

toxicity decreased throughout the series and numerous derivatives are very well tolerated. It follows that substitution of the hydrazine group of 2-methylisonicotinic acid hydrazide has a similar effect on both toxicity and antitubercular action as observed in the isonicotinic acid hydrazide series.

A few derivatives of 2-ethyl-, 2-propyl-, and 2-isopropyl-isonicotinic acid hydrazide were tested for the purpose of comparison and showed no antitubercular action except for two derivatives of 2-ethylisonicotinic acid hydrazide which exhibited some activity though markedly less than the analogous derivatives of 2-methylisonicotinic acid hydrazide.

Wissenschaftliche Laboratorien
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

120. Reaktionen mit ^{15}N .

XVII. Die Bildung von Phenylazid aus Phenyldiazoniumchlorid und Phenylhydrazin-hydrochlorid¹⁾

von Klaus Clusius und Hans Craubner.

(9. V. 55.)

1. Kürzlich haben wir die Mechanismen von drei zum Phenylazid führenden Reaktionen genauer untersucht. Es waren dies die Bildungen aus 1. Phenyldiazoniumperbromid und Ammoniak²⁾; 2. Phenylhydrazin durch Diazotieren³⁾; 3. Azid-Ion durch die Diazoreaktion⁴⁾.

Nur der erste, über das Perbromid führende Weg, liefert ein isotoopenreines Produkt, während die beiden anderen „gegabelte Reaktionen“ darstellen, bei denen isotopisomere Molekel-Gemische erhalten werden. Die Wichtigkeit solcher gegabelter Reaktionen in der Isotopenchemie, die sich oft nicht voraussehen lassen, wurde an anderer Stelle ausführlich erörtert⁵⁾.

2. In der vorliegenden Arbeit behandeln wir eine weitere, vierte Bildungsweise des Phenylazids, bei der das Auftreten einer gegabelten Reaktion von vornherein naheliegt. Es handelt sich um den seit langer Zeit bekannten Umsatz von Phenyldiazoniumsalz mit Phenylhydrazin in stark saurer Lösung⁶⁾:

¹⁾ Siehe auch *Chimia* **9**, 118 (1955).

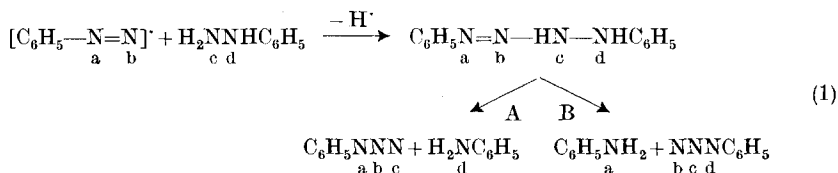
²⁾ *K. Clusius & H. Hürzeler*, *Helv.* **37**, 383 (1954).

³⁾ *K. Clusius & H. R. Weissner*, *Helv.* **35**, 1548 (1952).

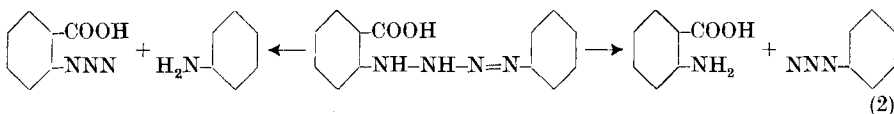
⁴⁾ *K. Clusius & H. Hürzeler*, *Helv.* **37**, 798 (1954).

⁵⁾ *K. Clusius*, *Z. Elektrochem.* **58**, 586 (1954).

⁶⁾ *E. Fischer*, *Liebigs Ann. Chem.* **190**, 94 (1878).



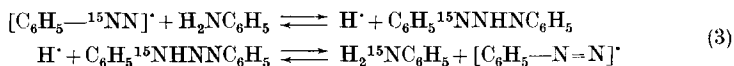
Das als Zwischenprodukt angenommene asymmetrische Tetra-zenderivat ist nicht zu fassen; nur die Endprodukte, Phenylazid und Anilin, können isoliert werden. Es ist vorauszusehen und wird durch unsere Untersuchung bestätigt, dass hier zwei Reaktionswege A und B beschriftet werden. Dies ist schon deshalb zu erwarten, weil bei Substituenten eines Benzolkerns nicht zwei, sondern vier Reaktionsprodukte auftreten, wie bereits *Griess* gefunden hat¹⁾:



Versuche mit verschiedenen Substituenten beweisen, dass ihr Einfluss auf das Verzweungsverhältnis erheblich ist und gelegentlich fast bis zur Unterdrückung eines der beiden Wege geht. Daher lässt sich bei den unsubstituierten Verbindungen mit den Mitteln der klassischen organischen Chemie über den Anteil, den die Wege A und B ausmachen, kein zuverlässiger Anhaltspunkt gewinnen. Dies gelingt jedoch durch Markierung mit schwerem Stickstoff, wie im folgenden gezeigt wird.

