

THOMAS KAUFFMANN und FRITZ-PETER BOETTCHER

Hetarine, II¹⁾**Nucleophile Substitutionsreaktionen an Halogen-pyridinen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

(Eingegangen am 21. Dezember 1961)

3-Chlor- und 3-Brom-pyridin reagieren mit Lithium-piperidid und Piperidin in siedendem Äther anscheinend ausschließlich über 3,4-Dehydropyridin unter Bildung von 3- und 4-Piperidino-pyridin im Verhältnis 48:52. Dagegen läßt das Verhältnis 96:4 der beiden Isomeren bei der entsprechenden Umsetzung mit 3-Fluor-pyridin auf eine überwiegende Beteiligung des additiven Mechanismus der nucleophilen Substitution schließen, der bei 2- und 4-Halogen-pyridinen praktisch allein zum Zuge kommt. Die Bildung von 3- und 4-Piperidino-pyridin im Verhältnis 0,4:99,6 bei der Einwirkung von Lithium-piperidid und Piperidin auf 4-Chlor-pyridin zeigt eine rund 1-proz. Beteiligung der über 3,4-Dehydropyridin führenden Substitution an.

Die von R. LEVINE und W. W. LEAKE²⁾ beobachtete Bildung von 4-Amino-pyridin (10%) und 4-Phenacyl-pyridin (13,5%) bei der Einwirkung von Natriumamid auf 3-Brom-pyridin in Gegenwart von Acetophenon machte es sehr wahrscheinlich, daß Halogen-pyridine nach dem Eliminierungs-Mechanismus der nucleophilen Substitution³⁾ reagieren können. Zur Klärung dieser Frage haben wir analog zu entsprechenden Versuchen mit Halogen-Derivaten des Benzols⁴⁾ und Naphthalins⁵⁾ eine Reihe von Halogen-pyridinen bei Anwesenheit von Piperidin mit Lithium-piperidid umgesetzt.

A. MÖGLICHE VORAUSSAGEN ÜBER DEN REAKTIONSVERLAUF

Beim Pyridin ist gegenüber dem Benzol der erste Schritt der nucleophilen Substitution mit additivem Mechanismus⁶⁾, die Addition eines Anions in der 2- und 4-Stellung erleichtert, da der Pyridin-Stickstoff eher als ein Benzol-Kohlenstoff zur Aufnahme einer negativen Ladung neigt. Es war somit zu erwarten, daß die Substitution des Halogens durch den Piperidino-Rest bei der Umsetzung von 2- und 4-Halogen-pyridinen mit Lithium-piperidid bevorzugt oder ausschließlich nach dem additiven Mechanismus erfolgt. Dagegen war — unter Berücksichtigung des erwähnten Befundes von LEVINE und LEAKE²⁾ — bei 3-Halogen-pyridinen, die sich

¹⁾ I. Mitteil.: TH. KAUFFMANN und F.-P. BOETTCHER, Chem. Ber. **95**, 949 [1962].

²⁾ Science [Washington] **121**, 780 [1955].

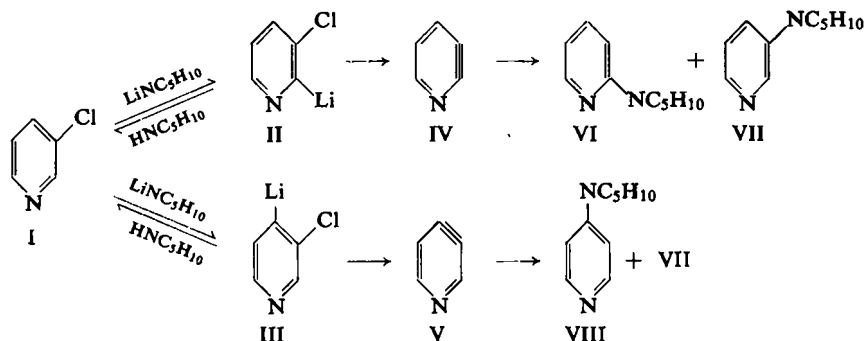
³⁾ Zusammenfassung über nucleophile aromatische Substitution mit Eliminierungs-Mechanismus (= nucleophile Substitution über Arine): R. HUISGEN und J. SAUER, Angew. Chem. **72**, 91 [1960].

⁴⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Chem. Ber. **91**, 1453 [1958].

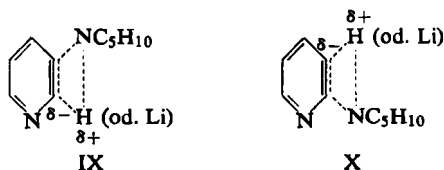
⁵⁾ J. SAUER, R. HUISGEN und A. HAUSER, Chem. Ber. **91**, 1461 [1958].

⁶⁾ Zusammenfassung über nucleophile aromatische Substitution mit additivem Mechanismus: J. SAUER und R. HUISGEN, Angew. Chem. **72**, 294 [1960].

ähnlich den Halogenbenzolen verhalten, die nucleophile Substitution mit Eliminierungs-Mechanismus sehr wahrscheinlich. Da die Metallierung eines 3-Halogenpyridins, z. B. von I, sowohl am C-4 als auch am C-2 erfolgen kann, mußte außer mit 3,4-Dehydropyridin^{1,2)} (V) auch mit dem hypothetischen 2,3-Dehydropyridin (IV) als Zwischenstufe gerechnet werden.



