

HETARINE, X (1)

NACHWEIS EINES 5-RING-ARINS (1-METHYL-4.5-DEHYDROIMIDAZOL)

Th. Kauffmann, R. Nürnberg, J. Schulz und R. Stabba
Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster/West-Germany

(Received in Germany 22 June 1967)

Im Gegensatz zu den 6-Ring-Arinen (2,3) sind 5-Ring-Arine, die wegen der größeren Ringspannung energiereicher sein sollten, bisher nicht sicher nachgewiesen worden. Auf solche Arine hindeutende Cine-Substitutionen an heterocyclischen 5-Ring-Aromaten (3) können auch mit einem AE_a -Mechanismus^{a)} erklärt werden (3), und auch den Ergebnissen der Abfangversuche von G. Wittig und Mitarbb. (3) fehlt die Beweiskraft (3,4,5). Die folgenden Ergebnisse lassen u.E. am intermediären Auftreten des 5-Ring-Arins III keinen Zweifel.

1. Einfache Cine-Substitutionen

Wir fanden, daß die Umsetzung der 5-Halogen-1-methyl-imidazole I und II mit Li-piperidid und Piperidin in siedendem Äther jeweils zu einem Gemisch von 4- und 5-Piperidino-1-methyl-imidazol (IV,V) führt. Diese und analoge Ergebnisse bei der Einwirkung von Li-pyrrolidid/Pyrrolidin auf I und II legten einen EA-Mechanismus über 1-Methyl-4.5-dehydroimidazol (III) nahe. Da sich aber bei den Umsetzungen mit Li-piperidid/Piperidin (Tabelle 1) mit Variation des Molverhältnisses der Komponenten Halogenid/Li-piperidid/Piperidin (Tabelle 1) sowie des Halogens (Cl,Br) das Isomerenverhältnis der Substitutionsprodukte IV und V deutlich änderte, war eine Beteiligung des zu V ("nichtumgelagertes" Isomeres) führenden AE_n -Mechanismus^{a)} anzunehmen. Außerdem kam für die Bildung von IV ("umgelagertes" Isomeres) statt des EA-Mechanismus auch der weniger wahrscheinliche AE_a -Mechanismus^{a)} in Betracht^{b)}.

- a) Abkürzungen (3): AE_a = anomaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus, AE_n = normaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus, EA = Eliminierungs-Additions-Mechanismus.
- b) Dieser zuerst am 2-Brom-thionaphthen-S.S-dioxid gefundene (6) Substitutionsmechanismus wurde in unserem Laboratorium (7) kürzlich neben dem EA-Mechanismus für die Cine-Substitution 5-Chlor-pyrimidin \rightarrow 4-Piperidino-pyrimidin (d.h. an einem typischen heteroaromatischen System) festgestellt. In beiden Fällen diente freies Piperidin als Base. Mit Li-amiden als Basen sind

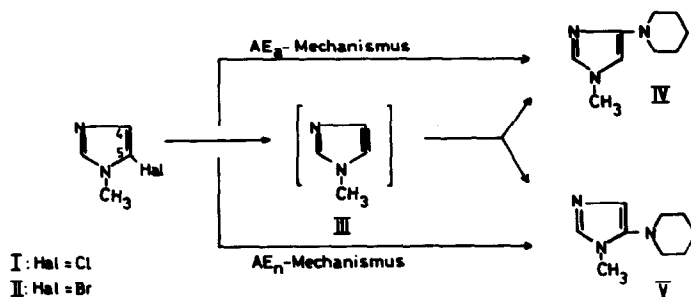


TABELLE 1

Umsetzung von 5-Halogen-1-methyl-imidazolen mit Li-piperidid und Piperidin in siedendem Äther.

