

Sehr starke Organosuperbasen durch Verknüpfung von Imidazol- und Guanidinbasen – Synthese, Struktur und Basizität**

Katarina Vazdar, Roman Kunetskiy, Jaan Saame, Karl Kaupmees, Ivo Leito* und Ullrich Jahn*

In memoriam Detlef Schröder

Abstract: Neue Struktur motive für Organosuperbasen, die leicht zugänglich sind und hohe Basizitäten aufweisen, sind für viele Bereiche der Chemie dringend notwendig. Wir berichten hier über die Synthese von *N,N'*-Bis(imidazolyl)guanidin-Basen (BIG-Basen). Ihre pK_a -Werte wurden zu 26.1–29.3 in THF bestimmt. Sie sind damit wahrscheinlich die stärksten phosphorfreien organischen Basen sowohl in Lösung als auch in der Gasphase. Rechnungen halfen bei der Bestimmung der strukturellen und elektronischen Faktoren, die zur beobachteten hohen Basizität beitragen.

Der Zugang zu ungeladenen Organosuperbasen, die eine hohe Basizität und Stabilität unter verschiedensten Reaktionsbedingungen und in vielfältigen Reaktionsmedien, zugleich aber eine geringe Nucleophilie aufweisen, ist eine nach wie vor ungelöste Aufgabe für die moderne organische Chemie.^[1] Eine Reihe nichtmetallischer Superbasen wurde in der Vergangenheit vorgestellt (Abbildung 1). Dazu gehören Phosphazene (*t*BuP₁(pyrr) oder HP₁(tmg)),^[2] Phosphatrane (Verkade-Me₃),^[3] Amidine^[4] oder

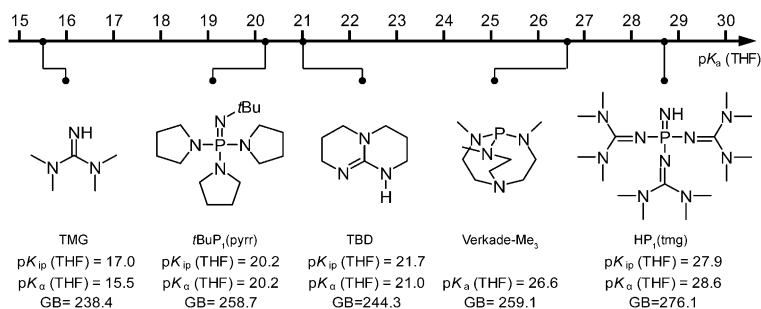


Abbildung 1. Basizitäten einiger häufig genutzter Organosuperbasen in Tetrahydrofuran und in der Gasphase (GB in kcal mol⁻¹): TMG,^[8,9] *t*BuP₁(pyrr),^[2a,8] TBD,^[8,9] Verkade-Me₃,^[1c,2a] HP₁(tmg).^[5c]

Guanidine (TMG oder TBD).^[5] Ihre Anwendbarkeit in der organischen Synthese^[6] und potenziell in industriellen Prozessen^[1e,7] wurde für viele Beispiele demonstriert.

Diese Superbasen haben aber Nachteile wie hohe Toxizitäten und Preise, ungenügende Löslichkeiten in unpolaren organischen Lösungsmitteln, konkurrierende hohe Nucleophilie sowie geringe Stabilität und Verträglichkeit mit funktionellen Gruppen. Dazu kommt, dass diese Basen oft nur über viele Stufen zugänglich sind, was ihre praktische Anwendbarkeit stark einschränkt.

