

425. Walter Otting: Zur Struktur der heterocyclischen Fünfringe Pyrrol, Imidazol, 1.3.4-Triazol und Tetrazol*)

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

(Eingegangen am 25. Oktober 1956)

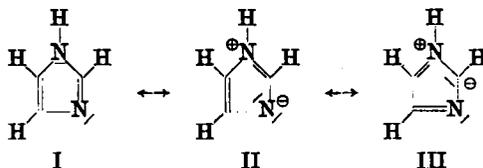
Auf Grund der Infrarotspektren muß angenommen werden, daß Imidazol, 1.3.4-Triazol und Tetrazol als Festsubstanzen und in unpolaren Lösungsmitteln ionogene Struktur besitzen, die dadurch entsteht, daß der Iminowasserstoff eines Moleküls sich als Proton an einen „Pyridinstickstoff“ eines anderen Moleküls anlagert. Diese Auffassung paßt gut zu den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Substanzen. Für Pyrrol trifft die klassische Formel zu.

Vergleicht man die klassischen Formeln von Pyrrol, Imidazol, 1.3.4-Triazol und Tetrazol miteinander, dann sollte man einen kontinuierlichen Gang in vielen physikalischen und chemischen Eigenschaften vom Pyrrol zum Tetrazol erwarten, denn die Verbindungen unterscheiden sich nur durch den Ersatz von jeweils einer CH-Gruppe durch N. Tatsächlich beobachtet man einen bemerkenswerten Sprung vom Pyrrol zum Imidazol, der sich besonders deutlich am Sdp. und Schmp. dieser Substanzen zeigt:

	Pyrrol	Imidazol	1.3.4-Triazol	Tetrazol
Sdp.	130°	256°	260°	subl.
Schmp.	—	90°	121°	156°

Eine Strukturformel kann dann als gut begründet angesehen werden, wenn sie zu den charakteristischen Eigenschaften der Substanz paßt. Das ist hier offensichtlich nicht in befriedigendem Maße der Fall. Die ausgesprochen „aromatischen“ Eigenschaften wie: große chemische Stabilität, gesättigter Charakter und das typisch aromatische Verhalten bei Substitutionen lassen sich zwar an Hand der klassischen Formeln erklären: Für Benzol ist ein Resonanzsystem aus 6 Elektronen charakteristisch. Dieses liegt auch bei den hier untersuchten heterocyclischen Fünfringen vor, jedoch mit dem Unterschied, daß 2 π -Elektronen von dem einen Iminostickstoff herrühren, während beim Benzol jedes Ringatom nur 1 π -Elektron abgibt.

Die mesomeren Grenzformeln, die für Imidazol aufgeschrieben sind, bringen zum Ausdruck, daß der Iminostickstoff saure Eigenschaften hat; er ist positiviert und hat die Tendenz, den Wasserstoff als Proton abzuspalten. Der „Pyridinstickstoff“ trägt dagegen eine negative Ladung; er ist basischer Natur. Dies gilt für alle 4 Substanzen. Die mesomeren Formeln (für Imidazol: I \leftrightarrow II \leftrightarrow III) erklären also auch die amphotere Natur dieser Stoffe.



*) Vorgetragen auf der Tagung „Technik und Anwendung der Ultrarotspektroskopie“, Freiburg i. Br. 19.–21. 3. 1956.

Kryoskopische und ebullioskopische Molekulargewichtsbestimmungen in unpolaren Lösungsmitteln haben ergeben, daß Imidazol und seine Derivate mit freier NH-Gruppe stark assoziiert vorliegen. Der Assoziationsgrad steigt mit zunehmender Konzentration stark an¹⁾. In Wasser, worin sich Imidazol im Gegensatz zu Pyrrol sehr gut löst, liegt es dagegen praktisch monomer vor. Auch im Gaszustand ist Imidazol nicht merklich assoziiert²⁾. Für *N*-substituierte Imidazole findet man auch in unpolaren Lösungsmitteln normale Molekulargewichte.

Auffallend sind das sehr hohe Dipolmoment von 6.2 Debye (in Benzol-Lösung), dessen Betrag jedoch mit zunehmender Verdünnung auf 3.8 Debye abnimmt³⁾, sowie die elektrische Leitfähigkeit von Imidazol in der Schmelze und in konzentrierten Benzol-Lösungen (von etwa 1 Mol% an).

