

## 117. Untersuchungen über die Struktur heterocyclischer, aromatischer Verbindungen mit Deuterium als Indikator. II<sup>1)</sup>

von H. Erlenmeyer, H. M. Weber und P. Wiessmer.

(24. VII. 38.)

Die Besonderheiten des aromatischen Charakters, die sich aus dem Verhalten des Benzols ableiten lassen, zeigen auch einige andere Ringsysteme, wie Pyridin, Pyrazin und Fünfringe wie Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol u. a. Das Gemeinsame dieser Verbindungen wurde besonders deutlich im Vergleich mit dem von *Willstätter* und *Waser*<sup>2)</sup> hergestellten Cyclo-octatetraen. Dieses

„sollte wie das Benzol „gesättigten“ Charakter besitzen, während die tatsächlichen Beobachtungen es als Analogon der ungesättigten Kohlenwasserstoffe kennzeichnen,“ schreibt *P. Jacobson*<sup>3)</sup> und bemerkt weiterhin:

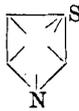
„Es ist also, wenn man das Benzol nach *Kekulé* formuliert, kein struktureller Grund ersichtlich, warum sich das Cyclo-octatetraen von ihm so verschieden verhält.“

Durch diese Feststellung wird auf die besondere Schwierigkeit hingewiesen, die sich allen Versuchen, in einer symbolischen Formel den aromatischen Charakter zum Ausdruck zu bringen, entgegenstellt.

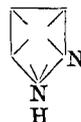
Den einzigen glücklichen Versuch in dieser Richtung brachte der auf *Bamberger*<sup>4)</sup> zurückgehende Vorschlag, der die „aromatischen“ Ringe als hexazentrische Systeme unter Annahme höherer Valenzstufen für die Hetero-Atome auffasst.



Benzol



Thiazol



Pyrazol

In neuerer Zeit hat *E. Hückel*<sup>5)</sup> in seinen umfassenden Studien über die Struktur der ungesättigten und aromatischen Verbindungen diese Bedeutung der Zahl sechs quantentheoretisch gedeutet.

„Das Auftreten der Zahl  $2 + 4 = 6$  für eine abgeschlossene Elektronengruppe bei den Ringen hat denselben Grund wie das Auftreten der Zahl  $2 + 6 = 8$  für eine abgeschlossene Elektronengruppe („Oktett“) bei den Atomen.“

<sup>1)</sup> I. Mitteilung *Helv.* **21**, 863 (1938).

<sup>2)</sup> *B.* **44**, 3428 (1911).

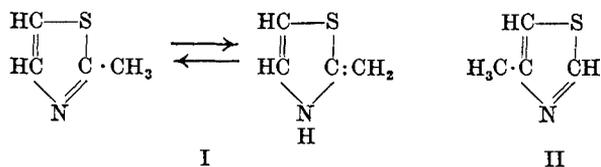
<sup>3)</sup> Lehrbuch der organischen Chemie II<sub>3</sub>, S. 15.

<sup>4)</sup> *B.* **24**, 1758 (1891).

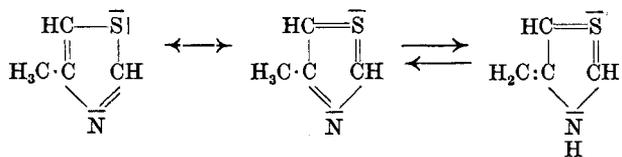
<sup>5)</sup> *Z. El. Ch.* **43**, 752, 827 (1937).

Wenn trotzdem in der chemischen Literatur für die Formulierung der aromatischen Ringe die der *Kekulé'schen* Benzolformel nachgebildeten Strukturen am häufigsten benutzt werden, so wohl hauptsächlich, weil weder Fälle von Isomerie bekannt wurden, noch Reaktionen zur Beobachtung kamen, die sich mit diesen Formulierungen nicht beschreiben liessen<sup>1)</sup>.

In einer vorangegangenen Mitteilung<sup>2)</sup> berichteten wir nun über eine Austauschreaktion einer 4-Methyl-thiazolverbindung in Deuteriumoxyd, die zu einem Ergebnis führte, das sich mit der klassischen Strukturformel für Thiazol nicht formulieren liess. Wir fanden, dass die 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure beim Auflösen in Deuteriumoxyd vier Wasserstoffatome austauscht. Dies bedeutet, dass neben dem Wasserstoff der Carboxylgruppe auch die Wasserstoffatome der Methylgruppe in 4-Stellung austauschen. Da unter den gewählten Versuchsbedingungen normale Methylgruppen, wie z. B. in der als Vergleichssubstanz untersuchten 2-Methyl-benzoesäure austauschbeständig sind, darf man annehmen, dass eine Tautomerie vergleichbar der bekannten Tautomerie von 2-Methyl-pyridin-Verbindungen Anlass zum Austausch der 4-Methylgruppe im Thiazolring ist. Während nun für eine 2-ständige Methylgruppe (I) die übliche, der *Kekulé'schen* Benzolformel entsprechende Strukturformel des Thiazols eine solche Tautomerie als möglich erscheinen lässt, kann man mit der in dieser Formel gegebenen Verteilung der Bindungen keine Tautomerie für eine Methylgruppe in 4-Stellung (II) formulieren:



