

HEINZ A. STAAB, FRITZ GRAF und WOLFGANG ROHR

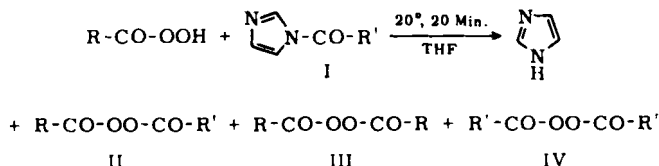
Über eine durch Imidazol bewirkte Transacylierung bei Diacylperoxyden

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

(Eingegangen am 9. Oktober 1964)

Es wird über eine durch Imidazol mit hoher Spezifität bewirkte Umacylierung bei Diacylperoxyden berichtet. Wie Abfangversuche ergaben, kommt die beobachtete Transacylierung über eine intermediäre Bildung von Imidazoliden zustande.

Bei dem Versuch der Darstellung unsymmetrischer Diacylperoxyde nach dem in der vorstehenden Arbeit¹⁾ beschriebenen Verfahren wurde beobachtet, daß bei der Acylierung von Persäuren durch Imidazole (I) nicht nur die erwarteten unsymmetrischen Diacylperoxyde (II) entstehen, sondern stets Gemische aller drei durch Kombination der beiden Acylreste möglichen Peroxyde II, III und IV:



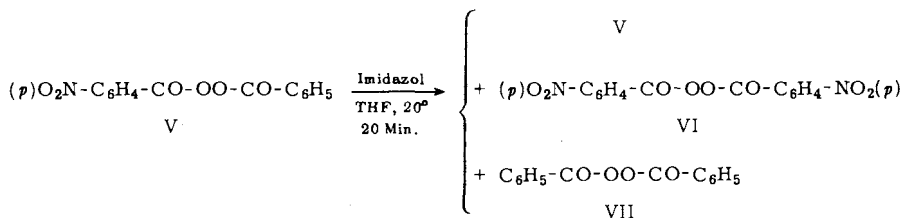
Das unsymmetrische Diacylperoxyd II wird jedoch frei von III und IV erhalten, wenn das bei der Acylierung der Persäure freigesetzte Imidazol sofort aus der Reaktionslösung abgetrennt wird¹⁾. Es war daher anzunehmen, daß das primär gebildete unsymmetrische Diacylperoxyd II durch Imidazol unter Bildung der beiden symmetrischen Peroxyde III und IV umacyliert wird; bemerkenswert ist, daß diese Reaktion bereits bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten erfolgt. Da uns entsprechende Transacylierungen von Diacylperoxyden bisher nicht bekanntgeworden sind, erschienen uns einige weitere Untersuchungen zum Mechanismus dieser Reaktion interessant, zumal wir hier einen Zusammenhang zu anderen — auch biochemisch interessierenden — Transacylierungskatalysen des Imidazols sahen.

TRANSACYLIERUNGSREAKTIONEN DER DIACYLPEROXYDE

Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd (V) wird in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Imidazol bereits bei Raumtemperatur innerhalb von 20 Min. zu einem Diacylperoxyd-Gemisch umgewandelt, das die beiden symmetrischen Verbindungen VI und VII etwa in gleicher Menge enthält wie das unsymmetrische Ausgangs-Peroxyd V.

Analoge Ergebnisse werden auch mit anderen unsymmetrischen Diacylperoxyden erhalten. Bei entsprechenden Vergleichsansätzen ohne Imidazol können dagegen die eingesetzten unsymmetrischen Peroxyde praktisch quantitativ unverändert zurück-isoliert werden.

¹⁾ H. A. STAAB, W. ROHR und F. GRAF, Chem. Ber. 98, 1122 [1965], vorstehend.