Die spezifische Viskosität von Imidazol-Lösungen steigt mit der Konzentration, was auf langkettige Aggregate schließen läßt. Da der Iminowasserstoff notwendig für die starke Assoziation ist, nimmt man an, daß Übermoleküle dadurch entstehen, daß Wasserstoffbrücken zwischen einem wasserstofffreien und einem wasserstofftragenden N-Atom gebildet werden. Die Assoziante des Imidazols werden als übereinandergeschichtete Fünfringe beschrieben, bei denen die N-Atome so liegen, daß ein wasserstofftragendes und ein wasserstofffreies Atom übereinanderkommen⁴⁾.

Nun sind Wasserstoffbrücken zwischen NH und N im allgemeinen schwach. Es ist daher schwer verständlich, daß Benzol oder Cyclohexan, die auch scheibchenförmig gebaut sind, sich in Lösung nicht mit Leichtigkeit zwischen die Imidazolscheibchen schieben und so entassoziierend wirken. Es müssen also stärkere Kräfte angenommen werden, die für die Stabilität der Assoziante verantwortlich sind. Außerdem erklärt diese Vorstellung von Wasserstoffbrücken nicht die auffallende Tatsache, daß es nicht möglich ist, 4- und 5-substituierte Imidazole herzustellen, die sich unterschiedlich verhalten. Bei allen Synthesen, die unterschiedliche Stoffe ergeben sollten, erhält man identische Produkte. Das kann seine Ursache nicht in der Instabilität des einen tautomeren Bestandteils haben, denn bei der Methylierung der NH-Gruppe entstehen aus diesen 4- bzw. 5-substituierten Imidazolen zwei Substanzen, 1.4- und 1.5-substituierte Imidazole, die sich trennen lassen.

W. Hückel⁵⁾ führt die Nichtunterscheidbarkeit von 4- und 5-substituierten Imidazolen auf die amphotere Natur zurück. Beide bilden identische Kationen und Anionen, weil in den Ionen wegen der Mesomerie sich 4- und 5-substituierte Produkte nicht unterscheiden lassen. Arbeitet man jedoch in neutralen, nicht ionogenen Lösungsmitteln, dann können sich durch Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel die Ionen nicht bilden. Dasselbe gilt für die Festsubstanzen, die nach W. Hückel Assoziante mit Wasserstoffbrücken bilden sollten, die aber unterschiedliche 4- und 5-Substitutionsprodukte erwarten lassen. Diese müßten sich durch Umkristallisation aus unpolaren, neutralen Lösungsmitteln, durch Destillation oder Sublimation trennen lassen. Außerdem wäre zu erwarten, daß durch Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln von verschiedenem p_H -Wert Festsubstanzen entstehen, bei denen das Mischungsverhältnis von 4- und 5-Substitutionsprodukten nicht immer dasselbe ist. Schließlich spricht der scharfe Schmelzpunkt der 4- bzw. 5-substituierten Imidazole gegen das Vorliegen einer Mischung von 2 Substanzen. Man muß daher annehmen, daß sich entweder unter allen Versuchsbedingungen das eine Substitutionsprodukt bildet, oder aber daß 4- und 5-substituierte Imidazole auch in Festsubstanz auf Grund von Mesomerie identisch sind.

1) L. Hunter u. J. A. Marriott, J. chem. Soc. [London] 1941, 777.

