

- [26] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, R. J. Parry, R. F. Myers, T. A. Bryson u. D. H. Miles, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4330 (1971); b) W. S. Johnson, M. B. Gravestock u. B. E. McCurry, *ibid.* 93, 4332 (1971).
- [27] M. B. Gravestock u. W. S. Johnson, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [28] D. R. Morton, M. B. Gravestock, R. J. Parry u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4417 (1973).
- [29] W. S. Johnson, M. B. Gravestock u. W. G. Haag, III, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [30] W. S. Johnson, M. B. Gravestock, R. J. Parry u. D. A. Okorie, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8604 (1972).
- [31] R. A. Volkmann, G. C. Andrews u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4777 (1975).
- [32] B. E. McCurry, R. L. Markezich u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4416 (1973).
- [33] R. L. Markezich, W. E. Willy, B. E. McCurry u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4414 (1973).
- [34] W. S. Johnson, T. J. Brocksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T.-t. Li u. D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4463 (1970).
- [35] D. R. Morton u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4419 (1973).
- [36] W. S. Johnson u. C. Pietruszewski, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [37] W. S. Johnson u. G. DuBois, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [38] W. S. Johnson, B. Gunem u. R. K. Muller, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [39] W. S. Johnson, S. Escher u. B. W. Metcalf, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [40] J. G. Calzada u. W. S. Johnson, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [41] Siehe u.a. W. S. Johnson, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 29, 1001 (1972); K. E. Harding, *Bioorg. Chem.* 2, 248 (1973).
- [42] T. T. Chen u. K. Block, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1516 (1956); *J. Biol. Chem.* 226, 931 (1957).
- [43] K. E. Harding, E. J. Leopold, A. M. Hudrik u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2540 (1974).
- [44] W. S. Johnson u. H. D. Doshan, unveröffentlichte Beobachtungen. Siehe H. D. Doshan, Ph. D.-Dissertation, Stanford University 1967.
- [45] C. D. Sargent, G. D. Prestwich u. W. S. Johnson, unveröffentlichte Beobachtungen. Siehe G. D. Prestwich, Ph. D.-Dissertation, Stanford University 1974.
- [46] P. A. Bartlett u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7501 (1973).
- [47] P. A. Bartlett, J. I. Brauman, W. S. Johnson u. R. A. Volkmann, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7502 (1973).

Anwendungen sechsgliedriger heteroaromatischer Betaine in der Synthese^[1]

Von Nicholas Dennis, Alan R. Katritzky und Yoshito Takeuchi^[*]

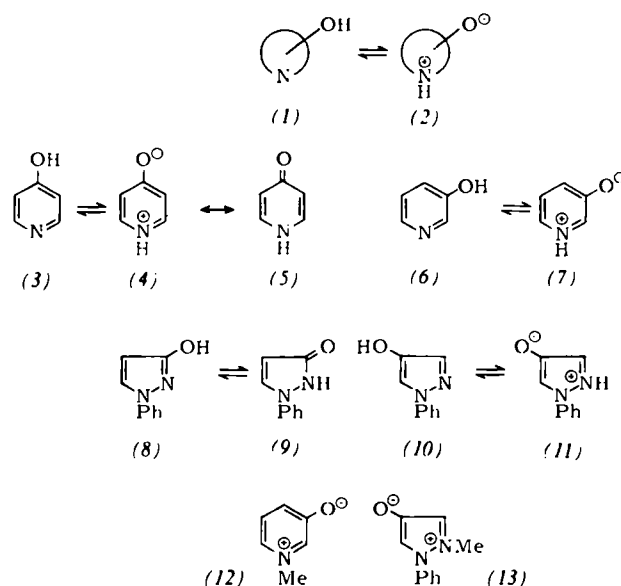
Neue synthetische Methoden (14)

Die Cycloadditionen von 3-Hydroxy-1-methylpyridiniumbetainen an elektronenarme Olefine wurden auf Verbindungen ausgedehnt, die anstelle der Methylgruppe andere Substituenten in 1-Stellung tragen. Resonanztheoretische und quantenchemische Betrachtungen führten zum besseren Verständnis bekannter Befunde und zur Voraussage neuer Reaktionen. Beschrieben werden u.a. thermische Additionen von 2 π - und 6 π -Elektronensystemen an die 2,6-Position und von 4 π -Elektronensystemen an die 2,4-Position. Die Cycloaddukte sind als Synthesebausteine hochinteressant.

1. Einleitung^[***]

Unser Interesse an heteroaromatischen Betainen wurde durch die Beschäftigung mit der Tautomerie von Heterocyclen geweckt^[2]. Stickstoffhaltige Heterocyclen mit einer Hydroxylgruppe (1) stehen im tautomeren Gleichgewicht mit der Form (2) mit protoniertem Stickstoff. (2) ist als Zwitterion formuliert; solche Zwitterionen (4) sind gelegentlich, zum Beispiel bei 4-Pyridinol (3), Resonanzstrukturen von Carbonylverbindungen, hier 4-Pyridon (5). Befindet sich die Hydroxylgruppe in β -Position zum Stickstoff, wie im 3-Pyridinol (6), so muß die tautomere Form (7) als Betain geschrieben werden. Bei fünfgliedrigen Ringen ist es ähnlich; 3-Hydroxypyrazole (8) sind den 3-Pyrazolonen (9) tautomer, während 4-Hydroxypyrazole (10) zwitterionische Tautomere (11) besitzen. Werden nun die Stickstoff-Protonen der Tautomere (7) und (11) durch Methyl ersetzt, so erhalten wir echte heteroaromatische Betaine (12) bzw. (13).

Heteroaromatische Betaine mit fünfgliedrigen Ringen sind als mesoionische Verbindungen bekannt und wurden intensiv erforscht^[3]. Zu ihren interessantesten Reaktionen gehört, daß sie als 1,3-Dipole mit einer Vielzahl von Dipolarophilen 1,3-dipolare Additionen eingehen^[4]. Sehr viel weniger ist über die

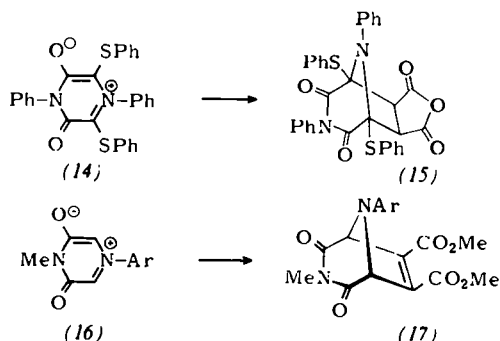


[*] Prof. Dr. A. R. Katritzky, Dr. N. Dennis und Dr. Y. Takeuchi [**]
School of Chemical Sciences, University of East Anglia
Norwich, NR4 7TJ (England)

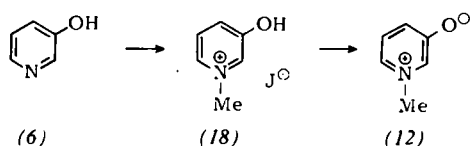
[**] Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, College of General Education, University of Tokyo (Japan)

[***] An Abkürzungen werden verwendet: Me = Methyl, Et = Äthyl, Ph = Phenyl

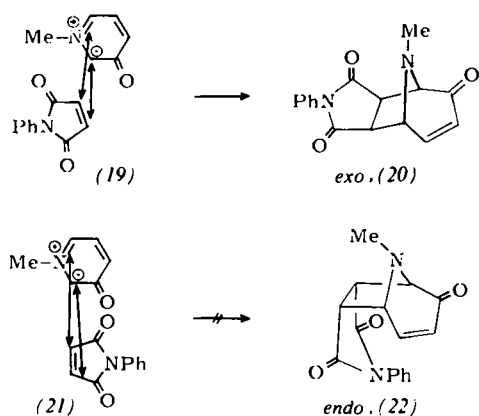
heteroaromatischen sechsgliedrigen Systeme vom Typ (12) bekannt. Etwa zu Beginn unserer Arbeiten erschienen zwei kurze Veröffentlichungen über 1,3-dipolare Cycloadditionen unter Beteiligung sechsgliedriger heteroaromatischer Betaine. *Honzl* und *Šorm*^[5] fanden die Reaktion des Pyraziniumbetains (14) mit Maleinsäureanhydrid zu (15), und *Huisgen* und *Mäder*^[6] beschrieben die recht ähnliche Reaktion des Betains (16) mit Dimethylacetylendicarboxylat zu (17) (70 % Ausbeute).