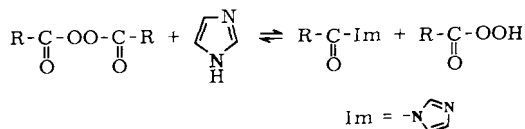
Wegen der Ähnlichkeit in den physikalischen Eigenschaften läßt sich aus den anfallenden Gemischen in der Regel nur das schwerstlösliche Peroxyd durch wiederholtes Umfällen aus Chloroform/Methanol in befriedigender Ausbeute rein isolieren. Die Trennung und Bestimmung der Peroxyde wurde daher mit einer im Versuchsteil näher beschriebenen papierchromatographischen Technik durchgeführt, die allerdings nur eine größenordnungsmäßige Abschätzung der Mengenverhältnisse gestattet. Eine quantitative Bilanz der hier untersuchten Reaktionen wird jedoch ohnedies durch Nebenreaktionen sehr erschwert, zu denen insbesondere die oxydative Zersetzung des Imidazols durch die bei der Transacylierung intermediär auftretenden Persäuren (s. unten) gehört²⁾.

Wird ein Gemisch der beiden symmetrischen Diacylperoxyde VI und VII bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran der Einwirkung von Imidazol ausgesetzt, so kann nach kurzer Zeit neben den beiden eingesetzten Peroxyden auch das unsymmetrische Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd nachgewiesen werden. Ein Vergleichsansatz von VI und VII ohne Imidazol enthielt dagegen auch nach längerer Zeit kein unsymmetrisches Peroxyd.

Wird eine Lösung von Bis-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Imidazol mit Benzopersäure versetzt, so kommt es zum Einbau des Benzoylrestes, und es können nach kurzer Zeit alle drei möglichen Diacylperoxyde (V, VI und VII) nachgewiesen werden. Das gleiche Ergebnis erhält man bei Zusatz von *N*-Benzoyl-imidazol, sofern Imidazol anwesend ist; Kontrollversuche ohne Imidazolzusatz führen in beiden Fällen nicht zum Eintritt des Benzoyl-Restes in die Peroxyd-Bindung.

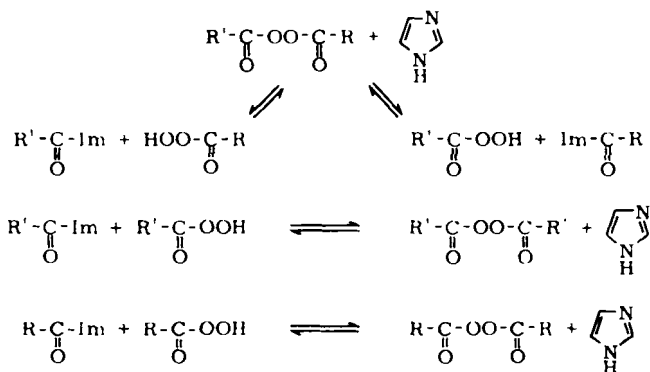
TRANSACYLIERUNGS-MECHANISMUS

Die erwähnten Transacylierungs-Befunde lassen sich befriedigend deuten durch die Annahme, daß Diacylperoxyde mit Imidazol in Umkehrung der in der vorstehenden Arbeit¹⁾ besprochenen Bildungsreaktion zu Imidazoliden und Persäuren zu reagieren vermögen:



Bei unsymmetrischen Diacylperoxyden führt diese „imidazolytische“ Spaltung — entsprechend den beiden Möglichkeiten eines nucleophilen Imidazol-Angriffs an den zwei verschiedenen Carbonylgruppen — zu zwei Imidazolid-Persäure-Paaren, durch deren „über-Kreuz-Reaktion“ die beiden symmetrischen Diacylperoxyde entstehen können:

²⁾ Vgl. M. M. BOTWINNIK und M. A. PROKOFEV, J. prakt. Chem. [2] 148, 191 [1937].



