

ÜBER INTERMEDIÄRES AUFTRETEN VON CYCLOINEN MIT DEN
 RINGGLIEDERN -CO-NR- UND -CO-O-

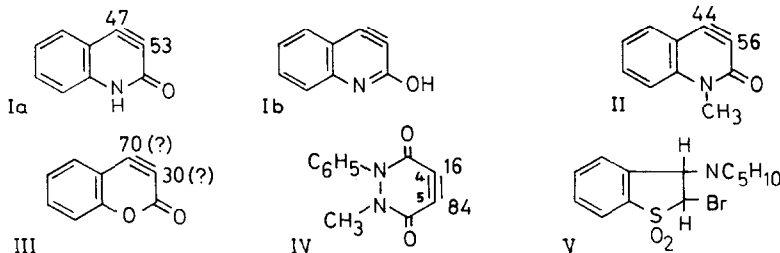
Th. Kauffmann, A. Risberg, J. Schulz und R. Weber

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Received 6 October 1964)

Um zu klären, ob quasiaromatische Heterocyclen mit den Ringgliedern -CO-NR- und -CO-O- analog dem Benzol und Pyridin o-Dehydroverbindungen bilden können, haben wir die in der Tabelle aufgeführten Halogen-carbo-styrile, Halogen-cumarine und Halogen-pyridazdione mit wasserfreiem Piperidin umgesetzt und die Reaktionsprodukte untersucht.

Es entstand jeweils ein Gemisch zweier isomerer Piperidinverbindungen, was mit einem Eliminierungs-Additions-Mechanismus (EA-Mechanismus^{a)}) über die Cycloine^{b)} 3.4-Dehydrocarbo-styryl (Ia oder Ib) (1), 1-Methyl-3.4-dehydrocarbo-styryl (II) (1), 3.4-Dehydrocumarin (III) (1) bzw. 1-Methyl-2-phenyl-4.5-dehydropyridazdion (IV) (2), aber auch mit einer Konkurrenz des normalen (AE_n-Mechanismus^{a)}) und des anomalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus^{c)} (AE_a-Mechanismus^{a)}) erklärbar ist.



a) Die Abkürzungen EA-, AE_n- und AE_a-Mechanismus führen wir hiermit ein.

b) Cycloine = kleine Ringe mit CC-Dreifachbindung (3).

c) Der AE_a-Mechanismus scheint selten zu sein. Er wurde bei der zur 3-Piperidinoverbindung führenden langsamen Reaktion von 2-Bromthionaphthen-S-dioxyd mit Piperidin in äthanolischer Lösung durch Isolierung der Zwischenstufe V eindeutig nachgewiesen. - Vermutlich läuft die zum gleichen Endprodukt führende schnelle Reaktion von 2-Bromthionaphthen-S-dioxyd mit Piperidin in benzolischer Lösung, bei der V zweifellos nicht Zwischenstufe ist (4), über 2.3-Dehydrothionaphthen-S-dioxyd.

TABELLE

Ausbeute und %-Anteil der isomeren Piperidinverbindungen. Nichteinge-
klammerte Werte: Umsetzung der Halogenide mit überschüssigem Piperidin
in wasserfreiem Benzol (B) oder mit überschüssigem Piperidin allein.
Eingeklammerte Werte: Umsetzung in Äthanol unter sonst gleichen Bedin-
gungen.

Halogenid	Reakt.-Zeit Reakt.-Temp. (Std.n.; °C)	Ges.-Ausb. an Piperidi- noverbindun- gen	%Anteil der Isomeren an der Fraktion der Piperi- dinverbindungen ^{d)}	
			3-Isomeres	4-Isomeres
3-Chlor-carbo- styryl	20; 180	96 (0)	54	46
3-Brom-carbo- styryl		90 (65) ^{e)}	52 (62)	48 (38)
3-Chlor-1-methyl- carbostyryl	20; 180	90 (0)	55	45
3-Brom-1-methyl- carbostyryl		98 (0)	57	43
3-Chlor- cumarin (B)	3; 80	52 (27) ^{e)}	39 (60)	61 (40)
3-Brom- cumarin (B)		79 (44) ^{e)}	30 (72)	70 (28)
			4-Isomeres	5-Isomeres
4-Chlor-1-methyl- 2-phenyl-pyridaz- dion-(3.6) (B)	22; 20	86 (78) ^{e)}	17 (77.5)	83 (22.5)
4-Brom-1-methyl- 2-phenyl-pyridaz- dion-(3.6) (B)		96 (81) ^{e)}	15.5 (53)	84.5 (47)
5-Chlor-1-methyl- 2-phenyl-pyridaz- dion-(3.6) (B)	22; 20	90	7	93

