

Thomas Kauffmann und Reinhard Nürnberg

Hetarine, IX¹⁾

Zur Konkurrenz des Eliminierungs-Additions- und Additions-Eliminierungs-Mechanismus bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an 4-Halogen-pyridinen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 2. Mai 1967)

■

Bei der Substitution von 4-ständigem Halogen (Cl, Br, J) am Pyridinring in siedendem Äther mit Lithiumamiden in Gegenwart von überschüssigem freiem Amin erhöht sich mit zunehmender Sperrigkeit der Base und analog mit zunehmender Größe des Halogens der Anteil des *Eliminierungs-Additions-Mechanismus* (3, 81 bzw. 100% mit Lithium-piperidid, -diäthylamid, -diisopropylamid bei Hal = Cl; 3, 90 bzw. 96% bei Hal = Cl, Br, J mit Lithium-piperidid) gegenüber dem Anteil des *Additions-Eliminierungs-Mechanismus*.

■

Bei nucleophilen Substitutionen mit Metallamiden in Gegenwart von freiem Amin wurde in der Reihe der 1- und 2-Halogen-naphthaline²⁾ sowie der 3-Halogen-pyridine^{3,4)} nur bei Hal = F eine Konkurrenz des Eliminierungs-Additions-Mechanismus (EA⁵⁾) mit dem normalen Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE_n⁵⁾) festgestellt. Wir fanden später, daß in der Reihe der 4-Halogen-pyridine^{4,6)}, 4-Halogen-chinoline^{6,7)} und 8-Halogen-chinoline⁷⁾ beide Mechanismen auch bei Hal = Cl, Br und J konkurrieren, und berichten hier über die Beobachtungen an 4-Halogen-pyridinen.

I. Einfluß der Base auf den Substitutionsmechanismus

3-Halogen-pyridine mit Hal = Cl, Br reagieren in siedendem Äther mit Lithium-piperidid⁴⁾, -diäthylamid^{6,8)} oder -diisopropylamid⁶⁾ in Gegenwart eines großen Überschusses des jeweiligen freienamins zu Gemischen der entsprechenden 3- und 4-substituierten Pyridine, wobei das 3-/4-Verhältnis übereinstimmend ca. 48 : 52 beträgt. Daraus geht hervor, daß

1) VIII. Mittel.: Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg, M. Vestweber und R. Wirthwein, *Tetrahedron Letters* [London] 1967, 2917.

2) R. Huisgen, J. Sauer, W. Mack und I. Ziegler, *Chem. Ber.* 92, 441 (1959).

3) R. Huisgen, A. Hauser (1959) und K. Herbig (1961), persönliche Mittel.; vgl. l. c.⁵⁾

4) Th. Kauffmann und F.-P. Boettcher, *Chem. Ber.* 95, 1528 (1962).

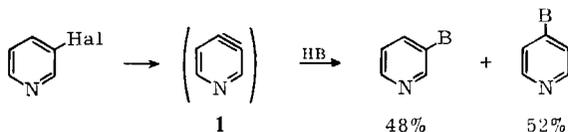
5) Th. Kauffmann, *Angew. Chem.* 77, 557 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 543 (1965).

6) R. Nürnberg, *Dissertat.*, Univ. Münster, voraussichtlich 1968.

7) R. Wirthwein, *Dissertat.*, Techn. Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1968.

8) R. Nürnberg, *Diplomarb.*, Techn. Hochschule Darmstadt 1965.

diese Reaktionen quantitativ nach dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus über die halogenfreie Zwischenstufe 3,4-Dehydro-pyridin (1) verlaufen, die die Basen jeweils im gleichen Verhältnis in der 3- und 4-Position aufnimmt.



(Hal = Cl, Br; HB = Piperidin, Diäthylamin, Diisopropylamin)

Wir haben jetzt entsprechende Umsetzungen mit 4-Halogen-pyridinen (2) durchgeführt.

Die Halogenpyridine wurden dazu in siedendem Äther in Gegenwart von überschüssigem Piperidin, Diäthylamin bzw. Diisopropylamin unter Rühren tropfenweise mit ätherischer Phenyllithium-Lösung versetzt (Molverhältnis Halogenid : Phenyllithium : Amin = 1 : 1 : 10). Das Phenyllithium überführt dabei das Amin in das Lithiumamid, das dann mit dem Arylhalogenid weiterreagiert.