Dieses Reaktionsschema erklärt auch zwanglos den Einbau des Benzoyl-Restes, der bei der Einwirkung von Benzopersäure oder *N*-Benzoyl-imidazol auf Bis-*[p*-nitrobenzoyl]-peroxyd in Gegenwart von Imidazol beobachtet wurde: Nach der imidazolytischen Spaltung des symmetrischen Diacylperoxyds können sowohl *N*-Benzoyl-imidazol als auch Benzopersäure mit den entsprechenden *p*-Nitro-Derivaten um die Rekombination zum Peroxyd konkurrieren, so daß in beiden Fällen primär das unsymmetrische Benzoyl-*[p*-nitrobenzoyl]-peroxyd entsteht, von dem aus dann nach obigem Schema auch die Bildung des Dibenzoyl-peroxyds möglich ist. Ersetzt man in diesen Versuchen Benzopersäure und *N*-Benzoyl-imidazol durch Benzoesäure, so beobachtet man erwartungsgemäß auch in Gegenwart von Imidazol keinen Einbau des Benzoyl-Restes, da es für die Benzoesäure in dem obigen Reaktionsschema keinen Angriffspunkt gibt.

Zum Beweis der oben formulierten imidazolytischen Spaltung der Diacylperoxyde wurde versucht, das bei dieser Reaktion entstehende Imidazolid durch Umsetzung mit Methanol zum betreffenden Carbonsäure-methylester abzufangen. Tatsächlich ließ sich bereits bei Raumtemperatur aus einem Ansatz von Dibenzoyl-peroxyd in Tetrahydrofuran/Methanol (5 : 4) nach Zusatz von Imidazol in 66-proz. Ausbeute Benzoesäure-methylester isolieren. Ein Vergleichsansatz ohne Imidazol ergab keinen Ester, sondern es konnte mit 95 % Ausbeute das unveränderte Peroxyd zurückisoliert werden.

Bei unsymmetrischen Peroxyden lassen sich die beiden verschiedenen Richtungen der imidazolytischen Spaltung unmittelbar dadurch nachweisen, daß hier bei dem Methanol-Abfangversuch über die beiden verschiedenen Imidazolide nebeneinander zwei Carbonsäure-methylester erhalten werden. Beispielsweise ergibt Benzoyl-*p*-toluyl-peroxyd *p*-Toluylsäure-methylester und Benzoesäure-methylester nach dem Ergebnis der gaschromatographischen Trennung im Verhältnis 1:1.55. Diesem Produktverhältnis sollte das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten für die imidazolytische Spaltung des Peroxyds auf der Benzoyl- und der Toluyl-Seite entsprechen, wenn die Methanolyse der Imidazolide eine im Vergleich zur Imidazolyse der Diacylperoxyde sehr schnelle und praktisch irreversible Reaktion ist. Diese Annahme ist zwar nach unserer Kenntnis der Imidazolid-Reaktionen³⁾ plausibel; sie muß jedoch unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen noch experimentell geprüft werden.

³⁾ Siehe H. A. STAAB, Angew. Chem. 74, 407 [1962]; Angew. Chem. internat. Edit. 1, 351 [1962].

Auf jeden Fall ist zu erwarten, daß bei unsymmetrisch substituierten Dibenzoylperoxyden die Geschwindigkeit der imidazolytischen Spaltung an den beiden Carbonylgruppen in Abhängigkeit von den jeweiligen Substituenteneffekten wie bei anderen nucleophilen Carbonylreaktionen des Additions-Eliminierungs(AE)-Typs — d. h. mit positiver Reaktionskonstante ρ der HAMMETT-Gleichung — variiert. Dem entspricht, daß bei dem Methanol-Abfangversuch bei Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd in 70.5-proz. Ausbeute *p*-Nitro-benzoesäure-methylester isoliert wurde, während Benzoesäure-methylester nur in Spuren nachzuweisen war. (Auch hier wurden in einem Parallelversuch unter sonst gleichen Bedingungen, jedoch ohne Imidazolzusatz, 88.2% des eingesetzten Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyds unverändert zurück-isoliert.)