Wir wurden dementsprechend auf Grund des experimentell ermittelten Austausches der Wasserstoffatome der 4-ständigen Methylgruppe im Thiazol zu der Auffassung geführt, dass beim Thiazol entsprechend der *Hückel'schen* Benzoltheorie eine Mesomerie zwischen mehreren Formen anzunehmen ist.

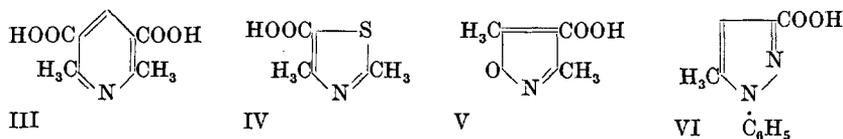


<sup>1)</sup> Siehe *W. Hückel*, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 2. Aufl. (1934), S. 387.

<sup>2)</sup> I. Mitteilung, loc. cit.

Eine solche Formulierung<sup>1)</sup> gibt auch den aromatischen Charakter des Thiazols wieder, indem alle Ringbindungen durch überlagerte Einfach- und Doppelbindungen gebildet werden. Ebenso findet der „aromatische“ Schwefel durch diese Mesomerie eine seinem Verhalten entsprechende Darstellung.

Wir bringen im folgenden eine Anwendung dieser Untersuchungsmethode auf einer Reihe von Methylderivaten heterocyclischer Ringssysteme, die in den Formeln III—VI in der aus der *Kekulé*'schen Benzolformel herzuleitenden Schreibweise angeführt sind.



#### Austauschreaktion der 2,6-Dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon-säure (III).

Für 2-Methyl-pyridin-Derivate ist das Auftreten einer tautomeren Pyridon-methid-Form bereits auf Grund verschiedener chemischer Reaktionen formuliert worden<sup>2)</sup>. Wir bringen hier nur eine Bestätigung dieser Auffassung auf Grund eines Austauschversuches in Deuteriumoxyd.

Darstellung der 2,6-Dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon-säure. Nach den Angaben von *H. Meyer* und *Tropsch*<sup>3)</sup> stellten wir durch Kondensation von Acetessigester mit Formaldehyd in ammoniakalischer Alkohollösung den Dihydro-2,6-lutidin-dicarbon-säure-ester her, der durch Oxydation nach *E. Mohr* und *K. Schneider*<sup>4)</sup> in den 2,6-Dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon-säure-ester übergeführt wurde. Durch Verseifung und anschliessende Krystallisation aus Wasser wurde die reine bei 315—320° schmelzende Säure erhalten.

3,570 mg Subst. gaben 0,233 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (25°, 738 mm)  
C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>N     Ber. N 7,18     Gef. N 7,26%

Austauschversuch: 0,3 g der Säure wurden mit 2 g Deuteriumoxyd versetzt und mit der zur Neutralisation notwendigen Menge einer 3,5-n. Natriumhydroxyd-d<sub>1</sub>-lösung in Deuteriumoxyd gelöst. Die klare Lösung wurde 4 Stunden bei 20° belassen und so-

<sup>1)</sup> Wir benutzen in vorliegender Mitteilung zur Darstellung der Ringsysteme die von *B. Eistert*, B 71, 237 (1938) vorgeschlagenen Symbole, so dass ein bindendes Elektronenpaar durch einen Bindestrich, ein einsames Elektronenpaar durch einen Querstrich wiedergegeben wird. — Mit den hier und in den folgenden Beispielen angegebenen Strukturanteilen sollen weder quantitative Aussagen erfolgen, noch andere z. B. polare Strukturen ausgeschlossen werden.

<sup>2)</sup> Siehe *H. Maier-Bode* und *J. Altpeter*, Das Pyridin und seine Derivate (1934), S. 32.

<sup>3)</sup> M. 35, 207 (1914).