Wie bei den Umsetzungen mit 3-Halogen-pyridinen entstanden jeweils 2 isomere Substitutionsprodukte mit dem Basenrest in der 3- bzw. 4-Stellung des Pyridins. Das 3-/4-Verhältnis erwies sich jedoch stark von der Art der eingesetzten Base abhängig. Das „Amin-Verhältnis“ von ca. 48 : 52 wurde nur bei den Versuchen Nr. 3, 5 und 6 der Tab. 1 gefunden, bei denen mit relativ sperrigen Basen umgesetzt wurde. Bei den übrigen Versuchen zeigte vermehrte Bildung des 4-Isomeren die Beteiligung des AE_N -Mechanismus an.

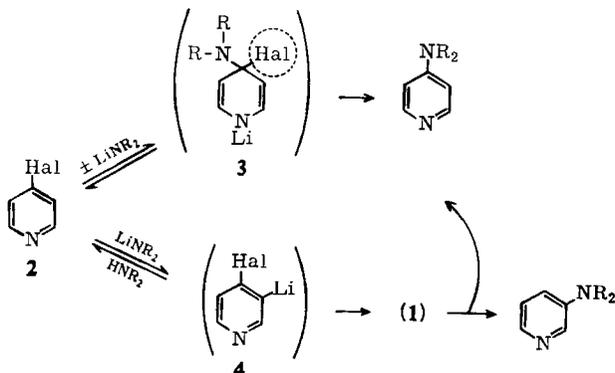
Tab. 1. Umsetzung von 4-Halogen-pyridinen mit Lithiumamiden in Gegenwart von überschüssigem freiem Amin (Molverhältnis Lithiumamid : Amin < 1 : 9) bei 35° in Äther. Gaschromatographische Bestimmung der Substitutionsprodukte. (Pip = Piperidinorest, DA = Diäthylaminorest, DI = Diisopropylaminorest)

Nr. des Versuchs	Halogenid	Umsetzung mit	% Ausb. ⁹⁾ an Substitutionsprodukten	% Anteil am Gemisch der beiden Substitutionsprodukte	% Anteil d. EA-Mechanismus	% Anteil d. AE_N -Mechanismus
1	4-Chlor-pyridin	LiPip/HPip	53	1,6 3-Pip-pyridin 98,4 4-Pip-pyridin	3	97
2		LiDA/HDA	47	39 3-DA-pyridin 61 4-DA-pyridin	81	19
3		LiDI/HDI	42	48 3-DI-pyridin 52 4-DI-pyridin	~100	~0
4	4-Brom-pyridin	LiPip/HPip	65	43 3-Pip-pyridin 57 4-Pip-pyridin	90	10
5		LiDA/HDA	49	49 3-DA-pyridin 51 4-DA-pyridin	~100	~0
6		LiDI/HDI	42	49 3-DI-pyridin 51 4-DI-pyridin	~100	~0
7	4-Jod-pyridin ¹⁰⁾	LiPip/HPip	51	46 3-Pip-pyridin 54 4-Pip-pyridin	96	4

⁹⁾ Die bei den Umsetzungen erhaltenen Rohbasen enthielten außer den angegebenen Substanzen praktisch keine niedermolekularen Nebenprodukte, sondern nur schwerflüchtige Schmierer und unumgesetztes 4-Halogenpyridin (ca. 10–20%).

¹⁰⁾ Bei der Darstellung nach *E. Gergely* und *T. Iredale*, *J. chem. Soc. [London] 1953*, 3226, empfiehlt es sich, vor der Aufarbeitung des sauren Reaktionsgemisches das elementare Jod durch Zusatz von etwas schwefliger Säure zu reduzieren. Die Verbindung fällt dann nahezu rein an.