Damals beschäftigten wir uns bereits mit den einfacheren Pyridiniumsystemen und konnten das Betain (12) aus 3-Pyridinol über das quartäre Salz (18) darstellen - die Überführung in (12) gelingt sehr glatt mit Hilfe eines Ionenaustauscherharzes^[7]. 1-Methyl-3-pyridiniumolat (12) ist unangenehm in der

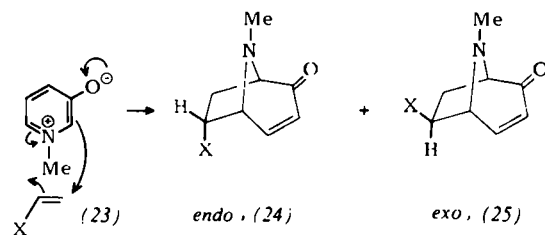


Handhabung, denn es ist äußerst hygroskopisch und schlecht kristallisierbar. Als 1,3-Dipol^[8] setzt es sich mit *N*-Phenylmaleinimid im Sinne von (19) zum *exo*-Isomer (20), nicht aber gemäß (21) zu (22) um.



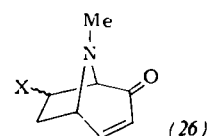
1-Methyl-3-pyridiniumolat (12) reagiert auch mit Acrylnitril, Methylacrylat, Methylvinylketon und Methylmethacrylat. Mit diesen unsymmetrischen Dipolarophilen sind jeweils vier Umsetzungsprodukte denkbar. In allen Fällen verläuft die Reaktion gemäß (23), wobei gewöhnlich ein Gemisch der *endo*- (24) und der *exo*-Isomere (25) entsteht (Schema 1). Die beiden möglichen Regioisomere (26) wurden in keinem

Fall gefunden. Nur olefinische Dipolarophile mit stark elektronenziehenden Gruppen lassen sich umsetzen; andere Olefine ergeben keine Addukte.



Schema 1. Cycloadditionen des 1-Methyl-3-pyridiniumolats; X = CN, CO₂CH₃; außerdem lassen sich Methylmethacrylat und *N*-Phenylmaleinimid umsetzen.

Die Stereo- und Regiostrukturen der Addukte wurden aus den ¹H-NMR-Spektren erschlossen; Abbildung 1 zeigt als Beispiel das Spektrum des *exo*-Adduktes (27) aus 1-Methyl-



3-pyridiniumolat und Acrylnitril. Das H-3-Dublett ist mit H-4 gekoppelt, das H-4-Quartett mit H-3 und H-5. Da H-5 als Dublett auftritt, kann eine Kopplung nur mit H-4 vorhanden sein. Aus der Karplus-Regel^[9] und Untersuchungen an Modellen ergibt sich eine sehr kleine Kopplungskonstante zwischen H-5 und H-6-*endo*, während sie zwischen H-5 und einem H-6-*exo* groß sein sollte. Hieraus folgt die *exo*-Position der Cyanogruppe; der übrige Teil des Spektrums bestätigt diese Zuordnung.

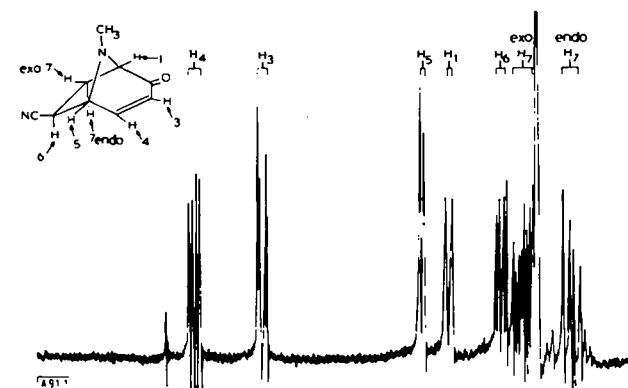


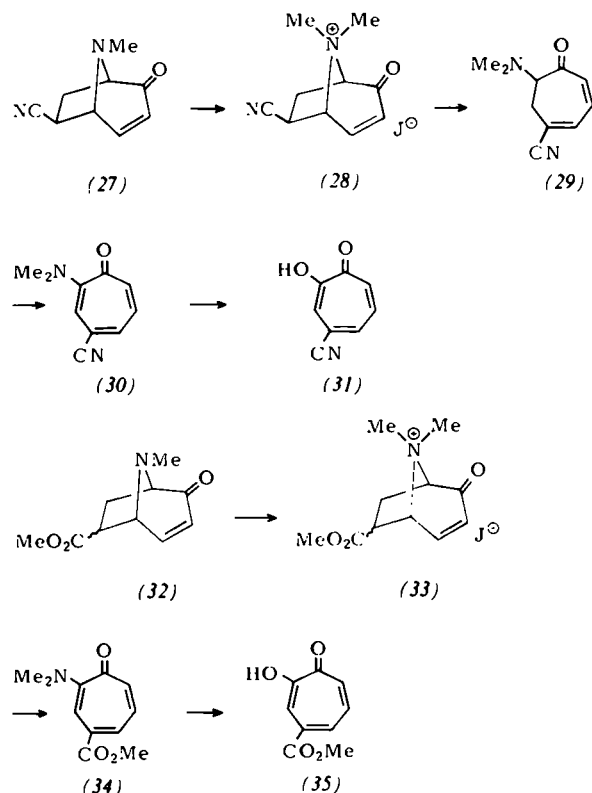
Abb. 1. ¹H-NMR-Spektrum des Cycloaddukts *exo*-8-Methyl-2-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-carbonitril (27) in CDCl₃.

2. Synthese von Troponen

2.1. Allgemeines

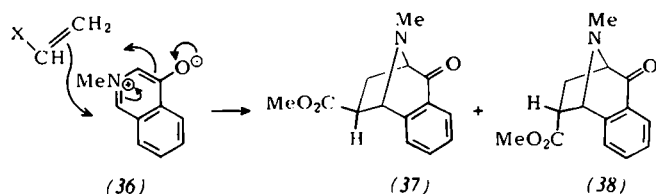
Die Struktur des Addukts (27) erinnert an das Ringsystem der Tropanalkaloide. Zu den klassischen Troponsynthesen gehört die Hofmann-Eliminierung^[10] der Tropane. Wir überführten (27) in sein Methojodid (28), dessen Umsetzung mit Silberoxid oder mit Natriumhydrogencarbonat das Dimethylaminotropen (30) ergibt. Offensichtlich wird aus der Zwischenstufe (29) sehr leicht Wasserstoff abgespalten; eventuell ist hieran der Luftsauerstoff beteiligt, doch auch bei Ausschluß von Sauerstoff konnten wir (29) nicht isolieren. Möglicherwei-

se disproportioniert die Verbindung. Das Tropon (30) läßt sich leicht zum entsprechenden Tropolon (31) hydrolysieren. Bei dieser Tropon- und Tropolonsynthese^[11] ist die Trennung der beiden stereoisomeren Addukte nicht erforderlich; so setzt man das Gemisch der Methacrylataddukte (32) zu Methojodiden (33) um und erhält daraus das Tropon (34) und das Tropolon (35) (Schema 2).