Zweifellos ist also bei unsymmetrischen Diacylperoxyden, bei denen die Reaktionsfähigkeit der beiden Carbonylgruppen durch elektronische oder auch sterische Effekte sehr unterschiedlich beeinflusst ist, die Imidazolyse an der nucleophil leichter angreifbaren Carbonylgruppe kinetisch sehr bevorzugt. Die Imidazolyse ergibt in diesen Fällen überwiegend ein Imidazolid-Persäure-Paar, dessen Rekombination natürlich immer nur zum Ausgangsperoxyd zurückführen kann. Daß man beim Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd trotzdem eine Transacylierung zu einem Peroxyd-Gemisch beobachtet, das die drei möglichen Produkte etwa in gleichen Mengen enthält, zeigt, daß das Reaktionsergebnis nicht kinetisch, sondern thermodynamisch gesteuert ist. Auch die benachteiligte Imidazolyse verläuft also hier offenbar noch rasch genug, um die Einstellung der Transacylierungsgleichgewichte zu ermöglichen. Bei dem noch unsymmetrischeren [*p*-Nitro-benzoyl]-[*p*-methoxy-benzoyl]-peroxyd läßt sich dagegen erst nach sehr viel längeren Reaktionszeiten (16 Stdn.) das Auftreten der beiden symmetrischen Peroxyde in sehr geringen Mengen nachweisen. Ähnliches gilt für Benzoyl-*o*-toluyl-peroxyd, bei dem der Imidazol-Angriff an der einen Carbonylgruppe sterisch behindert ist.

Nach dem oben formulierten Reaktionsmechanismus hat das Imidazol bei der Diacylperoxyd-Umacylierung die Funktion eines Katalysators. Trotzdem wurden in allen bisher beschriebenen Versuchen Diacylperoxyde und Imidazol im Molverhältnis 1:1 eingesetzt; denn erstens ist die Geschwindigkeit der Imidazolyse der Diacylperoxyde — und damit die Umacylierungsgeschwindigkeit selbst — von der Imidazol-Konzentration abhängig, und zweitens wird Imidazol durch die oben erwähnte oxydative Abbaureaktion zerstört, so daß die Reaktion bei Einsatz katalytischer Mengen Imidazol sehr bald zum Stillstand kommt. Beispielsweise konnte bei Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd selbst nach 48 Stdn. keine Umacylierung festgestellt werden, als nur 0.12 Äquivalente Imidazol zugesetzt wurden. Ferner ließ sich bei dem oben beschriebenen Methanol-Abfangversuch mit Dibenzoylperoxyd bei Einsatz von nur 0.02 Äquivalenten Imidazol der Methylester nur in Spuren erhalten, während man das Peroxyd selbst nach 48 Stdn. noch zu 95% unverändert zurückisolieren konnte.

ZUR SPEZIFITÄT DER IMIDAZOLWIRKUNG

Aus dem oben angegebenen Mechanismus läßt sich ableiten, daß die umacylierende Verbindung zwei Voraussetzungen erfüllen muß: Einerseits muß sie nucleophil genug sein, um die Carbonylgruppen der Diacylperoxyde unter Aufnahme eines Acylrestes angreifen zu können; andererseits muß die entstehende Acyl-Verbindung reaktiv genug sein, um ihrerseits wieder eine Persäure zu acylieren. Die Untersuchung einer

