

## THOMAS KAUFFMANN und FRITZ-PETER BOETTCHER

## Hetarine, I

**3.4-Dehydropyridin aus Pyridin-diazonium-(3)-carboxylat-(4)  
bzw. 4-Chlor-3-brom-pyridin**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 30. September 1961)

Pyridin-diazonium-(3)-carboxylat-(4) geht beim Erwärmen in einem Furan/Dioxan-Gemisch unter Abspaltung von Stickstoff und Kohlendioxyd in 5.8-Dihydro-isochinolin-5.8-endoxyd über, wobei intermediär 3.4-Dehydropyridin auftreten dürfte. Das Endoxyd ließ sich durch Lithiumamalgam bei Raumtemperatur in Isochinolin überführen. Aus 4-Chlor-3-brom-pyridin und Furan entsteht bei der Einwirkung von Lithiumamalgam Isochinolin über 3.4-Dehydropyridin und 5.8-Dihydro-isochinolin-5.8-endoxyd als nicht faßbare Zwischenstufen.

Gelegentliche Beobachtungen<sup>1-3)</sup> ließen vermuten, daß auch heterocyclische Aromaten zur Bildung instabiler *o*-Dehydroverbindungen (Arine) befähigt sind.

R. STOERMER und B. KAHLERT<sup>1)</sup> fanden, daß bei der Einwirkung von Natriumalkoholat auf 3-Brom-cumaron bei 200° neben 3-Äthoxy-cumaron auch 2-Äthoxy-cumaron entsteht, und deuteten den überraschenden Befund mit dem intermediären Auftreten von 2.3-Dehydrocumaron. Ganz entsprechend führte die Umsetzung von 3-Brom-thionaphthen mit alkoholischer Kalilauge bei 200° zur Bildung von 2-Hydroxy-thionaphthen<sup>2)</sup>. Bei der Umsetzung von 3-Brom-pyridin mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Acetophenon erhielten R. LEVINE und W. W. LEAKE<sup>3)</sup> neben amorphen stickstoffhaltigen Substanzen 4-Amino-pyridin (10%) und 4-Phenacyl-pyridin (13.5%), deren Bildung mit dem Auftreten von 3.4-Dehydropyridin als Zwischenstufe erklärt wurde.

Systematische Untersuchungen über die Existenzfähigkeit von Hetero-Arinen<sup>4)</sup> führten zum Nachweis von 3.4-Dehydropyridin<sup>5,6)</sup> 3.4-Dehydrochinolin<sup>6)</sup> und 2.3-Dehydrothiophen<sup>7)</sup> durch Dienreaktion mit Furan bzw. Tetracyclon. Die Substitution des Halogens bei der Umsetzung von 3-Halogenderivaten des Pyridins und Chinolins mit Lithium-piperidid erfolgt ebenfalls weitgehend über 3.4-Dehydro-

1) Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1633 [1902].

2) G. KOMPPA und S. WECKMAN, J. prakt. Chem. [2] **138**, 109 [1933].

3) Science [Washington] **121**, 780 [1955].

4) Für Hetero-Arin wurde die kürzere Bezeichnung Hetarin vorgeschlagen<sup>6)</sup>. Die mögliche Grenzstruktur IIIa des Carbeniumions IIIb könnte als Hetarinium-Form bezeichnet werden.

5) TH. KAUFFMANN und F.-P. BOETTCHER, Angew. Chem. **73**, 65 [1961].

6) TH. KAUFFMANN, F.-P. BOETTCHER und J. HANSEN, Angew. Chem. **73**, 341 [1961].