3. Betrachtet man die Reaktion 1 näher, so sieht man, dass zur Lösung der Aufgabe die Markierung eines einzigen N-Atoms, etwa des Atoms a genügt. Den isotopen Stickstoff sollte man dann teils im Anilin, teils kernständig im Phenylazid, nicht aber in den Stellungen b und c wiederfinden. Das Mengenverhältnis des Überschusses an schwerem Stickstoff über den Normalgehalt im Anilin und Phenylazid liefert unmittelbar das Verteilungsverhältnis auf die Reaktionswege A und B.

Allerdings ist eine Durchführung des Versuches auf diesem Wege an eine wesentliche Voraussetzung geknüpft. Bei der Reaktion 1 bildet sich Anilin, und man muss sicher sein, dass diese neu entstehende Base nicht in irgendeiner Weise in den Reaktionsmechanismus eingreift. Dies ist an sich durchaus denkbar, falls sie nämlich einer Umdiazotierung über spurenweise gebildetes Diazoaminobenzol nach folgendem Schema anheimfällt:



¹⁾ P. *Griess*, Ber. deutsch. chem. Ges. 9, 1659 (1876).

Wir haben früher bewiesen, dass wegen der in (3) angedeuteten Tautomerie des Diazoaminobenzols ein solcher Austausch von ^{15}N bei einem pH, das sich bei der Hydrolyse von Anilinhydrochlorid einstellt, bei den kernständigen N-Atomen glatt abläuft¹⁾. Daher war zunächst zu prüfen, ob die Reaktion 3 bei den viel niedrigeren pH-Werten, unter denen die Reaktion 1 gewöhnlich ausgeführt wird, unterbleibt. Das ist glücklicherweise der Fall, wodurch die Bearbeitung des vorliegenden Problems erheblich vereinfacht wird.

Experimenteller Teil

1. Anilin $\text{C}_6\text{H}_5^{15}\text{NH}_2$. 20,9 g K^{15}NO_3 mit 2,46% ^{15}N wurden in einer Vakuumapparatur durch Einwirkung von 11,5 cm konz. H_2SO_4 in H^{15}NO_3 umgesetzt, von der 14 g anfielen. Mit ihr nitririerte man nach der Vermischung mit 12,5 cm³ konz. H_2SO_4 10 cm³ Benzol in der üblichen Weise bei 50–60°. Neben 7 g $\text{C}_6\text{H}_5^{15}\text{NO}_2$ erhielt man so noch 4,7 g reines m-Dinitrobenzol $\text{C}_6\text{H}_4(^{15}\text{NO}_2)_2$, das für andere Untersuchungen erwünscht war. Das Nitrobenzol reduzierten wir mit 15 g Zinngranalien und 37 cm³ konz. Salzsäure. Das erhaltene, mit festem KOH getrocknete Anilin wurde noch zweimal im Hochvakuum destilliert: Ausbeute 5 g.

2. Um die Frage der Umdiazotierung zu prüfen, wurden 0,300 g $\text{C}_6\text{H}_5^{15}\text{NH}_2$ in 3,5 cm³ 6-n. HCl gelöst und mit 0,222 g NaNO_2 in 1 cm³ H_2O bei 0° diazotiert. Diese etwa 10-proz. Diazoniumsalzlösung liess man nach dem Zusatz einer salzsauren äquimolekularen Lösung von gewöhnlichem Anilinhydrochlorid (0,300 g $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$ in 1 cm³ 6-n. HCl) etwa 3 Std. bei Zimmertemperatur in dem einen Schenkel eines Zweikammerkolbens stehen, dessen anderer Schenkel mit einer Lösung von 5,2 g Natriumhypophosphit in 4 cm³ H_2O + 5 cm³ konz. HCl beschickt war. Beide Lösungen wurden durch mehrfaches Ausfrieren mit flüssiger Luft und Wiederauftauen unter Evakuieren völlig entgast. Die Entwicklung des Diazostickstoffs setzte beim Vermischen der Lösungen sogleich ein und war nach etwa 2 Std. beendet²⁾. Doch blieb die Mischung vor der Entnahme des Stickstoffs bis zum nächsten Tage stehen. Das im sauren wässrigen Rückstand vorhandene Anilin wurde nach Zusatz von Kalilauge mit Wasserdampf abgeblasen und in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Dabei erhielt man fast die theoretische Menge an salzsaurem Salz zurück, das nun nach *Kjehldal* abgebaut und in Ammoniumchlorid verwandelt wurde.