Wie aus Untersuchungen in den Arbeitskreisen von J. D. ROBERTS³⁾ und R. HUISGEN³⁾ hervorgeht, hat außer der Raumfülle des Substituenten hauptsächlich dessen induktiver Effekt orientierenden Einfluß auf die Anlagerung von Basen an monosubstituierte Dehydrobenzole. Es ist daher wahrscheinlich, daß bei der Basenaddition an die beiden möglichen Dehydropyridine, wo eine sterische Hinderung nicht auftritt, der induktive Effekt des Heteroatoms die Orientierung der Addenden maßgeblich beeinflusst. Überträgt man die Überlegungen³⁾, welche die Wirkung des induktiven Effekts bei substituierten Dehydrobenzolen befriedigend erklären, auf die Dehydropyridine, so ergeben sich folgende Voraussagen: Aus dem hypothetischen 2,3-Dehydropyridin sollte bei der Addition von Piperidin – Entsprechendes gilt für die konkurrierende Addition von Lithium-piperidid⁷⁾ – mehr 3- als 2-Piperidino-pyridin entstehen, da im Übergangsstadium IX die an C-2 auftretende negative Partialladung infolge des induktiven Effekts des benachbarten Stickstoffs leichter auf-



genommen werden kann als die entsprechende Ladung an C-3 des zweiten möglichen Übergangsstadiums X. Man wird eine *stark* überwiegende Bildung des 3-Isomeren erwarten können, denn bei der vergleichbaren Anlagerung von Piperidin an 2,3-Dehydro-fluorbenzol oder 2,3-Dehydroanisol wird C-3 gegenüber C-2 vom Piperidino-Rest extrem bevorzugt (Verhältnis von 2- : 3-Piperidino-Verbindung = 6 : 94 bzw. 0 : 100³⁾). – Dagegen sollte wegen des raschen Abklingens des induktiven Effektes

⁷⁾ Von R. HUISGEN und W. MACK³⁾ wurde nachgewiesen, daß sich Piperidin und Lithium-piperidid trotz des großen Basizitätsunterschiedes praktisch gleich rasch an 9,10-Dehydrophenanthren addieren.

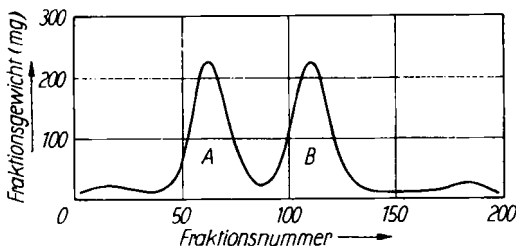
mit der Entfernung die Basenaddition an 3,4-Dehydropyridin vom Ringstickstoff weit schwächer beeinflußt werden; entsprechend macht sich bei der Anlagerung von Piperidin an 3,4-Dehydro-fluorbenzol oder 3,4-Dehydroanisol der Substituent verhältnismäßig wenig bemerkbar³⁾. Aus intermediär gebildetem 3,4-Dehydropyridin war daher annähernd gleichviel 3- und 4-Piperidino-pyridin zu erwarten.

B. VERSUCHE

Im allgemeinen („Standardverfahren“; vgl auf S. 1531 das „umgekehrte Zutropfverfahren“) ließen wir zur siedenden ätherischen Lösung von 1 Äquiv. Halogenpyridin und 5 Äquivv. Piperidin langsam 2,2 Äquivv. Phenyl-lithium in Äther zufließen, hydrolysierten nach mehreren Stdn. mit verdünnter Salzsäure und destillierten aus dem basischen Anteil das Piperidin ab.

3-Chlor- bzw. 3-Brom-pyridin

Aus 3-Chlor-pyridin wurde ein Basengemisch erhalten, das sich durch Gegenstromverteilung in zwei Komponenten trennen ließ. Die eine Komponente (Maximum B, Abbild. 1) erwies sich durch Vergleich mit einem authent. Präparat⁸⁾ als 4-Piperidino-pyridin (VIII). Bei der zweiten Komponente (Maximum A) handelt es sich um das



Abbild. 1. 200stufige Verteilung des durch Umsetzung von 3-Chlor-pyridin mit Lithium-piperidid und Piperidin erhaltenen Basengemisches. Maximum A: VII; Maximum B: VIII⁹⁾. Lösungsmittelsystem vgl. 2. a) α) im Versuchsteil

anscheinend noch nicht beschriebene 3-Piperidino-pyridin (VII). Dessen Konstitution ergab sich aus den Analysenwerten und dem IR-Spektrum; die Base erwies sich außerdem mit einer bei 140° aus 3-Brom-pyridin und Piperidin mit Kupfersulfat als Katalysator dargestellten Vergleichssubstanz identisch.

Zur quantitativen Bestimmung von VII und VIII wurde eine Probe des durch Umsetzung von 3-Chlor-pyridin mit Lithium-piperidid erhaltenen Rohbasengemisches zweidimensional auf Papier chromatographiert (vgl. Tab. 2); die eluierten reinen Piperidino-pyridine wurden photometrisch bestimmt. Unter Berücksichtigung der in Kontrollversuchen festgestellten Verluste bei der Papierchromatographie ergaben sich die in Tab. 1 angegebenen Werte für die Gesamtausbeute und das Isomerenverhältnis.

In dem zweidimensionalen Chromatogramm war die Anwesenheit von 2-Piperidino-pyridin (VI) nicht nachzuweisen. VI besitzt zwar in den zur Chromatographie verwendeten

⁸⁾ Darstellung aus 4-Chlor-pyridin und Piperidin nach R. GRAF, J. prakt. Chem. 138, 239 [1933].

⁹⁾ Das dritte schwach ausgeprägte Maximum der Verteilungskurve im Bereich der Fraktionen 170–195 wurde durch dunkelbraune Harze verursacht.

Systemen sehr ähnliche R_F -Werte wie das 3-Isomere (vgl. Tab. 2); wie Kontrollversuche mit zugesetztem VI¹⁰⁾ zeigten, hätte es jedoch an seiner intensiv blauen Fluoreszenz im UV-Licht auch in kleinen Mengen neben dem 3-Isomeren auf dem Chromatogramm erkannt werden müssen. Das 2-Isomere VI war daher im Reaktionsgemisch höchstens in Spuren vorhanden. — Aus diesem Befund und der Bildung von etwa gleich großen Mengen des 3- und 4-Piperidino-pyridins schließen wir, daß bei der Umsetzung von 3-Chlor-pyridin mit Lithium-piperidid neben 3.4-Dehydropyridin kein 2.3-Dehydropyridin als Zwischenstufe auftrat.

