oder minder ausgefallene Typen, zuweilen gar Kuriositäten, vertreten. Verantwortlich dafür ist wohl das Bemühen, möglichst rasch Repräsentanten der neuen Dipolklassen in die Hand zu bekommen und ihre Fähigkeit zur Cycloaddition zu prüfen. Der Ausarbeitung allgemeiner Synthesewege zu 1.3-Dipolen wird künftig mehr Aufmerksamkeit zu zollen sein.

Mit großer Freude stattete ich meinen aufrichtigen Dank an vortreffliche wissenschaftliche Mitarbeiter ab: *K. Adelsberger, Dr. K. Bast, Dr. H. O. Bayer, R. Bermes, Dr. G. Binsch, Dr. J. M. Craven, Dr. A. Eckell, Dr. R. Fleischmann, Dr. M. V. George, Dr. H. Gotthardt, H. Hauck, Dr. A. S. Kende, R. Knorr, H. Knupfer, Dr. H. König, Dr. R. Krischke, Dr. P. Laur, Dr. W. Mack, Dr. L. Möbius, Dr. R. M. Moriarty, Dr. G. Müller, R. Raab, R. Schiffer, Dr. M. Seidel, H. Seidl, Dr. H. Stangl, E. Steingruber, E. Stelter, G. Szeimies, Dr. G. Wallbillich, V. Weberndörfer, Dr. F. Wimmer und Dr. J. A. Zoltewicz*. Besonders hervorgehoben sei der bedeutende Anteil von Herrn Dr. R. Grashey, der den größten Teil der Wegstrecke ins Neuland zusammen mit dem Verfasser zurücklegte. Mit Anerkennung sei die Leistung technischer Assistenten vermerkt, nämlich der Damen und Herren *H. Huber, E. Kudera, H. Leitermann, R. Schmidt, E. Spindler, H. Wagenhofer und I. Wimmer*. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie schulde ich großen Dank für die Förderung des Arbeitsprogramms.

Eingegangen am 28. März 1963 [A 305]