eingesetztes 5-Halogen-1-methyl-imidazol	Molverh. Halogenid: Li-piperidid: Piperidin	Gesamtausb. an Piperidino-1-methyl-imidazolen (% d. Th.) ^{c)}	Verhältnis der Piperidino-1-methyl-imidazole 4-(IV) : 5-(V)
5-Cl	1 : 1 : 9	65	39 : 61
	1 : 2.2 : 2.8	63	9 : 91
5-Br	1 : 1 : 9	7.5	40 : 60
	1 : 2.2 : 2.8	19.0	36 : 64

2. Konkurrenzversuche

Es war daher zwischen den in Tabelle 2 angegebenen Möglichkeiten zu entscheiden, die alle die gleichzeitige Bildung von IV und V erklären. Diese Entscheidung erlaubten Konkurrenzversuche, wie sie kürzlich von uns zu Selektivitätsbestimmungen an Arinen durchgeführt wurden (8).

TABELLE 2

Mögliche Mechanismen^{a)} für die Substitutionsreaktionen 5-Halogen-1-methyl-imidazol \rightarrow 4- und 5-Piperidino-1-methyl-imidazol.

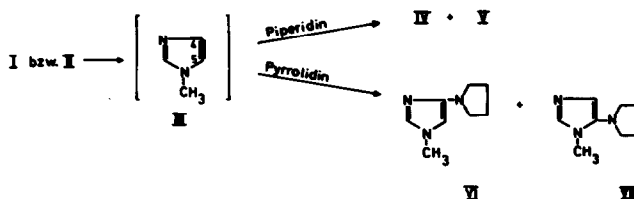
Mechanismen für Bildung beider Isomeren	Mechanismen für Bildung des 4-Isomeren	Mechanismen für Bildung des 5-Isomeren
α) EA	EA	EA
β) EA/AE _n	EA	EA/AE _n
γ) EA/AE _a	EA/AE _a	EA
δ) AE _n /AE _a	AE _a	AE _n

Cine-Substitutionen mit AE_a-Mechanismus bisher nicht beobachtet worden. Ein Übergang I/II \rightarrow IV mit AE_a-Mechanismus^{a)} wäre über nachstehende Zwischenstufen denkbar:



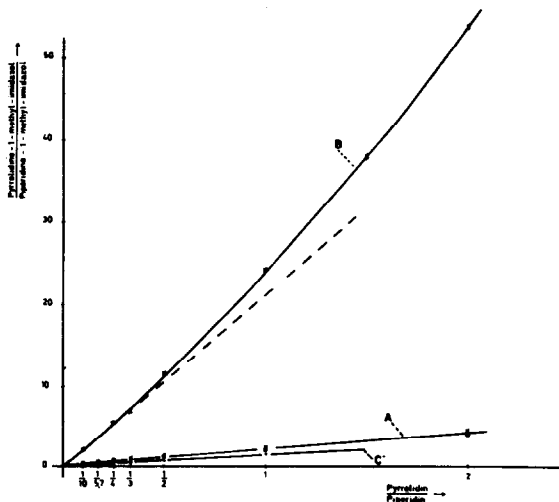
c) Ausbeute bezogen auf umgesetztes 5-Halogen-1-methyl-imidazol.

Wir versetzten dazu ätherische Lösungen von I oder II, die in wechselndem aber definiertem Mengenverhältnis die Basen Pyrrolidin und Piperidin enthielten, bei 35° tropfenweise mit ätherischer Phenyllithium-Lösung, (Molverhältnis Halogenid : Phenyllithium : Σ sek. Amine = 1 : 1 : 10). Das Phenyllithium metalliert dabei die Amine zu den Li-Verbindungen, die mit den Halogeniden unter Bildung der vier Substitutionsprodukte IV - VII weiterreagieren. - Das bei diesen Versuchen gaschromatographisch festgestellte Mengenverhältnis^{d)} der "umgelagerten" Substitutionsprodukte VI und IV sowie der "nichtumgelagerten" Substitutionsprodukte VII und V ist in Abbildung 1 gegen das Verhältnis Pyrrolidin/Piperidin aufgetragen; Tabelle 3 enthält die ermittelten Isomerenverhältnisse^{d)}.