Zur Klärung der Frage, ob die Reaktion von 3-Chlor-pyridin mit Lithium-piperidid eine reine Substitution mit Eliminierungs-Mechanismus darstellt, oder ob nebenher auch Substitution mit additivem Chemismus erfolgt, wurde die Umsetzung mit einem größeren Überschuß an freiem Piperidin wiederholt. In einem „umgekehrten Zutropfverfahren“ gab man die äther. Lösung von 1 Äquiv. der Halogenverbindung zur siedenden Mischung von 5 Äquivv. Lithium-piperidid und 10 Äquivv. Piperidin in Äther. Für den Fall einer Beteiligung der nucleophilen Substitution mit additivem Mechanismus war eine Änderung des Isomerenverhältnisses zugunsten des 3-Piperidino-pyridins zu erwarten, da eine Erhöhung der Piperidin-Konzentration eine Verschiebung des Gleichgewichts zwischen I und II in Richtung auf I bewirkt und somit die Bildung des 3.4-Dehydropyridins verlangsamt. — Das Verhältnis von 3- zu 4-Piperidino-pyridin wurde beim „umgekehrten Zutropfverfahren“ zu 44 : 56 ermittelt. Das bedeutet sogar eine Verringerung des Anteils des 3-Isomeren im Vergleich zum Versuch mit niedrigerer Piperidin-Konzentration, bei dem die Isomeren im Verhältnis 48 : 52 entstanden. Eine Beteiligung der Substitution mit additivem Mechanismus bei den Umsetzungen mit 3-Chlor-pyridin ist somit sehr unwahrscheinlich. Die geringfügige Abweichung des Isomerenverhältnisses beruht wahrscheinlich auf der Ungenauigkeit der Analysenmethode.

Tab. 1. Ausbeute und %-Anteil der Piperidino-pyridine bei den Umsetzungen von Halogenpyridinen mit 2.2 Äquivv. Lithium-piperidid und 2.8 Äquivv. Piperidin in siedendem Äther

Halogenpyridin	Gesamtausb. an Piperidino-pyridinen % d. Th.	% -Anteil der x-Piperidino-pyridine		
		x = 2 (VI)	3 (VII)	4 (VIII)
2-Fluor-	97	100	—	—
2-Chlor-	< 1 (Harzbildung)	Spuren	—	—
3-Fluor-	92	—	96	4
3-Chlor-	87	—	48	52
3-Brom-	88	—	48	52
4-Chlor-	95	—	0.4	99.6

Ein gleich zusammengesetztes Isomeregemisch¹¹⁾ (vgl. Tab. 1) wie aus 3-Chlorpyridin wurde in 88-proz. Gesamtausbeute bei der Umsetzung von 3-Brompyridin mit Lithium-piperidid und Piperidin nach dem Standardverfahren gewonnen. Da bei

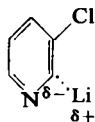
¹⁰⁾ Darstellung aus 2-Chlor-pyridin nach J. P. WIBAUT und G. TILMAN, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 52, 987 [1933].

¹¹⁾ Wie uns kürzlich bekannt wurde, haben R. HUISGEN und K. HERBIG (im einzelnen unveröffentlichte Ergebnisse 1958/59) gefunden, daß aus 3.4-Dehydropyridin und Piperidin VII und VIII im Verhältnis 52 : 48 entstehen, was mit unseren Werten (48 : 52) innerhalb der Fehlergrenze übereinstimmt. Vgl. E. ZEISS, „Organometallic Chemistry“, S. 78 (Formel rechts unten), Reinhold Publishing Corporation, New York 1960.

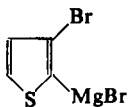
der Variation des Halogens ein konstantes Isomerenverhältnis gefunden wurde, kann aus den von R. HUISGEN und J. SAUER⁴⁾ in einem analogen Fall dargelegten Gründen eine Beteiligung der Substitution mit additivem Mechanismus bei der Umsetzung von 3-Chlor- und 3-Brom-pyridin mit Lithium-piperidid als ausgeschlossen gelten.

Es ist überraschend, daß bei der Umsetzung von Lithium-piperidid mit 3-Chlor- und 3-Brom-pyridin die Bildung des 2,3-Dehydropyridins anscheinend unterblieb. Wegen des praktisch gleichen Abstandes der Kohlenstoffatome 2 und 3 (1.39 Å)¹²⁾ bzw. 3 und 4 (1.40 Å)¹²⁾ im Pyridin sollte im 2,3-Dehydropyridin ebenso wie im 3,4-Dehydropyridin eine Überlappung der Orbitale der Extrabindung möglich sein. Eine nur bei der 2,3-Dehydroverbindung mögliche Überlappung der sp²-Orbitale des freien Elektronenpaares am Stickstoff mit dem Extraorbital an C-2 (vermutlich sp²-Niveau) sollte sogar eine zusätzliche Stabilisierung bewirken. Es ist daher nicht anzunehmen, daß das hypothetische 2,3-Dehydropyridin energiereicher ist als das 3,4-Isomere. — Es ist auch unwahrscheinlich, daß bei den Umsetzungen mit Lithium-piperidid die Metallierung des 3-Chlor-pyridins — Entsprechendes gilt für 3-Brom-pyridin — an C-2 völlig unterblieb, denn das dort befindliche Wasserstoffatom ist sowohl durch das Chloratom als auch durch den Ringstickstoff¹³⁾ positiviert.

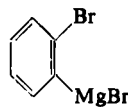
Es wäre jedoch sehr wohl möglich, daß die Molekeln des hypothetischen 2-Lithium-3-chlorpyridins (II) im Gegensatz zu denen des 4-Lithium-3-chlorpyridins (III) unter den angewandten Reaktionsbedingungen keine LiCl-Eliminierung erleiden und daher durch das im Reaktionsgemisch vorhandene Piperidin wieder zu 3-Chlorpyridin protolysiert werden. Die negative Ladung, die infolge der Polarisation der C—Li-Bindung in II an C-2 auftritt und die Bindung des benachbarten Halogens lockert, wird nämlich durch den induktiven Effekt des Ringstickstoffs (vgl. XI) zweifellos weit mehr geschwächt als die in III an C-4 auftretende negative Ladung. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Lithium-3-bromthionaphthen¹⁴⁾ bei Raumtemperatur stabil ist, während das vergleichbare *o*-Lithium-brombenzol anscheinend schon bei -100° Lithiumbromid abspaltet¹⁵⁾. Auch die Beständigkeit von XII¹⁶⁾ ist auffallend hoch im Vergleich zur Verbindung XIII, die bei der Reaktion von *o*-Dibrombenzol mit Magnesium¹⁷⁾ als nicht faßbare Zwischenstufe auftritt.



