

### **DECLARATION OF IRINA HINRICHS**

I, Irina Hinrichs, pursuant to 28 U.S.C. § 1746, hereby declare as follows:

1. I am a Irina Hinrichs at TransPerfect, Inc.
2. I submit this declaration to certify the accuracy of the English translation of "Roth Konig - Liebigs Annalen Chemie – 1966”
3. My statements are based on personal knowledge and my review of “Roth Konig - Liebigs Annalen Chemie - 1966” and its German to English translation. If called as a witness about the facts contained in these statements, I could testify competently based on such personal knowledge and the investigation I have conducted.
4. Attached as Exhibit A is a true and accurate copy of " Roth Konig - Liebigs Annalen Chemie - 1966."
5. Attached as Exhibit B is a true and accurate copy of an English translation " Roth Konig - Liebigs Annalen Chemie - 1966"
6. "Roth Konig - Liebigs Annalen Chemie - 1966\_EN" Translation is a true and accurate translation of “Roth Konig - Liebigs Annalen Chemie - 1966" from German to English .
7. All statements made herein of my own knowledge are true, and all statements made on information and belief are believed to be true. Further, I am aware that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. § 1001. I declare under penalty of perjury that the foregoing is true and correct.
8. I also understand that by submitting this declaration I may be asked to appear for a deposition asking me questions limited to the material in my declaration. With my signature

below, I agree to make reasonable efforts to make myself available for such a deposition at a reasonable place and time of my choosing.

\* \* \*

I declare under penalty of perjury that the foregoing is true and correct to the best of my knowledge. Executed on November 13, 2023 at at Niš (Serbia).



---

Irina Hinrichs

# EXHIBIT A

JUSTUS LIEBIGS

ANNALEN  
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON  
RICHARD KUHN

IN GEMEINSCHAFT MIT  
K. FREUDENBERG · H. A. STAAB · Th. WIELAND  
G. WITTIG · K. ZIEGLER

REDAKTION  
R. KUHN · H.-J. BIELIG · H. RUHEMANN

BAND 699

1966



VERLAG CHEMIE · GMBH  
WEINHEIM/BERGSTR.

© Verlag Chemie, GmbH. 1966 — Printed in Germany

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Richard Kuhn, 69 Heidelberg, Jahnstraße 29, Telefon 0 62 21 / 4 26 07. —  
Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstr. — Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer  
Eduard Kreuzhage), 694 Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3, Postfach 129/149.

Das ausschließliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung des Inhalts dieser Zeitschrift sowie seine Verwendung für fremdsprachige Ausgaben behält der Verlag sich vor. — Nach dem am 1. Januar 1966 in Kraft getretenen Urheberrechtsgesetz der Bundesrepublik Deutschland ist für die fotomechanische, xerographische oder in sonstiger Weise bewirkte Anfertigung von Vervielfältigungen der in dieser Zeitschrift erschienenen Beiträge zum eigenen Gebrauch eine Vergütung zu bezahlen, wenn die Vervielfältigung gewerblichen Zwecken dient. Die Vergütung ist nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. in Frankfurt/M. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie in Köln abgeschlossenen Rahmenabkommens vom 14. 6. 1958 und 1. 1. 1961 zu entrichten. Die Weitergabe von Vervielfältigungen, gleichgültig zu welchem Zweck sie hergestellt werden, ist eine Urheberrechtsverletzung. — Druck: Buchdruckerei Dr. Alexander Krebs, Weinheim/Bergstr.

Verlags-Nr. 66 139

Wasserstoffverschiebungen, IV \*)

## Kinetischer Isotopeneffekt der 1.5-Wasserstoffverschiebung im *cis*-Pentadien-(1.3)

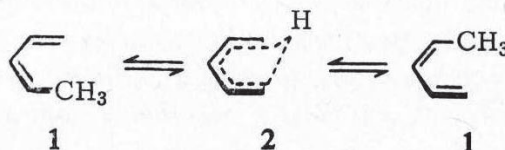
von Wolfgang R. Roth und Joachim König

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Köln

Eingegangen am 29. April 1966

Die thermische 1.5-Wasserstoffverschiebung des *cis*-1.1-Dideutero-pentadiens-(1.3) (3) wurde bei 185–205° kinetisch verfolgt und eine intramolekulare, nichtkatalysierte Reaktion erster Ordnung mit Aktivierungsparametern von  $\Delta H^\ddagger = 35.4$  kcal/Mol und  $\Delta S^\ddagger = -7.1$  cal/Grad · Mol sichergestellt. Durch Vergleich mit den kinetischen Daten der analogen 1.5-Deuteriumverschiebung ergibt sich ein kinetischer Isotopeneffekt von  $k_H/k_D = 1.15 \cdot \exp[1400/RT]$ , der mit einem symmetrischen Übergangszustand der Reaktion im Einklang steht.

In den letzten Jahren wurden für eine größere Zahl cyclischer<sup>1-3)</sup> sowie acyclischer<sup>2c,4,5)</sup> Polyene relativ leicht verlaufende 1.5-Wasserstoffverschiebungen beobachtet. Die erforderliche cisoide Geometrie<sup>4)</sup>, die intramolekulare Natur<sup>1a,3b,3c)</sup>, die Kinetik erster Ordnung<sup>1-3,5)</sup> sowie die Unabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der Polarität des Lösungsmittels<sup>1-3)</sup> führten in Übereinstimmung mit theoretischen Überlegungen<sup>6)</sup> zur Formulierung eines synchronen Reaktionsverlaufs<sup>1-5)</sup>.



Ein kritischer Test auf ein solches Modell des Übergangszustandes sollte der kinetische Wasserstoff-Deuterium-Isotopeneffekt der Reaktion sein. Sein Ausmaß

\*) III. Mitteilung: W. R. Roth und J. König, Liebigs Ann. Chem. **688**, 28 (1965).

1) 1a) A. P. ter Borg, H. Kloosterziel und N. van Meurs, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **82**, 717 (1963). — 1b) A. P. ter Borg und H. Kloosterziel, ebenda **82**, 741, 1189 (1963); **84**, 245 (1965).

2) 2a) D. S. Glass, J. Zirner und S. Winstein, Proc. chem. Soc. [London] **1963**, 276. —

2b) J. W. H. Watthey und S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3715 (1963). — 2c) D. S. Glass, R. S. Boikess und S. Winstein, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 999.

3) 3a) W. R. Roth, Liebigs Ann. Chem. **671**, 10 (1964). — 3b) **671**, 25 (1964). — 3c) Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1009.

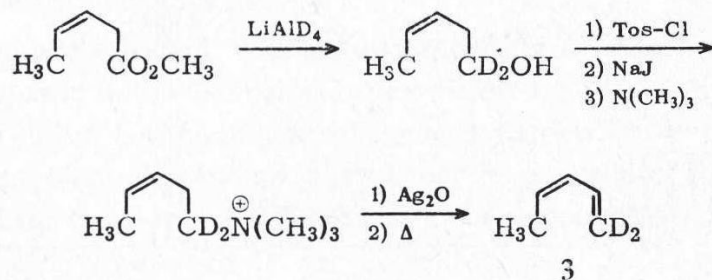
4) J. Wolinsky, B. Chollar und M. D. Baird, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2775 (1962).

5) H. M. Frey und R. J. Ellis, J. chem. Soc. [London] **1965**, 4770.

6) R. B. Woodward und R. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. **87**, 2511 (1965).

wird weitgehend durch die Symmetrie des Übergangszustands bestimmt und erreicht bei einer linearen, symmetrischen Anordnung des aktivierten Komplexes<sup>7)</sup> einen maximalen Wert<sup>8)</sup>. *cis*-Pentadien-(1.3) (1) schien uns deshalb für die Untersuchung des Isotopeneffektes der 1.5-Wasserstoffverschiebung besonders geeignet. Ein synchroner Reaktionsverlauf verlangt hier einen ideal symmetrischen Übergangszustand (2), mit dem wandernden Wasserstoff auf halbem Wege zwischen den Kohlenstoffatomen C-1 und C-5 angeordnet, und sollte zu einem großen Isotopeneffekt führen. Das Auffinden eines nur kleinen Effektes wäre ein sicheres Kriterium für einen nicht symmetrischen Übergangszustand, für eine Delle im Energieprofil der Reaktion<sup>9)</sup>.