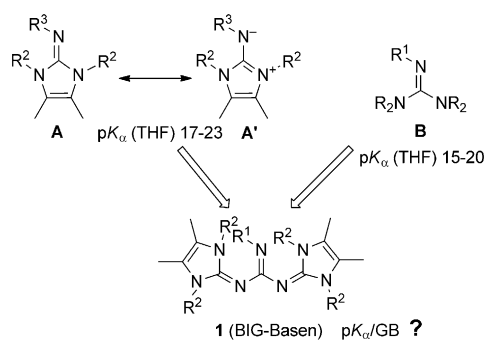
Eine wichtige Aufgabe besteht daher darin, einfache und praktikable Wege zur Herstellung neuer hochbasischer organischer Verbindungen zu finden, die breit in verschiedenen Gebieten der Chemie anwendbar sind, aber keine der genannten Nachteile aufweisen. Ein Lösungsansatz wurde vor kurzem mit einem einfachen Zugang zu den lipophilen *N,N'*-Dialkyl-4,5-dimethylimidazol-2-ylidenamin-Organosuperbasen **A** aufgezeigt, die ein hervorragendes Fundament für die Entwicklung neuer hochbasischer Verbindungsklassen bilden (Schema 1).^[10] Die ungewöhnlich hohe Basizität dieser Verbindungen in Lösung und in der Gasphase ist sowohl durch den Gewinn an Aromatizität als auch durch den signifikanten Abbau sterischer Wechselwirkungen der Substituenten bei der Protonierung der Basen **A** bedingt.

Durch Verknüpfung mit dem für Organosuperbasen etablierten Guanidin-Gerüst **B** wird das Imidazolimin-Strukturelement **A** nun zu einer Basis für die Herstellung von Bis-*N,N'*-(1,3-dialkyl-4,5-dimethyl-1*H*-imidazol-2(3*H*)-yliden)guanidin-Basen (BIG-Basen) **1**; Ziel war es zu untersuchen, ob auf diese Weise ein qualitativer Anstieg der Basizität erreicht werden kann. Die experimentell bestimmte Basizität von **1** erweist sich in der Tat als signifikant höher als jene der Basen **A** und **B**, deren pK_a -Bereich in THF 17–23 bzw. 15–20 beträgt (pK_a = geschätzte Basizität des freien Ions). Die ex-

[*] Dr. K. Vazdar, Dr. R. Kunetskiy, Dr. U. Jahn
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik
Flemingovo nám. 2, 16610 Prag 6 (Tschechische Republik)
E-Mail: jahn@uochb.cas.cz
Homepage: <http://www.uochb.cz/web/structure/616.html>
Dr. K. Vazdar
Laboratorium für Synthese und Selbstorganisation organischer Moleküle
Abteilung für Physikalische Chemie, Rudjer Boskovic Institut
Bijenicka c. 54, 10000 Zagreb (Kroatien)
M. Sc. J. Saame, M. Sc. K. Kaupmees, Prof. Dr. I. Leito
Universität Tartu, Institut für Chemie
Ravila 14a, 50411 Tartu (Estland)
E-Mail: ivo.leito@ut.ee
Homepage: <http://tera.chem.ut.ee/~ivo/RD.html>

[**] K.V., R.K. und U.J. danken dem Institut für Organische Chemie und Biochemie der Akademie der Wissenschaften der Tschechischen Republik für die großzügige Finanzierung dieser Arbeit (RVO: 61388963). Die Arbeiten der Autoren aus Tartu wurden durch das ETF-Projekt 9105 des Estnischen Wissenschaftsfonds, das Projekt SF0180061s08 des Estnischen Ministeriums für Bildung und Wissenschaft und durch das Exzellenzzentrum der Universität Tartu „High-Technology Materials for Sustainable Development“ (SLOKT117T) gefördert.

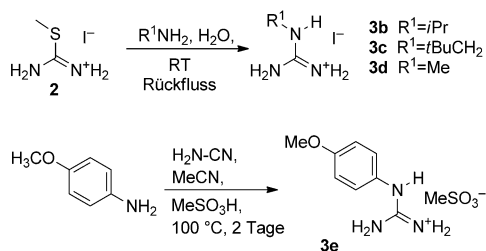
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201307212> zu finden.



Scheme 1. Auf den Strukturmotiven **A** und **B** basierender Entwurf für neue Organosuperbasen **1**.

perimentellen Befunde werden durch Rechnungen gestützt und ermöglichen die Einordnung der Basen in einen allgemeineren Rahmen.