XI



XII



XIII

3-Fluor-pyridin

Bei der Umsetzung des 3-Fluor-pyridins mit Lithium-piperidid nach dem Standardverfahren entstand in 92-proz. Ausbeute ein Gemisch aus 96% 3- (VII) und nur 4% 4-Piperidino-pyridin (VIII); das 2-Isomere war auch in diesem Fall nicht nachweisbar. Wie die Ausbeute an VIII zeigt, erfolgte nur zu etwa 8% Substitution über 3,4-Dehydropyridin.

¹²⁾ B. BAK, L. HANSEN und J. RASTRUP-ANDERSEN, J. chem. Physics **22**, 2013 [1954]; C. A. **1955**, 4348.

¹³⁾ Vgl. die Bildung von 2-Natrium-pyridin bei der Einwirkung von Natrium auf Pyridin (R. SETTON, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **244**, 1205 [1957]; C. **1959**, 803).

¹⁴⁾ W. RIED und H. BENDER, Chem. Ber. **88**, 34 [1955]; **89**, 1574 [1956].

¹⁵⁾ H. GILMAN und R. D. GORSICH, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2217 [1956]; **79**, 2625 [1957].

¹⁶⁾ W. STEINKOPF, Liebigs Ann. Chem. **543**, 128 [1940].

¹⁷⁾ G. WITTIG und L. POHMER, Chem. Ber. **89**, 1334 [1956].

Für die Bildung des großen Überschusses an VII gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. Entweder spielt hier der additive Mechanismus eine entscheidende Rolle, oder aber die Reaktion läuft z. T. über das 2,3-Dehydro-pyridin, das wegen des induktiven Effekts des Stickstoffatoms den eintretenden Piperidino-Rest in der 3-Stellung aufnehmen sollte (s. S. 1529).

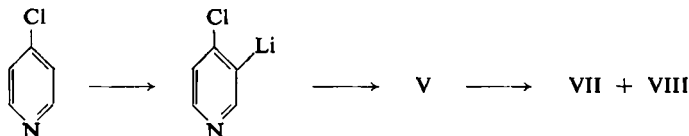
Zur sicheren Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten bedarf es weiterer Untersuchungen. Aufgrund von Analogiefällen ist es jedoch sehr wahrscheinlich, daß eine Beteiligung der Substitution mit additivem Mechanismus vorliegt. Bei der Umsetzung von Fluor-naphthalin¹⁸⁾ mit Lithium-piperidid und Piperidin bzw. von *p*-Fluor-toluol¹⁹⁾ mit Natriumhydrazid und Hydrazin erfolgt nämlich ebenfalls Substitution nach dem additiven Mechanismus, während die entsprechenden Chlor- oder Brom-Verbindungen unter den gleichen Bedingungen ausschließlich über Arine reagieren.

Die Ausnahmestellung des 3-Fluor-pyridins ist auf entsprechende Weise wie die der Fluor-naphthalin¹⁸⁾ erklärbar. Wie GILMAN¹⁵⁾ zeigen konnte, tritt bei *o*-Lithium-halogenbenzolen die LiHal-Abspaltung von LiBr zu LiF mit abnehmender Leichtigkeit ein. Da bei den 4-Lithium-3-halogen-pyridinen vermutlich die entsprechenden Verhältnisse vorliegen, erfolgt wahrscheinlich die LiF-Abspaltung aus 4-Lithium-3-fluor-pyridin so langsam, daß ein hoher Prozentsatz dieser Molekeln durch Piperidin zu 3-Fluor-pyridin protolysiert wird. Die daraus resultierende Senkung der Bruttogeschwindigkeit der 3,4-Dehydro-pyridin-Bildung läßt die konkurrierende additive Substitution zum Zuge kommen.

Die Möglichkeit, daß im Gegensatz zur 3-Chlor- und 3-Brom-Verbindung das 3-Fluor-pyridin bei der Umsetzung mit Lithium-piperidid 2,3-Dehydro-pyridin bildet, ist dagegen äußerst unwahrscheinlich. In diesem Fall müßte in der Reihe der hypothetischen 2-Lithium-3-halogen-pyridine die LiHal-Abspaltung umgekehrt wie bei den *o*-Lithium-halogenbenzolen¹⁵⁾ von LiCl und LiBr zu LiF mit zunehmender Leichtigkeit erfolgen.

4- bzw. 2-Halogen-pyridin

Die Umsetzungen von 4- und 2-Halogen-pyridinen mit Lithium-piperidid und Piperidin verliefen, wie erwartet, hauptsächlich oder ganz nach dem additiven Mechanismus der nucleophilen Substitution. Das eingesetzte 4-Chlor-pyridin ging zu 99,6% in VIII und nur zu 0,4% in das 3-Isomere VII über. Die Menge des gebildeten VII läßt auf eine 1-proz. Beteiligung der nachstehend formulierten Reaktion über 3,4-Dehydro-pyridin (V) schließen.



Aus 2-Fluor-pyridin entstand in 97-proz. Ausbeute 2-Piperidino-pyridin, das Isomere VII dagegen höchstens in selbst papierchromatographisch nicht nachweisbarer Menge. Da zu erwarten ist (s. o.), daß die Anlagerung von Lithium-piperidid oder Piperidin an das hypothetische 2,3-Dehydro-pyridin hauptsächlich zu VII führt,

¹⁸⁾ R. HUISGEN, J. SAUER, W. MACK und I. ZIEGLER, Chem. Ber. 92, 441 [1959].

¹⁹⁾ TH. KAUFFMANN und Mitarbb., Angew. Chem. 73, 540 [1961].

dürfte ausschließlich Substitution mit additivem Mechanismus stattgefunden haben. — Im Gegensatz zur Reaktion mit 2-Fluor-pyridin entstanden bei der entsprechenden Reaktion mit 2-Chlor-pyridin aus ungeklärten Gründen nur Harze.