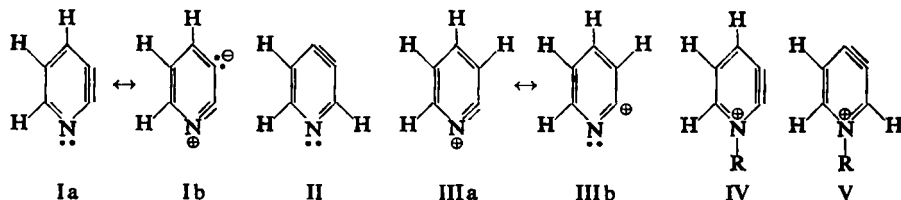
7) G. WITTIG und V. WAHL, Angew. Chem. **73**, 492 [1961].

pyridin bzw. -chinolin<sup>5,6,8,9</sup>). — In der vorliegenden Arbeit wird ausführlich über die Erzeugung von 3,4-Dehydropyridin und seine Reaktion mit Furan berichtet.

#### a) Vom Pyridin ableitbare Dehydroverbindungen

Der einen *o*-Dehydroverbindung des Benzols, dem Dehydrobenzol, stehen zwei mögliche Arine des Pyridins, das 2,3-Dehydropyridin (I) und das 3,4-Dehydropyridin (II), gegenüber. Bei der hypothetischen 2,3-Dehydroverbindung muß mit einer Wechselwirkung zwischen den  $\pi$ -Elektronen der Extrabindung und dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs gerechnet werden, die im Extremfall (Grenzformel Ib) zur Ausbildung einer Quasi-Dreifachbindung zwischen Kohlenstoff und Stickstoff führt. 2,3-Dehydropyridin könnte daher in seinen Eigenschaften wesentlich vom Dehydrobenzol abweichen. — Von Pyridinium-Ionen sind die Dehydroverbindungen IIIa, IV und V ableitbar, von denen IIIa eine mögliche Grenzformel<sup>4)</sup> des Carbenium-Ions IIIb darstellt.

Die Dehydroverbindung II dürfte dem Dehydrobenzol ähnlicher sein als die hypothetischen Dehydroverbindungen I, IIIa, IV und V.



#### b) 3,4-Dehydropyridin aus Pyridin-diazonium-(3)-carboxylat-(4)

Nach M. STILES und R. G. MILLER<sup>10)</sup> entsteht bei der thermischen Zersetzung des aus Anthranilsäure leicht darstellbaren Benzol-diazonium-*o*-carboxylats eine reaktionsfähige dienophile Zwischenstufe, deren Reaktionen mit Furan, Cyclopentadien oder Anthracen kaum Zweifel darüber lassen, daß es sich um Dehydrobenzol handelt. Das Verfahren erschien zur Übertragung auf Pyridin gut geeignet, da *o*-Aminocarbonsäuren des Pyridins leicht zugänglich sind.

Analog zur Darstellung von Benzoldiazonium-*o*-carboxylat aus Anthranilsäure<sup>11)</sup> wurde 3-Amino-pyridin-carbonsäure-(4)<sup>12)</sup> (VI) in das Diazoniumsalz VII übergeführt (Ausb. 39%). VII, eine farblose, kristalline Verbindung, explodiert trocken schon beim Reiben mit dem Spatel heftig und färbt sich am Tageslicht rasch gelb.

<sup>8)</sup> Eine Angabe, aus der hervorgeht, daß von R. HUISGEN und K. HERBIG mit Lithium-piperidid eine über 3,4-Dehydropyridin verlaufende, nicht näher bezeichnete Substitutionsreaktion durchgeführt wurde, befindet sich in einer Zusammenfassung von R. HUISGEN in „Organometallic Chemistry“, S. 78 (Herausgeber H. Zeiss, Reinhold Publishing Corporation, New York 1960, Formel rechts unten).

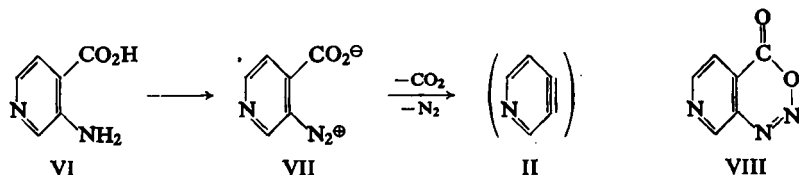
<sup>9)</sup> 3-Fluor-pyridin reagiert im Gegensatz zum 3-Chlor- und 3-Brom-pyridin hauptsächlich nach dem Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Versuche mit 3-Fluor-chinolin stehen noch aus.