Die Synthese der BIG-Basen **1** ist einfach und konvergent. Die zentralen Guanidinbausteine **3b–d** wurden durch die Reaktion von Alkylaminen mit Methylisothiuroniumiodid (**2**) erhalten (Schema 2). Das Guanidiniumsalz **3e** wurde einfacher durch Umsetzung von *p*-Anisidin, Cyanamid und Methansulfonsäure hergestellt. Die so erhaltenen, rohen



Scheme 2. Herstellung der Guanidiniumsalze **3b–e**.

Guanidiniumsalze **3b–e** waren rein genug, um sie direkt für die nächste Stufe einzusetzen.

Die Chlorimidazoliumsalze **4a** und **4b** wurden wie zuvor beschrieben in drei Stufen hergestellt^[10] und sodann mit käuflichem Guanidiniumchlorid (**3a**) oder den Salzen **3b–e** in Gegenwart von Kaliumfluorid zur Reaktion gebracht (Tabelle 1). KF spielte dabei einerseits die Rolle als starke Base zur Deprotonierung der Salze **3** und andererseits als Reagens zur Umwandlung der 2-Chlorimidazoliumsalze in die 2-Fluorimidazoliumsalze, die die besseren Elektrophile sind. Die BIG-Hydrotetrafluoroborate **5a–g** wurden in 59–88% Ausbeute isoliert (Tabelle 1). Die Basen **1a–g** wurden daraus in 74–

96% Ausbeute mit einem leichten Überschuss *t*BuOK in absolutem, entgastem THF freigesetzt.^[11]

Tabelle 1 zeigt, dass die Basen **1a–g** in THF um ca. zehn Größenordnungen stärker als die gut bekannten Amidin- oder Guanidinbasen wie DBU oder 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en sind^[5c,8] und auch die Alkyl-P₁- und Alkyl-P₂-phosphazenen-Superbasen um einige Größenordnungen übertreffen.^[5c,8] Die pK_a-Werte von **1a–g** können zu 35–38 in Acetonitril abgeschätzt werden. Da die Basizitätsskala in Acetonitril nur bis zu einem pK_a-Wert von 32 reicht, wurden diese Werte aus einer Korrelationsanalyse einer Reihe von Basen einschließlich solcher, die durch Protonierung sterisch abgeschirmte Kationen ergeben, durch Extrapolation erhalten (Abbildung 2).^[12]

Die für **1a–g** in THF gemessenen Basizitäten und die berechneten Werte der Gasphasenbasizität (GB) folgen außer dem von **1e** in der Gasphase, für den wir gegenwärtig keine zufriedenstellende Erklärung haben, einem logischen Muster. Da die Größe des Moleküls in der Gasphase be-

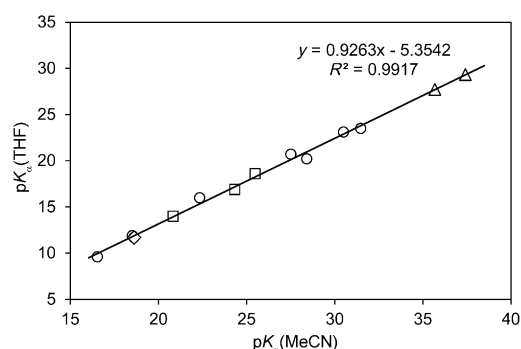


Abbildung 2. Korrelationsanalyse der pK_a-Werte in THF gegen die pK_a-Werte in MeCN; ○ Phosphazene, □ Guanidine, ◇ 1,8-Bis(dimethylamino)naphthalin; △ **1d** und **1f**, für die es nur experimentelle pK_a(THF)-Werte gibt.

Tabelle 1: Herstellung BIG-Tetrafluoroborate **5a–g** sowie der BIG-Basen **1a–g**, ihre experimentellen Basizitäten in Lösung, berechneten Gasphasenbasizitäten und ΔNICS(1)-Werte.