Die Geschwindigkeit der Wasserstoffverschiebung haben wir durch Isomerisierung von *cis*-1.1-Dideutero-pentadien-(1.3) (3) ermittelt. Die Struktur von 3 ergibt sich eindeutig aus dem Syntheseweg und den spektralen Eigenschaften. Im NMR-Spektrum fehlen die Vinylwasserstoff-Signale H-1 des *cis*-Pentadiens-(1.3) (1) bei  $\tau = 4.93$  bzw. 4.98, und die Feinstruktur von H-2 ( $\tau = 4.42$ ) hat sich zu einem Dublett vereinfacht, das durch Kopplung mit den Deuteriumatomen eine starke Linienverbreiterung erfährt (Abb. 1). Auch im IR-Spektrum fehlt bei  $902\text{ cm}^{-1}$  die charakteristische Knickschwingung der endständigen Vinylwasserstoffe des *cis*-Pentadiens-(1.3).



Erhitzt man 3 in der Gasphase auf Temperaturen um  $200^\circ$ , so beobachtet man im NMR-Spektrum der sonst unveränderten Substanz eine Neuverteilung des Deuteriums. Die relative Intensität der Methylwasserstoff-Signale ( $\tau = 8.24$ ) nimmt ab, und es erscheinen die Signale der zuvor fehlenden, endständigen Vinylwasserstoffe H-1 (Abb. 1). Im Gleichgewichtszustand wird das Flächenverhältnis der Signale H-2 : H-3 : H-4 : H-1 : H-5 gleich 1 : 1 : 1 : 1.2 : 1.8, entsprechend einer statistischen Verteilung der Markierung zwischen den Positionen 1 und 5. Wir beobachten das Ergebnis konsekutiver 1.5-Wasserstoff- bzw. Deuteriumverschiebungen.

7) Wenn auch den theoretischen Modellen<sup>8)</sup> eine lineare Anordnung der drei im Übergangszustand hauptsächlich beteiligten Atome zugrunde liegt, scheint diese Geometrie keine notwendige Voraussetzung für das Auftreten eines großen Isotopeneffektes zu sein; vgl. E. L. Mackor und C. MacLean, *Pure appl. Chem.* **8**, 393 (1964).

8) F. H. Westheimer, *Chem. Reviews* **61**, 265 (1961); H. S. Johnston, *Advances chem. Physics* **3**, 131 (1961); J. Bigeleisen, *Pure appl. Chem.* **8**, 217 (1964).

9) Bei der Identität von Ausgangs- und Umlagerungsprodukt folgt dies zwingend aus dem Prinzip der mikroskopischen Reversibilität.

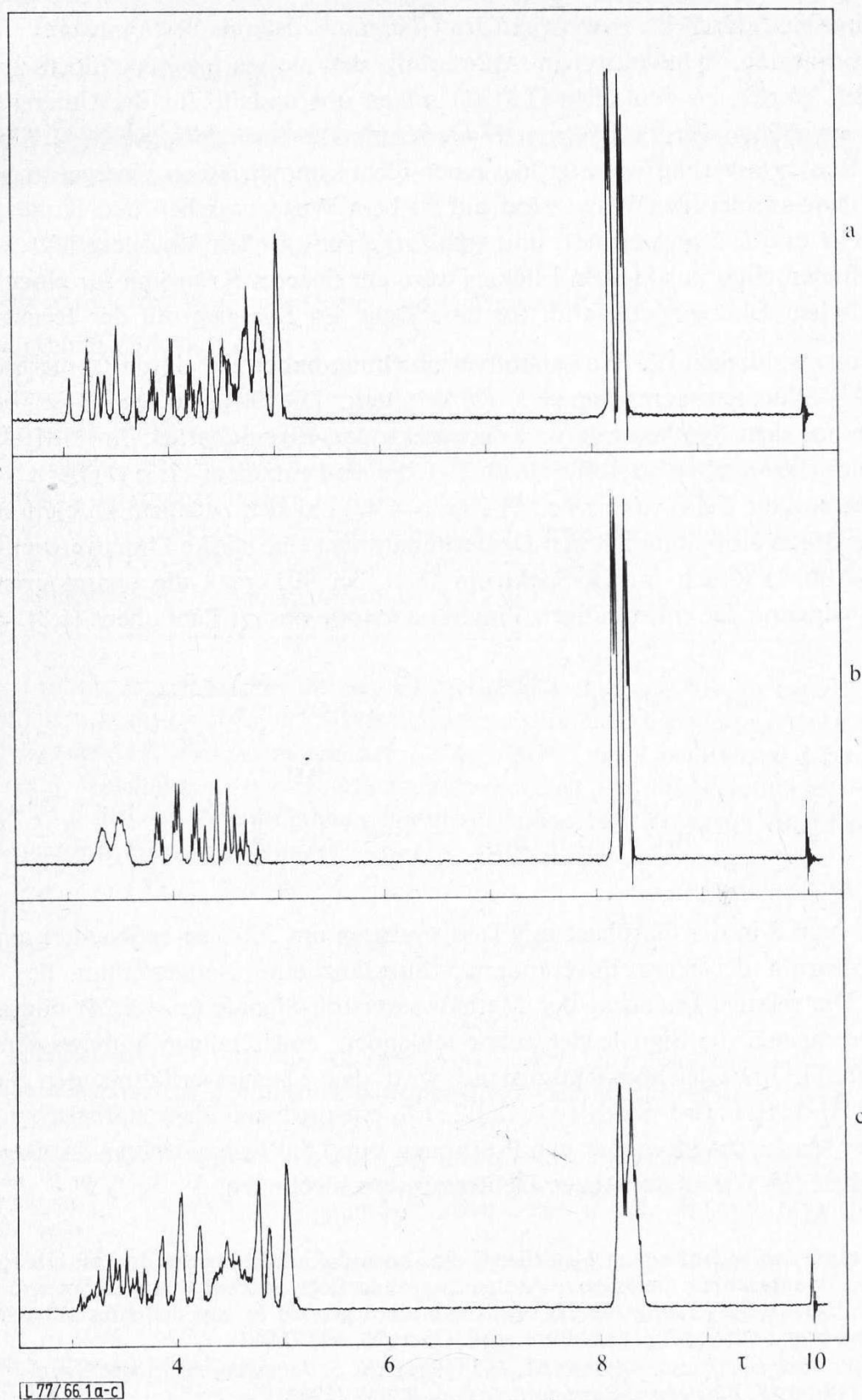
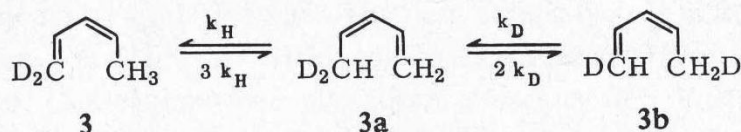


Abbildung 1. NMR-Spektrum von *cis*-Pentadien-(1.3) (1) (a), *cis*-1.1-Dideutero-pentadien-(1.3) (3) (b) und von 3 nach 15stdg. Erhitzen auf 250° (c)

Massenspektroskopische Analysen des Ausgangsproduktes **3** ( $d_1 = 4.3\%$ ;  $d_2 = 95.7\%$ ) sowie des Gleichgewichtsgemisches ( $d_1 = 4.4\%$ ;  $d_2 = 95.6\%$ ) stellen einen streng intramolekularen Verlauf der Isomerisierung sicher<sup>10)</sup>.

