

H. Felbecker, D. Hollenberg, R. Schaaf, Th. Bluhm und H.-H. Perkampus

aus dem Institut für Physikalische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstr. 1,
Geb. 26.43.02, D-4000 Düsseldorf, West Germany

Eingegangen am 5 Oktober 1977

In Weiterführung unserer Untersuchungen an Azaanalogen des Stilbens wurden die 18 isomeren 1-(Diazinyl)-2-(pyridyl)-äthene (Triazastilbene) dargestellt. Zur Diskussion der Aktivierung der Methylgruppen und der Carbonylgruppen bei den Edukten für die Aldolkondensation wurden die Ergebnisse von Elektronendichteberechnungen nach der CNDO/2-Methode herangezogen.

J. Heterocyclic Chem., 15, 749 (1978)

In den letzten Jahren haben wir uns ausführlich mit der Photochemie und den spektroskopischen Eigenschaften der 1,2-(Dipyridyl)-äthene (1,2,3,4), der Styryldiazine (5,6,7) und der Benzylidenaminopyridine sowie der Pyridinalanine (8) beschäftigt. Da sich diese Verbindungen sämtlich vom Stilben beim Ersatz zweier Methylgruppen durch Stickstoff ableiten, können sie als Diazastilbene bezeichnet werden. In Fortführung dieser Arbeiten haben wir begonnen, 1-(Diazinyl)-2-(pyridyl)-äthene (Triazastilbene oder TAS) in diese Untersuchungen einzubeziehen. Auch hier liegt das gleiche Elektronensystem vor, so dass der Einfluss der drei *N*-Atome in Abhängigkeit ihrer gegenseitigen Stellung auf die spektroskopischen und physikalischen Eigenschaften an einer grösseren Zahl von Verbindungen studiert werden kann. Obwohl die Darstellung dieser Verbindungen sich formal an die der Dipyridyl-äthene (9,10) und der Styryldiazine (5) anlehnt, scheint es sinnvoll, in der vorliegenden Arbeit zunächst kurz auf die Darstellung der 18 isomeren TAS einzugehen. In einer folgenden Arbeit sollen die Elektronenanregungsspektren in Verbindung mit CNDO/S-Rechnungen beschrieben werden.

ungen beschrieben werden.

Zur Darstellung dieser Verbindungsklasse bieten sich Reaktionen über metallorganische Zwischenprodukte (11, 12,13) sowie über Ylide (14) oder aldolanaloge Reaktionen (5,9,10,15-18) an. Die Ausbeuten liegen bei allen drei Methoden in der gleichen Grössenordnung. Wegen des geringeren präparativen Aufwandes und der leichteren Zugänglichkeit zu den Ausgangsprodukten haben wir die aldolanaloge Reaktion bevorzugt. In Tabelle 1 sind die 18 dargestellten isomeren Verbindungen, die bisher nicht in der Literatur beschrieben sind, mit ihren Ausbeuten und Schmelzpunkten zusammengestellt.

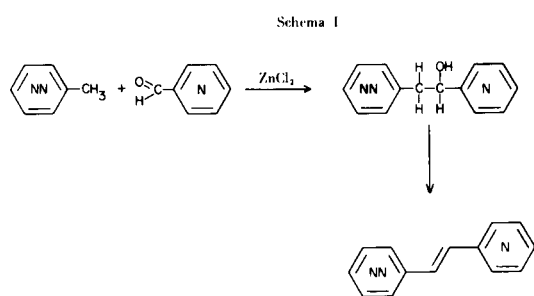
Bei der Durchführung der aldolanalogen Reaktion ergaben sich wesentlich geringere Ausbeuten als bei den Diazastilbenen. Diese Beobachtung steht in Einklang mit Arbeiten von Heinisch *et al.* (19), die bei dem Versuch, durch Kondensation von Methylpyridazinen mit Pyridazin-aldehyd ein Tetraazastilben herzustellen, das gewünschte Produkt überhaupt nicht mehr erhielten.

Das allgemeine Reaktionsschema für beliebige Diazine und Pyridine ist in Schema I wiedergegeben.