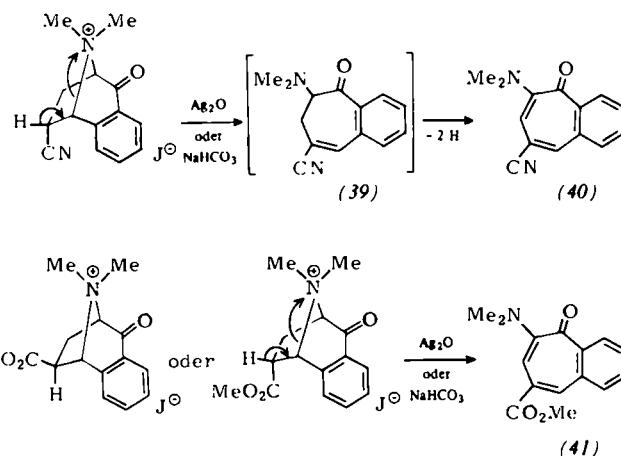
Schema 2. Bildung von Troponen.

Diese Troponsynthese läßt sich auf benzoanellierte Tropone erweitern. Das Isochinolinumbetain (36)^[12] ergibt mit Dipolarophilen ebenfalls isomere Addukte; beispielsweise wurden aus Methacrylat die Verbindungen (37) und (38) erhalten (Schema 3), deren Strukturen aus den NMR-Spektren hervorgehen. Aus derartigen Addukten wurden die benzoanellierten Tropone (40) und (41) dargestellt. Auch hier ließen sich die postulierten Dihydro-Derivate (39) nicht fassen (Schema 4).

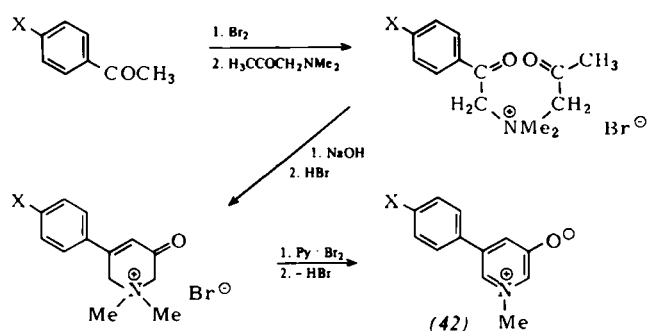


Schema 3. 1,3-Dipolare Additionen des Isochinolinumbetains (36). Mit Methacrylat ($X = \text{CO}_2\text{CH}_3$) erhält man die Isomere (37) und (38).

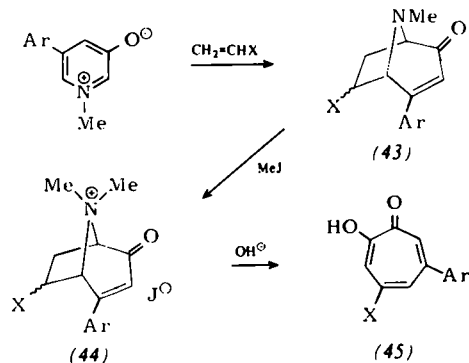
Auf diesem Syntheseweg sind noch weitere substituierte Tropone zugänglich. Als Beispiel beschreiben wir in Schema 5 die Darstellung von 5-Aryl-1-methyl-3-pyridiniumolaten (42)^[13]; die daraus leicht zugänglichen Addukte (43) ergeben über die quartären Salze (44) die Tropone (45) (Schema 6).



Schema 4. Darstellung der benzoanellierten Tropone (40) und (41).

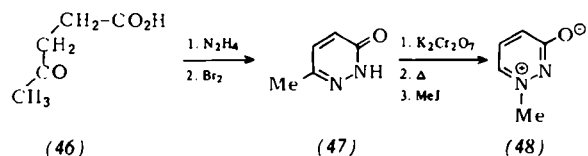


Schema 5. Darstellung der 5-Aryl-1-methyl-3-pyridiniumolaten (42); $X = \text{H}$, OCH_3 , NO_2 .

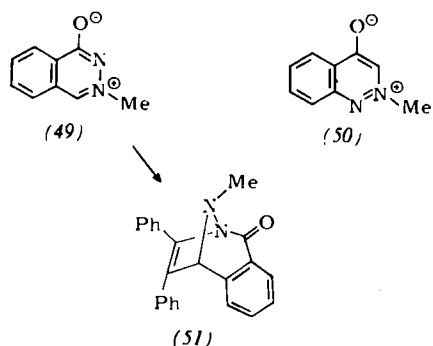


Schema 6. Darstellung der 6-arylsubstituierten Tropone (45); $X = \text{CN}$, CO_2CH_3 ; $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $p\text{-O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4$, $p\text{-H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4$.

Die Anwesenheit weiterer Stickstoffatome im Ring vermindert die Reaktivität stark. So setzt sich das Methylpyridazinumbetain (48)^[14], dargestellt aus (46) über (47) (Schema 7), mit vielen Dipolarophilen nicht um; lediglich die Benzoanalogen, d. h. das Phthalazinumbetain (49)^[15] und das Cinnolinumbetain (50)^[14, 16, 17], zeigen eine gewisse Reaktivität als 1,3-Dipole. Beispielsweise ergibt (49) mit Diphenylacetylen das Addukt (51); das erste Beispiel einer solchen Cycloaddition beobachteten Lunt und Threlfall am Cinnolinumbetain (50)^[16].



Schema 7. Darstellung des 1-Methyl-3-pyridaziniumolats (48).



2.2. Synthetische Möglichkeiten

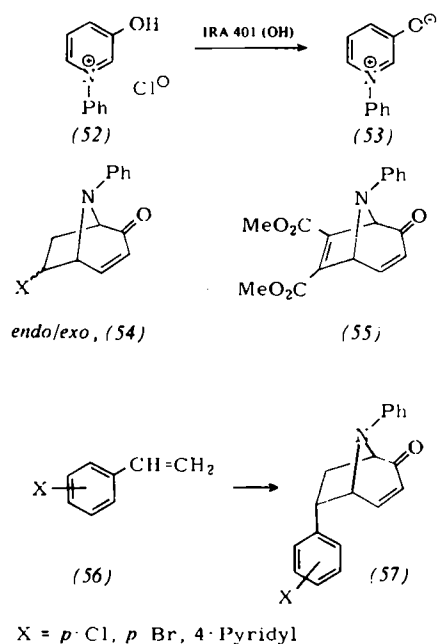
An dieser Stelle erscheint uns eine Bestandsaufnahme der Möglichkeiten der besprochenen Troponsynthese angebracht. Zu ihren Vorteilen gehören: gut zugängliche Ausgangsmaterialien, biologisch interessante Zwischenstufen und die Möglichkeit zur Herstellung auch größerer Mengen. Allerdings müssen auch einige besondere Nachteile der beschriebenen Ausführungsform erwähnt werden. Die 1-Methylbetaine sind hygroskopisch und kristallisieren schlecht, die Ausbeuten der Cycloaddukte sind oft nur mäßig (30–50%), die Durchführung des Verfahrens erfordert einige Erfahrung. Verschiedentlich erhielten wir aus der Industrie Anfragen, da die Ausführung einzelner Teilschritte Schwierigkeiten bereite. Die Verfahren sind reproduzierbar, die besten Ergebnisse erhält man allerdings erst nach einiger Übung. Ferner lassen sich in der beschriebenen Weise nur Dipolarophile mit stark elektronenziehenden Gruppen umsetzen; die einfachen Azinbetaine reagieren nicht.

