

57. Valenzisomere aromatischer Systeme. Die Synthese des Pyrrolo-3-azabenzvalens

von Ulrich Burger und Francine Dreier

Département de Chimie Organique, Université de Genève, 30, quai Ernest-Ansermet, 1211 Genève 4

(21.XII.78)

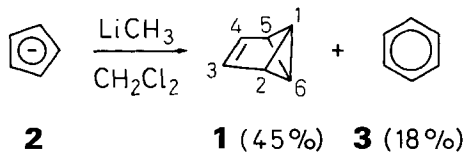
Valence Isomers of Aromatic Systems. The Synthesis of Pyrrolo-3-azabenzvalene

Summary

4-Azapentalenyl anion (**4**) is shown to react with dichloromethane/butyl lithium in two fundamentally different ways depending on whether diethyl ether or tetrahydrofuran is chosen as solvent. In the first case a tetracyclic valence isomer of indolizine, *i.e.* pyrrolo-3-azabenzvalene (**6**) is formed together with indolizine (**8**) itself. In THF however, a pyrrolbutenyne (**9**), isomeric with the products mentioned above is obtained in a stereospecific reaction. Once again the appearance of indolizine (**8**) accompanies the reaction. Mechanistic implications, based on the finding that the heterovalene **6** is not a precursor of the pyrrolbutenyne **9**, are discussed.

Einleitung. - Vor einigen Jahren berichteten *Katz et al.* [1] über eine verblüffend einfache und ergiebige Synthese des Benzvalens (**1**) auf lithiumorganischem Wege. Diese Herstellung besteht im Umsatz des Cyclopentadienyllithiums (**2**) mit Methyl-lithium und Dichlormethan. Einziges nachweisbares Nebenprodukt der Synthese ist Benzol.

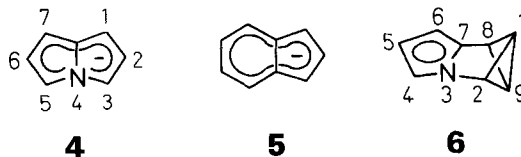
Schema 1



In der jüngeren Vergangenheit hat dieses Syntheseprinzip Anwendung auf weitere Carbanionen, beispielsweise das Indenylanion [1], das Phenalenylanion [2] und höhere kondensierte Systeme [3] gefunden. Der Mechanismus dieser faszinierenden Reaktion, in deren Verlauf drei neue C, C-Bindungen der Bicyclobutaneinheit aufgebaut werden, war kürzlich Gegenstand mechanistischer Untersuchungen in unserem Laboratorium [4].

In der vorliegenden Arbeit wollen wir uns mit der Frage befassen, ob sich das Reaktionsprinzip auch auf heteroaromatische Anionen anwenden lässt. Als Modellverbindung haben wir das 4-Azapentalenylanion (**4**) [5] gewählt, ein mit Indenid (**5**) isoelektronisches System.

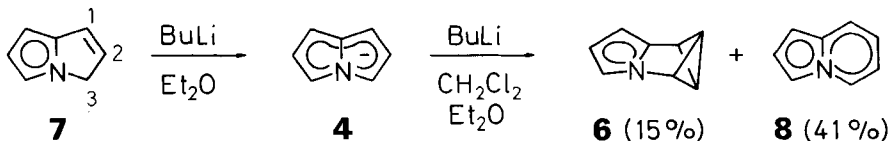
Schema 2



Nach der Beantwortung dieser Fragestellung, bei der wir in der Titelverbindung (**6**) ein Azabenzvalenderivat vorstellen können, werden wir auf eine bemerkenswerte Solvensabhängigkeit zu sprechen kommen, der die *Katz*-Reaktion unterliegt.