Nr.	R ¹	R ²	5 (%) ^[a]	1 (%) ^[b]	pK _i ^[c,d]	pK _a ^[d]	GB [kcal mol ^{−1}]	ΔNICS(1) ^[e]
1	H	<i>i</i> Pr	a (88)	a (94)	27.5	27.8	275.2	−1.44
2	H	Cy	b (74)	b (75)	27.0	27.8	277.8	−1.93
3	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	c (68)	c (83)	28.4	29.2	277.2	−1.65
4	<i>i</i> Pr	Cy	d (61)	d (83)	26.5	27.7	278.1	−1.35
5	<i>t</i> BuCH ₂	<i>i</i> Pr	e (59)	e (95)	28.0	29.0	273.7	−1.71
6	Me	<i>i</i> Pr	f (79)	f (74)	28.5	29.3	276.6	−1.66
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>i</i> Pr	g (65)	g (96)	24.9	26.1	272.1	−1.38

[a] Bedingungen: KF (32.0 mmol), **4a** oder **4b** (4.0 mmol), Guanidiniumsalz (2.0 mmol), RT oder 40–60 °C. [b] Bedingungen: **5a–g** (0.47 mmol), *t*BuOK (0.58 mmol), −78 °C → RT, 30 min. [c] pK_i = Ionenpaarbasizität. [d] In THF. pK_a ist die geschätzte Basizität des freien Ions.^[8] [e] NICS = nucleus-independent chemical shift. ΔNICS(1) bezeichnet die Veränderung der Aromatizität bei Protonierung (je negativer der Wert, desto größer der Gewinn an Aromatizität).

stimmend ist,^[2a,13] haben alle Verbindungen, die Cyclohexyl-substituenten an den Imidazol-Ringstickstoffatomen tragen, höhere GB-Werte als die Isopropyl-substituierten Beispiele. In den Verbindungen mit $R^2 = iPr$ steigt die GB in der folgenden Reihenfolge der Substituenten am Iminstickstoffatom: $tBuCH_2 < H < Me < iPr$. In Lösung verändert die Solvatisierung der protonierten Form der Base das Bild stark. Beide Verbindungen mit $R^2 = Cyclohexyl$ (Cy) sind schwächere Basen als jene mit $R^2 = iPr$, und die Basizität der Verbindungen mit Isopropylsubstituenten am Ring steigt nun in der Reihenfolge der Iminsubstituenten $H < tBuCH_2 < iPr < Me$. Eine ähnliche Reihenfolge wurde schon früher für Alkylphosphazene beobachtet, bei denen Verbindungen mit Methyl- und Ethylgruppen am Iminstickstoffatom basischer sind als solche mit *tert*-Butylsubstituenten.^[8] Die Base **1g** mit dem aromatischen Substituenten ist sowohl in THF als auch in der Gasphase schwächer, weil die freie Base eine Stabilisierung durch Resonanz erfährt, die bei der Protonierung verlorengeht.

Die Basen **1a–g** können als Guanidine betrachtet werden, in denen die Wasserstoffatome durch die Imidazol-2-yliden-Gruppe ersetzt wurde. Wird Tetramethylguanidin ($pK_a = 15.5$;^[14] $GB = 238.4 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[9] als Bezugsbase gewählt, steigert der Ersatz der Methylgruppen durch die Imidazol-2-yliden-Gruppen den pK_a -Wert um 12–14 Einheiten auf 27.7–29.3 in THF.

Die Basizitätssteigerung in der Gasphase ist noch eindrucksvoller – sie erreicht fast 30 kcal mol^{-1} und entspricht damit einer Steigerung um mehr als 20 Größenordnungen. Bei den vor kurzem eingeführten Imidazol-2-ylidenaminen **A**^[10] beruht die hohe Basizität auf dem synergistischen Effekt der Aromatisierung des Rings und des signifikanten Abbaus sterischer Wechselwirkungen der sperrigen Substituenten am Imidazolring mit dem Iminsubstituenten bei Protonierung. Die Basen **1a–g** sind jedoch in Lösung um 7–9 Größenordnungen und in der Gasphase um 15 Größenordnungen basischer als **A**. Die Basen **1a–g** enthalten zwei Imidazoleinheiten, die sich einerseits weiter vom Basizitätszentrum entfernt befinden und andererseits im Bereich von 26° bis 76° aus der Ebene des Guanidinfragments gedreht sind (Diederwinkel und Geometrien der Basen siehe Tabelle S3 und Abbildungen S1 und S2 der Hintergrundinformationen). Daraus kann abgeleitet werden, dass der Grad der Aromatisierung der Imidazolringe bei Protonierung geringer ist als der in den Basen **A**.^[10] Die $\Delta NICS(1)$ -Werte (Tabelle 1)^[15] zeigen, dass die Aromatisierung ein zur Basizität beitragender Faktor ist, jedoch korreliert das Ausmaß der Aromatisierung nicht mit der Basizität der Verbindungen. Der Abbau sterischer Spannung bei der Protonierung scheint ebenfalls keinen signifikanten Beitrag zur Basizität von **1a–g** zu leisten, da die Diederwinkel zwischen den Ebenen der Imidazolringe und der Guanidineinheit sowohl in den Salzen **5** als auch den Basen **1** verschieden von 0° sind.