Von zwei Abwandlungen im Betainsystem erhofften wir eine Überwindung der Beschränkungen, ohne die genannten Vorteile der Methode preisgeben zu müssen: Wir konnten entweder den negativ geladenen Substituenten abwandeln und anstelle des Sauerstoffs Stickstoff, Kohlenstoff oder Schwefel einbauen oder aber die Methylgruppe am Stickstoff gegen andere Substituenten austauschen. Es wurden beide Möglichkeiten untersucht; der zweite Weg brachte die interessanteren Ergebnisse, die im folgenden behandelt werden.

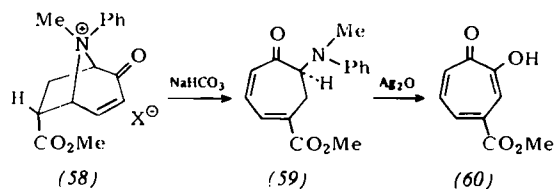
2.3. 1-Phenylbetaine

In einer Arbeit^[18] aus dem Jahre 1905 wird festgestellt, daß 3-Hydroxy-1-phenylpyridiniumchlorid (52) in guter Ausbeute aus Anilin und Furfural hergestellt werden kann. Wir konnten dies bestätigen und fanden, daß sich (52) mit einem Ionenaustauscherharz in das 1-Phenylbetain (53) überführen läßt^[7]. Dieses 1-Phenylbetain ist erheblich besser zu handhaben als das 1-Methylbetain, auch wenn es noch leicht hygroskopisch ist. Es kann ebenfalls aus dem Hydrochlorid in situ freigesetzt werden^[19] und reagiert glatt mit vielen Dipolarophilen; beispielsweise lassen sich aus *N*-Phenylmaleinimid, Acrylnitril und Methylacrylat die Gemische der *endo*- und *exo*-Addukte (54) herstellen^[20]. Wieder wurde nur eines der beiden möglichen Regioisomere gefunden. Dimethylacetylendicarboxylat ergab (55), und die Styrole (56) reagierten^[19] ausschließlich zu den *endo*-Addukten (57), offensichtlich aus sterischen Gründen. Die Strukturen aller dieser Addukte wurden wiederum aus den ¹H-NMR-Spektren hergeleitet.

Die Überführung der Addukte des 1-Phenylbetains in Tropone ist schwieriger, weil sich die quartären Salze weniger gut bilden. Mit Methyltrifluormethansulfonat^[21] lassen sich jedoch quartäre Salze (58) erzeugen. In diesem Fall konnten

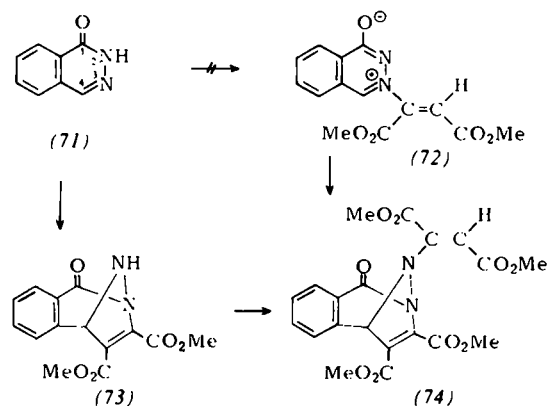
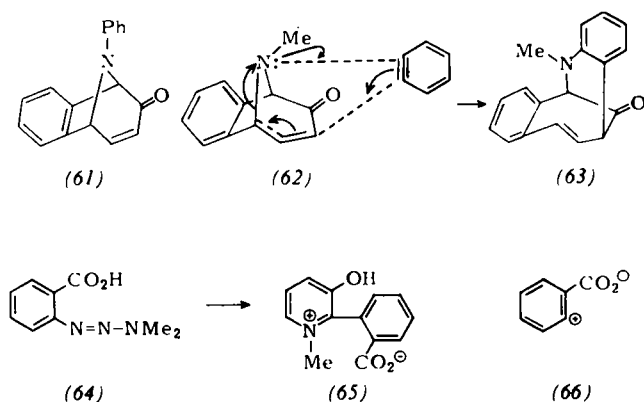


wir das mit Hydrogencarbonat erhaltene Dihydrotropone (59) isolieren, das sich mit Silberoxid glatt in das Tropolon (60) überführen läßt (Schema 8). Die Stabilität des intermediär gebildeten Dihydrotropone (59) – im Vergleich zum Methylanalogon – ist wahrscheinlich sterisch begründet.



Schema 8. Darstellung des isolierbaren Dihydrotropone Methyl-6-(methylphenylamino)-5-oxo-1,3-cycloheptadien-carboxylat (59), das zum Tropolon (60) umgesetzt wurde.

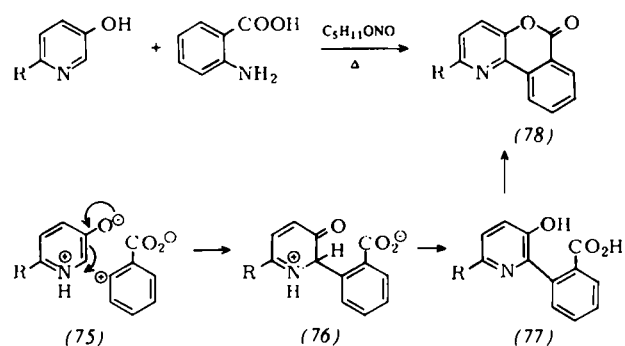
Ein weiterer Unterschied zwischen 1-Phenyl- und 1-Methylbetainen zeigt sich im Verhalten gegenüber Dehydrobenzol^[22]. Das 1-Phenylbetain ergibt das erwartete Addukt (61)^[23]; beim 1-Methylbetain tritt das entsprechende Addukt (62) wahrscheinlich als Zwischenprodukt auf – isoliert wird (63)^[24], das wohl in der skizzierten Weise durch Cycloaddition eines weiteren Moleküls Dehydrobenzol an (62) gebildet wird. Analoge Fälle sind bekannt^[25–27]. Das bei den beschriebenen Reaktionen eingesetzte Dehydrobenzol war aus Anthranilsäure und Amylnitrit dargestellt worden^[22]. Im Gegensatz hierzu erhielten wir beim Versuch, das 1-Methylbetain mit Dehydrobenzol aus der Triazenobenzoessäure (64)^[28] umzusetzen, das Produkt (65), das durch Reaktion des 1-Methylbetains mit der Dehydrobenzol-Vorstufe (66) entstanden sein könnte. Für (66) als Zwischenstufe liegen genügend Anhaltspunkte vor^[29].



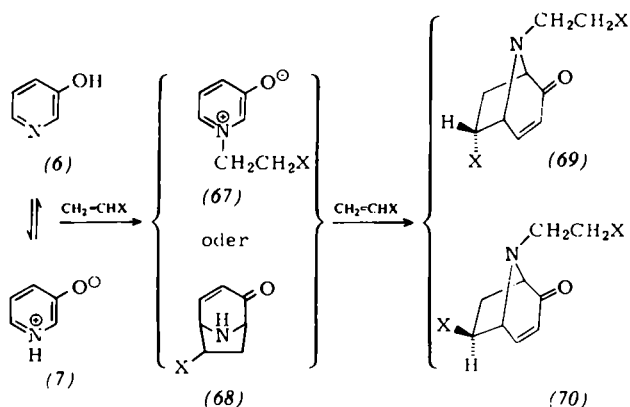
Schema 10. Reaktion von 1(2H)-Phthalazinon (71) mit Dimethylacetylendicarboxylat.