<sup>10)</sup> J. Amer. chem. Soc. **82**, 3802 [1960]; vgl. auch R. S. BERRY, G. N. SPOKES und R. M. STILES, ebenda **82**, 5240 [1960].

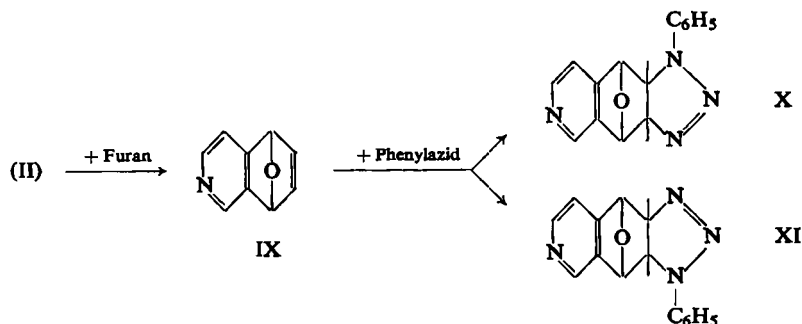
<sup>11)</sup> A. HANTZSCH und R. GLOGAUER, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 2548 [1897].

<sup>12)</sup> Vgl. S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 2831 [1902].

Die Diazoniumgruppe dokumentiert sich in der starken IR-Bande bei 2288/cm. Der kovalenten Struktur VIII, die neben VII in Betracht gezogen werden mußte, kommt daher keine nachweisbare Bedeutung zu. Der ionische Charakter der explosiven Verbindung verrät sich auch durch die Schwerlöslichkeit in unpolaren organischen Lösungsmitteln.



Das Betain VII wurde bei Raumtemperatur in einem wasserfreien Furan/Dioxan-Gemisch (1:1) gelöst und 48 Stdn. auf 60° erhitzt, wobei sich das Reaktionsgemisch unter N<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Entwicklung rasch braun färbte. In 63-proz. Ausbeute konnte eine farblose ölige Base isoliert werden, der auf Grund der Analysenwerte und der unten beschriebenen Reaktionen die Struktur des Endoxyds IX zukommt. Die Endoxyd-Bildung zeigt, daß die thermische Zersetzung von VII sehr wahrscheinlich über 3,4-Dehydropyridin (II) verläuft, das analog zum Dehydrobenzol<sup>13)</sup> Furan im Sinne einer Dienreaktion addiert.



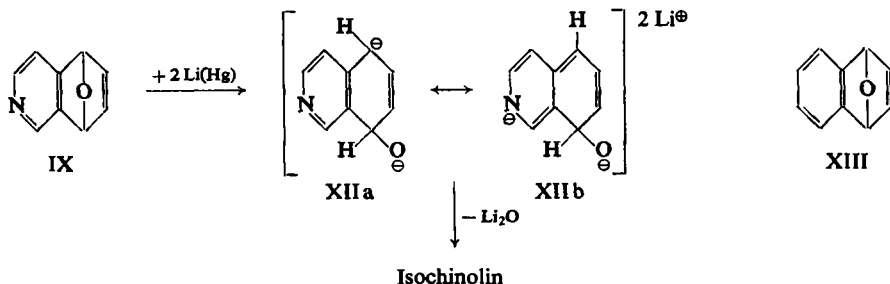
Eine gute Endoxyd-Ausbeute erhält man nur bei Reaktion in homogener Lösung, was durch den erwähnten Zusatz von wasserfreiem Dioxan erreicht wird. — Die gespannte Doppelbindung in IX reagiert, wie zu erwarten, bei Raumtemperatur rasch mit Phenylazid unter quantitativer Adduktbildung. Die im Rahmen dieser Arbeit belanglose Frage, ob in dem kristallinen Reaktionsprodukt eine einheitliche Verbindung der Struktur X oder XI vorliegt, oder ob es sich um ein Gemisch der beiden Triazole handelt, wurde nicht näher untersucht. Der trotz gut stimmender Analysen unscharfe Schmelzpunkt (164–170°) spricht für ein Isomergemisch.