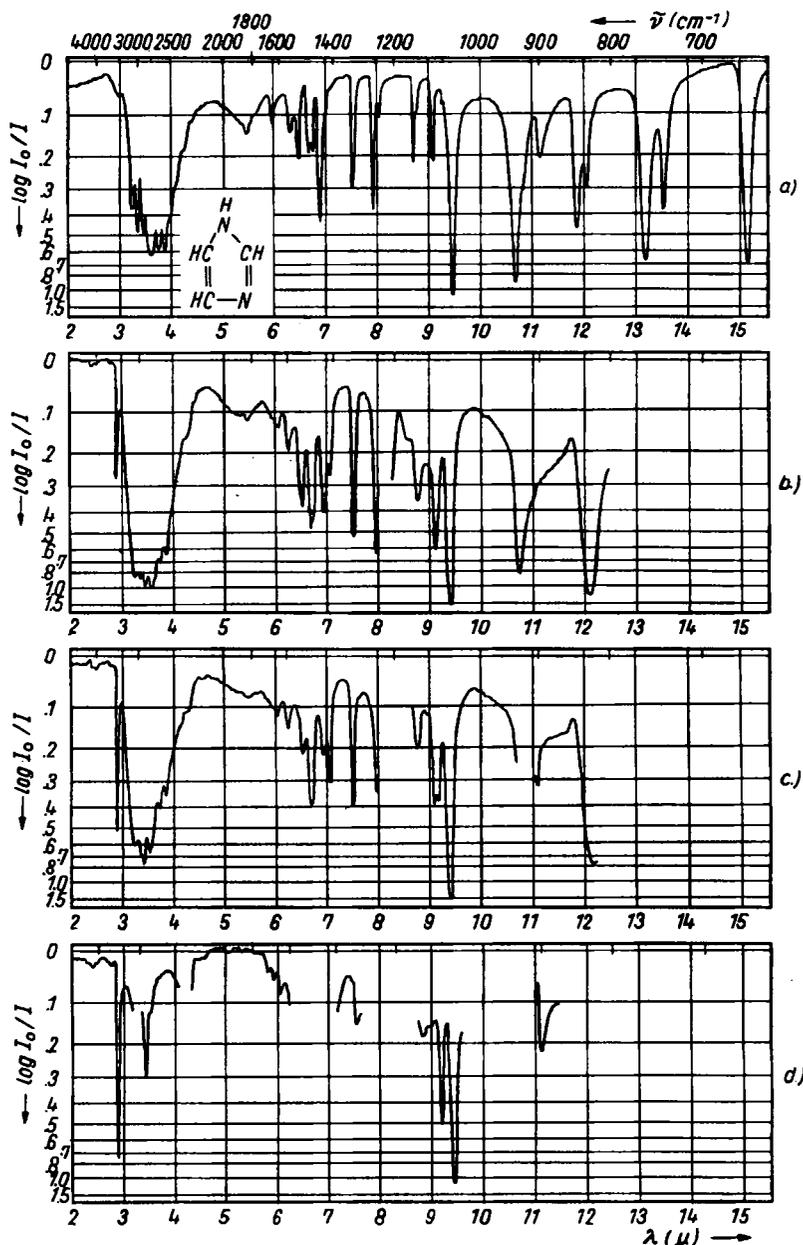
2) H. Goldschmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 1844 [1881].

3) K. Hofmann, Imidazole and its Derivatives. Part I, Interscience Publishers, Inc., New York 1953, S. 10.

4) W. Hückel, J. Datow u. E. Simmersbach, Z. physik. Chem., Abt. A 186, 129 [1940].

5) W. Hückel, Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie, 3. Aufl. Bd. 1, S. 493, Akad. Verlagsges., Leipzig 1940.

Betrachtet man nun die Infrarotspektren (Abbild. 1), so fällt die starke Assoziation der NH-Gruppe auf, denn die zugehörige Bande ist aus ihrem normalen Erwartungsbereich ganz verschwunden. Dafür erscheinen bei 4μ und



Abbild. 1. IR-Spektren von Imidazol. a) KBr-Preßling; b) 5-proz. Lösg. in HCl_3 , 0.1 mm; c) 1-proz. Lösg. in HCl_3 , 0.5 mm; d) 0.1-proz. Lösg. in HCl_3 , 5 mm

polare, mesomere Grenzform, die auch das Strukturelement $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{N}^{\oplus} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ aufweist. Da ein mesomeres Zustand aber nicht durch das Vorliegen eines Gemisches der verschiedenen Grenzformen charakterisiert ist, sondern einen Zwischenzustand darstellt, läßt sich das Erscheinen der freien NH-Bande in Lösung, deren Extinktion mit zunehmender Verdünnung steigt, nicht durch eine Verschiebung des mesomeren Zustandes erklären, sondern nur durch das Auftreten einer neuen Form, die mit der ursprünglichen im Gleichgewicht steht.