2.4. Betaine mit Wasserstoff als N-Substituent

In Abschnitt 1 wiesen wir darauf hin, daß 3-Pyridinol (6) mit der zwitterionischen Form (7) im tautomeren Gleichgewicht steht. Mit Acrylnitril und mit Methylacrylat erhielten wir in hohen Ausbeuten das *endo*-Addukt (69) und das *exo*-Addukt (70) (Schema 9). Beide Addukte enthalten zwei Moleküle des Dipolarophils. Zwei Reaktionswege sind möglich: entweder wird zunächst der Ringstickstoff zu Zwischenstufen vom Typ (67) angegriffen, oder es tritt dipolare Addition des Betains zu (68) mit darauffolgender Reaktion am Stickstoff nach Art einer Michael-Addition ein. Bisher ist bei den Reaktionen der 3-Pyridinole keine Unterscheidung möglich, wohl aber bei der Reaktion des 1(2H)-Phthalazinons (71)¹³⁰⁾ mit Dimethylacetylendicarboxylat. Die beiden möglichen Wege sind im Schema 10 aufgeführt; durch Verfolgen des NMR-Spektrums während der Reaktion konnten wir zeigen, daß (74) über (73) und nicht über (72) entsteht. Das Signal bei $\delta = 6.0$ ist nur während der Reaktion sichtbar; es entspricht dem Brückenkopfproton des intermediären 1:1-Cycloadduktes (73).



Schema 11. Darstellung von [2]Benzopyrano[4,3-*b*]pyridin-6-onen (78); R = H oder CH₃.



Schema 9. Dipolare Addition von 3-Pyridinol (6) an Acrylnitril (X = CN) oder Methylacrylat (X = CO₂CH₃).

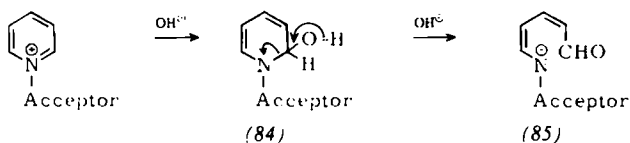
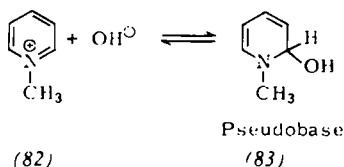
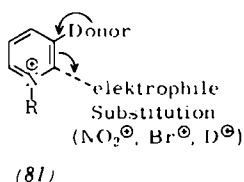
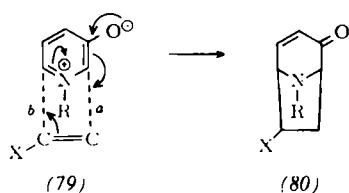
Interessant sind die Reaktionen der 3-Pyridinole mit Dehydrobenzol. Sofern es aus überschüssiger diazotierter Anthranilsäure freigesetzt wird, erhält man das erwartete Addukt (61), bei Pyridinolüberschuß dagegen entsteht hauptsächlich der Tricyclus (78)¹³¹⁾, Reaktionsprodukt der Dehydrobenzol-Vorstufe mit der zwitterionischen Form [siehe (75)] über die Zwischenstufen (76) und (77) (Schema 11). Diese Umsetzung verläuft der Bildung von (65) analog.

3. Zum Mechanismus der Cycloaddition

3.1. Die Cycloaddition aus der Sicht der VB-Theorie

Die Regiospezifität der Cycloaddition (79) → (80) (R = Methyl, Phenyl oder Wasserstoff) und die Notwendigkeit einer elektronenanziehenden Gruppe X im Dipolarophil lassen sich erklären. In den Pyridiniumverbindungen (81) ist das Kohlenstoffatom 2 das nucleophilste im Ring. Daher finden elektrophile Substitutionen an Verbindungen dieses Typs stets an C-2 statt¹³²⁾; Berechnungen zeigen, daß diese Position die höchste π -Elektronendichte besitzt¹³³⁾. Offensichtlich entsteht die Bindung *a* in (79) zwischen C-2 des Betains und C- β des Dipolarophils vor der Bindung *b*. Eine treibende Kraft für die Reaktion ist der Elektronenübergang vom Betain auf das Dipolarophil (wir halten derartige Cycloadditionsreaktionen allerdings für konzertiert; die Gründe für diese Annahme legen wir in Abschnitt 3.3 dar).

Will man auch weniger stark elektrophile Dipolarophile umsetzen, so muß man die Tendenz zur Bildung der Bindung *b* verstärken, also die Elektronendichte in Position 6 des Betains verringern. 1-Methyl- und 1-Phenylpyridinium-Ionen bilden Pseudobasen [z. B. (82) → (83)], aber dieser Übergang ist reversibel, und unter normalen Bedingungen ist der Anteil an Pseudobase sehr gering¹³⁴⁾. Die Situation ist aber völlig anders, wenn der Stickstoff des Pyridinium-Ions einen stark elektronenanziehenden Substituenten trägt, z. B. CN, SO₃ oder 2,4-Dinitrophenyl. In solchen Fällen reagiert die Pseudobase (84) mit dem Hydroxid-Ion zum ringoffenen Produkt

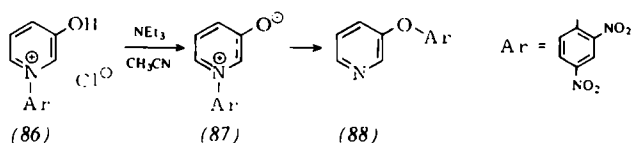


Schema 12. Mechanismus der 1,3-dipolaren Addition an Betaine. Acceptorsubstituenten sind CN, SO₃ oder 2,4-Dinitrophenyl.

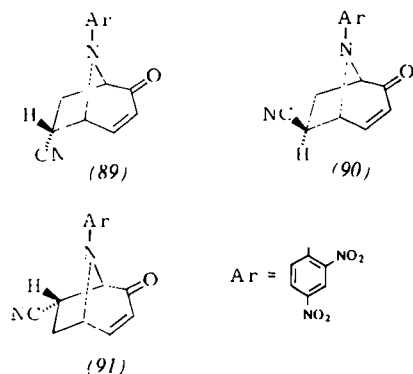
(85)^[34] (Schema 12). Aufgrund dieser Überlegungen untersuchten wir Betaine mit stark elektronenanziehenden Gruppen am Stickstoffatom.

3.2. 2,4-Dinitrophenylbetaine

Vompe und Turitsyna^[35] beschrieben das aus 3-Pyridinol und 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol entstehende quartäre Salz (86), das nach ihren Angaben mit Natriumhydrogencarbonat in das Betain (87) überführt werden kann. Tatsächlich hatten sie jedoch den Äther (88) erhalten (Schema 13), der mit Dipolarophilen nicht reagiert. Wir fanden^[36], daß sich das Betain (87) durch Behandeln des Salzes (86) mit Triäthylamin in Acetonitril gewinnen läßt. Wie erwartet isomerisiert das Betain leicht zu (88) und zeigt stark ausgeprägte 1,3-dipolare Reaktivität. So tritt mit Acrylnitril zusätzlich zu den beiden erwarteten Addukten (89) und (90) hier erstmalig ein drittes Produkt in geringer Ausbeute auf: das Regioisomer (91).



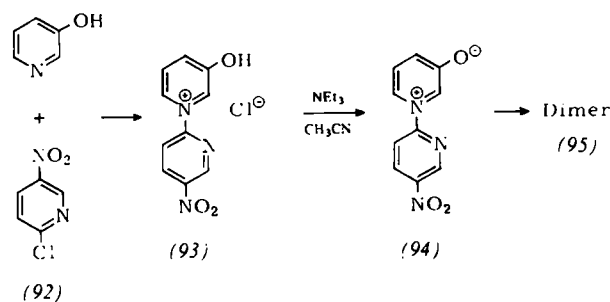
Schema 13. Darstellung des authentischen 2,4-Dinitrophenylbetains 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-pyridiniumolat (87).



Umfangreiche weitere Versuche mit den Dinitrophenylbetainen der 3-Pyridinole^[36] und der 4-Isochinolinole^[37] machten die Neigung zur Umlagerung in die Äther nur noch deutlicher. Wegen der eingeschränkten Anwendbarkeit wandten wir uns anderen N-Substituenten zu.