C. VERHALTEN VON 3-CHLOR-PYRIDIN GEGEN PHENYL-LITHIUM BZW. n-BUTYL-LITHIUM

Der Nachweis der nucleophilen Substitution mit Eliminierungs-Mechanismus bei der Umsetzung von 3-Chlor-pyridin und Lithium-piperidid ermutigte zu entsprechenden Versuchen mit Phenyl- und n-Butyl-lithium. Die Ergebnisse dieser noch nicht abgeschlossenen Untersuchungen lassen erkennen, daß statt der Substitution des Halogens stets Addition der metallorganischen Verbindung an die CN-Doppelbindung erfolgt.

Daß Lithium-piperidid im Gegensatz zu Phenyl- und n-Butyl-lithium auf 3-Chlor-pyridin nach dem Eliminierungs-Mechanismus substituierend wirkt, liegt wohl an der außergewöhnlich hohen Geschwindigkeit, mit der Lithium-piperidid Halogenaromaten metalliert³⁾, und an der geringen Tendenz des Piperidid-Anions²⁰⁾ zur Anlagerung an die CN-Doppelbindung des Pyridins.

Wir danken der RESEARCH CORPORATION, New York, sowie dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE für die großzügige Unterstützung unserer Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. Die Methoden

a) Standardverfahren für die Umsetzung der Halogen-pyridine mit Lithium-piperidid und Piperidin

In einem Dreihalskolben mit Dimroth-Kühler und Tropftrichter wurde nach Durchspülen mit Reinstickstoff und Ausheizen über einer Kochplatte die Lösung von Piperidin²¹⁾ (125 mMol) und eines Halogen-pyridins²²⁾ (25 mMol) in 150 ccm trockenem Äther zum Sieden erhitzt (Glycerinbad auf regelbarer Heizplatte eines Magnetrührers). In die gerührte Lösung ließ man bei ganz geringem Stickstoffstrom im Laufe von 3 1/2 Stdn. 55 mMol Phenyl-lithium²³⁾ in 110 ccm Äther tropfen. Dabei verfärbte sich das Reaktionsgemisch über Gelb nach Dunkelbraun, und am Kolbenrand entstand ein brauner schmieriger Belag. 2-Fluor- und 3-Fluor-pyridin machten eine Ausnahme; hier entstanden nur hellbraun gefärbte Lösungen, in der ersten Phase des Zutropfens bildete sich ein geringer Niederschlag aus farblosen, seidenglänzenden Kristallen, der im weiteren Verlauf der Reaktion wieder in Lösung ging. — Man erhitzte weitere 5 Stdn. zum Sieden und ließ dann 10—15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Die Hydrolyse mit 100 ccm 2n HCl war in allen Fällen mit einem Farbumschlag nach Gelb verbunden, der augenblicklich auf Zusatz von etwa 5 ccm Säure eintrat. Die abgetrennte wäbr. Phase wurde mit 4 mal 50 ccm Äther ausgeschüttelt, der Ätherauszug mit 15 ccm 2n HCl gewaschen und nach Trocknung über Kaliumcarbonat eingedampft. Der Rückstand (0.15—0.25 g) bestand vorwiegend aus Biphenyl, das von der Herstellung des Phenyl-lithiums stammt. — Die mit der Waschflüssigkeit vereinigte salzsaure Lösung wurde

²⁰⁾ Bei der 3stdg. Umsetzung von Natrium-piperidid mit Pyridin in Piperidin als Lösungsmittel bei 100° erhielten wir nur 2% 2-Piperidino-pyridin.

²¹⁾ Einige Tage über Kaliumhydroxyd aufbewahrt, dann über Natrium destilliert.

²²⁾ 2-Chlor-pyridin (Cilag-Chemie AG, Schaffhausen, Schweiz); 3-Chlor-, 4-Chlor-pyridin (Fluka AG, Buchs SG, Schweiz); 2-Fluor-pyridin (dargestellt nach R. ROE und G. F. HAWKINS, J. Amer. chem. Soc. 69, 2443 [1947]).

²³⁾ Darstellung und Gehaltsbestimmung nach R. G. JONES und H. GILMAN, Org. Reactions VI, 339, John Wiley & Sons, Inc., New York 1948.

unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat gesättigt. Durch Ausschütteln mit 100 ccm und 5 mal 50 ccm Äther wurden die basischen Verbindungen abgetrennt. Die mit Kaliumcarbonat getrocknete Ätherlösung wurde zur Trockne eingedampft, wobei zur Entfernung der letzten Lösungsmittelreste i. Wasserstrahlvak. auf 50° erhitzt wurde. Bei kleineren oder größeren Ansätzen wurden die Einwaagen und Vol. proportional verändert.

b) *Papierchromatographie der Reaktionsprodukte*

Die isomeren Piperidino-pyridine VI–VIII wurden auf Whatman-4-Papier (50×50 cm) zweidimensional mit den in Tab. 2 angegebenen Gemischen chromatographiert. Die Substanzen, etwa $0.5-2.0 \cdot 10^{-6}$ Mol jeder Komponente gelöst in 2n HCl, wurden mit einer Agla-Mikrometerspritze aufgetragen. Die Laufzeiten betragen etwa 5–7 Stdn. mit dem ersten und 6–8 Stdn. mit dem zweiten System (vgl. Tab. 2). Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur ohne Belüftung getrocknet. Nur so ließen sich größere Substanzverluste vermeiden. VI und VII waren auf dem Papier durch ihre blaue bzw. hellgrüne Fluoreszenz im UV-Licht erkennbar. Alle drei Isomere gaben mit Joddampf kräftig braune, rasch verblassende Flecken. Die R_F -Werte (Mittelwert aus mindestens 5 Messungen) sind in der folgenden Tab. angegeben.