Beim Schütteln einer Lösung des Endoxyds IX in Furan mit Lithiumamalgam wurde der Sauerstoff unter Bildung von Isochinolin (36%) eliminiert. Die Reaktion wird wohl mit der Spaltung einer CO-Bindung durch das Lithiumamalgam eingeleitet<sup>14)</sup>.

<sup>13)</sup> G. WITTIG und L. POHMER, Chem. Ber. 89, 1334 [1956].

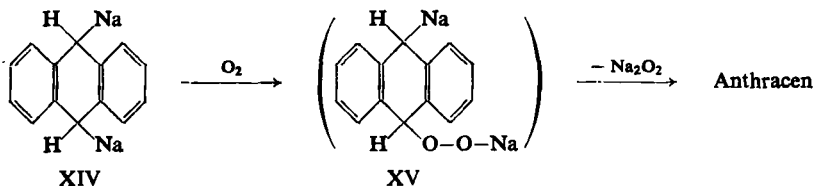
<sup>14)</sup> Ätherspaltungen mit Lithium-Metall: H. GILMAN, H. A. MCNINCH und D. WITTENBERG, J. org. Chemistry 23, 2044 [1958]; H. GILMAN und J. J. DIETRICH, ebenda 22, 851 [1957].

Diese Ätherspaltung dürfte deswegen so überraschend leicht erfolgen, weil die in der Zwischenstufe XII am Kohlenstoff auftretende Ladung (XIIa) durch Mesomerie partiell vom elektronegativen Stickstoff übernommen wird (XIIb). Die Bedeutung des Stickstoffatoms für den Ablauf der Reaktion geht daraus hervor, daß das Endoxyd XIII, in dem das N-Atom von IX durch eine CH-Gruppe ersetzt ist, durch Lithiumamalgam nicht angegriffen wird<sup>13)</sup>.



Für die letzte Phase der Reaktion, die Lösung der zweiten CO-Bindung, ist im Gegensatz zur ursprünglichen Annahme<sup>5)</sup> Wasser nicht erforderlich. Es handelt sich daher wohl um eine direkte Abspaltung von Lithiumoxyd unter Aromatisierung zum Isochinolin.

Eine analoge Reaktion, die Natriumperoxyd-Abspaltung aus XV, findet wahrscheinlich bei der Entmetallierung des Addukts XIV<sup>15)</sup> unter der Einwirkung von Sauerstoff statt. Es wurde nachgewiesen, daß sich bei der Reaktion Natriumperoxyd bildet; ein Beweis für das Auftreten von XV als Zwischenstufe steht allerdings noch aus.



### c) 3,4-Dehydropyridin aus 4-Chlor-3-brom-pyridin

WITTIG und POHMER<sup>13)</sup> zeigten, daß bei der Umsetzung von *o*-Dihalogenverbindungen des Benzols mit Mg oder besser mit Lithiumamalgam Dehydrobenzol entsteht, das durch Dienreaktion abgefangen werden kann. Um zu prüfen, ob sich 3,4-Dehydropyridin auf analoge Weise bildet, wurde 4-Chlor-3-brom-pyridin 7 Tage bei 25° mit Lithiumamalgam in Furan umgesetzt. Aus dem Reaktionsgemisch wurde in 14-proz. Ausbeute Isochinolin isoliert. Dessen Bildung läßt auf das intermediäre Auftreten von II schließen.

Der Firma E. MERCK, Darmstadt, danken wir für Chemikalien, dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für großzügige finanzielle Unterstützung.

<sup>15)</sup> Vgl. H. HOCK, H. KROPF und F. ERNST, *Angew. Chem.* **71**, 541 [1959].