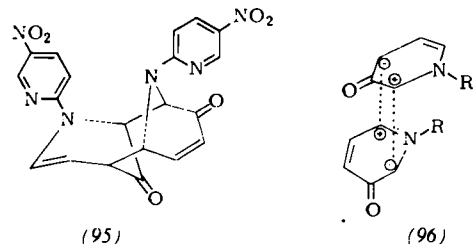
3.3. 5-Nitro-2-pyridylbetaine

2-Chlor-5-nitropyridin (92) reagiert mit 3-Pyridinol leicht zum quartären Salz (93) (Schema 14). Beim Freisetzen dimerisiert das Betain (94) spontan zur Verbindung (95). Bei dieser Dimerisierung^[38] addieren sich C-2 und C-6 des einen Betains an C-2 bzw. C-4 des zweiten Moleküls entsprechend (96). Die vollständige Stereo- und Regiochemie des Dimers ergibt sich aus dem ¹H-NMR-Spektrum. Ausführliche Entkopplungsversuche bestätigten die Zuordnungen.



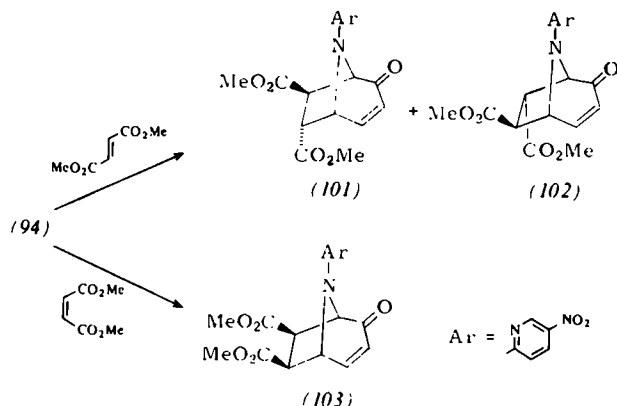
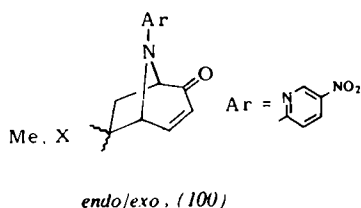
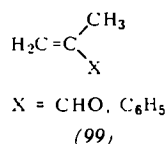
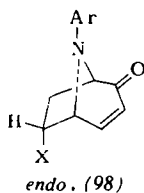
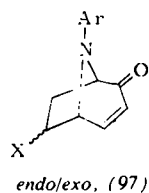
Schema 14. Dimerisierung des Betains 1-(5-Nitro-2-pyridyl)-3-pyridiniumolat (94) zu (95). Fp = 169°C (Zers.).

Offenbar dissoziiert das Dimer (95) bei 100°C reversibel zum Monomer, denn nun reagiert es glatt mit einer Reihe von Dipolarophilen und liefert Addukte^[39] in guten Ausbeuten. Einfache Acrylsäure-Derivate ergeben Mischungen der *endo*- und *exo*-Produkte (97). Aus Styrolen und ähnlichen Verbindungen bilden sich nur die *endo*-Verbindungen (98),



während 1,1-disubstituierte Dipolarophile (99) in *endo*- und *exo*-Verbindungen (100) übergehen. Die Reaktionen mit Dimethylfumarat zu (101) und (102) und mit Dimethylmaleat zu (103) (Schema 15) zeigen, daß die Cycloadditionen konzentriert ablaufen. Dünnschichtchromatographisch wurde nachgewiesen, daß bei der Addition von Dimethylmaleat weder (101) noch (102) und bei der Addition von Dimethylfumarat kein (103) entstand.

Das Nitropyridylbetain-Dimer (95) setzt sich auch mit Norbornen, Diäthylazodicarboxylat und mit Acetylenen um. Wenn das Dimer nicht reagiert, läßt sich manchmal das Monomer, das unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen aus dem quartären Salz (93) isolierbar ist, umsetzen. So erhält man zum Beispiel mit Äthylvinyläther das *endo*-Isomer (98), X = OC₂H₅.



Schema 15. Reaktionen des Betains (94) mit Dimethylfumarat und Dimethylmaleat.

3.4. Die Cycloaddition aus der Sicht der MO-Theorie

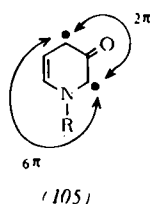
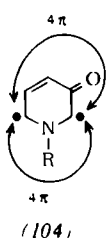
Die in Abschnitt 3.1 behandelten Valenzbindungsvorstellungen ermöglichen in mancher Hinsicht keine befriedigenden Aussagen über die Cycloadditionen des Nitropyridylbetains (94). Insbesondere kann keine der folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Warum reagieren bei der Dimerisierung des Nitropyridylbetains (94) C-2 und C-6 des einen Moleküls mit C-2 und C-4 des anderen?

2. Warum ist das Nitropyridylbetain (94) bedeutend reaktiver als das Dinitrophenylbetain (87)?

3. Warum addiert sich Äthylvinyläther an die Betaine in der gleichen Orientierung wie ein elektronenarmes Dipolarophil?

Die Antwort auf die erste Frage ergibt sich bei Anwendung des Konzepts der Orbitalsymmetrie-Kontrolle auf diese Additionen. Bei der Addition in 2,6-Stellung verhalten sich Betaine vom Typ (94) wie 4 π -Fragmente; man kann sie als fünfatomige Gruppe mit einer Stickstoffbrücke oder als dreiatomige Gruppe mit einer Brücke aus drei Kohlenstoffatomen ansehen [vgl. (104)]. Daher erwartet man von ihnen eine suprafaciale peri-

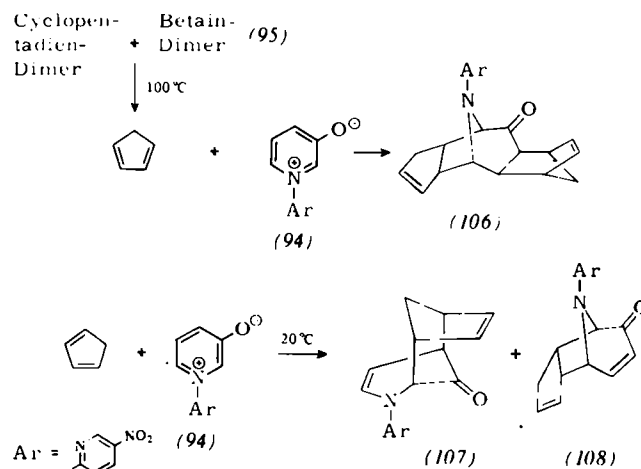


cyclische Reaktion mit 2 π -Fragmenten alle bisher diskutierten Umsetzungen außer der Dimerisierung fallen unter diese Rubrik.

Hinsichtlich der Addition über die 2,4-Position [vgl. (105)] kann das Betain entweder als 6 π -Elektronensystem aus fünf Atomen mit einer Kohlenstoffbrücke oder als dreiatomiges 2 π -Elektronensystem mit einer Brücke aus zwei Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom behandelt werden. In beiden Fällen sind mit 4 π -Gruppen suprafaciale konzentrierte thermische Anlagerungen zu erwarten. Dies erklärt den Verlauf der Dimerisierung und läßt außerdem erkennen, daß a) auch andere 4 π -Systeme an C-2/C-4 addiert und b) 6 π -Systeme thermisch an C-2/C-6 angelagert werden könnten.