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ändert sich bei den 3-Halogen-car-
bostyrylen, 3-Halogen-1-methyl-carbostyrylen und 4-Halogen-1-methyl-2-
phenyl-pyridazdionen das %-Verhältnis der isomeren Piperidinverbindun-

d) Ergebnis der IR-Analyse. Soweit erforderlich, wurden die Piperidino-
verbindungen durch präparative Schichtchromatographie von unumgesetz-
ter Ausgangssubstanz und von Nebenprodukten abgetrennt.

e) Die geringere Ausbeute bei den Versuchen in Äthanol ist hauptsächlich
auf unvollständige Umsetzung der Halogenide zurückzuführen.

gen praktisch nicht, wenn man von der Chlor- zur Brom-Verbindung übergeht; die geringen Abweichungen der Werte liegen innerhalb der Fehlergrenze ($\pm 3\%$) der Messung. Diese Unabhängigkeit des Isomerenverhältnisses vom Halogen ist bei einer AE_n/AE_a -Konkurrenz und auch bei einer EA/AE_n - oder EA/AE_a -Konkurrenz nicht zu erwarten, da in diesen Fällen das Isomerenverhältnis von Reaktionen bestimmt bzw. mitbestimmt wird, die sich an Halogen-Verbindungen (Halogenid oder Addukte) abspielen. Dagegen wird das Isomerenverhältnis bei reinem EA-Mechanismus durch die Basenanlagerung an das halogenfreie Cycloin bestimmt und ist dementsprechend vom Halogen unabhängig (5). Die gefundene Konstanz des Isomerenverhältnisses ist daher als starkes Argument für reinen EA-Mechanismus über die Cycloine Ia oder Ib, II bzw. IV zu werten.

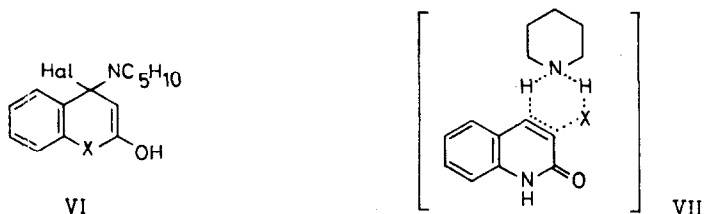
Außerdem ist der Tabelle zu entnehmen, daß im 3-/4-Verhältnis auch gute Übereinstimmung zwischen den aus 3-Halogen-carbostyriolen (Mittelwert 53:47) und aus 3-Halogen-1-methyl-carbostyriolen (Mittelwert 56:44) erhaltenen Piperidinverbindungen besteht. Bei der Reaktion der 3-Halogen-carbostyriole mit Piperidin ist daher als Zwischenstufe die zu II analoge Oxoform Ia des 3.4-Dehydrocarbostyriols wahrscheinlicher als die Hydroxyform Ib^f).

Was die 3-Halogen-cumarine anbelangt, so zeigt die Tabelle, daß hier das 3-/4-Verhältnis der Piperidinverbindungen bei der Umsetzung der Chlor- und Brom-Verbindung nicht gleich ist. Dies könnte außer mit einer EA/AE_n - oder EA/AE_a -Konkurrenz auch mit einer AE_n/AE_a -Konkurrenz erklärt werden. Wir haben aber kürzlich gezeigt (1), daß 3-Brom-cumarin, obgleich unter den Versuchsbedingungen gegen Methanol und Anilin beständig, bei gleichzeitiger Einwirkung von Piperidin+Methanol oder Piperidin+Anilin neben 3- und 4-Piperidino-cumarin auch 4-Methoxy- bzw. 4-Anilino-cumarin liefert, was deutlich auf 3.4-Dehydrocumarin als Zwischenstufe hinweist. Die aus der Tabelle ersichtliche Abhängigkeit des 3-/4-Verhältnisses vom Halogen dürfte daher auf eine EA/AE_n - oder EA/AE_a -Konkurrenz zurückgehen.

Im Gegensatz zu den entsprechenden 3-Halogen-Derivaten lieferten 4-Brom-carbostyryl, 4-Brom-1-methyl-carbostyryl und 4-Brom-cumarin bei der Umsetzung mit Piperidin (Benzol oder überschüssiges Piperidin als Lösungsmittel) ausschließlich die 4-Piperidinverbindung. Hier erfolgt die Substitution also gänzlich nach dem AE_n -Mechanismus; die als Zwischenstufe anzunehmenden Addukte vom Typ VI bilden sich offenbar leicht.

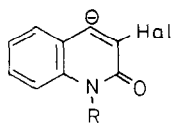
f) Bereits A. Baeyer (6) hat das 3.4-Dehydrocarbostyryl formuliert und zu erzeugen versucht.