größeren Zahl organischer Stickstoffbasen auf ihre umacylierende Wirkung bei Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd ergab eine erstaunlich hohe Strukturspezifität. Außer bei Imidazol wurde eine umacylierende Wirkung nur noch bei einigen substituierten Imidazolen gefunden: 4(oder5)-Methyl-imidazol transacylierte ähnlich schnell wie Imidazol; 2-Methyl-imidazol war — offenbar infolge sterischer Behinderung des nucleophilen Angriffs an der Carbonylgruppe des Diacylperoxyds — schwächer wirksam; 2-Diphenylmethyl-imidazol, 4(oder5)-Phenyl-imidazol und Tribromimidazol bewirkten auch in höherer Konzentration und nach längeren Reaktionszeiten keine Umacylierung. Ebenso unwirksam erwiesen sich *N*-substituierte Imidazole wie *N*-Äthyl-imidazol, was auf Grund des angenommenen Mechanismus verständlich ist. Für Benzimidazol konnte selbst bei Einsatz von 1.5 Äquivalenten erst nach 72 Stdn. eine schwache umacylierende Wirkung festgestellt werden. Andere Fünfring-Heterocyclen wie Pyrazol, 1.2.3- und 1.2.4-Triazol sowie Tetrazol und auch Pyridin, Thiazol, Harnstoff, Purin und aliphatische Amine erwiesen sich als völlig unwirksam⁴⁾. Die beiden oben erwähnten Voraussetzungen — hohe Nucleophilie und große Reaktivität der *N*-Acyl-Derivate bei nucleophilen Reaktionen an der Carbonylgruppe — erfüllt gleichzeitig also nur das Imidazolsystem in ausgezeichnetem Maße. Darauf beruht letzten Endes ganz allgemein die Bedeutung der Imidazol-Verbindungen sowohl bei enzymatischen Transacylierungen als auch bei den in den letzten Jahren entwickelten präparativen Methoden³⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Darstellung der untersuchten Diacylperoxyde ist in der vorstehenden Arbeit¹⁾ beschrieben.

Die Papierchromatographie der Diacylperoxyde wurde in Abwandlung eines von A. RIECHE und M. SCHULZ⁵⁾ angegebenen Verfahrens an partiell acetyliertem Papier (Schleicher und Schüll 2043 b, 21 % acetyl.) mit Essigester/Dioxan/Wasser (50:100:65) durchgeführt. Es wurde absteigend bei Raumtemperatur chromatographiert, wobei in 6 Stdn. etwa 30–35 cm durchlaufen wurden. Entwickelt wurde mit einer gesätt. Lösung von KJ in Aceton. Die Identifizierung der Peroxyde erfolgte durch Mischchromatographie. Nur bei dem aus Benzoyl-*o*-toluyl-peroxyd entstandenen Peroxydgemisch konnte auf diese Weise keine Auftrennung erhalten werden; hier wurde nach der Methode von N. A. MILAS und J. BELIC⁶⁾ verfahren.

Umacylierung von Benzoyl-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd: Eine Lösung von 300 mg (1 mMol) Benzoyl-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd und 70 mg (1 mMol) Imidazol in 20 ccm Tetrahydrofuran blieb 20 Min. bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde in Wasser eingegossen; der gründlich mit Wasser gewaschene und anschließend getrocknete Niederschlag bestand aus drei Peroxyden, die durch Mischchromatogramm als *Bis*-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd, *Dibenzoyl-peroxyd* und *Benzoyl*-[*p*-nitro-benzoyl]-peroxyd identifiziert wurden.

⁴⁾ Manche der untersuchten Verbindungen gehen mit Diacylperoxyden andere Umsetzungen ein, die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher untersucht wurden. Es wurde in diesen Fällen nur geklärt, ob der zurückisolierte Teil des Peroxyds umacyliert war oder nicht. Über andere Reaktionen von Aminen mit Diacylperoxyden wurde u. a. von L. HORNER und Mitarbb. (Liebigs Ann. Chem. **566**, 69 [1949]; **597**, 48, 66 [1955]) berichtet; vgl. a. D. B. DENNEY und D. Z. DENNEY, J. Amer. chem. Soc. **82**, 1389 [1960].

⁵⁾ Angew. Chem. **70**, 694 [1958].

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. **81**, 3358 [1959].

Entsprechend wurden die Kontrollversuche ohne Imidazol sowie die Umlagerungsversuche bei den übrigen Diacylperoxyden und mit den anderen Stickstoffbasen mit den oben besprochenen Resultaten durchgeführt.