Auch eine Reihe anderer Banden im Spektrum erleidet durch Auflösen der Substanz in Chloroform mit zunehmender Verdünnung eine Verschiebung. Wieder treten bei mäßiger Verdünnung die ursprünglichen Banden, teilweise geringfügig verschoben, neben den neuen Banden auf. Bei stärkerer Verdünnung verschwinden dann die ersten Banden immer mehr, während die Extinktion der neuen steigt. Dieses Verhalten kann man besonders deutlich an den Banden des festen Imidazols bei 6.0μ (6.1μ); 6.9μ (7.1μ); 9.1μ (9.2μ) beobachten. Auch diese Erscheinung spricht gegen eine allmähliche Verschiebung des mesomeren Zustandes mit zunehmender Verdünnung, sondern für den Übergang einer Ionenform in eine Neutralform, die durch Wanderung eines Protons gekennzeichnet ist. Als Ursache für diese Verschiebung kann auch nicht eine geringfügige Verunreinigung des Chloroforms mit HCl in Betracht kommen, denn Imidazol würde das Proton der Salzsäure anlagern und Kationen bilden, die ja gerade aus der Lösung verschwinden, wie das IR-Spektrum zeigt.

Während die oben diskutierten Anionen IV und Kationen V des Imidazols zur Punktgruppe C_{2v} gehören, besitzen die klassische Formel I und die Zwitterionenformel II die Symmetrie C_s , wenn man annimmt, daß die Moleküle eben gebaut sind. Auf Grund der Auswahlregeln sollten in der Punktgruppe C_{2v} die zur Klasse A_2 gehörigen Schwingungen Anlaß zu depolarisierten Raman-Linien geben, im Infrarotspektrum aber inaktiv sein. Alle anderen Schwingungen der Punktgruppe C_{2v} sowie alle der Gruppe C_s sollten im Raman- und IR-Spektrum beobachtbar sein. Bei der Klasse A_2 handelt es sich um die Schwingungen, die zur zweizähligen Achse C_2^z symmetrisch, zu den Spiegelebenen σ_x und σ_y aber antisymmetrisch verlaufen. Außer den CH- und NH-Schwingungen gibt es nur eine Ringschwingung, die zu dieser Klasse gehört. Zum Vergleich sind die Schwingungsfrequenzen von Raman- und Infrarotspektrum (dieses nur im Steinsalzbereich von 2–15.5 μ) in Tafel 1 (Seite 2892) gegenübergestellt.

Das Raman-Spektrum von Imidazol wurde schon von K. W. F. Kohlrausch und R. Seka⁷⁾ diskutiert. Auf Grund der Ähnlichkeit des spektralen Typus von Imidazol mit denjenigen von Pyrrol, Furan, Cyclopentadien und Thiophen zogen die Verfasser den Schluß, daß auch dem Imidazol mit großer Wahrscheinlichkeit die Symmetrie C_{2v} zukommt. Sie fanden aber keine Erklärung für das Fehlen einer höheren Ringfrequenz als 1453 cm^{-1} und vermuteten, daß die antisymmetrische Schwingung des Doppelbindungssystems

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 985 [1938].

Tafel 1. Schwingungsfrequenzen von kristallisiertem Imidazol

Raman	IR	Raman	IR
592 (0)		1266 (6)	1263 (4)
	659 (7)	1326 (4)	1325 (3)
	738 (3)	1453 (4)	1447 (4)
	758 (6)		1479 (2)**)
835 (00)	828 } 835 (5)		1497 (2) ^Δ)
	842 }		1543 (2)
898 (¹ / ₂)	895 (1)		1575 (1) ⁺)
929 (0)	926 } 930 (8)		1669 (1) ⁺⁺)
	935 }		1835 (1)
1070 (1)	1055 (10)		2353 (1)
1097 (1)	1101 (2)		2604 (6)
1150 (5)	1148 (2)		2681 (6)
1188 (2)			2778 (6)
	1242 (1)*)		2915 (5)
		3142 (¹ / ₂)	3012 (5)
			3096 (4)