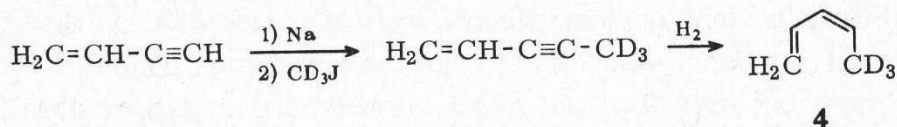


Die Kinetik der Umlagerung haben wir im Temperaturbereich 185–205° aus der im NMR-Spektrum auftretenden Änderung des Intensitätsverhältnisses der Vinyl- zu Methylsignalen ermittelt. Die Wasserstoffverschiebung ist eine nichtkatalysierte, homogene Gasphasenreaktion erster Ordnung. Die Temperaturabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten<sup>11)</sup> läßt sich durch die Arrhenius-Gleichung

$$k_{\text{H}} = 2.8 \cdot 10^{11} \exp[-(36.3 \pm 0.5)\text{kcal/RT}] \text{ Sek.}^{-1}$$

beschreiben. Ein Vergleich mit den Aktivierungsparametern der 1.5-Wasserstoffverschiebung im 2-Methyl-pentadien-(1.3)<sup>2c,5)</sup> läßt einen geringen aktivierenden Einfluß der Methylgruppe auf die Geschwindigkeit der Wasserstoffverschiebung erkennen, dessen Ausmaß dem Substituenteneffekt bei der Wasserstoffverschiebung im Cycloheptatrien vergleichbar ist<sup>12)</sup>.

Die Geschwindigkeit der zur Wasserstoffwanderung **3** → **3a** analogen Deuteriumwanderung haben wir durch Isomerisierung von *cis*-5.5.5-Trideutero-pentadien-(1.3) (**4**) ermittelt, das durch Umsetzung von Vinylacetylnatrium mit Trideuteromethyljodid in flüssigem Ammoniak und anschließende partielle Hydrierung dargestellt wurde. Die Struktur von **4** ergibt sich eindeutig aus seinem NMR-Spektrum (Abb. 2). Die Signale der Methylwasserstoffe des *cis*-Pentadiens-(1.3) (**1**) bei  $\tau = 8.24$  fehlen, und der Vinylwasserstoff H-4 ( $\tau = 4.57$ ), der in **1** als doppeltes Quartett erscheint, wird in **4** zu einem durch Deuteriumkopplung verbreiterten Dublett. Das Triplet des Vinylwasserstoffs H-3 ( $\tau = 4.07$ ) zeigt in **4** ebenfalls keine durch die Kopplung mit der Methylgruppe hervorgerufene Feinstruktur mehr.

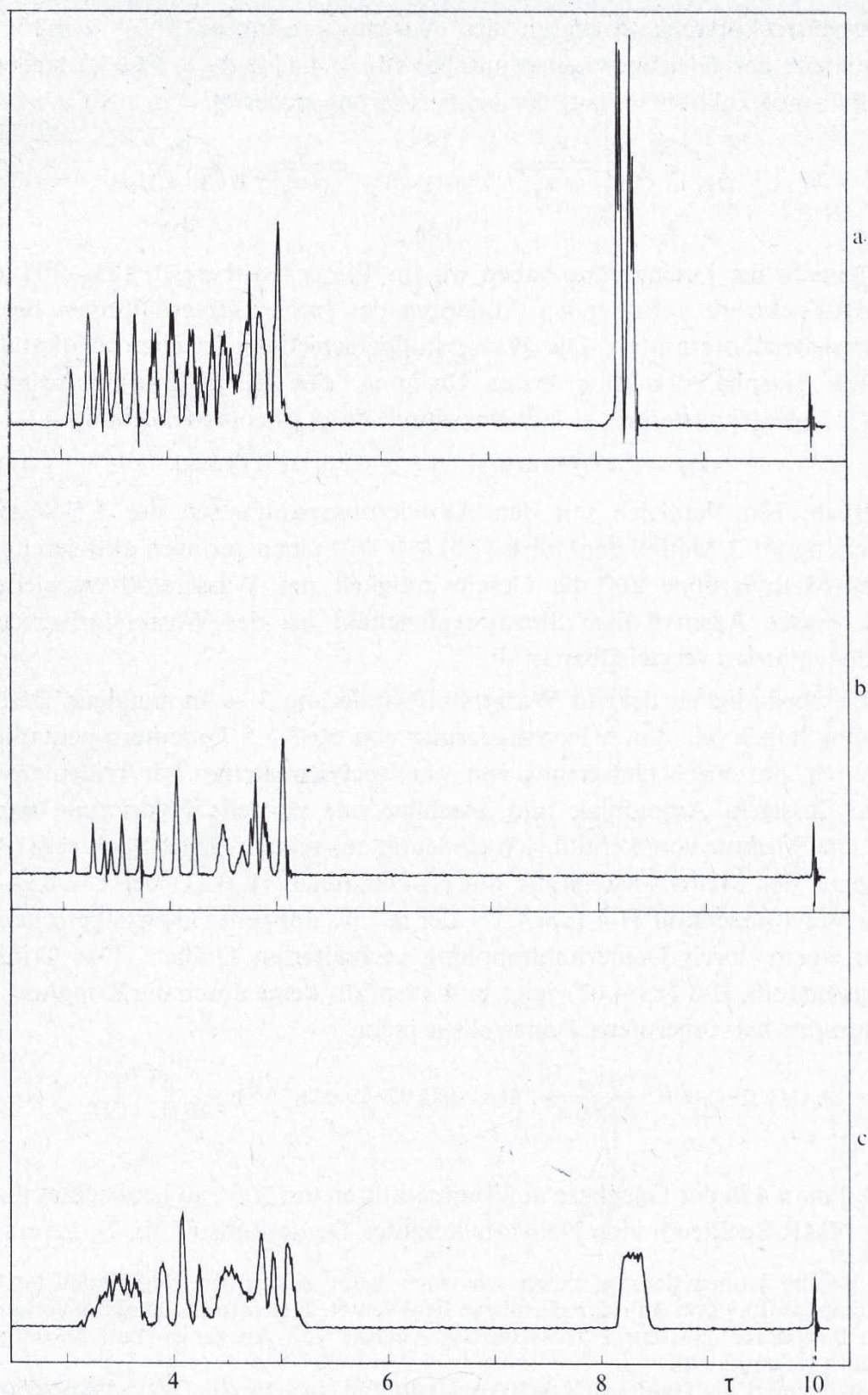


Erhitzt man **4** in der Gasphase auf Temperaturen um 200°, so beobachtet man auch hier im NMR-Spektrum eine Neuverteilung des Deuteriums (Abb. 2). Es erscheinen

<sup>10)</sup> Die gleiche Isomerisierung haben wir auch beim Bestrahlen (Hg-Hochdruckbrenner, Quarzapparat) von **3** in der Gasphase beobachtet. Der intramolekulare Verlauf wurde auch hier durch massenspektroskopische Analyse von Ausgangs- und Gleichgewichtsprodukt sichergestellt.

<sup>11)</sup>  $k_{\text{H}}$  ist definiert als Geschwindigkeitskonstante für eine einzelne Wasserstoffverschiebung unter Berücksichtigung der statistischen Gegebenheiten.

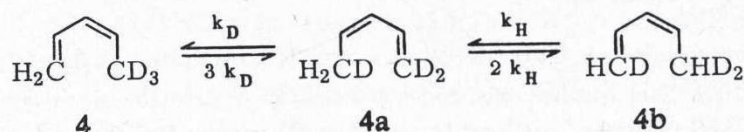
<sup>12)</sup> A. P. ter Borg, E. Razenberg und H. Kloosterziel, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **84**, 1230 (1965).



[L 77/66.2a-c]

Abbildung 2. NMR-Spektrum von *cis*-Pentadien-(1.3) (1) (a), *cis*-5.5.5-Trideutero-pentadien-(1.3) (4) (b) und von 4 nach 15stdg. Erhitzen auf 250° (c)

die Signale der Methylwasserstoffe H-5 mit einer durch die Deuteriumkopplung bedingten komplexen Feinstruktur, und die relative Intensität der Vinylwasserstoffsignale H-1 ( $\tau = 4.93$  bzw.  $4.98$ ) nimmt ab. Zusätzlich tritt eine Feinstruktur bei den Wasserstoff-Signalen H-2 und H-4 auf. Aus dem Intensitätsverhältnis der Vinyl- zu den Methylsignalen von  $3.2:1$  im Gleichgewichtszustand ergibt sich, daß auch hier die Verteilung der Deuteriumatome statistisch zwischen den Positionen 1 und 5 erfolgt, und daß die Veränderungen im NMR-Spektrum von **4** die Folge konsekutiver 1.5-Deuterium- bzw. Wasserstoffverschiebungen sind.