Tabelle 1

Ausbeuten und Schmelzpunkte der 18 dargestellten isomeren
1-(Diazinyl)-2-(pyridyl)-äthene (Triazastilbene)

Nr.	1-(Diazinyl)-2-(pyridyl)-äthene	Ausbeuten (% d. Th.)	F _p (°C)
1	1-(2-Pyrazinyl)-2-(4-pyridyl)-äthen	15	122
2	1-(2-Pyrazinyl)-2-(3-pyridyl)-äthen	33	95
3	1-(2-Pyrazinyl)-2-(2-pyridyl)-äthen	11	111
4	1-(4-Pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)-äthen	16	124
5	1-(4-Pyrimidyl)-2-(3-pyridyl)-äthen	54	74
6	1-(4-Pyrimidyl)-2-(2-pyridyl)-äthen	16	78
7	1-(5-Pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)-äthen	11	121
8	1-(5-Pyrimidyl)-2-(3-pyridyl)-äthen	10	143
9	1-(5-Pyrimidyl)-2-(2-pyridyl)-äthen	14	88
10	1-(2-Pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)-äthen	27	136
11	1-(2-Pyrimidyl)-2-(3-pyridyl)-äthen	16	112
12	1-(2-Pyrimidyl)-2-(2-pyridyl)-äthen	19	112
13	1-(3-Pyridazinyl)-2-(4-pyridyl)-äthen	12	118
14	1-(3-Pyridazinyl)-2-(3-pyridyl)-äthen	22	129
15	1-(3-Pyridazinyl)-2-(2-pyridyl)-äthen	10	118
16	1-(4-Pyridazinyl)-2-(4-pyridyl)-äthen	23	94
17	1-(4-Pyridazinyl)-2-(3-pyridyl)-äthen	24	115
18	1-(4-Pyridazinyl)-2-(2-pyridyl)-äthen	10	124



Voraussetzung für diese Reaktion ist eine hinreichend grosse Acidität der Methylprotonen sowie eine ausreichende Polarisierung der Carbonylfunktion. Beide Voraussetzungen sollten durch Stickstoff in *o*- und *p*-Stellung in besonderem Masse erfüllt sein. Die Tatsache, dass nach dieser aldolanalogen Kondensation die TAS 1, 3, 4, 6, 10, 12, 13, 15, 16 und 18 der Tabelle 1 ohne Schwierigkeiten dargestellt werden konnten, bestätigt die vorhergehende Aussage. Bei diesen Verbindungen wurden jeweils der 2- oder 4-Pyridinaldehyd sowie die Methyl-diazine mit Methylgruppen in *o*- oder *p*-Stellung zu den beiden Ringstickstoffatomen eingesetzt. Dies sind: 2-Methylpyrazin, 4-Methylpyrimidin, 2-Methylpyrimidin, 3-Methylpyridazin und 4-Methylpyridazin. Beim Einsatz von 3-Pyridinaldehyd konnte zunächst vermutet werden, dass sich schlechtere Ausbeuten ergeben als bei den Pyridinaldehyden mit Stickstoff in *o*- und *p*-Stellung. Im Verlauf der Synthese stellte sich jedoch heraus, dass diese Annahme nicht zutrifft.

Um den Einfluss eines *o*-, *m*- und *p*-ständigen Stickstoffs auf die Polarisierung der Carbonylgruppen abzuschätzen, wurde die Elektronendichteverteilung der verschiedenen bis heute entwickelten Methoden, die sowohl π - als auch σ -Elektronen berücksichtigen (20), die CNDO/2-Methode nach Pople, *et al.* (21) ausgewählt. Bei dieser Methode werden alle Valenzelektronen berücksichtigt. Tabelle 2 zeigt, dass der polarisierende Effekt des Stickstoffs auf die C=O-Gruppe sehr klein ist. Die Reaktion sollte also nicht nur von der Stellung des Stickstoffatoms, sondern sogar von seiner Anwesenheit unabhängig sein. Demnach ist die Acidität der Methylprotonen der entscheidende Faktor für den Ablauf der Reaktion. Die Verbindungen

2, 5, 11, 14 und 17 konnten daher mit 3-Pyridinaldehyd als Aldehydkomponente ohne Schwierigkeiten dargestellt werden.