ABBILDUNG

Konkurrenzversuche mit 5-Chlor-(I) sowie 5-Brom-1-methyl-imidazol (II) und dem Basenpaar Pyrrolidin/Piperidin analog loc. cit. (8). Auswertung: aus I (x) oder II (•) gebildete 4-Substitutionsprodukte IV und VI (= Gerade A), aus I . gebildete 5-Substitutionsprodukte V und VII (= Kurve B), aus II gebildete 5-Substitutionsprodukte V und VII (= Gerade C).



d) Kontrollversuchen zufolge sind die als Reaktionsprodukte erhaltenen Pyrrolidino- und Piperidino-1-methyl-imidazole unter den Bedingungen der Versuche und der Gaschromatographie beständig.

TABELLE 3

Isomerenverhältnisse bei den Konkurrenzversuchen mit 5-Chlor- und 5-Brom-1-methyl-imidazol^{d)}.

eingesetztes 5-Halogen-1- methyl-imidazol	Molverhältnis Pyrrolidin/ Piperidin	Gesamtausbeute an Pyrrolidino- und Piperidino- 1-methyl-imida- zolen (% d.Th.) ^{c)}	Isomerenverhältnisse	
			Pyrrolidinover- bindungen 4-(VI) : 5-(VII)	Piperidinover- bindungen 4-(IV) : 5-(V)
5-Cl	2 : 1	35.8	26 : 74	74 : 26
	1 : 1	nicht bestimmt	30 : 70	72 : 28
	1 : 2	39.3	18 : 82	60 : 40
	1 : 3	71.4	17 : 83	59 : 41
	1 : 4	73.1	16 : 84	54 : 46
5-Br	2 : 1	Auswertungsschwierigkeiten wegen geringer Ausbeute		
	1 : 1	10.8	70 : 30	74 : 26
	1 : 2	16.2	67 : 33	72 : 28
	1 : 3	18.9	67 : 33	73 : 27
	1 : 4	21.9	67 : 33	71 : 29

a) Auswertung der "umgelagerten" Substitutionsprodukte (IV,VI)

Den Konkurrenzversuchen lag die Überlegung zugrunde, daß eine Beteiligung des EA-Mechanismus an den Substitutionsprozessen (Möglichkeiten α , β und γ der Tabelle 2) und somit das intermediäre Auftreten von III sich dadurch bemerkbar machen muß, daß bei gegebenem Verhältnis Pyrrolidin/Piperidin eines der beiden Produktpaare IV,VI (Möglichkeiten α und β der Tabelle 2) oder V,VII (Möglichkeiten α und γ der Tabelle 2) im gleichen Mengenverhältnis anfällt, gleichgültig, ob von 5-Chlor- oder 5-Brom-1-methyl-imidazol ausgegangen wird, da dieses Mengenverhältnis nur durch die verschieden rasche Anlagerung von Pyrrolidin und Piperidin an die halogenfreie Zwischenstufe III bestimmt wird.

Die Konkurrenzversuche zeigten, daß für die "umgelagerten" Substitutionsprodukte (IV,VI) die erwartete Unabhängigkeit des Mengenverhältnisses vom Halogen der Ausgangsverbindung gegeben ist, und zwar für alle untersuchten Verhältnisse Pyrrolidin/Piperidin. Dies kommt in Abbildung 1 dadurch zum Ausdruck, daß die Meßwerte für das Verhältnis VI/IV bei der Versuchsreihe mit 5-Chlor- und 5-Brom-1-methyl-imidazol innerhalb der Fehlergrenze der Messung auf einer gemeinsamen Geraden (A der Abbildung 1) liegen. Unter Berücksichtigung der weiter unten mitgeteilten Ergebnisse erlaubt dies den Schluß, daß die "umgelagerten" Substitutionsprodukte IV und VI nach dem EA- und nicht nach dem AE_a -Mechanismus gebildet werden. Würden sie nach letzterem Mechanismus entstehen, sollte ihr Mengenverhältnis vom Halogen der Ausgangsverbindung abhängig sein, da sich bei diesem Mechanismus der geschwindigkeitsbestimmende Schritt jeweils an einer halogenhaltigen Verbindung abspielt (Addition der Basen an I bzw. II