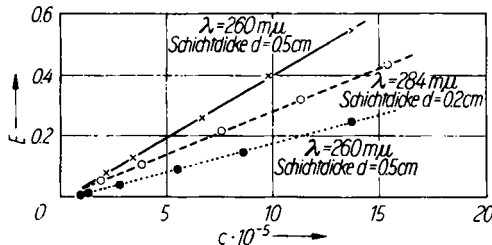
Tab. 2. R_F -Werte der Piperidino-pyridine auf Whatman-4-Papier (absteigende Chromatographie bei 18–20°)

Lösungsmittelgemisch	VI ¹⁰⁾	Substanz VII ²⁴⁾	VIII ⁸⁾
A: n-Butanol/konz. Ameisensäure/Wasser (12:1:7) [*]	0.64	0.61	0.49
B: n-Butanol/Isoamylalkohol/Eisessig/Wasser (16:10:1:4)	0.76	0.72	0.39

* Nach dem Schütteln des Gemisches wurde die wäbr. Phase abgetrennt und verworfen.

c) *Quantitative Bestimmung der papierchromatographisch getrennten Reaktionsprodukte*

Die Flecken²⁵⁾ auf den Chromatogrammen wurden ausgeschnitten — man überzeugte sich durch Behandeln des restlichen Papiers mit Joddampf von der vollständigen Erfassung der Substanzen — und mit je 10 ccm 2n HCl bei Raumtemperatur eluiert. Die Extinktion der Eluate wurde gegen Vergleichslösungen (Eluate direkt neben den Substanzflecken ausgeschnittener, gleich großer Papierstücke) gemessen (Unicam Sp 500-Spektrophotometer). Die



Abbild. 2. Abhängigkeit der Extinktion E von der Konzentration c [Mol/l] der Piperidino-pyridine in 2n HCl. VI (·····); VII (—); VIII (-----)

Lage der zur Messung geeigneten Absorptionsmaxima (vgl. Abbild. 2) wurde durch Aufnahme der UV-Spektren²⁶⁾ der reinen Piperidino-pyridine ermittelt. Durch Extinktions-

²⁴⁾ Reine Substanz aus der Gegenstromverteilung (s. 2. a) α).

²⁵⁾ Die Lage des im UV-Licht nicht fluoreszierenden VIII auf den Chromatogrammen wurde von mit Joddampf behandelten Duplikaten übertragen.

²⁶⁾ Vgl. F.-P. BOETTCHER, Dissertat. Techn. Hochschule Darmstadt 1961.

Messungen an Lösungen bekannter Konzentration erhielt man Eichkurven (Abbild. 2), mit deren Hilfe aus den Extinktionen die Konzentrationen der Eluate ermittelt wurden. Aus den Konzentrationswerten ergaben sich unter Berücksichtigung der Substanzverluste bei der Papierchromatographie (s. u.) die in Tab. 1 angegebenen Werte.

Zur Ermittlung des Substanzverlustes bei der Chromatographie wurden bekannte Mengen ($0.3 \cdot 10^{-6}$ Mol) der reinen Substanzen VI—VIII mit den angegebenen Systemen zweidimensional chromatographiert und die aus dem Papier eluierten Substanzen quantitativ bestimmt. Das eingesetzte VI, VII bzw. VIII wurde zu 41, 85 bzw. 87% zurückgewonnen. Die Reproduzierbarkeit dieser Verluste, die der Berechnung von Ausbeuten und Isomerenverhältnissen zugrunde gelegt wurden, liegt innerhalb 4%.

2. Die einzelnen Umsetzungen

a) Mit 3-Chlor-pyridin

Wie beim Standardverfahren beschrieben, ließ man 330 ccm einer 0.5*n* äther. *Phenyl-lithium*-Lösung in die äther. Lösung von 8.51 g (75 mMol) 3-Chlor-pyridin und 31.95 g (375 mMol) Piperidin eintropfen. Dann wurde entsprechend 1.a) aufgearbeitet. Man erhielt 11.5 g „Rohbase“ in Form eines braunen viskosen Öls.

α) *Trennung der „Rohbase“ durch Gegenstromverteilung*: Da eine wirksame Fraktionierung der papierchromatographisch uneinheitlichen „Rohbase“ durch Destillation oder fraktionierte Kristallisation der Pikrate nicht gelang, wurde eine 200stufige Gegenstromverteilung (Apparatur²⁷⁾ mit 200 Röhrrchen für 25 ccm pro Phase) durchgeführt. Als Lösungsmittelsystem dienten die beim Schütteln von 4400 ccm gesätt. NaCl-Lösung ($d_{22}^{\circ} = 1.1975$), 275 ccm 2*n* HCl, 825 ccm Wasser und 5500 ccm Chloroform erhaltenen Phasen. Getrennt wurden die Hydrochloride, die beim Versetzen von 9.0 g (78% der Gesamtmenge) der „Rohbase“ mit äther. Salzsäure und Abdampfen des Äthers als Kristallmasse zurückblieben. Zur Ermittlung der Verteilungskurve (Abbild. 1) wurde in jedem 5. Röhrrchen gravimetrisch der Basengehalt bestimmt. Die Abtrennung des basischen Anteils erfolgte durch Sättigen der durch Destillation von Chloroform befreiten Lösungen mit Kaliumcarbonat unter Eiskühlung, dreimaliges Ausäthern und Eindampfen der vereinigten, getrockneten Ätherauszüge. Wo der Kurvenverlauf unklar blieb, wurden noch weitere Punkte der Kurve ermittelt. Durch Zusammenfassung der basischen Anteile der Röhrrchen 45—87 und 88—135 erhielt man eine Frakt. A (3.9 g; hellbraunes viskoses Öl) und eine Frakt. B (4.1 g; nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 74—76°).

β) 3-Piperidino-pyridin (VII) aus Frakt. A: Die Hochvak.-Destillation der Frakt. A ergab neben 0.3 g eines braunen öligen Rückstandes 3.5 g nahezu farbloses viskoses Destillat vom Sdp._{0.02} 77—79° (n_D^{20} 1.5676; IR-Spektrum²⁶⁾: CH-Rocking-Bande bei 797/cm). Nach den Analysenwerten lag ein Piperidino-pyridin vor. Wie unten gezeigt wird, handelt es sich um das anscheinend noch nicht beschriebene VII.

$C_{10}H_{14}N_2$ (162.2) Ber. C 74.03 H 8.70 N 17.27 Gef. C 74.05 H 8.53 N 17.25

Aus der äther. Lösung des Destillationsrückstandes konnten weitere 0.2 g VII als Pikrat isoliert werden. Insgesamt betrug somit die Ausb. an VII 31% d. Th.