3. Für die Hauptreaktion verwendeten wir 10-proz. Phenyl diazoniumchlorid-Lösungen, die wie eben beschrieben stets frisch aus etwa 0,300 g markiertem Anilin hergestellt wurden. Sie wurden mit einigen Tropfen Salzsäure versetzt, mit 15–20 cm³ Äther überschichtet, in einem einfachen Thermostat auf die jeweilige Reaktionstemperatur (0, 10, 20, 30°) gebracht und dann unter ständigem magnetischen Rühren mit der entsprechend temperierten Lösung von 0,466 g gewöhnlichem Phenylhydrazinhydrochlorid in 10 cm³ H_2O versetzt. Die untere Schicht trübte sich durch Abscheidung von Phenylazid, das allmählich vom Äther aufgenommen wurde und ihn gelb färbte; letzterer wurde von Zeit zu Zeit mit einer Kapillarpipette entfernt und wieder ergänzt. Je nach der Versuchstemperatur war der Umsatz in 2 bis 6 Std. beendet. Bei der befolgten Arbeitsweise wurden gleichzeitig auch die Reaktionsprodukte getrennt.

Die Ätherphase wurde mit CaCl_2 getrocknet, das Phenylazid nach dem Verdampfen des Äthers im Hochvakuum destilliert und gewogen. Darauf wurde es durch Kochen mit 5 cm³ 6-n. Salzsäure in einer CO_2 -Atmosphäre zu Stickstoff und salzsaurem p-Chloranilin abgebaut³⁾. Letzteres enthält das kernständige N-Atom der linearen Azidgruppe; es

¹⁾ K. Clusius & H. R. Weisser, *Helv.* **35**, 1524 (1952).

²⁾ N. Kornblum & D. C. Iffland, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 2137 (1949); N. Kornblum, G. D. Cooper & J. E. Taylor, **72**, 3013 (1950); siehe auch N. Kornblum, *Organic Reactions* Vol. **2**, 277–282, J. Wiley and Sons, 1944.

³⁾ Arbeitsweise siehe bei K. Clusius & H. Hürzeler, *Helv.* **37**, 385 (1954).

wurde bei 110–120° im Hochvakuum sublimiert, nach *Kjehldal* abgebaut und bis zur Analyse als Ammoniumchlorid aufbewahrt. Der gasförmige Stickstoff wurde vom Kohlendioxyd durch flüssige Luft befreit und unmittelbar analysiert.

Die wässrige, anilinhaltige Phase wurde mit etwas Benzaldehyd-Wasser versetzt, um Spuren von Phenylhydrazin als Benzalphenylhydrazon zu entfernen. Die nach mehrstündigem Stehen filtrierte Lösung wurde zunächst noch sauer durch eingeblasenen Wasserdampf vom Benzaldehyd befreit, wobei gleichzeitig etwaige Reste von Diazoniumsalz zerstört wurden. Darauf wurde alkalisiert und das übergehende Anilin in verdünnter Salzsäure aufgefangen. Das Anilinhydrochlorid wurde trocken gewogen und nach *Kjehldal* in Ammoniumchlorid verwandelt.

4. Die Isotopenanalysen führten wir nach der von *H. Hürzeler* verbesserten bandenspektroskopischen Mikromethode aus.

Ergebnisse.

1. Der vorbereitende Versuch gab bei 3facher Wiederholung innerhalb der Fehlergrenze keinen Anhaltspunkt für eine Umdiazotierung. Der Diazostickstoff enthielt nach Tab. 1 den gesamten mit dem markierten Anilin eingeführten schweren Stickstoff, während das zugesetzte gewöhnliche Anilin unmarkiert blieb. Dieses Ergebnis berechtigte uns, die Markierung der an der Reaktion 1 beteiligten N-Atome auf eine einzige Stelle zu beschränken, für die wie erwähnt das kernständige Stickstoffatom a des Diazoniumsalzes gewählt wurde.