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *Pyridin-diazonium-(3)-carboxylat-(4)-hydrochlorid*: 560 mg *3-Amino-pyridin-carbonsäure-(4)*<sup>11)</sup> wurden bei 30–40° in einer Mischung aus je 200 ccm frisch bereiteter, gesättigter methanol. *Salzsäure* und Dioxan gelöst. Die Lösung wurde bei 10–12° unter Umschütteln tropfenweise mit 0.8 ccm *Äthylnitrit* versetzt. Nach 1 stdg. Stehen der tiefgelben Lösung im Eisbad unter Lichtausschluß wurden 450 ccm trockener Äther zugegeben, wobei sich ein gelbes Öl abschied, das beim Verreiben mit dem Glasstab durchkristallisierte. Nach 6 stdg. Stehenlassen bei 0° unter Lichtausschluß wurden die blaßgelben Kristalle (570 mg = 75% d. Th.) abgesaugt und mit Äther gewaschen. Am Tageslicht färbten sie sich an der Oberfläche rasch tiefgelb. Beim wochenlangen Aufbewahren unter Lichtausschluß bei –15° blieben sie dagegen praktisch unverändert. Die Substanz verpuffte beim Berühren mit einer Flamme.

$C_6H_5N_3O_2 \cdot HCl$  (185.6) Ber. C 38.83 H 2.17 N 22.64 Cl 19.11

Gef. C 39.21 H 2.44 N 15.93 Cl 19.81

2. *Pyridin-diazonium-(3)-carboxylat-(4) (VII)*: 408 mg des oben beschriebenen *Hydrochlorids* wurden in 0.6 ccm Eiswasser (nicht mehr, da sonst das Diazoniumcarboxylat zum Schluß schmierig ausfällt!) gelöst. Dann wurden unter Eiskühlung in kleinen Portionen 750 mg  $Ag_2O$  eingetragen, wobei mit dem Glasstab stets gut gerührt wurde. Zuerst trat noch rasche Entfärbung ein, später blieb die dunkelbraune Farbe des  $Ag_2O$  erhalten. Nach dem Eintragen des  $Ag_2O$  wurde noch 5 Min. bei 0° gerührt und dann dem Brei 10 ccm eiskaltes Äthanol zugesetzt. Nach gutem Durchmischen wurde abgesaugt (Nutschendurchmesser 1.5 cm) und 3 mal mit 3 ccm Äthanol gewaschen. Das unter Eiskühlung aufgefangene Filtrat versetzte man mit 30 ccm Äther, wobei Trübung und dann Kristallisation eintrat. Nach 10 Min. wurden die schönen sechseckigen Blättchen abgesaugt und nach Auswiegen sofort für die unten beschriebene Reaktion verwendet. Die Ausbeute betrug 150 mg = 46% d. Th., bezogen auf das Hydrochlorid. Die Substanz detoniert heftig beim Erwärmen mit einer Flamme, gelegentlich auch beim unvorsichtigen Verreiben mit dem Spatel. Am Tageslicht färbt sie sich an der Oberfläche rasch orangegelb. Die Carius-Bestimmung auf Halogen war negativ. Ein Kaliumbromidpreßling der Substanz zeigt im IR-Spektrum eine starke Diazoniumbande bei 2288/cm.