oder Eliminierung von Halogen aus den gebildeten anomalen Addukten)^{e)}. Für den EA-Mechanismus und gegen den AE_a -Mechanismus spricht weiterhin der geringe Anstieg der Geraden A in Abbildung 1. Er entspricht der "partiellen Konkurrenzkonstante" [vgl. (8)] $K_4 = \frac{[VI]}{[IV]} \cdot \frac{[Piperidin]}{[Pyrrolidin]}$ der Reaktion I (od. II) \rightarrow IV + VI. Ihr Zahlenwert 2.2 zeigt die für den EA-Mechanismus über das 5-Ring-Hetarin III vorauszusehende sehr geringe Selektivität (vgl. Tabelle 4). Für den AE_a -Mechanismus wäre eine höhere Selektivität zu erwarten, denn bei dem vergleichbaren AE_n -Mechanismus liegen die Konkurrenzkonstanten in der Regel um eine Zehnerpotenz höher als bei entsprechenden Reaktionen mit EA-Mechanismus (7,8,9).

b) Auswertung der "nichtumgelagerten" Substitutionsprodukte (V,VII)

Nach dem Gesagten erfolgt die Bildung der "umgelagerten" Substitutionsprodukte nach dem EA-Mechanismus durch Addition des Pyrrolidino- und Piperidino-Restes an C-4 des Arins III. Da Arine Basen normalerweise in den beiden möglichen Orientierungen addieren, war anzunehmen, daß III die beiden Basenreste auch an C-5 aufnimmt unter Bildung der "nichtumgelagerten" Substitutionsprodukte V und VII. Mindestens bei der Chlor-Verbindung I war aber nach den unter 1. geschilderten Versuchsergebnissen die Bildung der "nichtumgelagerten" Substitutionsprodukte zusätzlich nach dem AE_n -Mechanismus wahrscheinlich. Die damit zu erwartende Überlagerung des EA- und AE_n -Mechanismus (Möglichkeit B der Tabelle 2) bei der Bildung von V und VII konnte bei den Konkurrenzversuchen mit I durch Auswertung der Substitutionsprodukte V und VII klar bestätigt werden, was wiederum das Auftreten von III anzeigt. Das Mengenverhältnis VII/V erwies sich nämlich - anders als bei reinem EA- (8) oder reinem AE_n -Mechanismus (7) - vom Verhältnis der konkurrierenden Basen deutlich nichtlinear abhängig, eine Erscheinung, die nach unseren Erfahrungen (7) für eine EA/ AE_n -Überlagerung typisch ist. Der starke Anstieg der Tangenten an Kurve B der Abbildung 1 dürfte durch den AE_n -Mechanismus (hohe Konkurrenzkonstante) verursacht werden.

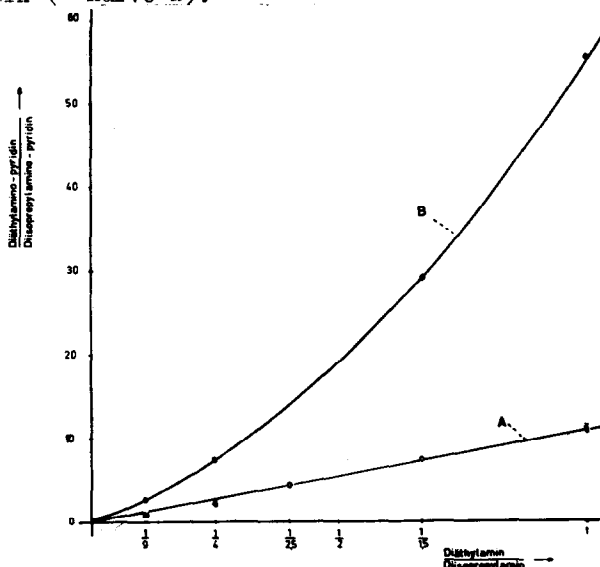
Nichtlineare Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Basenverhältnis wurde z.B. bei Konkurrenzversuchen an 4-Chlor-pyridin mit dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin (Phenyllithium-Zusatz wie bei Konkurrenzversuchen der vorliegenden Arbeit) beobachtet (7). Die bei diesen Versuchen gebildeten 3-substituierten Pyridine entstehen ausschließlich nach dem EA-Mechanismus über 3.4-Dehydropyridin; dementsprechend erhält man bei der Auswertung dieser Produkte die gleiche lineare Abhängigkeit des Produktverhält-