Wie bekannt, gehen 2- und 4-Picolin Aldolkondensationen ein, während 3-Picolin auch unter verschärften Bedingungen nicht reagiert (16). Gleiches Verhalten zeigt das 5-Methylpyrimidin (5), bei dem beide *N*-Atome in *m*-Stellung zur Methylgruppe stehen. Um beurteilen zu können, ob eine Korrelation zwischen der positiven Partialladung der Methylprotonen und der Aldolkondensationsmöglichkeit besteht, wurden daher auch für die Methyl-diazine und die Picoline entsprechende CNDO/2-Rechnungen durchgeführt. Diese Berechnungen sollten ferner Aufschluss darüber geben, ob eine untere Grenze für die positive Partialladung der Protonen der Methylgruppe existiert, unterhalb derer die Reaktion nicht mehr möglich ist. Die Angaben in Tabelle 3 bestätigen diese Vermutung: Die Werte für 5-Methylpyrimidin und 3-Picolin sind um mehr als 50% kleiner als der Wert für 4-Picolin, das bekanntlich noch Aldolkondensationen eingeht.

Diese theoretischen Betrachtungen bestätigen die präparativen Erfahrungen, so dass die Verbindungen 7, 8 und 9 (Tabelle 1) nach einer anderen Darstellungsmethode hergestellt werden mussten. Es handelt sich hierbei um 1-(5-Pyrimidyl)-2-(4-pyridyl)-, 1-(5-Pyrimidyl)-2-(3-pyridyl)- und 1-(5-Pyrimidyl)-2-(2-pyridyl)-äthen. Zur Darstellung boten sich die Kondensation von 5-Pyrimidin-aldehyd mit Pyridylessigsäure in Acetanhydrid (22) und die Kondensation von Pyridinaldehyd mit 5-Pyrimidin-essigsäure (23) in Gegenwart von Pyridin/Piperidin (24) an. Ausgewählt wurde das erste Verfahren (Schema II).

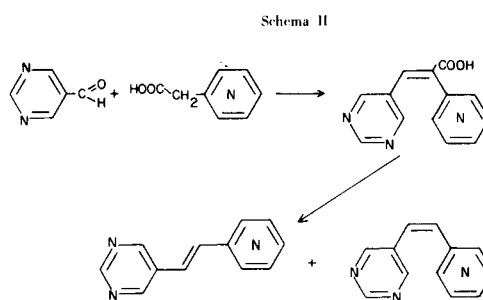


Tabelle 2

Partiellladungen an den Carbonylgruppen des Benzaldehyds unter der Pyridinaldehyde
(jeweils für die stabilste Konformation)

Verbindung	Ladungsdichte am		Ladungsdifferenz
	C	O	
Benzaldehyd	+ 0,2469	- 0,3965	0,6434
2-Pyridinaldehyd	+ 0,2514	- 0,3806	0,6320
3-Pyridinaldehyd	+ 0,2472	- 0,3961	0,6433
4-Pyridinaldehyd	+ 0,2719	- 0,3954	0,6673

Tabelle 3

Acidität der Methylprotonen (arithmetisches Mittel der Methylprotonen für die jeweils stabilste Konformation) und Ausbeute der Kondensationsprodukte mit 3-Pyridinaldehyd

Verbindung	Positive Partialladung	Ausbeute der Kondensationsprodukte mit 3-Pyridinaldehyd
2-Methylpyrimidin	0,02552	16% (a)
4-Methylpyrimidin	0,01812	54%
3-Methylpyridazin	0,01520	22%
2-Methylpyrazine	0,01419	33%
4-Methylpyridazin	0,01275	24%
5-Methylpyrimidin	0,00354	0%
2-Picolin	0,01318	> 0%
4-Picolin	0,00735	> 0%
3-Picolin	0,00267	0%
Toluol	0,00184	0%

(a) Zersetzung bei Aufarbeitung.

Bei der Kondensation entstehen zunächst die *cis*- α -(Pyridyl)- β -(5-pyrimidyl)-acrylsäuren, die nach der Decarboxylierung ein Gemisch von *cis*- und *trans*-TAS liefern.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte (Tabelle 1) wurden mit dem Original-Kolfer-Mikroheiztisch bestimmt. Die Identifizierung der 18 isomeren TAS erfolgte mittels der UV (25), NMR- und Massenspektroskopie (26).

Allgemeine Vorschrift bei aktivierter Methylkomponente (Schema I).