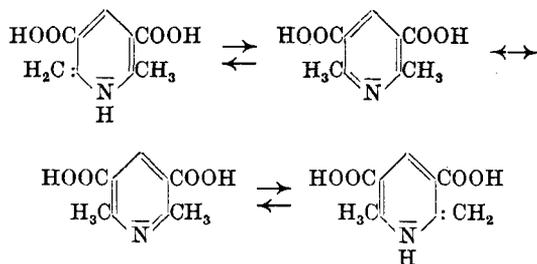
<sup>4)</sup> J. pr. [2] 69, 249 (1904).

dann durch Zusatz von verdünnter Schwefelsäure-d<sub>2</sub> die Säure wieder ausgefällt. Nach 12 Stunden wird durch Filtration mit Hilfe eines Glasfilters die Säure isoliert und mit wenig Deuteriumoxyd gewaschen. Nach zehnstündigem Trocknen bei 90° im Vakuum über Phosphor-pentoxyd kommt die Substanz zur Isotopenanalyse<sup>1)</sup>.

0,1020 g Subst. gaben 0,0270 g D<sub>2</sub>O  
entsprechend einem Wert für  $x = 5,16$  und  $t = 5,5$ .

Zur Diskussion dieses Wertes für  $t$  ist zu bemerken, dass man erfahrungsgemäss für ein austauschendes Wasserstoffatom  $\sim 0,7-0,9$  Deuteriumatome in der austauschenden Verbindung findet. Die für  $t$  gefundenen Zahlenwerte hängen von den Dissoziationskonstanten der verschiedenen am Austausch beteiligten H- bzw. D-Bindungen und der durch die austauschenden Wasserstoffatome der Ausgangs- verbindung erreichten Verdünnung des D<sub>2</sub>O mit H<sub>2</sub>O ab.

Es entsprechen demnach der gefundenen Menge von 5,5 Atomen Deuterium in der Molekel der 2,6-Dimethyl-pyridin-3,5-dicarbon- säure 8 austauschende Wasserstoffatome. Es haben also neben den Wasserstoffatomen der beiden Carboxylgruppen die 6 Wasserstoff- atome der beiden 2- und 6-ständigen Methylgruppen ausgetauscht. Die Annahme, dass dieser Austausch der Methylgruppen über eine tautomere Form erfolgt, lässt sich durch folgende, die Mesomerie und Tautomerie wiedergebende Formeln darstellen.



Austauschreaktion der 2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbon- säure (IV).

Zur Ergänzung der in unserer ersten Mitteilung betrachteten Austauschreaktion der 4-Methyl-thiazol-5-carbonsäure bringen wir hier einen solchen Versuch mit der 2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbon- säure.

Darstellung der Säure. Nach A. Hantzsch<sup>2)</sup> wird Thio-acet- amid mit Chloracetessigsäure-ester kondensiert und durch Verseifung nach T. Roubleff<sup>3)</sup> die freie 2,4-Dimethyl-thiazol-5-carbonsäure ge- wonnen, die aus Wasser umkrystallisiert bei 227° schmilzt.

<sup>1)</sup> Helv. 19, 129, 354, 543 (1936).

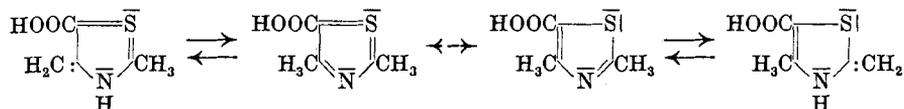
<sup>2)</sup> A. 250, 269 (1889).

<sup>3)</sup> A. 259, 265 (1890).

Austauschversuch: In ganz entsprechender Weise wie bereits angegeben, wurde ein Austauschversuch mit 0,3 g der Säure ausgeführt. Die getrocknete Substanz kam zur Isotopenanalyse.

0,1144 g Subst. gaben 0,0372 g D<sub>2</sub>O  
entsprechend einem Wert für  $x = 5,2$  oder  $t = 5,4$ .

Es haben auf Grund dieses Wertes für  $t$  neben dem Wasserstoff der Carboxylgruppe gleichfalls die beiden 2- und 4-ständigen Methylgruppen ausgetauscht. Dieses Ergebnis lässt sich durch folgende an der Reaktion beteiligten mesomeren und tautomeren Formen beschreiben :



Austauschreaktion der 3,5-Dimethyl-isoxazol-4-carbonsäure (V).

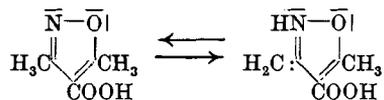
Ein Austauschversuch mit dieser Verbindung war von Interesse, da sowohl das dem Stickstoff, als auch das dem Sauerstoff benachbarte Kohlenstoffatom eine Methylgruppe trägt.