e) Bei den von uns in Konkurrenzversuchen geprüften Substitutionsreaktionen (2-Halogen-pyrimidine + Li-piperidid/Li-diäthylamid bei 35°, 2-Halogenpyridine + Piperidin/Diäthylamin bei 130°) mit reinem AE_n -Mechanismus - bei dem sich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ebenfalls an halogenhaltigen Substanzen vollzieht - war das Verhältnis 2-Piperidino-/2-Diäthylamino-Verbindung jeweils stark vom Halogen (Cl,Br) der Ausgangs-Verbindung abhängig (7).

nisses vom Basenverhältnis wie bei entsprechenden Konkurrenzversuchen an 3-Chlor-pyridin (reiner EA-Mechanismus über 3,4-Dehydropyridin) bei Auswertung der 3-substituierten Pyridine (Gerade A der Abbildung 2). Die aus 4-Chlor-pyridin gebildeten 4-Substitutionsprodukte 4-Diäthylamino- und 4-Diisopropylamino-pyridin entstehen dagegen nachweislich nach dem EA- und AE_n -Mechanismus. Wie aus der Kurve B der Abbildung 2 hervorgeht, ist ihr Mengenverhältnis vom Verhältnis der Basen nicht linear abhängig^{f)}.

ABBILDUNG 2

Konkurrenzversuche mit 3- und 4-Chlor-pyridin und dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin analog loc. cit. (8). Auswertung: aus 3-Chlor- (•) oder 4-Chlor-pyridin (×) gebildetes 3-Diäthylamino- und 3-Diisopropylamino-pyridin (= Gerade A), aus 4-Chlor-pyridin gebildetes 4-Diäthylamino- und 4-Diisopropylamino-pyridin (= Kurve B).



Im Gegensatz zu den Versuchen mit I liegen bei den Konkurrenzversuchen mit der Brom-Verbindung II die Meßpunkte für das Verhältnis VII/V auf einer Geraden (C der Abbildung 1). Dieser Befund und die geringe Steigung der Geraden C, die der partiellen Konkurrenzkonstante $K_5 = \frac{[VII] \cdot [Piperidin]}{[V] \cdot [Pyrrolidin]} = 1.5$ entspricht, erlauben den Schluß, daß bei den Umsetzungen mit II auch die "nichtumgelagerten" Substitutionsprodukte ausschließlich oder ganz überwiegend nach dem EA-Mechanismus über die erwartungsgemäß sehr wenig selektive

f) Bei einer Überlagerung des EA- und AE_n -Mechanismus ist bei Konkurrenzversuchen lineare Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Basenverhältnis nur zu erwarten, wenn entweder die Konkurrenzkonstanten beider Mechanismen exakt übereinstimmen oder wenn die %-Anteile der beiden Mechanismen bei Variation des Basenverhältnisses konstant bleiben.