Von den eingesetzten Methyl Diazinen konnten 2-Methylpyrazin, 4-Methylpyrimidin und 3-Methylpyridazin von der Fluka AG/Schweiz bezogen werden. 2-Methylpyrimidin (27,28,29) und 4-Methylpyridazin (30,29) wurden nach bekannten Literaturverfahren hergestellt. Die Methyl Diazine (1,1 g., 0,01 mole) wurden mit Pyridinaldehyd (1,4 g., 0,01 mole) und wasserfreiem Zinkchlorid (1,4 g., 0,01 mole) in einer Rückflussapparatur 3 bis 4 Stunden auf 120-150° erhitzt. Zur Vermeidung von Oxidationen wurde in inerter Atmosphäre gearbeitet. Der Reaktionsverlauf wurde UV-spektroskopisch durch das Anwachsen der langwelligen Bande der Triazastilbene bei ca. 33.000 cm⁻¹ kontrolliert. Sowie die relative Intensität dieser Bande ein Maximum erreicht hatte, wurde die heisse Reaktionsmischung in 100 ml. verdünntes Ammoniak gegossen und mit siedendem Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotavapor vollständig eingedampft. Hierbei kristallisierten die Triazastilbene zunächst in gelben Nadeln aus. Das Produkt wurde in Chloroform aufgenommen und durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und isoliert. Als Laufmittel diente eine Mischung aus Benzol und Methanol im Verhältnis 9:1. Es wurden Glasplatten der Grösse 100 x 20 cm verwendet, die mit Kieselgel PF der Firma Merck, Schichtdicke 0,8 mm, bestrichen waren. Die Zonen wurden UV-spektroskopisch identifiziert und mittels eines Zonenkollektors der Firma Desaga von den Platten entfernt. Das Produkt wurde mit Methanol eluiert. Die Methanolphase wurde nach Filtration eingedampft und das Triazastilben in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformphase wurde ebenfalls filtriert und eingedampft. Anschliessend wurden die Triazastilbene bei 70-100° im Vakuum sublimiert. Nach dieser Methode wurden alle Triazastilbene bis auf Nr. 7, 8 und 9

(Tabelle 1) hergestellt.

Anal. Ber. für C₁₁H₉N₃: C, 72,1; H, 5,0; N, 22,9. Gef: C, 71,9; H, 5,1; N, 22,6.

Allgemeine Vorschrift bei nicht aktivierter Methylkomponente (Schema II).

5-Pyrimidinaldehyd (31,32) (1,1 g., 0,01 mole) und das Natriumsalz der Pyridyllessigsäure (33,34) (1,6 g., 0,01 mole) wurden in 10 ml. Acetanhydrid 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Auch hier konnte der Reaktionsverlauf durch das Anwachsen der langwelligen Bande um 33.000 cm⁻¹ beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch wurde unter Kühlung mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und anschliessend mit siedendem Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde über Magnesiumsulfat bzw. Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgenommen und entsprechend der vorangegangenen Vorschrift durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und isoliert. Die Zonen konnten hier nicht in allen Fällen UV-spektroskopisch identifiziert werden, da drei von ihnen ein Maximum bei ca. 33.000 cm⁻¹ lieferten. Daher wurden zunächst alle drei Zonen getrennt gesammelt und mit Methanol eluiert. Die filtrierten Methanolphasen wurden jeweils eingedampft und die Rückstände in Chloroform gelöst. Die Chloroformphasen wurden nach Filtration ebenfalls eingedampft und die Rückstände massenspektroskopisch analysiert. Zur Decarboxylierung und Umwandlung der *cis*- α -(Pyridyl)- β -(5-pyrimidyl)-acrylsäuren wurden 50 mg. eine Stunde in 2 ml. flüssigem Paraffin auf 250° erhitzt (24). Die abgekühlte Lösung wurde mit 2 ml. Äther verdünnt und mehrmals mit 10 ml. 2 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die Extrakte wurden mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt und mit siedendem Äther extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen des Äthers wurde der Rückstand in der schon beschriebenen Weise mittels Dünnschichtchromatographie aufgearbeitet. Die Triazastilbene wurden bei 80-120° im Vakuum sublimiert. Nach dieser Methode wurden die Triazastilbene 7, 8 und 9 (Tabelle 1) hergestellt.