3.5. Reaktionen von Betainen mit 4 π -Addenden

Dimeres Pyridylbetain (95) lagert 1,3-Diene in 2,4-Stellung an^[39]. Daneben findet man aber auch die zweite Möglichkeit verwirklicht: das Dien reagiert als Mono-en in 2,6-Stellung. In geeigneten Fällen kann der Reaktionsverlauf beeinflusst werden. So entsteht zum Beispiel bei der Umsetzung von (95) mit Cyclopentadien bei hoher Temperatur – Erwärmen der beiden Dimere auf 100°C – das Produkt (106) (Schema 16). Der erste Schritt ist eine Addition des Diens als Mono-en

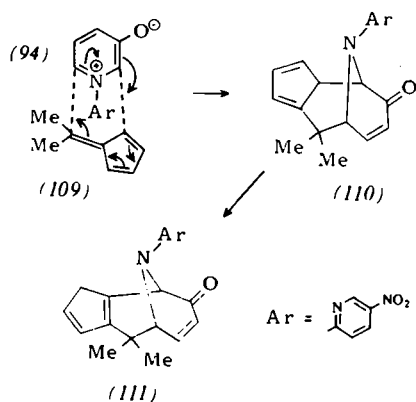


Schema 16. Reaktion des dimeren Pyridylbetains (95) mit dimerem Cyclopentadien bei 100°C zum Addukt (106) (Fp=217°C, 34%) sowie Reaktion der entsprechenden Monomere bei 20°C zu den Addukten (107) und (108) (Fp=194°C, 45% bzw. 137°C, 36%).

an C-2 und C-6; anschließend bildet sich durch Diels-Alder-Reaktion das Endprodukt. Wenn man die Umsetzung hingegen zwischen den beiden Monomeren bei 20°C ablaufen läßt, entsteht erwartungsgemäß ein Gemisch der beiden primären Additionsprodukte an die 2,4- und 2,6-Position [(107) bzw. (108)] (Schema 16).

3.6. Reaktionen von Betainen mit 6 π -Addenden

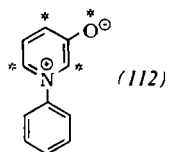
Das Nitropyridylbetain (94) reagiert mit Dimethylfulven im Sinne von (109); das primäre Addukt (110) isomerisiert spontan zum Endprodukt (111). Dies ist eine allgemeine Reaktion (Schema 17): Analoge Produkte wurden aus Phenyl- und *p*-Methoxyphenylfulven erhalten^[39]. Auch hier wurden die Strukturen der Addukte durch ¹H-NMR-Spektren bewiesen.



Schema 17. Reaktion des Pyridylbetains (94) mit Dimethylfulven.

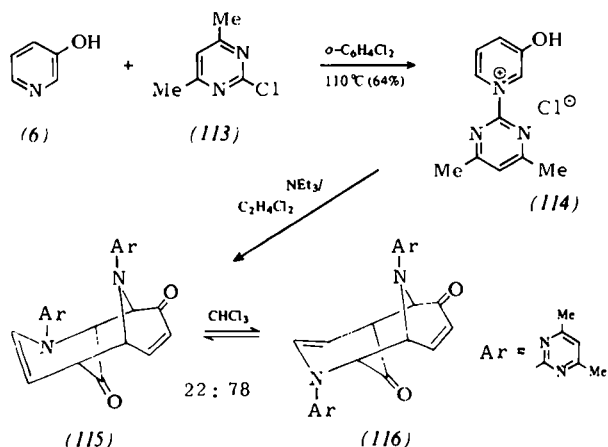
3.7. Pyrimidinylbetaine

Wenden wir uns nun der zweiten Frage in Abschnitt 3.4 zu. Warum ist das Nitropyridylbetain (94) reaktiver als das Dinitrophenylbetain (87)? Die Reaktivität kann an der Dimerisierungstendenz gemessen werden, die im zweiten Fall völlig fehlt. Die Dimerisierungsneigung sollte sich mit der Energiedifferenz zwischen LUMO und HOMO verändern. Es ist bekannt, daß eine Vergrößerung des konjugierten Systems diese Differenz verringert; demzufolge sollte das Dinitrophenylbetain (87) reaktiver sein als das Phenylbetain (53) und dieses wieder reaktiver als das Methylbetain (12), was von der Erfahrung bestätigt wird. Eine Azasubstitution in den gekennzeichneten Positionen des Pyridinringes [siehe (112)] erniedrigt das HOMO und vergrößert so die Differenz. Dies erklärt,



warum Pyridaziniumbetaine wie (14) und (16) weit weniger reaktiv als Pyridiniumbetaine sind.

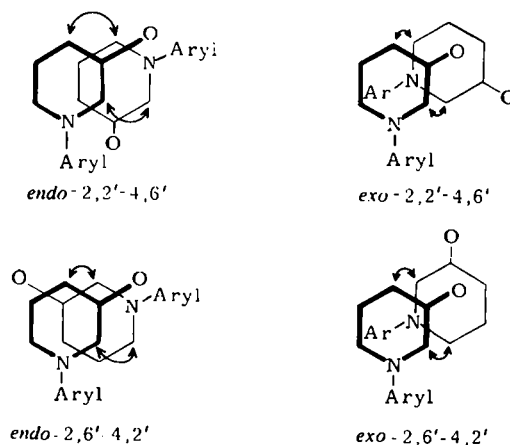
Umgekehrt erniedrigt eine Azasubstitution der nicht gekennzeichneten Stellen des Pyridinringes sowie aller Atome im Phenylring das LUMO; dies und die geringe Verdrillung um die N—C-Bindung erklären die hohe Reaktivität des Pyridylbetains (94). Folgt man dieser Argumentation, so läßt



Schema 18. Darstellung der Dimere (115) und (116).

sich für ein 1-Pyrimidinylpyridiniumbetain sogar eine noch höhere Reaktivität vorhersagen. Wir haben diese Voraussage kürzlich überprüft und bestätigt gefunden^[39].

Das Chlorpyrimidin (113) reagiert mit 3-Pyridinol (6) zum quartären Salz (114). Behandlung mit Triäthylamin in Dichloräthan ergibt das Gemisch der Dimere (115) und (116) (Schema 18). Anfangs enthält das Reaktionsgemisch nur (115); nach einigen Stunden überwiegt jedoch das Dimer (116), und im Gleichgewicht liegen 78 % (116) vor. Die vollständigen Strukturen der beiden Dimere sowie die Stereochemie wurden aus den ¹H-NMR-Spektren unter Zuhilfenahme von Entkopplungsexperimenten erschlossen.



Schema 19. Regio- und Stereoselektivität bei der Dimerisierung von 1-Aryl-3-pyridiniummolaten.

Bei Dimerisierungen dieses Typs können vier Regio- und Stereoisomere auftreten (Schema 19). Bei [$\pi_4 + \pi_6$]-Prozessen^[40] werden *exo*-Addukte allgemein begünstigt. Die kinetisch kontrollierten Produkte sind die *exo*-2,2'-4,6'-Derivate: Bei der Dimerisierung des Pyridylbetains (94) zu (95) entsteht ausschließlich dieses Isomer, beim Pyrimidinylbetain tritt (115) als Primärprodukt auf.

Gleichung (1)^[41] beschreibt die Energie für die Addition der Positionen rr' im Molekül R an die Positionen ss' im Molekül S.

$$\Delta E = K \frac{[(C_r^{\text{HO}} C_s^{\text{LU}} + C_r^{\text{HO}} C_s^{\text{LU}}) \gamma]^2}{E_r^{\text{HO}} - E_s^{\text{LU}}} + \frac{[(C_r^{\text{LU}} C_s^{\text{HO}} + C_r^{\text{LU}} C_s^{\text{HO}}) \gamma]^2}{E_s^{\text{HO}} - E_r^{\text{LU}}} \quad (1)$$

Mit der CNDO/2-Methode^[33] berechneten wir die HOMO- und LUMO-Koeffizienten des 1-Methylpyridiniumbetains (12) (Abb. 2); das Ergebnis läßt die primäre Bildung des *exo*-2,2'-4,6'-Isomers erwarten. Beim Pyridylbetain-Dimer (95) ist die Dimerisierungsreaktion bei Raumtemperatur nur schwach reversibel, so daß es Hauptprodukt bleibt. Das Pyrimidinylbetain-Dimer-System, das weitaus reaktiver ist und vielleicht sogar einen nicht unerheblichen Anteil des Monomers im Gleichgewicht enthält, verändert sich ziemlich schnell, bis schließlich das Dimer (116) überwiegt, das gegenüber (115) wahrscheinlich sterisch begünstigt ist.