*) 592 + 659 = 1251

+) 738 + 835 = 1573

**) 2 × 738 = 1476

++) 2 × 835 = 1670

Δ) 738 + 758 = 1496

2 × 758 = 1516

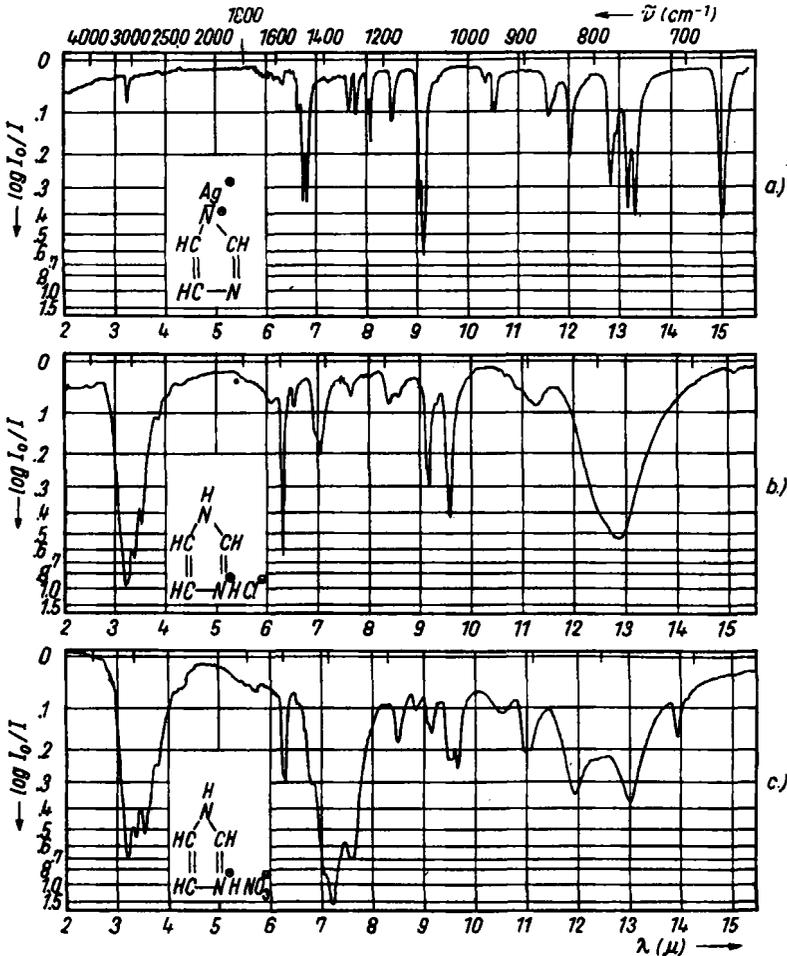
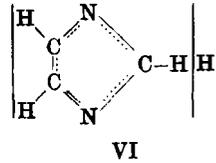
in den symmetrischen Molekülen nicht beobachtet wird. Im Infrarotspektrum treten nun eine ganze Reihe schwächerer Banden in diesem Bereich auf, die sich aber fast alle auch als Ober- oder Kombinationsschwingungen erklären lassen. In der Tafel 1 sind diese Kombinationen angeführt. Lediglich die Frequenz 1543 cm^{-1} kann als einfache Kombinations- oder Oberschwingung nicht gedeutet werden. Vermutlich handelt es sich hier um die im Raman-Spektrum nicht beobachtete Ringschwingung. Jedoch auch die anderen Banden in diesem Bereich können zu Grundschwingungen gehören. Das gilt vor allem für die Absorptionen bei 1479 und 1497 cm^{-1} , die auch im Spektrum des Imidazolsilbers auftreten.

Die starken Absorptionen im IR-Spektrum bei 659, 738 und 758 cm^{-1} dürften zu γ -Schwingungen der ringgebundenen Wasserstoffatome gehören. Sie wurden im Raman-Spektrum nicht beobachtet, obwohl diese Schwingungen Raman-aktiv sein müssen. Doch ist das von der Festsubstanz aufgenommene Raman-Spektrum unvollständig, wie man leicht aus einem Vergleich der Zahl der beobachteten Linien (12) mit den theoretisch zu erwartenden feststellen kann: Zu erwarten sind mindestens 18 Raman-aktive Linien, wenn man die von Kohlrausch und Seka diskutierte Formulierung mit vom Stickstoff abdissoziierten Wasserstoff zugrunde legt, wahrscheinlich aber 21 (klassische Formel des Imidazols mit homöopolarer NH-Bindung) oder 24 (ionogene Struktur nach Formeln IV und V).