Massenspektroskopische Analysen von **4** ( $d_2 = 2.7\%$ ;  $d_3 = 97.3\%$ ) sowie vom Gleichgewichtsgemisch ( $d_2 = 2.9\%$ ;  $d_3 = 97.1\%$ ) stellen auch für diese Reaktion einen streng intramolekularen Verlauf sicher.

Die Kinetik der Umlagerung von **4** wurde wieder durch sorgfältige Integration des sich ändernden Flächenverhältnisses der Vinyl- und Methylsignale im NMR-Spektrum verfolgt. Erwartungsgemäß ist auch die 1.5-Deuteriumverschiebung eine nichtkatalysierte, homogene Gasphasenreaktion erster Ordnung, deren Geschwindigkeitskonstante<sup>13)</sup> die durch die Arrhenius-Gleichung

$$k_D = 2.4 \cdot 10^{11} \exp[-(37.7 \pm 0.5)\text{kcal/RT}] \text{ Sek.}^{-1}$$

beschriebene Temperaturunabhängigkeit zeigt.

Bei Vernachlässigung sekundärer Isotopeneffekte ergibt sich durch Vergleich von  $k_H$  mit  $k_D$  ein primärer Isotopeneffekt von

$$k_H/k_D = 1.15 \cdot \exp[1400/RT],$$

entsprechend einem Wert von  $k_H/k_D = 12.2$  für  $25^\circ$ . Das ist mehr, als aus dem vollen Beitrag der Nullpunktsenergiedifferenz zwischen einer C—H- und einer C—D-Valenzschwingung resultiert. Bei dem im allgemeinen kleinen Beitrag der Deformationsschwingungen zum Isotopeneffekt<sup>14)</sup> muß dann aber der Übergangszustand ein hohes Maß an Symmetrie besitzen. Denn nur in diesem Fall wird die Frequenz der symmetrischen Valenzschwingung im aktivierten Komplex bei der Wanderung eines Wasserstoff- und eines Deuteriumatoms gleich, und das ist eine Voraussetzung für die Beobachtung der vollen Nullpunktsenergiedifferenz.

Für die über eine 1.5-Wasserstoffverschiebung verlaufende Isomerisierung des Cyclooctatriens-(1.3.6) zum Cyclooctatrien-(1.3.5)<sup>3b)</sup> beobachteten *Kloosterziel* und *ter Borg*<sup>15)</sup> kürzlich einen Isotopeneffekt von 5.0 bei  $120^\circ$ . Dieser Wert ist von ver-

<sup>13)</sup>  $k_D$  wurde analog Zit.<sup>11)</sup> definiert.

<sup>14)</sup> K. B. Wiberg und E. L. Motell, Tetrahedron [London] **19**, 2009 (1963).

<sup>15)</sup> H. Kloosterziel und A. P. ter Borg, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **84**, 1305 (1965).

gleichbarer Größenordnung mit dem Isotopeneffekt der Pentadienisomerisierung und deutet auf den generellen symmetrischen Übergangszustand von 1.5-Wasserstoffverschiebungen.

Herrn Professor Dr. E. Vogel danken wir für die Förderung dieser Arbeit. Unser Dank gilt ferner der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für Sachmittel und ein Stipendium an J. König.

## Beschreibung der Versuche

Die *gaschromatographischen Untersuchungen* wurden mit den Perkin-Elmer-Geräten 116 E und F 6 durchgeführt. Als Säulen wurden verwendet: Silicon-Säule, 0.2–0.3 mm Kieselgur mit 20% Siliconöl 100 (Farbenfabriken Bayer, Leverkusen); Polyäthylenglykol-Säule, 0.2 bis 0.3 mm Kieselgur mit 20% Polyäthylenglykol 4000 (Chemische Werke Hüls, Marl). — Die *NMR-Spektren* wurden mit einem Varian, Modell A-60 aufgenommen; die Signale sind in der  $\tau$ -Skala (TMS = 10) angegeben. — Für die *massenspektroskopischen Analysen* stand ein CH-4-Gerät (MAT, Bremen) zur Verfügung.

*cis-1.1-Dideutero-pentadien-(1.3)* (3). — *Butin-(1)-carbonsäure-(1)*<sup>16)</sup> wurde nach Whiting und Mitarbeitern<sup>17)</sup> in die isomere *Butin-(2)-carbonsäure-(1)* übergeführt und hieraus durch partielle katalytische Hydrierung in Essigester mit *Pd/Kohle cis-Buten-(2)-carbonsäure-(1)* dargestellt<sup>18)</sup>. Nach Veresterung mit *Diazomethan* wurden 13.5 g des *cis-Buten-(2)-carbonsäure-(1)-methylesters* zu der siedenden Lösung von 2.5 g *LiAlD<sub>4</sub>* in 100 ccm Äther getropft, 10 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend mit verd. Schwefelsäure hydrolysiert. Nach Aufarbeitung wurden 8.4 g *cis-1.1-Dideutero-penten-(3)-ol-(1)* vom Sdp.<sub>35</sub> 64–65° isoliert<sup>19)</sup>, die unter Rühren zu einer auf ca. –10° gekühlten Lösung von 19 g *Tosylchlorid* in 50 ccm Pyridin langsam zugetropft wurden. Dann wurde noch ca. 3 Stdn. weiter gerührt, auf Eis geschüttet und in Äther aufgenommen. Eindampfen ergab 11.9 g öliges *Tosylat*, das in 50 ccm Aceton gelöst und mit 10 g *NaJ* in 50 ccm Aceton 3 Stdn. gekocht wurde. Nach dem Erkalten wurde vom ausgeschiedenen Natriumtosylat abfiltriert, mehrmals mit warmem Aceton gewaschen, eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Waschen mit Wasser und wäbr. Thiosulfat-Lösung wurde der Äther abgezogen und der Rückstand bei 21 Torr destilliert. Die bei 55–56° übergehenden 4.9 g *Jodid* wurden zu einer methanol. Lösung von 7.5 g *Trimethylamin* gegeben und 2 Stdn. unter Rückfluß (Trockeneiskühler) erhitzt. Anschließend wurde das überschüssige Trimethylamin abgedampft und bei –70° durch Zugabe von 20 ccm Essigester das *Ammoniumsalz* abgeschieden. Nach Waschen mit Petroläther wurden 5.5 g eines bei 201° schmelzenden Salzes isoliert, das getrocknet, in 100 ccm Wasser gelöst und anschließend während 3 Stdn. unter häufigem Schütteln mit *Silberoxid* (aus 7.3 g Silbernitrat und 1.7 g NaOH) umgesetzt wurde. Die filtrierte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand unter Argon bei 70 Torr auf 100–120° erhitzt. Das Produkt wurde über eine Kolonne abdestilliert und in einer auf –70° gekühlten Falle aufgefangen.

<sup>16)</sup> A. O. Zoss und G. F. Hennion, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1151 (1941).

<sup>17)</sup> E. R. H. Jones, G. H. Whitham und M. C. Whiting, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3201.

<sup>18)</sup> E. Schjånberg, Svensk kem. Tidskr. **50**, 98 (1938) [C. **1939** I, 4759].

<sup>19)</sup> Vgl. L. Crombie und St. H. Harper, J. chem. Soc. [London] **1950**, 873.

Das Destillat wurde in 8 ccm Cyclohexan aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und gaschromatographisch (2-m-Silicon-Säule, 50°, 1.8 at He, Retentionszeit 4.0 Min.) 0.8 g spektroskopisch reines **3** isoliert.