Das Monopikrat von VII kristallisierte beim Versetzen einer äther. Lösung der Base mit äther. Pikrinsäure. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Isopropylalkohol (1:2) war der Schmp. der orangefarbenen Blättchen konstant 144—145°.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (391.3) Ber. C 49.10 H 4.38 N 17.90 Gef. C 49.43 H 4.33 N 17.89

²⁷⁾ Nach F. VON METZSCH, *Chemie-Ing.-Techn.* **25**, 66 [1953].

Das *Monopikrolonat* kristallisierte aus einer äthanol. Lösung der Base und der ber. Menge Pikrolonsäure in hellgelben, rechteckigen Blättchen vom konstanten Schmp. 161–162°.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot C_{10}H_8N_4O_5$ (426.4) Ber. C 56.33 H 5.20 N 19.71 Gef. C 56.56 H 5.21 N 19.63

Zur Darstellung des *Monojodmethylats* ließ man 500 mg der öligen Base in 5 ccm Methanol mit 0.5 ccm Methyljodid 12 Stdn. stehen. Beim Eindampfen hinterblieb ein hellgelbes Öl, das in wenig Isopropylalkohol gelöst wurde; durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther (50–70°) erhielt man gelbe Kristalle (Schmp. 131–135°), die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methyläthylketon konstant bei 136–137° schmolzen. Eine Mischung mit dem Monojodmethylat (Schmp. 135–136°) des auf anderem Wege dargestellten VII (vgl. Abschn. 3.) schmolz ohne Depression. Auch die IR-Spektren²⁶⁾ zeigten die Identität der beiden Jodmethylate.

$C_{10}H_{14}N_2 \cdot CH_3J$ (304.2) Ber. C 43.43 H 5.63 N 9.21 J 41.73
Gef. C 43.12 H 5.55 N 9.16 J 41.52

γ) *4-Piperidino-pyridin* (VIII) aus Frakt. B: Durch zweimaliges Umkristallisieren der Kristallmasse der Frakt. B aus wenig n-Hexan wurden 3.7 g (39% d. Th.) derbe, farblose, spießförmige Kristalle erhalten, die sich durch Misch-Schmp. und das IR-Spektrum²⁶⁾ mit authent. VIII⁸⁾ (Schmp. 80–81°) identisch erwiesen. Zur Analyse wurde nicht getrocknet, da VIII i. Hochvak. bei Raumtemperatur sublimiert.

$C_{10}H_{14}N_2$ (162.2) Ber. C 74.03 H 8.70 N 17.27 Gef. C 73.69 H 8.62 N 17.10

δ) *Trennung des Reaktionsgemisches durch Papierchromatographie*: Ein zweidimensionales Chromatogramm (vgl. 1. b)) der „Rohbase“ (vgl. 1. a)) zeigte etwa gleich große Flecke (R_F -Werte s. Tab. 2) der Isomeren VII (hellgrüne Fluoreszenz im UV-Licht) und VIII (Braunfärbung bei der Behandlung mit Jod). Die Ergebnisse der quantitat. Bestimmung der papierchromatographisch getrennten Substanzen (vgl. 1. c)) sind in Tab. 1 angegeben. — Nichts deutete in dem Chromatogramm auf das 2-Isomere VI hin, das zwar sehr ähnliche R_F -Werte wie VII besitzt, aber im UV-Licht blau fluoresziert und daher, wie Kontrollversuche mit zugesetztem VI zeigten, auch neben reichlich VII auf dem Papier zu erkennen gewesen wäre²⁸⁾.

ε) *Umsetzung nach dem „umgekehrten Zutropfverfahren“*: In einem Dreihalskolben mit Dimroth-Kühler und Tropftrichter gab man nach dem Durchspülen mit Reinstickstoff und Ausheizen über einer Kochplatte zu 200 ccm einer 0.5 m äther. *Phenyl-lithium*-Lösung unter Eiskühlung und Rühren (Magnetrührer) langsam 25.5 g (300 mMol) *Piperidin*, wobei ein vermutlich aus Lithium-piperidid bestehender, farbloser, krist. Niederschlag entstand. Es wurde zum Sieden erhitzt, wodurch sich der Niederschlag auflöste. Dann ließ man bei 34° 2.27 g (20 mMol) *3-Chlor-pyridin* in 100 ccm Äther innerhalb von 3 Stdn. eintropfen. Man erhitzte weitere 5 Stdn. zum Sieden und ließ 21 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde mit 130 ccm 2*n* HCl unter Eiskühlung hydrolysiert, wobei die Farbe nach Gelb umschlug. Die weitere Aufarbeitung erfolgte, wie unter 1. a–c) beschrieben. Man erhielt 2.8 g hellbraunes viskoses Öl, in dem durch zweidimensionale Papierchromatographie VII und VIII nachgewiesen wurden. Die quantitative Bestimmung der auf zwei identischen Chromatogrammen getrennten Substanzen ergab im Mittel eine Gesamtausbeute der beiden Isomeren von 55% und ein %-Verhältnis VII:VIII = 44:56.

²⁸⁾ Daß bei der Umsetzung von 3-Chlor-pyridin mit Lithium-piperidid und Piperidin höchstens sehr wenig VI entstand, zeigte sich auch im Fehlen der charakteristischen, bei 770/cm liegenden IR-Bande von VI im Spektrum des basischen Reaktionsgemisches sowie der ungereinigten Fraktionen A und B der Gegenstromverteilung.

b) *Mit 3-Brom-pyridin*

3.95 g (25 mMol) *3-Brom-pyridin* wurden nach dem Standardverfahren mit 55 mMol *Lithium-piperidid* und 70 mMol *Piperidin* umgesetzt. Man erhielt 3.8 g braunes viskoses Öl, in welchem durch zweidimensionale Papierchromatographie nur VII und VIII nachweisbar waren. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse der quantitat. Bestimmungen.