Tabelle 1.
Versuche zur Umdiazotierung.

In 3 Versuchen eingeführt je	3,23 Millimol $C_6H_5^{15}NH_2 \cdot HCl + HNO_2 =$ $[C_6H_5^{15}NN] \cdot Cl'$ $2,46 + 0,37 = 2 \times 1,41\% \text{ }^{15}N$	und 3,23 Millimol $C_6H_5NH_2 \cdot HCl$ $0,37\% \text{ }^{15}N$
gefunden	im Diazostickstoff $1,43; 1,42; 1,42\% \text{ }^{15}N$	im Anilin $0,37; 0,41; 0,41\% \text{ }^{15}N$

2. Die bei den vier verschiedenen Temperaturen erhaltenen Ausbeuten an Phenylazid und Anilinhydrochlorid nahmen mit steigender Versuchstemperatur ab, vermutlich wegen der grösseren Zersetzlichkeit des Diazoniumsalzes bei erhöhter Temperatur. Sie betrugen beim Phenylazid 23 bis 54%, beim Anilin 57 bis 80% der Erwartung. Dieser Unterschied dürfte auf die grösseren Verluste bei der Aufarbeitung des Azides zurückzuführen sein.

3. Die Analysen der Hauptversuche sind in Tab. 2 angeführt und lassen verschiedene Schlüsse zu. Zunächst sieht man aus Spalte 1, dass der nicht-kernständige Stickstoff des Phenylazids stets gewöhnlicher Stickstoff ist. Da nur kernständig markierter Stickstoff bei den Versuchen eingeführt wurde, findet ein Austausch dieses Stickstoffs mit den beiden mittelständigen N-Atomen des hypothetischen Tetrazenderivates sicher nicht statt.

4. Wie aus den Spalten ② bzw. ③ für p-Chloranilin bzw. Anilin hervorgeht, zeigt keine dieser Verbindungen einen Gehalt von 0,37

bzw. 2,46 % ^{15}N . Dies wäre der Fall, wenn in Gleichung 1 der Weg A oder der Weg B allein beschriftet würde. Die Analysendaten liegen vielmehr zwischen diesen Werten, wobei das p-Chloranilin stets etwas kleinere ^{15}N -Gehalte als das Anilin aufweist. Die enge Verknüpfung beider Werte geht aus der letzten Spalte ④ hervor, in der die Summe von Spalte ② und ③ angegeben ist. Sie sollte beim Fehlen aller Nebenreaktionen genau $0,37 + 2,46 = 2,83\%$ ^{15}N betragen. Man sieht, dass dies im Durchschnitt tatsächlich zutrifft. Ein systematischer Gang mit der Temperatur ist nicht deutlich erkennbar, wie besonders aus 2 Versuchsserien bei 20° hervorgeht, die durch mehrfache Analysen belegt sind. Die beiden Serien zeigen vor allem beim Anilin erhebliche Unterschiede, für die sich eine Erklärung nicht ohne weiteres geben lässt.

Tabelle 2. ^{15}N -Analysen der Produkte von Reaktion 1. $\text{C}_6\text{H}_5^{15}\text{NH}_2$ (2,46 % ^{15}N) umgesetzt mit gewöhnlichem NaNO_2 und $\text{C}_6\text{H}_5\text{NHNH}_2$.

$^\circ\text{C}$	Stickstoff des Phenylazids		③ % ^{15}N im Anilin	④ Summe % ^{15}N (Mittel) Spalte ② u. ③
	① Äussere N-Atome (N_2 -Gas) % ^{15}N	② Kernständiger N % ^{15}N im p-Chloranilin		
0	0,37	1,34	1,52	2,86
10	0,37	1,37	1,48	2,85
20	0,37	I: 1,31; 1,35; 1,32; 1,33 Mittel: 1,33	I: 1,37; 1,39; 1,39 1,41; 1,39; 1,41 Mittel: 1,40	I: 2,73
		II: 1,32; 1,29; 1,30 Mittel: 1,30	II: 1,57; 1,58; 1,58 Mittel: 1,58	II: 2,88
30	0,37	1,29	1,43	2,72