*cis-5.5.5-Trideutero-pentadien-(1.3)* (**4**). — Zu 5.4 g Natrium in 200 ccm flüssigem Ammoniak wurden bis zur Entfärbung der Lösung bei  $-70^\circ$  unter Rühren 14.8 g Vinylacetylen<sup>20)</sup> zugetropft. Anschließend wurden 29 g Trideuteromethyljodid zugegeben, 2 Stdn. gerührt, mit 80 ccm Cyclohexan versetzt und nach Abdampfen des Ammoniaks der Rückstand hydrolysiert. Die organische Phase lieferte beim Fraktionieren an einer Drehbandkolonne zwischen 57–78° 25 g eines Produkts, das nach gaschromatographischer Analyse (2-m-Silicon-Säule, 50°, 1.6 at He) aus 33 % 5.5.5-Trideutero-penten-(1)-in-(3) (Retentionszeit 6.9 Min.) und 67 % Cyclohexan bestand. Diese Fraktion wurde in 25 ccm Cyclohexan mit 200 mg Lindlar-Katalysator<sup>21)</sup> bei 0° bis zur Aufnahme von 0.7 Mol Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren wurde an einer Drehbandkolonne fraktioniert. Aus dem bei 37–58° übergehenden Destillat wurden 1.2 g spektroskopisch reines **4** gaschromatographisch (2-m-Polyäthylenglykol-Säule, 43°, 1.7 at He, Retentionszeit 2.1 Min.) isoliert.

*Kinetik:* 30 mm<sup>3</sup>-Proben wurden i. Vak. (0.1 Torr) in 30 ccm fassende Pyrex-Ampullen eingeschmolzen und in einem Hochtemperatur-Thermostaten (Colora-Meßtechnik GmbH, Lorch) mit einer Temperaturkonstanz von  $\pm 0.1^\circ$  erhitzt. Durch Abschrecken der Ampullen wurde die Reaktion gestoppt und aus dem sorgfältig integrierten NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes das Flächenverhältnis der Vinyl- zu den Methylsignalen (V/M bzw. V/M\*<sup>22)</sup>) ermittelt. Dieses Verhältnis ist eine Funktion der Konzentrationen von **3**, **3a** und **3b** bzw. **4**, **4a** und **4b**, die ihrerseits Funktionen der Zeit sind. V/M bzw. V/M\* lassen sich nur dann als Funktionen der Reaktionsgeschwindigkeit  $k_H$  bzw.  $k_D$  und der Zeit  $t$  ausdrücken, wenn  $k_H/k_D$  bekannt ist. Die Geschwindigkeitskonstanten  $k_H$  und  $k_D$  haben wir durch ein Iterationsverfahren ermittelt. Mit einem geschätzten  $k_H/k_D$ -Verhältnis haben wir V/M bzw. V/M\* als angenäherte Funktion von  $k$  und  $t$  ausgedrückt. Sie gibt für das Anfangsstadium der Reaktion praktisch richtige  $k$ -Werte, da hier die Reaktionen **3a**  $\rightarrow$  **3b** bzw. **4a**  $\rightarrow$  **4b** noch vernachlässigt werden können. Aus der zeitabhängigen Änderung des V/M-Wertes zwischen den Grenzen von V/M = 1 bis 1.4 bzw. V/M\* =  $\infty$  bis 20 (entsprechend einer maximalen Konzentration von **3b** von 0.5 % und **4b** von 1.5 %) wurden angenäherte Werte für  $k_H$  und  $k_D$  ermittelt, die ein korrigiertes  $k_H/k_D$ -Verhältnis lieferten, mit dem V/M als korrigierte Funktion von  $k$  und  $t$  ausgedrückt werden konnte. Ahermalige Korrektur führte zu praktisch keiner weiteren Änderung der  $k$ -Werte. Für die Temperatur von 195.1° wurden als beste Funktionen für V/M bzw. V/M\* erhalten:

$$V/M = \frac{4.2 - 1.493 \exp[-4.114 k_H t] + 0.293 \exp[-0.486 k_H t]}{1.8 + 1.493 \exp[-4.114 k_H t] - 0.293 \exp[-0.486 k_H t]}$$

$$V/M^* = \frac{3.8 + 0.174 \exp[-15.85 k_D t] + 1.026 \exp[-3.160 k_D t]}{1.2 - 0.174 \exp[-15.85 k_D t] - 1.026 \exp[-3.160 k_D t]}$$

<sup>20)</sup> Herrn Dr. K. Kaiser, Knapsack AG, sind wir für die Überlassung von Vinylacetylen zu Dank verpflichtet.

<sup>21)</sup> H. Lindlar, Helv. chim. Acta **35**, 446 (1952).

<sup>22)</sup> V/M bezieht sich auf die Umlagerung von **3**, V/M\* auf die von **4**.

Die durch die Temperaturabhängigkeit des Isotopeneffektes bedingten geringfügigen Änderungen dieser Funktion im untersuchten Temperaturintervall (185–210°) beeinflussen die  $k$ -Werte nur innerhalb der Fehlergrenze.

Für die Isomerisierung von **3** bzw. **4** wurden jeweils für 5 Temperaturen zwischen 185–210° mit Hilfe obiger Funktionen Geschwindigkeitskonstanten ermittelt, die sich jeweils auf 6 Werte von  $V/M$  bzw.  $V/M^*$  stützten (s. Tab. 1). Eine Wandflächenvergrößerung durch Stopfen der Ampullen mit Glaswolle verursachte nur eine innerhalb der Fehlergrenze ( $\pm 1\%$ ) liegende Änderung der Geschwindigkeitskonstanten.

Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerungen von **3** und **4**

| Temperatur                                                         | 185.0° | 190.1° | 190.2° | 195.1° | 200.0° | 205.3° | 210.6° |
|--------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| $k_H \cdot 10^6$ [Sek. <sup>-1</sup> ]<br>( <b>3</b> → <b>3a</b> ) | 1.38   | —      | 1.80   | 3.13   | 4.47   | 7.10   | —      |
| $k_D \cdot 10^6$ [Sek. <sup>-1</sup> ]<br>( <b>4</b> → <b>4a</b> ) | —      | 0.394  | —      | 0.600  | 0.900  | 1.39   | 2.26   |

[77/66]

# EXHIBIT B

JUSTUS LIEBIGS

# ANNALS OF CHEMISTRY

ISSUED BY

RICHARD KUHN

IN COLLABORATION WITH

K. FREUDENBERG · H. A. STAAB · Th. WIELAND

G. WITTIG · K. ZIEGLER

EDITORS

R. KUHN · H.-J. BIELIG · H. RUHEMANN

VOLUME 699

1966

[logo:] VC

VERLAG CHEMIE · GMBH

WEINHEIM/BERGSTR.

© Verlag Chemie, GmbH. 1966 – Printed in Germany

Responsible for the content: Prof. Dr. Richard Kuhn, 69 Heidelberg, Jahnstraße 29, telephone 06221 /42607. - Responsible for the illustration section: W. Thiel, Weinheim/Bergstr. – Verlag Chemie, GmbH. (Managing Director Eduard Kreuzhage), 694 Weinheim/Bergstr., Pappelallee 3, Postfach [P.O. Box] 129/149.

The publisher reserves the exclusive right to reproduce and distribute the content of this journal and to use it for foreign-language editions. - In accordance with the Copyright Act [Urheberrechtsgesetz] of the Federal Republic of Germany, which came into force on January 1, 1966, remuneration is payable for the photomechanical, xerographic, or other production of copies of the articles published in this journal for personal use if the reproduction serves commercial purposes. The remuneration is to be paid in accordance with the framework agreement concluded between the Börsenverein des Deutschen Buchhandels e.V. [German Publishers and Booksellers Association] in Frankfurt am Main and the Bundesverband der Deutschen Industrie [Federal Association of German Industry] in Cologne on June 14, 1958 and January 1, 1961. The passing on of reproductions, regardless of the purpose for which they are made, constitutes a copyright infringement. - Printed: Buchdruckerei Dr. Alexander Krebs (Dr. Alexander Krebs Book Printing),

Weinheim/Bergstr.  
Publisher no. 66139

Hydrogen displacements, IV \*)

## Kinetic isotope effect of the 1.5-hydrogen displacement in *cis*-pentadiene-(1.3)

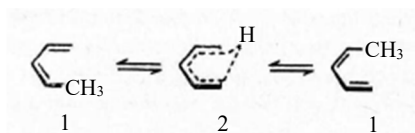
by Wolfgang R. Roth and Joachim König

From the Institute of Organic Chemistry at the University of Cologne

Received on April 29, 1966

The thermal 1.5-hydrogen displacement of *cis*-1.1-dideutero-pentadiene-(1.3) (3) was followed kinetically at 185–205° and an intramolecular, non-catalyzed, first-order reaction with activation parameters of  $\Delta H^\ddagger = 35.4$  kcal/mol and  $\Delta S^\ddagger = -7.1$  cal/degree-mol was ensured. Comparison with the kinetic data of the analogous 1.5-deuterium displacement results in a kinetic isotope effect of  $k_H/k_D = 1.15 \cdot \exp[1400/RT]$ , which is consistent with a symmetric transition state of the reaction.