Befunde. - Die Deprotonierung des 3*H*-Pyrrolizins (**7**) mit Butyllithium in Äther führt zu dem mässig löslichen 4-Azapentalenyllithium (**4**) [5]. Setzt man dieses Salz bei -20° in Äther mit weiterem Butyllithium und Dichlormethan um, so erhält man zwei neue isomere Heterocyclen, nämlich Pyrrolo-3-azabenzvalen (**6**) und Indolizin (**8**). Die aromatische Verbindung **8** ist mit 41% Hauptprodukt, ihr Valenzisomeres **6** entsteht zu 15%. Die Stoffbilanz wird durch hydrolytisch regeneriertes 3*H*-Pyrrolizin (**7**) (14%) verbessert. Der Rest besteht in Verharzungsprodukten.

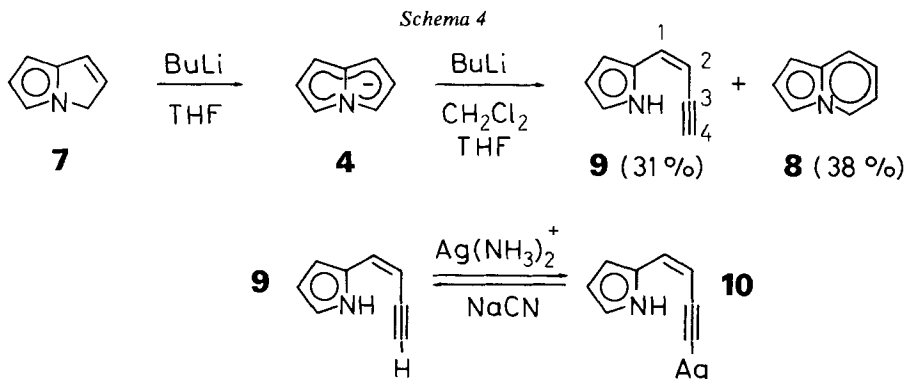
Schema 3



Die Verbindung **8** wird leicht durch NMR.-spektroskopischen und GC.-Vergleich mit einer authentischen Probe [7] identifiziert. Das hier vornehmlich interessierende Heterovalen **6** zeichnet sich im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum durch ein AB_2C -Spinsystem der Bicyclobutaneinheit aus. Bei einer Frequenz von 100 MHz erscheinen die äquivalenten Protonen H-C(1) und H-C(9) als charakteristisches scharfes Triplet ($^3J = 1,5$ Hz, $\delta = 3,16$ in Benzol- d_6). Die Signale von H-C(2) ($\delta = 3,36$) und H-C(8) ($\delta = 2,30$) sind dagegen durch eine weitere, für Bicyclobutane typische transannuläre Spin-Spin-Kopplung von 4,8 Hz aufgespalten [8]. Den drei pyrrolylischen Protonen von **6** können wir unter Vorbehalt chemische Verschiebungen von 6,7, 6,34 und 5,96 zuordnen. Der Vorbehalt geht auf die Schwierigkeit zurück, **6** ganz frei von **8** zu erhalten.

Als beste Isoliermethode für **6** hat sich bisher die wiederholte Hochvakuumfraktionierung im Bereich von -20 bis $+25^\circ$ erwiesen. Dagegen ist es uns noch nicht gelungen, säulen-, dünnschicht- oder gas-chromatographische Bedingungen ausfindig zu machen, unter denen das Heterovalen **6** überlebt. Thermisch jedoch ist **6** in benzolischer Lösung bis mindestens 100° (Einschlussröhrchen) stabil [9].