5. Aus den Zahlen der Spalten ② und ③ erhält man das Verzweungsverhältnis der beiden Wege für die Reaktion. Es ist durch das Verhältnis des ^{15}N -Überschusses in den Reaktionsprodukten über den Gehalt an normalem Stickstoff gegeben:

Häufigkeit von Weg A/Häufigkeit von Weg B =

$$(\%^{15}\text{N} (\text{Parachloranilin}) - 0,37\%) / (\%^{15}\text{N} (\text{Anilin}) - 0,37\%) \quad (4)$$

Statt dessen kann man auch den prozentualen Anteil eines Weges am gesamten Umsatz hinschreiben und erhält aus (4) z. B.:

$$\% \text{ Weg B} = (\%^{15}\text{N} (\text{Anilin}) - 0,37\%) / (\sum \%^{15}\text{N} (\text{Spalte ② und ③}) - 2 \times 0,37\%). \quad (5)$$

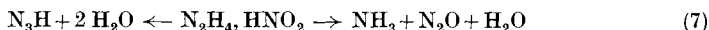
Die Rechnung ergibt, dass im Durchschnitt auf den Weg B 54 % – entsprechend auf A 46 % – des Umsatzes entfallen. Die beiden Wege werden also fast gleich häufig eingeschlagen.

6. Man muss daraus den Schluss ziehen, dass die Verschiebung der Protonen längs der ungesättigten Stickstoffkette in dem hypo-

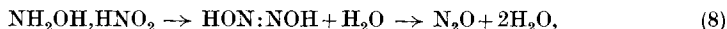
thetischen Tetrazenderivat der Gleichung 1 mit grösster Leichtigkeit erfolgt und nur eine geringe Aktivierungswärme beansprucht. Diese grosse Beweglichkeit des Wasserstoffs scheint eine allgemeine Eigenschaft solcher Stickstoffketten zu sein. Der leichte Zerfall des Dihydrazyls nach



ist dafür ebenso ein Beispiel wie die Umsetzungen des Hydrazinmononitrits



oder des Hydroxylaminnitrits



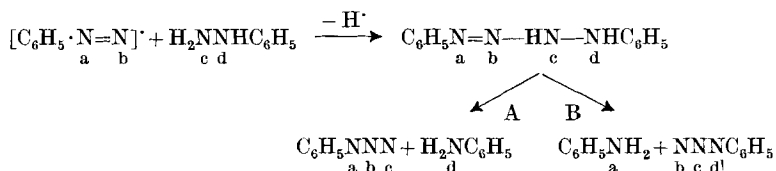
die schon stürmisch bei Zimmertemperatur, also wieder mit kleiner Aktivierungswärme verlaufen. Ferner sei an die Tautomerie des Diazoaminobenzols erinnert, die im Reaktionsschema 3 erwähnt wurde. Wahrscheinlich hängen alle diese Reaktionen engstens mit der grossen Protonenaffinität des Stickstoffs zusammen. Dann ist nur die Annahme einer Wanderung der leicht beweglichen Elektronen längs der Stickstoffkette notwendig, um H-Atome an verschiedene N-Atome zu binden, indem sie als Protonen leicht angelagert und wieder abgespalten werden.

7. Man würde an Hand des Reaktionsschemas 1 erwarten, dass der Weg A bevorzugt ist, da er eine geringfügigere Umlagerung des Zwischenkörpers als der Weg B verlangt. Das Experiment liefert das entgegengesetzte Ergebnis, womit einmal mehr der zweifelhafte heuristische Wert formaler Reaktionsmechanismen beleuchtet ist.

Der *Stiftung für wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich* sind wir für die Bereitstellung von Mitteln zu vielem Dank verpflichtet. Ebenso danken wir Herrn Dr. H. Hürzeler und Herrn M. Vecchi für Kritik und Hilfe bei den ^{15}N -Analysen.

Zusammenfassung.

Die Bildung von Phenylazid in mineralsaurer Lösung aus Diazonium- und Phenylhydrazinsalz ist eine gegabelte Reaktion. Sie läuft vermutlich über einen Tetrazenkörper auf 2 Wegen ab:



Durch Markierung mit ^{15}N wird das Verzweungsverhältnis B:A zu 54:46 gefunden. Auf die grosse scheinbare Beweglichkeit des Wasserstoffs längs verschiedener Stickstoffketten wird ausdrücklich hingewiesen.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Zürich.