Orientierende Versuche zeigten, daß das Pyrimidinylbetain sich mit vielen verschiedenartigen Additionspartnern überaus leicht umsetzt. Wir meinen, daß diese Reaktionen für die Synthese hetero- wie carbocyclischer sieben- bis zehngliedriger Ringe erhebliche Bedeutung erlangen werden.

3.8. FMO-Kontrolle der Orientierungsrichtung bei der Addition von 2π -Elektronensystemen

Die Erklärung, die in Abschnitt 3.1 aus VB-Betrachtungen (Schema 12) für die ausschließliche Bildung der Regioisomere (24) und (25) und für das Fehlen von (26) hergeleitet wurde, gibt keinerlei Hinweis, warum bei Vinyläthern die gleiche Additionsrichtung beobachtet wird wie bei elektronenarmen Olefinen. Die dritte Frage in Abschnitt 3.4 ist also noch zu beantworten. Der Vergleich der HOMO- und LUMO-Werte

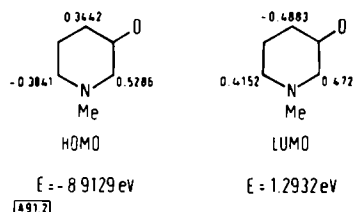


Abb. 2. HOMO- und LUMO-Koeffizienten des 1-Methyl-3-pyridiniumolats (12). ΔE (in eV) beträgt

- $3.51 \cdot 10^{-2} \gamma^{-2}$ für 2,2'-4,6'
- $3.41 \cdot 10^{-2} \gamma^{-2}$ für 2,6'-4,2'

für 1-Methyl-3-pyridiniumolat (Abb. 2) mit den entsprechenden Koeffizienten a) der elektronenarmen und b) der elektronenreichen Olefine zeigt, daß in beiden Fällen die Orientierungen (24) und (25) gegenüber (26) bevorzugt sind^[38, 39], obwohl in a) die Betain-HOMO/Olefin-LUMO-Wechselwirkung überwiegt, während in b) die Betain-LUMO/Olefin-HOMO-Wechselwirkung stärker ist.

Dank gebührt den vielen Mitarbeitern, die an dieser Untersuchung engagiert mitgewirkt haben: Badreldin Ibrahim, Taisuke Matsuo, Muthyala Ramaiah, Stuart K. Parton, Roberto Rittner, Ivan Taulov, Julie Barnerji, Judit Frank, Horst Wilde, Lemi Turker, Hussein Dowlathahi und Gabi Sabounji.

Eingegangen am 30. Mai 1975 [A 91]
Übersetzt von Dr. Bert Peters, Stuttgart

- [1] 1,3-Dipolar Character of Six-membered Aromatic Rings, 17. Mitteilung. – 16. Mitteilung: [24].
- [2] Siehe A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski, Adv. Heterocycl. Chem. 1, 311, 339 (1963); 2, 1, 27 (1963).
- [3] W. D. Ollis u. C. A. Ramsden, Adv. Heterocycl. Chem. 19, im Druck.
- [4] R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 565 (1963).

- [5] J. Honzl u. M. Šorm, Tetrahedron Lett. 1969, 3339.
- [6] R. Huisgen u. H. Mäder, Angew. Chem. 81, 621 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 604 (1969).
- [7] The British Drug Houses Ltd., BDH Laboratory Chemicals Division: Ion Exchange Resins. Poole, 5. Aufl. 1965, S. 20.
- [8] A. R. Katritzky u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. C 1971, 874.
- [9] M. Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11 (1959).
- [10] T. Nozoe in D. Ginsberg: Non-benzenoid Aromatic Hydrocarbons. Interscience, New York 1959, S. 339.
- [11] A. R. Katritzky u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. C 1971, 878.
- [12] N. Dennis, A. R. Katritzky u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. Perkin I, 1972, 2054.
- [13] Dies ist eine Modifikation der Methode von W. Heffle; persönliche Mitteilung.
- [14] N. Dennis, A. R. Katritzky u. M. Ramaiah, J. Chem. Soc. Perkin I, 1975, 1506 (10. Mitteilung).
- [15] N. Dennis, A. R. Katritzky u. M. Ramaiah, J. Chem. Soc. Perkin I, im Druck (11. Mitteilung).
- [16] H. J. Barber u. E. Lunt, J. Chem. Soc. 1965, 1468; E. Lunt u. T. L. Threlfull, Chem. Ind. (London) 1964, 1805.
- [17] D. E. Ames u. B. Novitt, J. Chem. Soc. C 1969, 2355.
- [18] Th. Zincke u. G. Mühlhausen, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 38, 3824 (1905); siehe auch C. F. Koelsch u. J. J. Carney, J. Am. Chem. Soc. 72, 2285 (1950).
- [19] S. K. Parton, Ph. D. Thesis, University of East Anglia 1975.
- [20] N. Dennis, A. R. Katritzky, T. Matsuo, S. K. Parton u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 746.
- [21] J. Burdon u. V. C. R. McLoughlin, Tetrahedron 21, 1 (1965).
- [22] L. Friedman u. F. M. Logullo, J. Am. Chem. Soc. 85, 1549 (1963).
- [23] N. Dennis, A. R. Katritzky, S. K. Parton u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1972, 707.
- [24] N. Dennis, A. R. Katritzky u. S. K. Parton, J. Chem. Soc. Perkin I, im Druck.
- [25] G. Wittig u. W. Behnisch, Chem. Ber. 91, 2358 (1958).
- [26] G. Wittig u. B. Reichel, Chem. Ber. 96, 2851 (1963).
- [27] L. J. Kricka u. J. M. Vernon, J. Chem. Soc. Perkin I, 1973, 766.
- [28] J. Nakayama, O. Simamura u. M. Yoshida, Chem. Commun. 1970, 1222.
- [29] R. Gompper, G. Seybold u. B. Schmolke, Angew. Chem. 80, 404 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 389 (1968).
- [30] M. Ramaiah, Ph. D. Thesis, University of East Anglia 1974.
- [31] N. Dennis, A. R. Katritzky u. S. K. Parton, J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 750.
- [32] A. R. Katritzky, H. O. Tarhan u. S. Tarhan, J. Chem. Soc. B 1970, 114.
- [33] G. P. Ford, B. Ibrahim u. A. R. Katritzky, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [34] Siehe Diskussion in A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski: The Principles of Heterocyclic Chemistry. Academic Press, London 1967, S. 41f.
- [35] A. F. Vompe u. N. F. Turitsyna, Zhur. Obshch. Khim. 27, 3282 (1957); Chem. Abstr. 52, 9112d (1958).
- [36] N. Dennis, B. Ibrahim, A. R. Katritzky, I. G. Taulov u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. Perkin I, 1974, 1883; N. Dennis, B. Ibrahim, A. R. Katritzky u. Y. Takeuchi, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1973, 292.
- [37] N. Dennis, A. R. Katritzky u. S. K. Parton, Chem. Pharm. Bull., im Druck.
- [38] N. Dennis, B. Ibrahim u. A. R. Katritzky, J. Chem. Soc. Perkin I, im Druck; J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 500.
- [39] N. Dennis, B. Ibrahim u. A. R. Katritzky, J. Chem. Soc. Perkin I, im Druck.
- [40] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969), speziell S. 856; Angew. Chem. internat. Edit. 8, 781 (1969), speziell S. 840.
- [41] R. Sustmann u. H. Trill, Angew. Chem. 84, 887 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, 838 (1972).