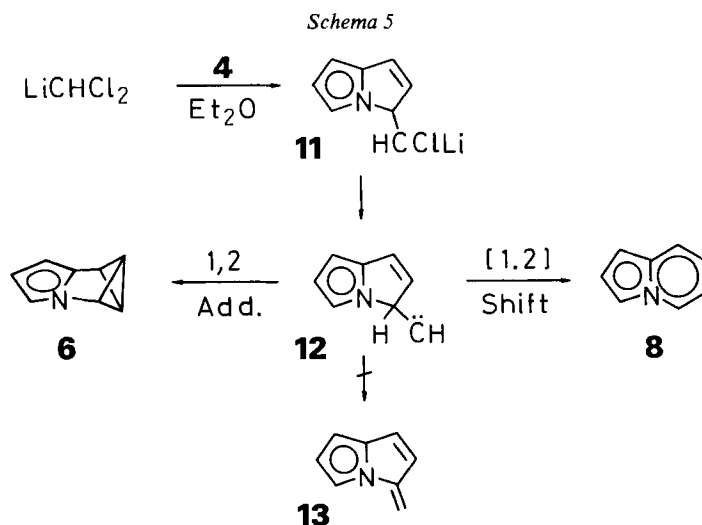
Führt man die Umsetzung des Pyrrolizins (7) mit Butyllithium und Dichlormethan nicht wie oben in Äther, sondern in Tetrahydrofuran durch, so erfolgt ein bemerkenswerter Wechsel im Reaktionsgeschehen. Man erhält neben dem Indolizin (8) (38%) jetzt nicht mehr das Heterovalens 6, sondern ein neues Isomeres, nämlich *cis*-1-[α -Pyrrolyl]but-1-en-3-in (9) (31%).



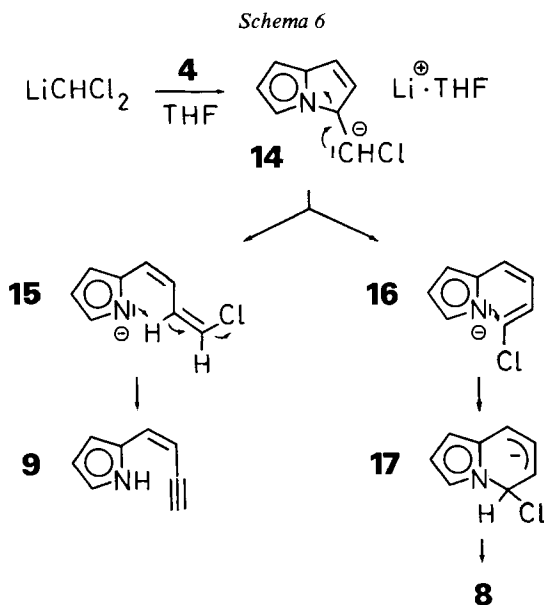
Das Enin 9 bildet mit Silber(I)-Ionen ein ziegelrotes, schwerlösliches Acetylenid (10). Durch Umsatz mit wässriger Natriumcyanid-Lösung lässt sich 9 wieder aus dem Silbersalz freisetzen. Auf dieser Reaktion beruht die Reinerstellung von 9. Seine Struktur ergibt sich ausser aus dem Massen- und IR.-Spektrum in erster Linie aus den $^1\text{H-NMR}$ -Daten. Insbesondere steht die vicinale Spin-Spin-Kopplungskonstante ($^3J_{\text{H-C}(1),\text{H-C}(2)} = 11,5 \text{ Hz}$) des *ABM*-Systems der Seitenkette von 9 in sehr guter Übereinstimmung mit der *cis*-Konfiguration authentischer Enine, für die entsprechende Kopplungskonstanten von 11,0 Hz beobachtet wurden [11].

Es liegt zunächst nahe, in dem Enin 9 ein Umlagerungsprodukt des Heterovalens 6 zu vermuten. Das trifft jedoch nicht zu. Tatsächlich ist das auf dem oben beschriebenen Wege erhaltene Pyrrolo-3-azabenzvalen (6) unter den Bedingungen der Bildung von 9 stabil.