Für unsere Betrachtungen ist es nun wichtig, daß die relativ starke Raman-Linie bei 1188 cm^{-1} keine analoge Absorption im Infrarotspektrum aufweist, obwohl dieses in dem entsprechenden Bereich völlig ungestört ist.

Sehr wahrscheinlich handelt es sich um die Ringschwingung der Klasse A_2 , die im Raman-Effekt eine depolarisierte Linie ergibt, im Infrarot aber inaktiv ist. Da alle anderen Raman-Linien mit den Infrarotbanden in ihrer Frequenz befriedigend übereinstimmen, kann man daraus schließen, daß kristallisiertes Imidazol die Symmetrie C_{2v} und nicht C_s besitzt. Damit scheiden sowohl die klassische Formel I als auch die Zwitterionenformel II aus, die beide zur Symmetrieklasse C_s gehören.

Es bliebe noch zu untersuchen, ob die Formel IV–V oder die von Kohlrausch und Seka angegebene Formel VI die bessere ist. Der Imidwasserstoff gehört nach Kohlrausch beiden N-Atomen gewissermaßen gleichartig an. Die Bindungsart ist dieser Schreibweise VI nicht zu entnehmen. Als abdissoziiertes Proton darf man den Imidwasserstoff jedenfalls nicht auffassen,



Abbild. 2. IR-Spektren. a) Imidazolsilber; b) Imidazoliumchlorid; c) Imidazoliumnitrat

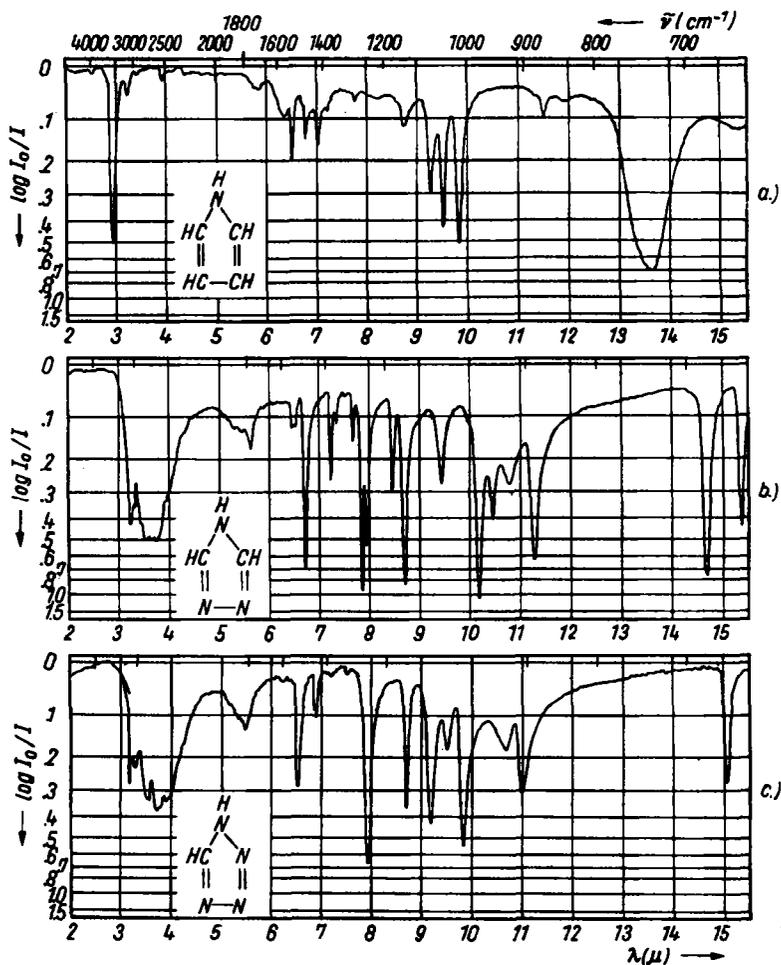
so daß hier eine sonst nicht übliche Schreibweise gebraucht wird. Zur Formel V passen nun ausgezeichnet die für die Immoniumstruktur charakteristischen Bandengruppen 3–4.5 und 5.5 μ . Nach der ionogenen Formulierung IV–V sollten im Spektrum Strukturelemente des Anions und Kations auftreten. Um dies zu untersuchen, wurden die Spektren von Imidazolsilber (2a), Imidazoliumchlorid (2b) und Imidazoliumnitrat (2c) aufgenommen und mit demjenigen des Imidazols (1a) verglichen.