3. *Thermische Zersetzung des Pyridin-diazonium-(3)-carboxylats-(4) bei Anwesenheit von Furan; Isolierung des 5.8-Dihydro-isochinolin-5.8-endoxyds (IX)*: 365 mg VII wurden mit 30 ccm wasserfreiem Dioxan (Trocknung an einer  $Al_2O_3$ -Säule) und 30 ccm frisch destilliertem, trockenem Furan 1 Stde. bei Raumtemperatur in einem Erlenmeyer-Kolben, in dem sich auch einige Glaskugeln befanden, mit einem Magnetrührer gerührt. Dabei ging die Substanz fast vollständig in Lösung. Anschließend wurde 2 Tage unter Rückfluß erhitzt, wobei sich eine tiefbraune Lösung bildete, in der eine geringe Menge fester, brauner, amorpher Substanz suspendiert war. Zur Isolierung des basischen Anteils wurden Furan und Dioxan i. Vak. abdestilliert und der ölige, braune Rückstand nach Versetzen mit 10 ccm gesätt. Kaliumcarbonatlösung mit 3 mal 15 ccm Äther extrahiert. Beim Eindampfen der vereinigten getrockneten Ätherextrakte hinterblieben 232 mg einer nahezu farblosen, papierchromatographisch einheitlichen (beim Entwickeln mit Butanol/2n HCl [8:1]  $R_F$  0.21), öligen Base. Das IR-Spektrum war in allen Einzelheiten identisch mit dem IR-Spektrum der Base, die aus dem unten beschriebenen Pikrat vom Schmp. 178° erhalten wurde. Die Analysenwerte der Base und ihrer Salze sowie die unten beschriebenen Umsetzungen mit Phenylazid bzw. Lithiumamalgam zeigen, daß es sich um das erwartete *5.8-Dihydro-isochinolin-5.8-endoxyd* handelte. Ausb. 63% d. Th., bezogen auf VII.

$C_9H_7NO$  (145.2) Ber. C 74.47 H 4.86 N 9.65 Gef. C 74.27 H 4.80 N 9.32

*5.8-Dihydro-isochinolin-5.8-endoxyd-pikrat*: Eine Lösung von IX in wenig Äther wurde mit äther. Pikrinsäure versetzt, bis keine weitere Trübung entstand. Das schmierig ausgefallene Pikrat wurde nach Abdestillieren des Äthers mit wenig Äthanol angerieben, wobei Kristallisation eintrat. Nach Umkristallisieren aus Methanol schmolzen die sechseckigen Blättchen (84% d. Th.) konstant bei 178°.

$C_9H_7NO \cdot C_6H_3N_3O_7$  (374.3) Ber. C 48.14 H 2.69 N 14.97

Gef. C 48.60, 48.27 H 2.72, 2.77 N 14.88

*5.8-Dihydro-isochinolin-5.8-endoxyd-chloroaurat*: Beim Versetzen einer Lösung von IX in wenig 2*n* HCl<sup>16)</sup> mit 10-proz. wäbr. Goldchlorwasserstoffsäure fiel ein gelbes Chloroaurat aus, das nach Umkristallisieren aus Propanol-(2) konstant bei 159° schmolz (quadratische Blättchen).

$C_9H_7NO \cdot HAuCl_4$  (485.2) Ber. C 22.28 H 1.66 N 2.89 Au 40.65

Gef. C 22.74, 22.42 H 1.90, 1.83 N 2.99 Au 39.87, 40.12

4. *Umsetzung des Endoxyds mit Phenylazid*: Beim Zusatz von Phenylazid (geringer Überschub) zu einer konz. methanolischen Lösung von IX begann sofort die Abscheidung farbloser Kristalle. Nach 1 Stde. wurde abgesaugt und aus Propanol-(2) umkristallisiert. Die erhaltenen Kristalle (92% d. Th.) schmolzen unscharf bei 164–170°. Es dürfte ein Gemisch der beiden Triazole X und XI vorliegen.

$C_{15}H_{12}N_4O$  (264.3) Ber. C 68.16 H 4.58 N 21.20 Gef. C 68.15 H 4.72 N 20.84