Ein reines Präparat dieser Säure verdanken wir der Chemischen Fabrik *F. Hoffmann-La Roche & Cie. A.G.*<sup>1)</sup>

Der Austauschversuch wurde in der angegebenen Weise mit 0,3 g der Säure durchgeführt. Zur Isotopenanalyse kam ein bei 90° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknetes Präparat.

0,1180 g Subst. gaben 0,0277 g D<sub>2</sub>O  
entsprechend einem Wert für  $x = 3,39$  und  $t = 3,52$ .

Das Ergebnis zeigt, dass neben dem Wasserstoffatom der Carboxyl-Gruppe nur eine Methylgruppe ausgetauscht hat. Aus Analogiegründen glauben wir annehmen zu können, dass die in 5-Stellung befindliche Methylgruppe über eine tautomere -NH-Verbindung austauscht:



Es würde daraus folgen, dass über Sauerstoff als Heteroatom in diesem Fall kein Austausch, d. h. keine tautomere Umlagerung erfolgt. *P. Jacobson*<sup>2)</sup> urteilt über die Möglichkeit, solche tautomeren Reaktionsformen zu bilden, allgemeiner:

„Eine Tautomerie dieser Art stellt sich stets ein, wenn ein Hydroxyd oder eine andere Gruppe mit beweglichen Wasserstoffatomen in 2- oder 4-Stellung zum Heteroatom ein Wasserstoff-Atom eines aromatisch-heterocyclischen Stammkörpers substituiert.“

<sup>1)</sup> Wir möchten auch an dieser Stelle für die Überlassung des Präparates bestens danken.

<sup>2)</sup> loc. cit. S. 20.

Das Beispiel des Isoxazolringes zeigt jedoch, dass nicht alle Hetero-Atome für eine solche Tautomerie gleichwertig sind.

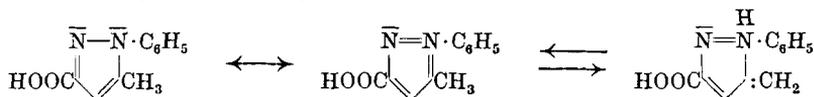
Austauschreaktion mit 1-Phenyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure (VI).

Die aromatischen Eigenschaften des Pyrazolringes sind bekannt. Eine Methylverbindung, für die aus der klassischen Formel des Pyrazols keine Möglichkeit einer Tautomerie zu ersehen ist, liegt in der 1-Phenyl-5-methyl-pyrazol-3-carbonsäure vor. Die Darstellung der Säure wurde nach *Claisen* und *Roosen*<sup>1)</sup> aus Aceton-oxalester und Phenylhydrazin vorgenommen und durch Krystallisation aus Wasser eine reine Substanz vom Smp. 106° erhalten. Die Verbindung krystallisiert mit einer Molekel Wasser.

Zum Austauschversuch wurde die krystallwasserhaltige Verbindung benutzt. Es wurde 0,3 g Substanz in 3 g Deuteriumoxyd mit Natriumhydroxyd-d<sub>1</sub>-Lösung neutralisiert und aus der Lösung nach 4 Stunden die Säure mit Schwefelsäure-d<sub>2</sub> gefällt. Nach 14 Stunden werden die abgeschiedenen Krystalle isoliert und mit Deuteriumoxyd und anschliessend mit wasserfreiem Äther gewaschen. Die trockene Substanz kam zur Isotopenanalyse.

0,1320 g Subst. gaben 0,02801 g D<sub>2</sub>O  
entsprechend einem Wert für  $x = 4,98$  und  $t = 5,2$ .

Da eine Molekel Deuteriumoxyd als Krystallwasser vorliegt, verbleiben für die wasserfreie Verbindung 3,2 Atome Deuterium. Dieser Wert entspricht 4 austauschenden Wasserstoffatomen. Neben dem Wasserstoff der Carboxylgruppe hat auch der Wasserstoff der 5-Methylgruppe ausgetauscht. Durch folgende Formeln wird die Mesomerie des Pyrazolringes und die dadurch mögliche Tautomerie einer 5-Methylverbindung wiedergegeben.



Wir beabsichtigen durch quantitative Messungen die Geschwindigkeiten, Milieu- und Strukturabhängigkeiten dieser Austauschvorgänge zu untersuchen<sup>2)</sup>.

Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

<sup>1)</sup> A. 278, 279 (1894).

<sup>2)</sup> Anm. bei d. Korr: Über die Fähigkeit der austauschenden CH<sub>3</sub>-Gruppen zu Kondensationsreaktionen berichten wir in einer späteren Mitteilung. Siehe auch *H. Konds* und *F. Nagasawa*, J. pharm. Soc. Japan 57, 249 (1937); C. 1938, II 858.