Tatsächlich kann man das Spektrum des Imidazols in erster Näherung als eine Überlagerung der Spektren von Imidazolsilber und Imidazoliumchlorid bzw. Imidazoliumnitrat beschreiben. Die für Immoniumstruktur charakteristischen Bandengruppen zwischen 3 und 6 μ werden nur in 2b und 2c, nicht aber in 2a beobachtet. Dasselbe gilt für die starke Imidazolbande bei 9.5 μ , die nicht zur NH-Gruppe gehört, da sie auch im Spektrum des deuterierten Imidazols mit gleicher Stärke an dieser Stelle beobachtet wird. Andererseits finden die Doppelbanden bei 6.8 und 8 μ sowie die starke Bande bei 15.15 μ nur in 2a ihr Gegenstück.

Die ionogene Schreibweise paßt also recht gut zu den Ergebnissen der Infrarot- und Raman-Spektren. Man kann annehmen, daß die Imidazolringe IV und V abwechselnd geldrollenartig aneinandergelagert sind. Da der Zusammenhalt dann elektrostatisch erfolgt und nicht lediglich durch Wasserstoffbrücken von NH nach N, ist es verständlich, daß die ebenfalls scheibchenförmigen jedoch neutralen Benzolmoleküle sich nicht leicht zwischen die geladenen Schichten einlagern können, so daß Imidazol sich in Benzol nicht gut löst. Andererseits kann Wasser mit den Ionen des Imidazols in Wechselwirkung treten und ist daher ein gutes Lösungsmittel für diese Substanz.

Das hohe Dipolmoment von Imidazol paßt gut zu dem ionaren Aufbau, der auch noch bei mäßiger Verdünnung wenigstens für einen großen Teil der gelösten Substanz gegeben ist. So wird bei der Molekulargewichtsbestimmung in siedendem Benzol für eine 1-proz. Imidazol-Lösung immer noch das doppelte Molekulargewicht gefunden. Eine 4-proz. Lösung ergibt unter denselben Bedingungen das 5-fache Molekulargewicht²⁾. Es ist somit verständlich, daß das Dipolmoment mit zunehmender Verdünnung im Gegensatz zum Molekulargewicht zunächst nur unwesentlich abnimmt und erst bei sehr großer Verdünnung den Wert 3.8 Debye erreicht, der für Imidazol nach der klassischen Formulierung zutreffen dürfte.

Vergleicht man nun die Spektren von Pyrrol, 1.3.4-Triazol und Tetrazol mit demjenigen von Imidazol, dann nimmt auch in dieser Reihe das Pyrrol eine Sonderstellung ein. Im Gegensatz zu den drei Azolen zeigt Pyrrol eine scharfe NH-Bande bei 2.94 μ , die in verd. Lösung nach 2.89 μ verschoben auftritt. Dieses spricht für eine intermolekulare Wasserstoffbrücke. Die drei Azole zeigen dagegen die für Immonium charakteristischen Absorptionen bei 3.5–4 μ und 5.5 μ . Sie dürften demnach ebenfalls als Ionen vorliegen, wobei ein Proton von einem Molekül sich an einen „Pyridinstickstoff“ des Nachbarmoleküls angelagert hat. Auch in den übrigen Teilen des Spektrums zeigen die drei Azole größere Ähnlichkeit untereinander als mit dem Pyrrol. 4.5-Di-



Abbild. 3. IR-Spektrum. a) Pyrrol (Flüssigkeitsfilm); b) 1,3,4-Triazol (KBr-Preßling); c) Tetrazol (KBr-Preßling)

methyl-1,2,3-triazol besitzt ebenfalls Ionenstruktur, wie aus dem IR-Spektrum hervorgeht, das von E. Müller und W. Rundel⁸⁾ gemessen wurde.