Diskussion. - Die Bildung des Heterovalens 6 und seines aromatischen Isomeren 8 in Äther. In Analogie zur Katz-Reaktion des Indenylanions (5) [4] ist anzunehmen, dass auch 4 mit dem primär aus Butyllithium und Dichlormethan gebildeten Dichlormethylithium [12] unter Substitution zu dem exocyclischen Carbenoid 11 reagiert. Aufgrund des sonstigen Verhaltens des 4-Azapentalenids [5] schliessen wir, dass diese Reaktion am C(3) von 4 erfolgt (Schema 5). Das Carbenoid 11 geht dann, nach Zerfall zu 12, zwei typische Carbenreaktionen ein, nämlich die intramolekulare 1,2-cheletrope Addition unter Bildung des Heterovalens 6 und die Ringerweiterung zum Indolizin (8). Erwartungsgemäss - und das ist für Katz-Reaktionen aromatischer Anionen typisch - erfolgt von 12 aus keine 1,2-Hydridverschiebung zum Pyrrolo-aza-fulven (13), da diese als anionotrope Reaktion einen partiell antiaromatischen Übergangszustand durchlaufen müsste [13]. Das Verhalten des 4-Azapentalenids entspricht in Äther (Schema 5) also voll unserer Erwartung und Absicht.



Die Bildung des Pyrrolbutenins **9** und Indolizins (**8**) in Tetrahydrofuran. Worauf geht nun der grundlegend andersartige Reaktionsablauf in Tetrahydrofuran zurück? Wir haben oben gezeigt, dass das Heterovalen **6** nicht Zwischenstufe auf dem Wege zu **9** ist. Wenn die Reaktionen in Äther und Tetrahydrofuran also überhaupt etwas gemeinsam haben, so muss die Reaktionsverzweigung erfolgen, noch bevor die Zwischenstufe des Carbens **12** erreicht wird. Das heisst aber, dass auch das Indolizin (**8**) in Tetrahydrofuran eine andere Herkunft haben muss als in der Reaktion in Äther. Bekanntlich erfahren nun Lithiumcarbenoide in Tetrahydro-



furan eine starke Stabilisierung (durch Solvatisierung von Li^+ durch THF), wobei der Carbenoidcharakter verloren geht [12c]. In Tetrahydrofuran dürfte demnach - nach anfänglich analogem Reaktionsablauf wie oben - das Carbenoid **11** nicht als solches, sondern als freies Anion **14** vorliegen. Von hier aus ergibt sich nun zwanglos die Bildung von sowohl **9** als auch **8** (Schema 6).

Die Eliminierung des Pyrrolanions führt von **14** aus zu den Butadienylchloriden **15** und **16**. Das *cis-cis*-Isomere **15** liefert unter β -Eliminierung das *cis*-Butenin **9**, während das *cis-trans*-Isomere **16** sein Chlorid-Ion mittelbar unter Bildung des Indolizins (**8**) verliert.

Weitergehende Einzelheiten, insbesondere Markierungsexperimente zu den hier beschriebenen Reaktionen, sind laufenden Untersuchungen vorbehalten. Ungeachtet dessen hoffen wir aber, dass die Synthese des Heterovalens **6** und die stereospezifische Bildung eines *cis*-Butenins **9** nicht nur vom mechanistischen Standpunkt aus ihr Echo finden werden.

Die Autoren danken den Damen F. Kloeti (MS.), O. Clerc (MS.), G. Fariello (Synthesen) und Herrn J.-P. Saulnier (NMR.) für die tatkräftige Hilfe bei der Durchführung der Experimente. Finanzielle Unterstützung wurde durch den Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie und den Schweizerischen Nationalfonds für die Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt Nr. 2.678-0.76) bewilligt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Absorptionsbanden im IR.-Gebiet werden in cm^{-1} angegeben. Kernresonanzspektren wurden auf einem Varian XL-100 NMR.-Spektrometer aufgenommen (chemische Verschiebung in δ (ppm) gegen internes TMS). Alle Resonanzzuordnungen stehen im Einklang mit den Doppelresonanzexperimenten (Spinentkopplung und Indor-Spektren). Die Massenspektren wurden auf einem Varian-MAT-SMA-Gerät registriert. Alle Operationen mit dem sehr sauerstoffempfindlichen 4-Azapentalenid wurden in geschlossenen Apparaturen unter Argon durchgeführt. Das Ausgangsmaterial, 3H-Pyrrolizin (**7**) wurde nach dem von Schweizer & Light [6] angegebenen Verfahren synthetisiert und unmittelbar vor der Weiterverarbeitung unter Stickstoff destilliert.