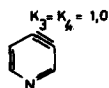
Zwischenstufe III entstehen. Dies wird durch die weitgehende Unabhängigkeit des 4-/5-Verhältnisses der isomeren Substitutionsprodukte 4- und 5-Pyrrolidino-1-methyl-imidazol sowie 4- und 5-Piperidino-1-methyl-imidazol (Tabelle 3) vom Basenverhältnis deutlich unterstrichen. Das hier gefundene Isomerenverhältnis (ca. 68 : 32 bzw. ca. 72.5 : 27.5) stellt anscheinend das "Arin-Verhältnis" für III und die Basen Pyrrolidin und Piperidin dar. - Daß 5-Brom-1-methyl-imidazol bei den Konkurrenzversuchen gänzlich oder weitgehend nach dem EA-Mechanismus reagiert, während bei der entsprechenden Chlor-Verbindung daneben auch der AE_n -Mechanismus stark zum Zuge kommt, stimmt mit unseren Erfahrungen [4-Halogen-pyridine (1) und 8-Halogen-chinoline (10)] überein, daß bei Hetaryl-halogeniden der Übergang von der Brom- zur Chlor-Verbindung den AE_n -Mechanismus in hohem Maße begünstigen kann.

Bei den Konkurrenzversuchen mit I zeigen sich Abweichungen vom "Arinverhältnis" (Tabelle 3), wie es für eine EA/ AE_n -Konkurrenz zu erwarten ist. Den Zahlenwerten zufolge verdrängt hauptsächlich der Pyrrolidino-Rest das Chloratom von I additiv. Der etwas sperrigere Piperidino-Rest wird dagegen auch bei I überwiegend nach dem EA-Mechanismus mit dem Imidazolkern verbunden.

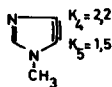
Bei den geschilderten Konkurrenzversuchen ergaben sich für die Anlagerung des Pyrrolidino- und Piperidino-Restes an C-4 bzw. C-5 von III die partiellen Konkurrenzkonstanten $K_4 = 2.2$ und $K_5 = 1.5$. Da sich das Basenpaar Pyrrolidin/Piperidin wegen zu großer Ähnlichkeit der beiden Basen zu Selektivitätsbestimmungen an Arinen wenig eignet, liegen zum Vergleich bisher nur entsprechende Werte für VIII und IX vor, von denen letzterer allerdings nicht unter genau gleichen Bedingungen ermittelt ist (vgl. Legende der Tabelle 4). Nach diesen Werten addiert das 5-Ring-Arin etwas weniger selektiv als das vergleichbare 6-Ring-Arin IX, aber trotz der größeren Ringspannung in der 4-Stellung selektiver als VIII, was auf die die Extrabindung flankierenden N-Atome mit ihren freien Elektronenpaaren (Überlappung ihrer Orbitale mit den Extracorbitalen) zurückgehen könnte.

TABELLE 4

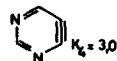
Partielle Konkurrenzkonstanten [vgl. (8)] bei der konkurrierenden Addition von Pyrrolidin und Piperidin in Äther bei 35° (III,VIII) bzw. ohne Lösungsmittel bei 130° (IX).



VIII



II



IX

LITERATUR

- (1) IX. Mitteil.: Th. Kauffmann und R. Nürnberg, Chem. Ber. 100, (1967), im Druck
- (2) H. Heaney, Chem. Reviews 62, 81 (1962).
- (3) Vgl. Th. Kauffmann, Angew. Chem. 77, 557 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 543 (1965).
- (4) G. Wittig, Pure appl. Chem. 7, 173 (1963).
- (5) W. Tochtermann, K. Oppenländer und U. Walter, Chem. Ber. 97, 1318 (1964).
- (6) F.G. Bordwell, B.B. Lampert und W.H. McKellin, J. Amer. chem. Soc. 71, 1702 (1949).
- (7) R. Nürnberg, Dissertation Univers. Münster, voraussichtlich 1968.
- (8) Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg, M. Vestweber und R. Wirthwein, Tetrahedron Letters [London] (1967), im Druck.
- (9) J. Sauer und R. Huisgen, Angew. Chem. 72, 312 (1960).
- (10) R. Wirthwein, Dissertation Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1967.