In recent years, relatively easy 1.5-hydrogen displacements have been observed for a large number of cyclic<sup>1-3</sup> and acyclic<sup>2c, 4, 5</sup> polyenes, relatively easy 1.5-hydrogen displacements have been observed. The required cisoid geometry<sup>4</sup>, the intramolecular nature<sup>1a, 3b, 3c</sup>, the first order kinetics<sup>1-3, 5</sup>, and the independence of the reaction rate from the polarity of the solvent<sup>1-3</sup> led to the formulation of a synchronous reaction<sup>1-5</sup> in accordance with theoretical considerations<sup>6</sup>).



A critical test of such a model of the transition state should be the kinetic hydrogen-deuterium isotope effect of the reaction. Its extent is largely determined by

\*) III. Notification: W. R. Roth and J. König, Liebigs Ann. Chem. **688**, 28 (1965).

<sup>1</sup>) 1a) A. P. ter Borg, H. Kloosterziel and N. van Meurs, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **82**, 717 (1963). – ib) A. P. ter Borg and H. Kloosterziel, ibid **82**, 741, 1189 (1963); **84**, 245 (1965).

<sup>2</sup>) 2a) D. S. Glass, J. Zirner and S. Winstein, Proc. chem. Soc. [London] **1963**, 276. – 2b) J. W. H. Watthey and S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3715 (1963). – 2c) D. S. Glass, R. S. Boikess and S. Winstein, Tetrahedron Letters [London] **1966**, 999.

<sup>3</sup>) 3a) R. Roth, Liebigs Ann. Chem. **671**, 10 (1964). – 3b) **671**, 25 (1964). – 3c) Tetrahedron Letters [London] **1964**, 1009.

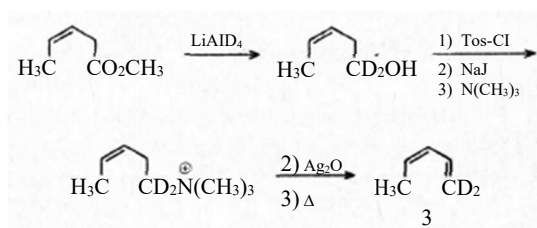
<sup>4</sup>) J. Wolinsky, B. Chollar and M. D. Baird, J. Amer. chem. Soc. **84**, 2775 (1962).

<sup>5</sup>) H. M. Frey and R. J. Ellis, J. chem. Soc. [London] **1965**, 4770.

<sup>6</sup>) R. B. Woodward and R. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. **87**, 2511 (1965).

the symmetry of the transition state and reaches a maximum value with a linear, symmetrical arrangement of the activated complex<sup>78</sup>). *cis*-pentadiene-(1.3) (**1**) therefore seemed particularly suitable for investigating the isotope effect of the 1.5-hydrogen displacement. A synchronous reaction process here requires an ideally symmetrical transition state (**2**), with the migrating hydrogen arranged halfway between the carbon atoms C-1 and C-5, and should lead to a large isotope effect. The detection of only a small effect would be a reliable criterion for a non-symmetrical transition state, for a dent in the energy profile of the reaction<sup>9</sup>).

We determined the rate of the hydrogen displacement by isomerization of *cis*-1.1.1-dideutero-pentadiene-(1.3) (**3**). The structure of **3** clearly results from the synthesis pathway and the spectral properties. In the NMR spectrum, the hydrogen vinyl signals H-1 of *cis*-pentadiene-(1.3) (**1**) are missing at  $\tau = 4.93$  and 4.98, respectively, and the fine structure of H-2 ( $\tau = 4.42$ ) has simplified to a doublet that undergoes strong line broadening due to coupling with the deuterium atoms (Fig. 1). The characteristic kink vibration of the terminal vinyl hydrogens of *cis*-pentadiene-(1.3) is also missing in the IR spectrum at  $902\text{ cm}^{-1}$ .



If **3** is heated in the gaseous phase to temperatures around  $200^\circ$ , a redistribution of the deuterium is observed in the NMR spectrum of the otherwise unchanged substance. The relative intensity of the methyl hydrogen signals ( $\tau = 8.24$ ) decreases, and the signals of the previously missing, terminal vinyl hydrogens H-1 appear (Fig. 1). In the equilibrium state, the area ratio of the signals H-2 : H-3 : H-4 : H-1 : H-5 equals 1 : 1 : 1 : 1.2 : 1.8, corresponding to a statistical distribution of the marking between positions 1 and 5. We observe the result of consecutive 1.5-hydrogen or deuterium displacements.

<sup>7)</sup> Even if the theoretical models<sup>8)</sup> are based on a linear arrangement of the three atoms mainly involved in the transition state, this geometry does not appear to be a necessary prerequisite for the occurrence of a large isotope effect; cf. *E. L. Mackor and C. MacLean*, *Pure appl. Chem.* **8**, 393 (1964).

<sup>8)</sup> *F. H. Westheimer*, *Chem. Reviews* **61**, 265 (1961); *H. S. Johnston*, *Advances chem. Physics* **3**, 131 (1961); *J. Bigeleisen*, *Pure appl. Chem.* **8**, 217 (1964).

<sup>9)</sup> If the initial product and the rearrangement product are identical, this necessarily follows from the principle of microscopic reversibility.

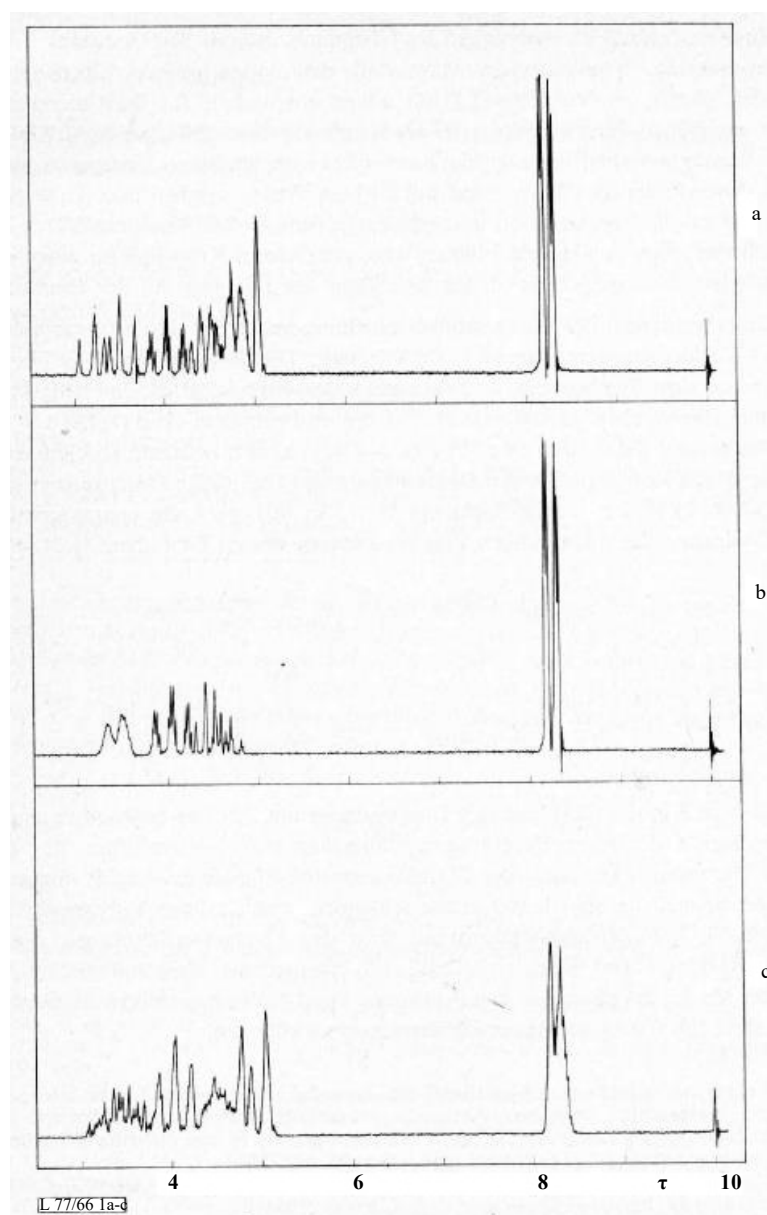
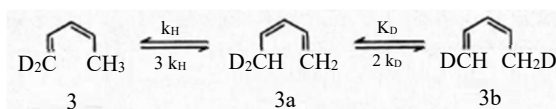