Ein sicher stark zur Basizität beitragender Faktor ist das bloße Volumen der Basen **1**, das wesentlich größer ist als jenes der Basen **A**, wodurch bei Protonierung die Delokalisierung der positiven Ladung über ein wesentlich verlängertes konjugiertes System ermöglicht wird.

Die Basen **1a–g** mit pK_a -Werten von 26.1 bis 29.3 in THF sind die wahrscheinlich stärksten bisher bekannten organischen phosphorfreien Superbasen. Sie sind auf einfache Weise in nur vier Stufen aus wohlfeilen Ausgangsstoffen zugänglich. Außerdem sind sie stabil, lipophil und vergleichbar gute oder gar bessere Basen als die P_2 -Phosphazene^[2e] oder Kolomeitsevs Guanidinophosphazene.^[5c] Das hier vorgestellte Strukturmuster macht weitere Forschungsarbeiten in verschiedenen Bereichen möglich, da diese Basen nicht nur als einfache Hilfsbasen in der organischen Chemie nützlich sein werden – sie können als Vorlage für die Herstellung chiraler Basen in der asymmetrischen Synthese oder zum Design Lewis-basischer Organokatalysatoren genutzt werden.

Eingegangen am 16. August 2013

Online veröffentlicht am 13. Dezember 2013

Stichwörter: Basizität · Guanidinorganosuperbasen · Synthesemethoden · UV/Vis-Spektroskopie

- [1] a) D. Leow, C.-H. Tan, *Synlett* **2010**, 1589–1605; b) H. Bruns, M. Patil, J. Carreras, A. Vazquez, W. Thiel, R. Goddard, M. Alcarazo, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3762–3766; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3680–3683; c) *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts* (Hrsg.: T. Ishikawa), Wiley, New York, **2009**; d) V. R. Chintareddy, K. Wadhwa, J. G. Verkade, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8118–8132; e) W. Su, S. Ugaonkar, P. A. McLaughlin, J. G. Verkade, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16433–16439; f) R. Schwesinger, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1990**, *38*, 1214–1226; g) P. B. Kisanga, J. G. Verkade, R. Schwesinger, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5431–5432; h) J. S. Bandar, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5552–5555; i) R. Lo, A. Singh, M. K. Kesharwani, B. Ganguly, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5865–5867.
- [2] a) I. Kaljurand, I. A. Koppel, A. Kütt, E.-I. Rööm, T. Rodima, I. Koppel, M. Mishima, I. Leito, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1245–1250; b) B. Kovačević, Z. B. Maksić, *Chem. Commun.* **2006**, 1524–1526; c) R. Schwesinger, C. Hasenfratz, H. Schlemper, L. Walz, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1420–1422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1361–1363; d) V. Raab, E. Gauchenova, A. Merkoulou, K. Harms, J. Sundermeyer, B. Kovačević, Z. B. Maksić, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15738–15743; e) R. Schwesinger, H. Schlemper, C. Hasenfratz, J. Willaredt, T. Dambacher, T. Breuer, C. Ottaway, M. Flötschinger, J. Boele, H. Fritz, D. Putzas, H. W. Rotter, F. G. Bordwell, A. V. Satish, G.-Z. Ji, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, L. Wake, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1055–1081.
- [3] a) J. G. Verkade, P. B. Kisanga, *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 3–14; b) J. V. Kingston, J. G. Verkade, *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 643–646; c) J. G. Verkade, *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 483–489; d) siehe Lit. [1g].
- [4] a) I. Koppel, J. Koppel, I. Leito, L. Grehn, *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 265–268; b) R. Schwesinger, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1209–1210; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1164–1165; c) R. Schwesinger, M. Mißfeldt, K. Peters, H. G. von Schnering, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1210–1212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1165–1167.
- [5] a) T. Ishikawa, T. Isobe, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 552–557; b) V. Raab, J. Kipke, R. M. Gschwind, J. Sundermeyer, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1682–1693; c) A. A. Kolomeitsev, I. A. Koppel, T. Rodima, J. Barten, E. Lork, G.-V. Rösenthaller, I. Kaljurand,