Anal. Ber. für C₁₁H₉N₃: C, 72,1; H, 5,0; N, 22,9. Gef: C, 72,0; H, 5,1; N, 22,6.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem Land NW und dem Verband der Chemischen Industrie-Fonds der Chemie.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) H.-H. Perkampus und P. Senger, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **67**, 876 (1963).
- (2) H.-H. Perkampus, P. Senger und G. Kassebeer, *ibid.*, **67**, 703 (1963).
- (3) H.-H. Perkampus, G. Kassebeer und P. Müller, *ibid.*, **71**, 40 (1967).
- (4) H.-H. Perkampus, J. V. Knop und A. Knop, *ibid.*, **72**, 623 (1968).
- (5) H.-H. Perkampus und Th. Bluhm, *Tetrahedron*, **28**, 2099 (1972).
- (6) H.-H. Perkampus, Th. Bluhm und J. V. Knop, *Spectrochim. Acta*, **28A**, 2163 (1972); *Z. Naturforsch.*, **27a**, 310 (1972).
- (7) H.-H. Perkampus und H. Fehn, erscheint demnächst.
- (8) H.-H. Perkampus und B. Behjati, *J. Heterocyclic Chem.*, **11**, 511 (1974).
- (9) M.-C. Chiang und W. H. Hartung, *J. Org. Chem.*, **10**, 21 (1945).
- (10) D. G. Whitten und M. T. McCall, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5097 (1969).
- (11) C. J. Chang, R. F. Kiesel und T. E. Hogen-Esch, *ibid.*, **97**, 2805 (1975).
- (12) H. Gilman und S. M. Spatz, *J. Org. Chem.*, **16**, 1485 (1951).
- (13) I. I. Lapkin und L. P. Borodina, *J. Org. Chem. USSR*, **8**, 733 (1972).
- (14) E. C. Taylor und S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 2874 (1972).
- (15) B. D. Shaw und E. A. Wagstaff, *J. Chem. Soc.*, **77**, 77 (1933).
- (16) D. Jerchel und H. E. Heck, *Ann. Chem.*, **613**, 171 (1958).
- (17) J. L. R. Williams, R. E. Adel, J. M. Carlson, G. A. Reynolds, D. G. Borden und J. A. Ford Jr., *J. Org. Chem.*, **28**, 387 (1963).
- (18) Y. Ogata, A. Kawasaki und H. Hirata, *ibid.*, **35**, 2199 (1970).
- (19) G. Heinisch, E. Luszczak und M. Pailer, *Monatsh. Chem.*, **104**, 1372 (1973); **105**, 763 (1974).
- (20) K. Jug, *Theor. Chim. Acta*, **14**, 91 (1969).
- (21) J. A. Pople, D. F. Santry und G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, **43**, 129 (1965); J. A. Pople und G. A. Segal, *ibid.*, **43**, 136 (1965); *ibid.*, **44**, 3289 (1966).
- (22) F. H. Clarke, G. A. Fellock, G. S. Silverman und C. M. Watnik, *J. Org. Chem.*, **27**, 533 (1962).
- (23) F. Zumalkowski und E. Reimann, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **299**, 362 (1966).
- (24) J. A. T. Beard und A. R. Katritzky, *Rec. Trav. Chim.*, **78**, 592 (1959).
- (25) H. Felbecker, D. Hollenberg, R. Schaaf, Th. Bluhm und H.-H. Perkampus, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, im Druck.
- (26) H. Keck, H. Felbecker, D. Hollenberg, R. Schaaf und Th. Bluhm, erscheint demnächst.
- (27) R. G. Jones, E. C. Kornfeld und K. C. McLaughlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3539 (1950).
- (28) H. R. Henze, W. J. Clegg und C. W. Smart, *J. Org. Chem.*, **17**, 1320 (1952).
- (29) H. Brederek, G. Simchen, A. Santos und H. Wagner, *Angew. Chem.*, **78**, 717 (1966).
- (30) R. H. Mizzoni und P. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2201 (1954).
- (31) H. Brederek, G. Simchen, H. Wagner und A. Santos, *Ann. Chem.*, **766**, 73 (1972).
- (32) W. Klötzer und M. Herberz, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1567 (1965).
- (33) R. L. Malan und P. M. Dean, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1797 (1947).
- (34) H. N. Bojarska-Dahlig, *Rec. Trav. Chim.*, **83**, 177 (1964). English Summary.

In continuation of our investigations of the aza analogues of stilbene, the 18 isomeric 1-diazinyl-2-pyridylethenes (triazastilbenes) were synthesized. The results of electron density calculations (CNDO/2) were used to discuss the activation of methyl and carbonyl groups of the starting compounds in their aldol condensations.