Pyrrolo-3-aza-benzvalen (6) und Indolizin (8) in Äther. Es wird 1,0 g (10 mmol) **7** bei -80° unter Argon in 20 ml abs. Diäthyläther mit 30 mmol Butyllithium (1,25M Lösung in Hexan) umgesetzt. Man lässt auf Raumtemperatur auftauen, versetzt mit weiteren 15 ml Äther und kühlt unter kräftigem Rühren wieder auf -20° . Anschliessend werden 20 mmol Dichlormethan mit einer Injektionsspritze tropfenweise eingebracht. Das Gemisch wird für 15 Min. bei -20° gehalten und dann mit 2N NH_4Cl hydrolysiert. Anschliessend wird die organische Phase rasch 3mal nachgewaschen und über $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ 2:1 getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels werden die Produkte i.HV. (10^{-4} Torr) bei RT. von harzigen Rückständen abdestilliert. Mit Hilfe eines internen Standards (Hexamethylbenzol) wird die Ausbeute auf dieser Stufe durch ^1H -NMR.-Integration bestimmt: **6** (15%), **7** (zurückgewonnen, 14%) und **8** (41%).

6 und regeneriertes **7** lassen sich gas-chromatographisch isolieren (Silikonöl SE-30, 10% auf Chromosorb, 125°) und werden durch Vergleich (^1H -NMR. und GC.) mit authentischen Proben identifiziert. **6** lässt sich durch 3fache HV.-Fraktionierung (-20 bis $+25^\circ/10^{-4}$ Torr) als Mittelfraktion in 70proz. Reinheit (neben **8**) erhalten.

6. ^1H -NMR. (C_6D_6): 2,30 (H-C(8)); 3,16 (H-C(1), H-C(9)); 3,36 (H-C(2)); 5,96 (H-C(5)); 6,34 (H-C(7)); $6,7 \pm 0,2$ (H-C(4)). Kopplungen (Hz): $J_{\text{H-C}(1),\text{H-C}(2)} = J_{\text{H-C}(1),\text{H-C}(8)} = J_{\text{H-C}(2),\text{H-C}(9)} = J_{\text{H-C}(8),\text{H-C}(9)} = 1,5$; $J_{\text{H-C}(2),\text{H-C}(8)} = 4,8$.

cis-1-[a-Pyrrolyl]-but-1-en-3-in (9) und 8 in THF. Es wird 1,0 g (10 mmol) **7** bei -80° unter Argon in 30 ml abs. THF mit 30 mmol Butyllithium (1,25M Lösung in Hexan) umgesetzt. Man lässt auf RT. auftauen, dabei geht das Pyrrolizid vollständig in Lösung. Nach erneutem Kühlen auf -20° und unter kräftigem Rühren werden nun 20 mmol Dichlormethan in 8 ml THF tropfenweise zugegeben. Nach

15 weiteren Min. wird mit 2N NH₄Cl hydrolysiert, ausgeäthert und über MgSO₄/Na₂CO₃ 2:1 getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels erhält man durch HV. Destillation (RT. 10⁻⁴ Torr) ein Rohgemisch von **8** (38%) und **9** (31%); **7** tritt jetzt nicht mehr auf. Zur Isolierung von **9** wird dieses Rohgemisch in Äther gelöst und mit 2N ammoniakalischer Silbernitratlösung verrührt. Dabei fällt **10** als ziegelroter Niederschlag aus. Ein ockergelber Niederschlag, der sich an der Interphase bildet, stört bei der Weiterverarbeitung nicht, da er später nicht wieder in Lösung geht. Der Niederschlag **10** wird auf einer Nutsche abgesaugt und sorgfältig mit Äther und Wasser nachgewaschen. Das Silbersalz löst sich beim Behandeln mit 2N NaCN wieder auf. Durch Ausäthern wird daraus **9** als farblose Flüssigkeit erhalten.