Zur Untersuchung im Gaszustand wurden Pyrrol, Imidazol, Triazol und Tetrazol in einer 8 cm langen Heizkuvette bei Temperaturen bis zu 225° aufgenommen. In allen Fällen wurde eine scharfe NH-Bande bei 2.89–2.90 μ beobachtet, während die für Immoniumstruktur charakteristischen Bandengruppen bei 4 und 5.5 μ nicht mehr auftraten. In Dampfform liegen die Substanzen also vorwiegend monomolekular vor. Beim Tetrazol konnte die NH-Bande von 180° an beobachtet werden. Ihre Intensität nahm bis 225° noch ständig zu, doch erfolgte gleichzeitig Zersetzung des Tetrazols; die Banden für HCN und HN₃ traten ebenfalls auf.

⁸⁾ Chem. Ber. 89, 1065 [1956].

Charakteristisch sind für alle Substanzen die γ -Schwingungen der aromatischen CH-Gruppen. Diese geben beim Pyrrol mit 4 benachbarten Wasserstoffen Anlaß zu der breiten Absorption bei 13.7μ . Beim Imidazol mit 2 benachbarten und einem isolierten Wasserstoff treten Banden bei 12 und 13.2μ auf, die im Spektrum der Festsubstanz aufgespalten sind. Triazol und Tetrazol, bei denen CH nur isoliert auftritt, absorbieren bei 11.3 bzw. 11.0μ . Man beobachtet also eine systematische kurzwellige Verschiebung der γ -Schwingung einer isolierten CH-Gruppe mit zunehmendem Stickstoffgehalt des Ringsystems. Denselben Gang zeigen auch andere homologe Banden. Man muß daraus auf eine Zunahme der Kraftkonstanten schließen, die für die einzelnen Bindungen einzusetzen sind, denn beim Ersatz einer CH-Gruppe durch N wird die schwingende Masse etwas erhöht.

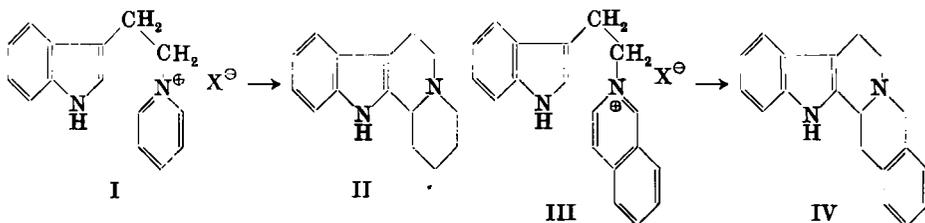
Herrn Prof. Dr. R. Kuhn danke ich herzlich für sein förderndes Interesse an dieser Arbeit.

426. Jan Thesing, Herbert Ramloch und Carl-Heinz Willersinn: Beiträge zur Chemie des Indols, IX. Mittel.¹⁾ Eine einfache Synthese von *N*-[β -(Indolyl-(3))-äthyl]-pyridinium- sowie -isochinolinium-Salzen aus Gramin²⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 31. Oktober 1956)

Die Umsetzung von Trimethyl-skatyl-ammonium-methylsulfat (XII) mit *N*-Phenacyl-pyridinium- oder -isochinolinium-Salzen führt im alkalischen Medium zu den entsprechenden Skatyl-Derivaten (z. B. XIII), die mit Alkali leicht zu *N*-[β -(Indolyl-(3))-äthyl]-pyridinium- (I) bzw. -isochinolinium-Salzen (III) hydrolytisch gespalten werden können.

N-[β -(Indolyl-(3))-äthyl]-pyridinium-Salze (I) sowie die entsprechenden Isochinolinium-Salze (III) sind als Ausgangsmaterial zur Darstellung von Indolo[2.3*a*]-chinolizinen (II³⁾ bzw. IV^{4,5)}, also Verbindungen, die das Grundgerüst zahlreicher Indolalkaloide besitzen, von besonderem Interesse.



¹⁾ VIII. Mittel.: J. Thesing u. F. H. Funk, Chem. Ber. 89, 2498 [1956].

²⁾ Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 27. 4. 1956 beim Chemiker-Treffen Salzburg gehaltenen Vortrags dar; vergl. das Referat Angew. Chem. 68, 387 [1956].

³⁾ Zur Überführung von I in II vergl. das Vortragsreferat l. c.²⁾

⁴⁾ B. Belleau, Chem. and Ind. 1955, 229.

⁵⁾ K. T. Potts u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1955, 2675.