5. *Spaltung des Endoxyds mit Lithiumamalgam*: Man verschmolz 28 g Quecksilber und 0.1 g (14.5 mMol) Lithium, das mit Methanol von der Kruste befreit worden war, durch vorsichtiges Erwärmen im Wasserstoffstrom und erhitzte noch 30 Min. auf 210°. Das erhaltene flüssige Amalgam wurde mit 72 mg (0.5 mMol) öligem IX in 4 ccm trockenem Furan unter Stickstoff 3 Tage geschüttelt. Dann wurde nach Verdünnen mit 10 ccm Äther mit einer Tischzentrifuge feinverteiltes Quecksilber und Amalgam sedimentiert. Nach Dekantieren der klaren, nahezu farblosen, stark nach Isochinolin riechenden Furanlösung wurde das Sediment 2 mal mit Äther extrahiert. Beim Eindampfen der mit den Ätherextrakten vereinigten Furanlösung wurden 35 mg (54% d. Th.) ölige Base erhalten. Wie das IR-Spektrum zeigte, handelte es sich um praktisch reines *Isochinolin*. Dementsprechend erwies sich das aus der öligen Base gewonnene Hydrochlorid bzw. Pikrat (Ausb. 36%, bezogen auf IX) durch Misch-Schmelzpunkt identisch mit den entsprechenden Salzen des Isochinolins.

6. *4-Chlor-3-brom-pyridin und Lithiumamalgam in Furan*<sup>17)</sup>: Man stellte, wie oben angegeben, aus 170 g Quecksilber und 0.6 g (87 mMol) Lithium Lithiumamalgam her und schüttelte es 7 Tage unter Stickstoff mit 1.92 g (10 mMol) 4-Chlor-3-brom-pyridin<sup>18)</sup>. Dann verdünnte man mit 50 ccm Äther, dekantierte und digerierte den Rückstand mit 4 mal 50 ccm Äther. Die gesamte Ätherlösung wurde zur Entfernung sehr feinverteilter, graugrüner Teilchen zentrifugiert und die überstehende Flüssigkeit kurz mit 2 mal 10 ccm gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung durchgeschüttelt. Nach Trocknung mit Kaliumcarbonat wurde der Äther über eine 20 cm lange Füllkörperkolonne bei hohem Rücklaufverhältnis abdestilliert. Lösungsmittelreste wurden bei Raumtemperatur i. Vak. entfernt. Es hinterblieb ein nach Isochinolin riechendes, hellgelbes, dickflüssiges Öl (0.24 g).

Beim Versetzen der Hauptmenge des Öles in wenig Äther mit äther. Pikrinsäure erhielt man ein Pikrat, das nach Umkristallisieren aus Wasser konstant bei 225–226° schmolz und

<sup>16)</sup> Das Hydrochlorid des Endoxyds ist stark hygroskopisch.

<sup>17)</sup> F.-P.-BOETTCHER, Dissertat. Techn. Hochschule Darmstadt 1961.

<sup>18)</sup> Vgl. H. J. DEN HERTOEG und N. A. I. M. BOELRIJK, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 578 [1951].

als *Isochinolin-pikrat* (Schmp. 225–226°) identifiziert wurde (Analyse, Misch-Schmp., IR-Spektrum; Ausb. 4.5%, bezogen auf 4-Chlor-3-brom-pyridin).

Zur quantitativen Bestimmung des Isochinolins wurde eine gemessene Probe des Öls auf Papier chromatographiert (Systeme: Butanol/*n* HCl [8:1]; Butanol/konz. Ameisensäure/Wasser [12:1:7]), der Isochinolin-Fleck mit 2*n* HCl eluiert und die Extinktion des Eluats — das UV-Spektrum zeigte, daß es reines Isochinolin-hydrochlorid enthielt — bei 274  $\mu$  und 330  $\mu$  gemessen. Unter Berücksichtigung der Verluste bei der Chromatographie (Kontrollversuche) wurde die Isochinolin-Ausbeute so zu 11.6% ermittelt. — Weitere 2.3% Isochinolin wurden nachgewiesen, als man den festen Rückstand, der beim Dekantieren der Furanlösung verblieb (s. o.), mit Wasser extrahierte, den mit Kaliumcarbonat gesättigten Wasserextrakt ausätherte, die getrocknete Ätherlösung eindampfte und in dem öligen Rückstand (0.13 g), wie oben beschrieben, das Isochinolin bestimmte. — Die Isochinolin-Ausbeute betrug somit insgesamt 13.9% d. Th.

---