9. IR. (Film, NaCl-Prismen): 3420 (NH); 3280 (H-C≡); 2080 (C≡C). - ¹H-NMR. (DCCl₃): 3,45 (H-C(4)); 5,32 (H-C(2)); 6,65 (H-C(1)); 6,24 (H-C(4')); 6,36 (H-C(3')); 6,90 (H-C(5')); ~7,2 (NH). Kopplungen (Hz): J_{H-C(1)}, H-C(2) = 11,5; J_{H-C(1)}, H-C(4) = 0,8; J_{H-C(2)}, H-C(4) = 2,5. - MS. (m/e): 117 (Basispik), 90, 89, 63, 51; m*: 69,23 und 88,01.

Bildung von 9 in Anwesenheit von 6. In einem Kontrollexperiment wird **7** wie vorstehend beschrieben - jedoch in Anwesenheit von 2 mmol **6** (+ 0,6 mmol **8**) - in THF umgesetzt. **9** entsteht dabei normal zu 30%, während **6** (1,7 mmol) unverändert zurückgewonnen wird.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T.J. Katz, E.J. Wang & N. Acton, J. Amer. chem. Soc. 93, 3782 (1971); T.J. Katz, R.J. Roth, N. Acton & E.J. Carnahan, Org. Synth. 53, 157 (1973).
- [2] a) I. Murata & K. Nakasuji, Tetrahedron Letters 1973, 47; b) R. M. Pagni & C. R. Watson, ebenda, 1973, 59.
- [3] a) I. Murata, T. Tatsuoka & Y. Sugihara, Tetrahedron Letters 1973, 4261; 1974, 199; b) R. M. Pagni, M. Burnett & A. C. Hazell, ebenda, 1977, 163.
- [4] U. Burger & F. Mazonod, Tetrahedron Letters, 1976, 2881.
- [5] W. H. Okamura & T. J. Katz, Tetrahedron 23, 2941 (1967).
- [6] E. E. Schweizer & K. K. Light, J. Amer. chem. Soc. 86, 2963 (1964); J. org. Chem. 31, 870 (1966).
- [7] a) V. Boekelheide & R. J. Windgassen, Jr., J. Amer. chem. Soc. 81, 1456 (1959); b) P. J. Black, M. L. Heffernan, L. M. Jackman, Q. N. Porter & G. R. Underwood, Austr. J. Chem. 17, 1128 (1964); c) R. J. Pugmire, M. J. Robins, D. M. Grant & R. K. Robins, J. Amer. chem. Soc. 93, 1887 (1971).
- [8] K. Wüthrich, S. Meiboom & L. C. Snyder, J. chem. Phys. 52, 230 (1970).
- [9] Thermolyse und Übergangsmetallinduzierte Umlagerungen von **6** sind Gegenstand gesonderter Untersuchungen. Vgl. [10].
- [10] U. Burger & F. Mazonod, Tetrahedron Letters, 1976, 2885; 1977, 1757.
- [11] a) T. Tokuyama, K. Uenoyama, G. Brown, J. W. Daly & B. Witkop, Helv. 57, 2597 (1974); b) A. B. Holmes, R. A. Raphael & N. K. Wellard, Tetrahedron Letters, 1976, 1539.
- [12] a) G. L. Closs & L. E. Closs, J. Amer. chem. Soc. 82, 5723 (1960); b) G. Köbrich, K. Flory & W. Drischel, Angew. Chem. 76, 536 (1964); c) G. Köbrich & H. R. Merkle, Chem. Ber. 99, 1782 (1966).
- [13] U. Burger, «Die Chemie der Benzvalene. Synthesen und nichtphotochemische Reaktionen», Chimia (1979), in Vorbereitung.