- Dagegen entstand aus 5-Chlor-1-methyl-2-phenyl-pyridazdion-(3.6), wie aus den 4-Halogen-pyridazdionen, ein Isomerengemisch. Das 4-/5-Verhältnis (Tabelle) der Piperidinverbindungen ist gegenüber dem konstanten 4-/5-Verhältnis bei der Umsetzung der 4-Halogen-pyridazdione etwas zugunsten des "nichtumgelagerten" 5-Isomeren verschoben. Somit erfolgt die Substitution hier teilweise nach dem AE_n -Mechanismus.

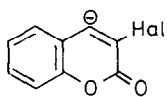


Nimmt man an, daß sich die Cycloine Ia, II, III bzw. IV über die entsprechenden Carbanionen VIII, IX, X bzw. XI bilden - auch eine synchrone Ablösung von Halogenwasserstoff unter der Einwirkung des Piperidins, z.B. über den Übergangszustand VII, wäre denkbar - sollte ein besserer Protonendonator als Piperidin die Reaktion hemmen. Tatsächlich erhielten wir bei 20 stdgm. Erhitzen von 3-Chlor-carbostyryl, 3-Chlor-1-methyl-carbostyryl und 3-Brom-1-methyl-carbostyryl mit Piperidin in äthanolischer Lösung (Molverhältnis Arylhalogenid:Piperidin:Äthanol = 1:7:250) im Autoklaven auf 180°C keine Umsetzung^{g)}. - Beim 3-Brom-carbostyryl ist die Substitution unter diesen Bedingungen nicht völlig gehemmt, sondern nur verlangsamt. Das gleiche gilt für die Umsetzung der in der Tabelle aufgeführten 3-Halogen-cumarine und 4-Halogen-pyridazdione in äthanolischer Lösung. Außerdem ist, wo überhaupt Reaktion eintritt, das Isomerenverhältnis der Piperidinverbindungen (eingeklammerte Werte der Tabelle) im Vergleich zum Verhältnis bei reinem EA-Mechanismus zugunsten des "nichtumgelagerten" Isomeren verschoben, was wiederum auf Beteiligung des AE_n -Mechanismus schließen läßt.

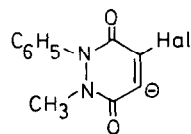
g) -Die hauptsächlich 4-Piperidino-pyrimidin ergebene Reaktion von 5-Brom-pyrimidin mit Piperidin (1) wird ebenfalls durch Äthanol völlig gehemmt.



VIII: R = H

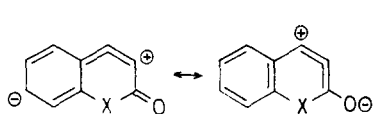
IX: R = CH₃

X



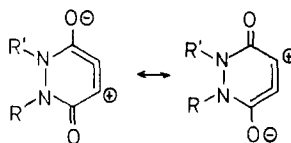
XI

Für die wahrscheinlich gemachten Cycloine kommen außer den Formeln Ia, II, III und IV mit einer CC-Dreifachbindung energetisch günstig erscheinende zwitterionische mesomere Grenzformeln mit kumulierten CC-Doppelbindungen, z.B. XII-XV, in Frage. Man kann daher vermuten, daß sie weniger reaktionsbegierig, weniger "heiß" (5) sind als Dehydrobenzol^{h)}. Hierfür spricht auch, daß es zu ihrer Bildung aus entsprechenden Halogen-Verbindungen keiner extrem starken Base wie Lithium-piperidid oder Phenyl-lithium bedarf.



XII

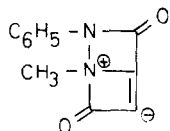
XIII



XIV

XV

Außer mesomeren Grenzformeln sind auch valenzisomere Formeln in Betracht zu ziehen, z.B. XVI für 1-Methyl-2-phenyl-4.5-dehydro-pyridaz-dion.



XVI

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für großzügige Förderung.

h) 1,2-Dehydronaphthalin und 3,4-Dehydro-pyridin sind nach Untersuchungen von R. Huissen und Mitarbb. (5) bzw. von Th. Kauffmann und R. Nürnberg (unveröffentlicht) weniger "heiß" als Dehydrobenzol.

LITERATUR

1. Th. Kauffmann, J. Hansen, K. Udluft und R. Wirthwein, Angew. Chem. 76, 590 (1964).
2. Th. Kauffmann und A. Risberg, Tetrahedron Letters [London] (1963), 1459.
3. G. Wittig, Pure appl. Chem. 7, 173 (1963).
4. F.G. Bordwell, B.B. Lampert und W.H. McKellin, Amer. chem. Soc. 71, 1702 (1949).
5. Vgl. R. Huisgen und J. Sauer, Angew. Chem. 72, 91 (1960).
6. A. Baeyer und F. Bloem, Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 2151 (1882).