- A. Kütt, I. Koppel, V. Mäemets, I. Leito, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17656–17666; d) V. Štrukil, I. Đilović, D. Matković-Čalogović, J. Saame, I. Leito, P. Šket, J. Plavec, M. Eckert-Maksić, *New J. Chem.* **2012**, *36*, 86–96.
- [6] a) D. A. Evans, J. M. Janey, N. Magomedov, J. S. Tedrow, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1936–1940; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1884–1888; b) J. Shen, T. T. Nguyen, Y.-P. Goh, W. Ye, X. Fu, J. Xu, C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13692–13693; c) K. Kobayashi, M. Ueno, Y. Kondo, *Chem. Commun.* **2006**, 3128–3130; d) S. Urgaonkar, M. Nagarajan, J. G. Verkade, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 815–818.
- [7] a) S. Boileau, N. Illy, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 1132–1151; b) C. R. V. Reddy, B. M. Fetterly, J. G. Verkade, *Energy Fuels* **2007**, *21*, 2466–2472.
- [8] I. Kaljurand, T. Rodima, A. Pihl, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, M. Mishima, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9988–9993.
- [9] E. P. L. Hunter, S. G. Lias, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1998**, *27*, 413–656. Auch zugänglich via NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69, <http://webbook.nist.gov/chemistry/>.
- [10] R. A. Kunetskiy, S. M. Polyakova, J. Vavřík, I. Císařová, J. Saame, E. R. Nerut, I. Koppel, I. A. Koppel, A. Kütt, I. Leito, I. M. Lyapkalo, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3621–3630.
- [11] Auch wenn die Basizität von KOtBu in THF nicht bekannt ist, muss angenommen werden, dass es nicht in der Lage ist, die Basen **1a–g** irreversibel freizusetzen. Das Zusammenspiel der Ausfällung von KBF₄ und der Verdampfung von tBuOH verlagert jedoch das Gleichgewicht auf die Seite von **1**.
- [12] $pK_a(\text{THF}) = b_0 + b_1 pK_a(\text{MeCN})$, $b_0 = -5.4(7)$, $b_1 = 0.93(3)$, $R^2 = 0.991$, $n = 11$, $S = 0.45$. Nur Basen mit sterisch abgeschirmtem Basizitätszentrum wurden gewählt. Dazu gehören drei Amidine, sieben Phosphazene und ein Protonenschwamm. Die pK_a -(THF)- und pK_a -(MeCN)-Werte wurden Lit. [5c, 8, 12a, 16] entnommen. Eine stark erweiterte Analyse von 77 Basen verschiedenster Eigenschaften und Geometrien ergab die folgenden Korrelationsparameter: $b_0 = -4.4(4)$, $b_1 = 0.90(2)$, $R^2 = 0.963$, $n = 77$, $S = 1.01$. Die aus dieser Analyse für **1** vorhergesagten pK_a -(MeCN)-Werte sind fast identisch.
- [13] Z. B. Maksić, B. Kovačević, R. Vianello, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5240–5270.
- [14] T. Rodima, I. Kaljurand, A. Pihl, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1873–1881.
- [15] P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–6318.
- [16] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1019–1028.