Figure 1. NMR spectrum of *cis*-pentadiene-(1.3) (**1**) (a), *cis*-1.1-dideutero-pentadiene-(1.3) (**3**) (b) and of **3** after 15 hours of heating to 250° (c)

Mass spectroscopic analyses of the starting product **3** ( $d_1 = 4.3\%$ ;  $d_2 = 95.7\%$ ) and the equilibrium mixture ( $d_1 = 4.4\%$ ;  $d_2 = 95.6\%$ ) ensure a strictly intramolecular course of isomerization<sup>10)</sup>.

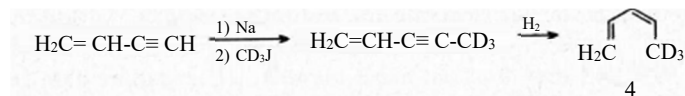


We determined the kinetics of the rearrangement in the temperature range 185–205° from the change in the intensity ratio of the vinyl to methyl signals occurring in the NMR spectrum. The hydrogen displacement is a non-catalyzed, homogeneous first-order gaseous phase reaction. The temperature dependence of the rate constants<sup>11)</sup> can be described by the Arrhenius equation

$$k_{\text{H}} = 2.8 \cdot 10^{11} \exp[-(36.3 \pm 0.5)\text{kcal/RT}] \text{ sec.}^{-1}$$

A comparison with the activation parameters of the 1,5-hydrogen displacement in 2-methyl-pentadiene-(1,3)<sup>2c,5)</sup> reveals a small activating influence of the methyl group on the rate of the hydrogen displacement, the extent of which is comparable to the substituent effect in the hydrogen displacement in cycloheptatriene<sup>12)</sup>.

We determined the rate of deuterium migration analogous to hydrogen migration **3** → **3a** by isomerization of *cis*-5,5,5-trideutero-pentadiene-(1,3) (**4**), which was prepared by reacting vinyl acetylene sodium with trideuteromethyl iodide in liquid ammonia followed by partial hydrogenation. The structure of **4** is clear from its NMR spectrum (Fig. 2). The signals of the methyl hydrogens of the *cis*-pentadiene (1,3) (**1**) at  $\tau = 8.24$  are missing, and the vinyl hydrogen H-4 ( $\tau = 4.57$ ), which appears as a double quartet in **1**, becomes a doublet broadened by deuterium coupling in **4**. The triplet of the hydrogen vinyl H-3 ( $\tau = 4.07$ ) in **4** also no longer shows a fine structure caused by the coupling with the methyl group.



If **4** is heated in the gaseous phase to temperatures around 200°, a redistribution of the deuterium is also observed in the NMR spectrum (Fig. 2). The following appear

<sup>10)</sup> We also observed the same isomerization during irradiation (Hg high-pressure burner, quartz apparatus) of **3** in the gaseous phase. The intramolecular course was also determined here by mass spectroscopic analysis of the starting product and equilibrium product.

<sup>11)</sup>  $k_{\text{H}}$  is defined as the rate constant for a single hydrogen displacement, taking into account the statistical conditions.

<sup>12)</sup> A. P. ter Borg, E. Rozenberg and H. Kloosterziel, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 84, 1230 (1965).

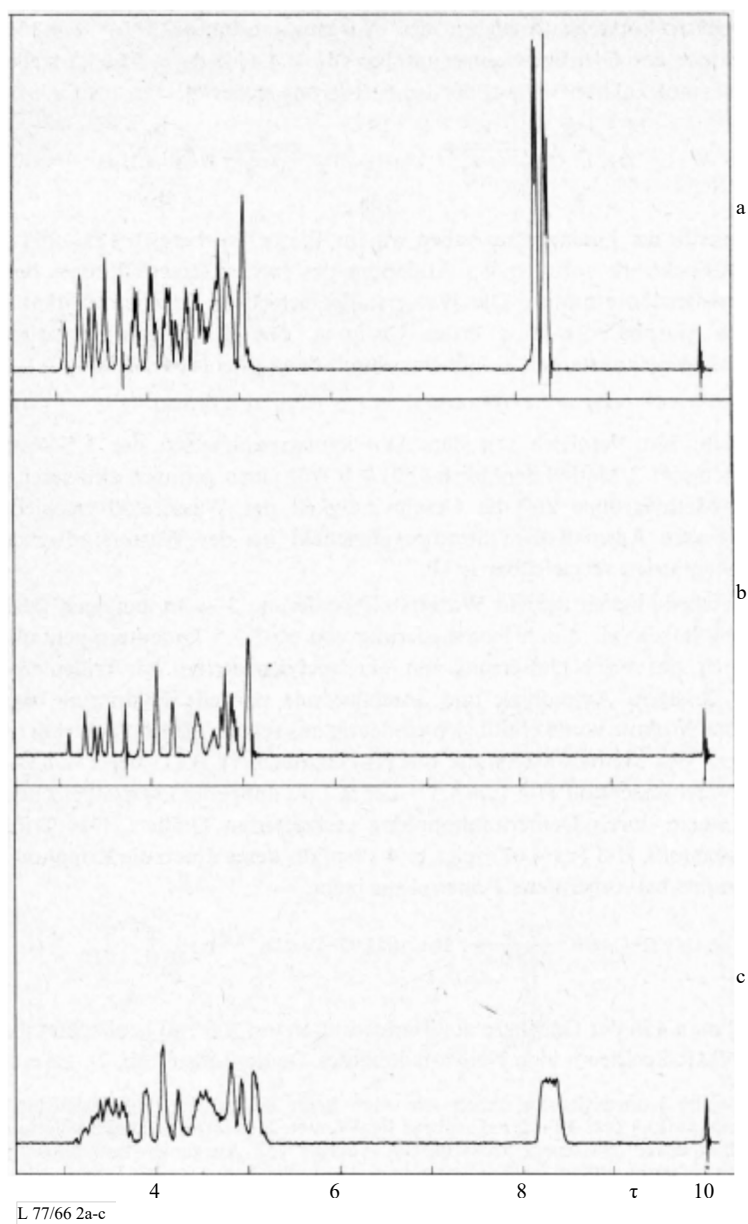


Figure 2. NMR spectrum of *cis*-pentadiene-(1.3) (**1**) (a), *cis*-5.5.5-trideutero-pentadiene-(1.3) (**4**) (b) and of **4** after 15 hours of heating to 250° (c)



pentadiene isomerization and indicates the general symmetric transition state of 1,5-hydrogen displacements.

We would like to thank Professor Dr. E. Vogel for funding this work. We would also like to thank the *German Research Foundation* for material resources and a grant to J. König.

### Description of the experiments

The *gas chromatographic analyses* were carried out using Perkin-Elmer 116 E and F 6 instruments. The columns used were: Silicone column, 0.2–0.3 mm diatomaceous earth with 20% silicone oil 100 (Farbenfabriken Bayer, Leverkusen); polyethylene glycol column, 0.2 to 0.3 mm diatomaceous earth with 20% polyethylene glycol 4000 (Chemische Werke Hüls, Marl). – The *NMR spectra* were recorded with a Varian, model A-60; the signals are given in the  $\tau$  scale (TMS = 10). – A CH-4 device (MAT, Bremen) was available for the *mass spectroscopic analyses*.