c) *Mit 4-Chlor-pyridin*

110 ccm einer 0.5*m* äther. *Phenyl-lithium*-Lösung ließ man in 4 Stdn. in die siedende Mischung von 2.84 g (25 mMol) *4-Chlor-pyridin*, 10.65 g (125 mMol) *Piperidin* und 150 ccm Äther eintropfen. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei langsam hellbraun und es entstand ein geringer farbloser Niederschlag. Die bei den oben beschriebenen Umsetzungen mit *Lithium-piperidid* beobachtete Bildung eines braunen schmierigen Belages an der Kolbenwand unterblieb. Man erhitzte weitere 5 Stdn. zum Sieden und ließ dann 15 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Bei der Aufarbeitung nach dem Standardverfahren wurden 3.9 g gelbliches Öl gewonnen, das im Laufe einiger Stdn. durchkristallisierte. Durch fraktioniertes Umkristallisieren von 3.5 g der Rohbase aus *n*-Hexan erhielt man 3.2 g nahezu farblose Kristalle vom Schmp. 77–79°, die durch Misch-Schmp. mit einer authent. Vergleichssubstanz⁸⁾ sowie durch das IR-Spektrum als VIII identifiziert wurden. In dem schmierigen Eindampfrückstand (0.3 g) der Mutterlauge wurde papierchromatographisch (vgl. 1. b)) hauptsächlich weiteres VIII nachgewiesen. Bei einem zweiten sehr schwachen Fleck handelte es sich aufgrund der R_F -Werte und der hellgrünen Fluoreszenz im UV-Licht um das 3-Isomere VII. Quantitat. Bestimmungen (vgl. 1. c)) ergaben, daß die Mutterlauge zu 4.9% aus VII (entspr. 0.4% d. Th., bez. auf 4-Chlor-pyridin) und zu 66.1% aus VIII bestand (vgl. Tab. 1).

d) *Mit 3-Fluor-pyridin*

2.43 g (25 mMol) *3-Fluor-pyridin* wurden, wie unter 1. a) beschrieben, mit 55 mMol *Lithium-piperidid* und 70 mMol *Piperidin* umgesetzt. Man erhielt 3.7 g eines viskosen, orangefarbenen Öles. Tab. 2 zeigt die Ergebnisse der quantitat. Bestimmung der enthaltenen Basen VII und VIII.

e) *Mit 2-Fluor-pyridin*

2.43 g (25 mMol) *2-Fluor-pyridin* wurden, wie unter 1. a) beschrieben, mit 55 mMol *Lithium-piperidid* und 70 mMol *Piperidin* umgesetzt. Man erhielt 4.3 g hellbraunes, viskoses Öl, dessen Destillation 3.9 g schwach gelbes Öl vom Sdp._{0.05} 71–72° (n_D^{20} 1.5731) ergab. Aufgrund der Analysenwerte, des IR-Spektrums²⁶⁾ und des Misch-Schmp. des Pikrats mit authent. 2-Piperidino-pyridin-pikrat¹⁰⁾ handelte es sich bei dem Öl um reines VI. Die Papierchromatographie (vgl. 1. b)) zeigte, daß VII nicht enthalten war. Ausb. an VI 97%.

C₁₀H₁₄N₂ (162.2) Ber. C 74.03 H 8.70 N 17.27 Gef. C 73.75 H 8.62 N 17.43

f) *Mit 2-Chlor-pyridin*

2.84 g (25 mMol) *2-Chlor-pyridin* wurden, wie unter 1. a) beschrieben, mit 55 mMol *Lithium-piperidid* und 70 mMol *Piperidin* umgesetzt. Bei der Hydrolyse mit 75 ccm Wasser blieb die Farbe der Ätherphase unverändert. Auf Zusatz von 75 ccm 2*n* HCl schlug die Farbe von Braun nach Dunkelgrün um, und es schied sich eine große Menge eines nicht näher untersuchten dunkelbraunen Harzes ab. Beim Sättigen des Reaktionsgemisches mit Kaliumcarbonat schlug sich das Harz an den Gefäßwänden nieder. Die Lösung wurde dekantiert und wie beim Standardverfahren aufgearbeitet. In dem dunkelbraunen, zähen Ätherrückstand konnten papierchromatographisch nur Spuren von VI nachgewiesen werden.

3. *Monojodmethylat des aus 3-Brom-pyridin und Piperidin
gewonnenen 3-Piperidino-pyridins*

15.8 g (100 mMol) *3-Brom-pyridin* und 34.1 g (400 mMol) *Piperidin* wurden mit einer Lösung von 2 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in 34 ccm Wasser 48 Stdn. im Rührautoklaven auf 140° erhitzt. Das dunkle Reaktionsgemisch wurde mit 120 ccm Wasser verdünnt und mit festem Kaliumhydroxyd alkalisch gemacht. Man extrahierte 5 mal mit Äther, trocknete den Extrakt über Kaliumcarbonat und destillierte den Äther ab. Der Rückstand wurde i. Vak. bei 50° Badtemperatur von überschüss. Piperidin befreit. Durch zweimalige Destillation i. Hochvak. erhielt man 1.2 g (38 % d. Th., ber. für VII) farbloses, fast geruchloses Öl vom Sdp._{0.002} $75-79^\circ$ (n_D^{20} 1.5678). Die Analysenwerte stimmten nur annähernd auf die Summenformel $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$ eines Piperidino-pyridins. Da eine Reinigung über das Pikrat oder Pikrolonat nicht gelang, versetzte man die Lösung von 0.5 g der Rohbase in 5 ccm absol. Methanol mit 0.5 ccm *Methyljodid* und ließ 12 Stdn. stehen. Aus der Lösung des beim Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltenen gelben Öls in wenig Isopropylalkohol fielen beim Versetzen mit Petroläther ($50-70^\circ$) orangefarbene Kristalle vom Schmp. $115-119^\circ$ aus. Nach zweimaligem Umfällen mit Isopropylalkohol/Petroläther und Umkristallisieren aus Methyläthylketon erhielt man schwach zitronengelbe, sechseckige Prismen vom konstanten Schmp. $135-136^\circ$. Ausb. 26%. Aufgrund der Analysenwerte und der Art der Darstellung kann es sich nur um ein *Monojodmethylat von VII* handeln (vgl. 2. a) β)).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{CH}_3\text{J}$ (304.2)	Ber. C 43.43	H 5.63	N 9.21	J 41.73
	Gef. C 42.99, 43.21	H 5.65, 5.52	N 9.40	J 41.63