Umsetzung von Bis-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd mit Benzopersäure in Gegenwart von Imidazol: Eine Lösung von 660 mg (2.00 mMol) *Bis-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd* und 285 mg (2.00 mMol) *Benzopersäure* (97-proz.) in 20 ccm Tetrahydrofuran wurde mit 136 mg (2.00 mMol) *Imidazol* versetzt. Nach 3 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur ließ man die Lösung in 300 ccm verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung einfließen und saugte den ausgefallenen Niederschlag ab: nach Waschen und Trocknen 420 mg vom Schmp. 88–94°. Die papierchromatographische Analyse zeigte, daß neben dem Ausgangs-Peroxyd auch *Benzoyl-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd* und *Dibenzoyl-peroxyd* in etwa gleichen Mengen vorlagen.

Umsetzung von Bis-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd mit N-Benzoyl-imidazol in Gegenwart von Imidazol: 1.77 g (10.0 mMol) *N-Benzoyl-imidazol*, 1.66 g (5.00 mMol) *Bis-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd* und 0.34 g (5.00 mMol) *Imidazol* blieben in 50 ccm Tetrahydrofuran 2¹/₂ Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Nach Eingießen in 200 ccm Wasser wurde der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 1.2 g eines Diacylperoxyd-Gemisches, das unscharf ab 113° schmolz. Papierchromatographisch wurden etwa gleiche Mengen *Bis-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd* und *Benzoyl-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd* und in geringerer Menge *Dibenzoyl-peroxyd* nachgewiesen.

Bei einem analogen Versuch ohne Zusatz von Imidazol wurde das chromatographisch einheitliche *Bis-[p-nitro-benzoyl]-peroxyd* vom Schmp. 148–149° zurückisoliert.

Umsetzung von Dibenzoyl-peroxyd mit Methanol in Gegenwart von Imidazol: Eine Lösung von 12.1 g (50.0 mMol) *Dibenzoyl-peroxyd* und 3.4 g (50 mMol) *Imidazol* in einer Mischung von 50 ccm Tetrahydrofuran und 40 ccm *Methanol* wurde nach 18 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur i. Vak. stark eingeengt, das Zurückbleibende mit 50 ccm Äther aufgenommen und 2 mal mit je 10 ccm Wasser extrahiert. Die getrocknete äther. Lösung ergab bei der Destillation bei 84–87°/12 Torr 4.1 g (61%) *Benzoesäure-methylester*, n_D^{20} 1.5158.

Aus einem Vergleichsansatz ohne Imidazol konnte das eingesetzte *Dibenzoyl-peroxyd* zu 95% zurückerhalten werden.

Umsetzung von Benzoyl-p-toluyyl-peroxyd mit Methanol in Gegenwart von Imidazol: Eine Lösung von 5.70 g (22.2 mMol) *Benzoyl-p-toluyyl-peroxyd* und 1.61 g (23.6 mMol) *Imidazol* in einem Gemisch aus 30 ccm Tetrahydrofuran und 6.5 ccm absol. *Methanol* blieb 72 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Nach Einengen i. Vak. wurde in 20 ccm Äther aufgenommen; aus der 4 mal mit je 5 ccm Wasser extrahierten äther. Lösung wurde durch Destillation ein Gemisch von *Benzoesäure-* und *p-Toluylsäure-methylester* erhalten, das die beiden Komponenten nach dem Ergebnis der gaschromatographischen Trennung im Verhältnis 1.55 : 1 enthielt.

Bei einem analogen Ansatz von 0.59 g *Benzoyl-p-toluyyl-peroxyd* ohne Imidazol-Zusatz wurde beim Einengen der Lösung das Peroxyd quantitativ als fester Rückstand vom Schmp. 82–86° erhalten. Nach Lösen in Chloroform und Ausfällen mit Methanol 0.52 g (88%), Schmp. 89–90°.