*cis-1,1-dideutero-pentadiene-(1.3) (3)*. – *butyne-(1)-carboxylic acid-(1)*<sup>16)</sup> was converted to the isomeric *butyne-(2)-carboxylic acid-(1)* according to Whiting and coworkers<sup>\*17)</sup> and from this *cis-butene-(2)-carboxylic acid-(1)* was obtained by partial catalytic hydrogenation in acetic ester with *Pd/carbon*<sup>18)</sup>. After esterification with *diazomethane*, 13.5 g of the *cis-butene-(2)-carboxylic acid (1)-methyl ester* was added to the boiling solution of 2.5 g of *LiAlD<sub>4</sub>* in 100 cc of ether, heated under reflux for 10 min, and then hydrolyzed with diluted sulfuric acid. After workup, 8.4 g of *cis-1,1-dideutero-pentene-(3)-ol-(1)* were isolated<sup>19)</sup> from Sdp.35 64 – 65°, which were slowly added to a solution of 19 g of tosyl chloride in 50 cc of pyridine cooled to about -10° with stirring. Stirring was then continued for approx. 3 hours, poured onto ice and absorbed into ether. Evaporation yielded 11.9 g of oily *tosylate*, which was dissolved in 50 cc of acetone and boiled with 10 g of *NaI* in 50 cc of acetone for 3 hours. After cooling, the precipitated sodium tosylate was filtered off, washed several times with warm acetone, evaporated and the residue taken up in ether. After washing with water and aqueous thiosulfate solution, the ether was removed and the residue distilled at 21 Torr. The 4.9 g of *iodide* passing at 55–56° were converted to a methanol solution of 7.5 g of *trimethylamine* and heated for 2 hours under reflux (dry ice cooler). The excess trimethylamine was then evaporated off and the *ammonium salt* was separated at -70° by adding 20 cc of acetic ester. After washing with petroleum ether, 5.5 g of a salt melting at 201° was isolated, which was dried, dissolved in 100 cc of water, and then reacted with *silver oxide* (from 7.3 g of silver nitrate and 1.7 g of NaOH) for 3 hours with frequent shaking. The filtered solution was evaporated in vacuo and the residue was heated to 100–120° under argon at 70 Torr. The product was distilled off via a column and collected in a trap cooled to -70°.

<sup>16)</sup> A. O. Zoss and G. F. Hennion, J. Amer. chem. Soc. **63**, 1151 (1941).

<sup>17)</sup> E. R. H. Jones, G. H. Whitham and M. C. Whiting, J. chem. Soc. [London] **1954**, 3201.

<sup>18)</sup> E. Schjänberg, Svensk Kern. Midcutr. **50**, 98 (1938) [C. **1939** 1, 4759],

<sup>19)</sup> cf. L. Crombie and St. H. Harper, J. chem. Soc. [London] **1950**, 873.

The distillate was taken up in 8 cc of cyclohexane, the organic phase was separated and 0.8 g of spectroscopically pure **3** was isolated by gas chromatography (2 m silicone column, 50°, 1.8 at He, retention time 4.0 min).

*cis*-5.5.5-trideutero-pentadiene-(1.3) (**4**). - To 5.4 g of sodium in 200 cc of liquid ammonia, 14.8 g of vinyl acetylene<sup>20)</sup> was added with stirring at -70° until the solution decolorized. Then 29 g of trideuteromethyl iodide were added, stirred for 2 hours, mixed with 80 cc of cyclohexane and, after evaporation of the ammonia, the residue was hydrolyzed. When fractionated on a rotating belt column between 57–78°, the organic phase yielded 25 g of a product which, after gas chromatographic analysis (2 m silicone column, 50°, 1.6 at He), consisted of 33% 5.5.5-trideutero-pentene-(1)-in-(3) (retention time 6.9 min) and 67% cyclohexane. This fraction was hydrogenated in 25 cc of cyclohexane with 200 mg of Lindlar catalyst<sup>21)</sup> at 0° until 0.7 mol of hydrogen was taken up. After filtration, fractionation was carried out on a rotating belt column. From the distillate, which was converted at 37–58°, 1.2 g of spectroscopically pure **4** was isolated by gas chromatography (2 m polyethylene glycol column, 43°, 1.7 at He, retention time 2.1 min).

*Kinetics*: 30 mm<sup>3</sup> of samples were melted in vacuo (0.1 Torr) in 30 cc of Pyrex ampoules and heated in a high temperature thermostat (Colora-Meßtechnik GmbH, Lorch) with a temperature constancy of  $\pm 0.1^\circ$ . The reaction was stopped by quenching the ampoules and the area ratio of the vinyl to the methyl signals (V/M or V/M\*<sup>22)</sup>) was determined from the carefully integrated NMR spectrum of the reaction product. This ratio is a function of the concentrations of **3**, **3a** and **3b** or **4**, **4a** and **4b**, which in turn are functions of time. V/M or V/M\* can only be expressed as functions of the reaction rate  $k_H$  or  $k_D$  and the time  $t$  if  $k_H/k_D$  is known. We determined the rate constants  $k_H$  and  $k_D$  using an iteration procedure. With an estimated  $k_H/k_D$  ratio, we have expressed V/M or V/M\* as an approximate function of  $k$  and  $t$ . It gives practically correct  $k$  values for the initial stage of the reaction, as the reactions **3a**  $\rightarrow$  **3b** and **4a**  $\rightarrow$  **4b** can still be neglected here. From the time-dependent change of the V/M value between the limits of V/M = 1 to 1.4 or V/M\* =  $\infty$  to 20 (corresponding to a maximum concentration of **3b** of 0.5% and **4b** of 1.5%), approximate values for  $k_H$  and  $k_D$  were determined, which provided a corrected  $k_H/k_D$  ratio with which V/M could be expressed as a corrected function of  $k$  and  $t$ . Repeated correction led to practically no further change in the  $k$  values. For the temperature of 195.1°, the best functions for V/M and V/M\* were obtained:

$$\begin{aligned} V/M &= \frac{4.2 - 1.493 \exp[-4.114 k_H t] + 0.293 \exp[-0.486 k_H t]}{1.8 + 1.493 \exp[-4.114 k_H t] - 0.293 \exp[-0.486 k_H t]} \\ V/M^* &= \frac{3.8 + 0.174 \exp[-15.85 k_D t] + 1.026 \exp[-3.160 k_D t]}{1.2 - 0.174 \exp[-15.85 k_D t] - 1.026 \exp[-3.160 k_D t]} \end{aligned}$$

<sup>20)</sup> We are indebted to Dr. K. Kaiser, Knapsack AG, for providing us with vinyl acetylene.

<sup>21)</sup> H. Lindlar, Helv. chim. Acta 35, 446 (1952).

<sup>22)</sup> V/M refers to the transfer from **3**, V/M\* to the one from **4**.

The slight changes in this function in the investigated temperature interval (185–210°) caused by the temperature dependence of the isotope effect only influence the  $k$  values within the error limit.

For the isomerization of **3** and **4**, rate constants were determined for 5 temperatures between 185–210° using the above functions, which were based on 6 values of  $V/M$  and  $V/M^*$ , respectively (see Table 1). Increasing the wall area by plugging the ampoules with glass wool only caused a change in the rate constants within the error limit ( $\pm 1\%$ ).

Table 1. Velocity constants of the rearrangements of **3** and **4**

| Temperature                                                        | 185.0° | 190.1° | 190.2° | 195.1° | 200.0° | 205.3° | 210.6° |
|--------------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| $k_H \cdot 10^6$ [Sec. <sup>-1</sup> ]<br>( <b>3</b> → <b>3a</b> ) | 1.38   | –      | 1.80   | 3.13   | 4.47   | 7.10   | –      |
| $k_O \cdot 10^6$ [Sec. <sup>-1</sup> ]<br>( <b>4</b> → <b>4a</b> ) | –      | 0.394  | –      | 0.600  | 0.900  | 1.39   | 2.26   |

[77/66]