Die den Basen Lithium-piperidid, -diäthylamid und -diisopropylamid zugrundeliegenden Amine weisen recht ähnliche Basizitätskonstanten auf, unterscheiden sich aber stark im Raumananspruch. Bei den Lithiumverbindungen dürften die Verhältnisse ähnlich liegen. Die aus Tab. 1 ersichtliche zunehmende Beteiligung des EA-Mechanismus gegenüber dem AE_n -Mechanismus in der Reihenfolge Lithium-piperidid, -diäthylamid, -diisopropylamid ist daher am besten damit zu erklären, daß sich die Lithiumamide infolge zunehmender Sperrigkeit immer langsamer mit den 4-Halogenpyridinen zu einem Addukt des Typs 3 vereinigen. Beim EA-Mechanismus, der durch die Metallierung des Halogenids zu 4 eingeleitet wird, spielt — wie zu erwarten — die mehr oder weniger große Sperrigkeit der Base offenbar eine geringere Rolle.



II. Einfluß des Halogens auf den Substitutionsmechanismus

Ein Vergleich der Versuche 1, 4 und 7 (Lithium-piperidid-Versuche) sowie 2 und 5 (Lithium-diäthylamid-Versuche) der Tab. 1 zeigt, daß mit steigender Größe des Halogens der 4-Halogenpyridine der EA-Mechanismus gegenüber dem AE_n -Mechanismus an Bedeutung gewinnt. Dies könnte auf den wachsenden Raumananspruch des Halogenatoms zurückgehen, durch den die Bildung eines Adduktes vom Typ 3 immer mehr erschwert wird.

Eine weniger wahrscheinliche Erklärung wäre die, daß die Geschwindigkeit der Dehydropyridin-Bildung in der Reihe Hal = Cl, Br, J zunimmt, sei es dadurch, daß das Metallierungsgleichgewicht $2 \rightleftharpoons 4$ in dieser Reihe zunehmend auf der Seite der 3,4-Dehydropyridin-Vorstufe 4 liegt¹¹⁾, oder dadurch, daß die Eliminierung $4 \rightarrow 1$ geschwindigkeitsbestimmend ist (im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Dehydrobenzol-Bildung aus Halogenbenzolen¹³⁾) und in der Reihe Hal = Cl, Br, J mit zunehmender Geschwindigkeit abläuft.

Vorläufig kann zwischen diesen Erklärungsmöglichkeiten nicht entschieden werden, wengleich wir die erstgenannte bevorzugen.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Verband der Chemischen Industrie* und der *Research Corporation*, New York, für die Unterstützung dieser Arbeit.

¹¹⁾ Entsprechend wurde erklärt¹²⁾, daß sich die Umsetzung von Chlor- und Brom-naphthalinen mit Lithium-piperidid in Gegenwart von freiem Piperidin gänzlich nach dem EA-Mechanismus vollzieht, während bei entsprechenden Umsetzungen mit Fluor-naphthalinen der AE_n -Mechanismus mit dem EA-Mechanismus zu konkurrieren vermag.

¹²⁾ R. Huisgen und J. Sauer, Chem. Ber. 92, 192 (1959).

¹³⁾ Vgl. R. Huisgen und J. Sauer, Angew. Chem. 72, 99 (1960).

Beschreibung der Versuche

1. Darstellung der Vergleichssubstanzen

a) *3-Diäthylamino-pyridin*: Eine kleine Menge dieser noch nicht beschriebenen Substanz konnte als farbloses Öl durch präparative Gaschromatographie („Autoprep“ der Fa. Wilkens; Säule: 30% Silikonkautschuk SE 30 auf Chromosorb P, 60/80 mesh; 6 m lang, 9,5 mm \varnothing ; 220°; 200 ccm N₂/Min.; effekt. Retentionszeit 11.4 Min.) der öligen Rohbasen isoliert werden, die bei der Umsetzung (vgl. 2. b) von *3-Halogen-pyridinen* mit *Lithium-diäthylamid*/*Diäthylamin* erhalten wurden. Das aus Äther gefällte *Monopikrat* schmolz aus Isopropylalkohol konst. bei 142–143°.

C₉H₁₅N₂C₆H₂N₃O₇ (379.2) Ber. C 47.50 H 4.52 Gef. C 47.55 H 4.14

b) *4-Diäthylamino-pyridin*¹⁴⁾: 1.1 g (10 mMol) *4-Chlor-pyridin* wurden mit 2.9 g (40 mMol) *Diäthylamin* 48 Stdn. im Autoklaven auf 150° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde durch Schüttern mit gesätt. K₂CO₃-Lösung und Äther in Lösung gebracht, die wäßrige Phase noch 2 mal ausgeäthert. Beim Abziehen des Äthers und des Diäthylamins im Rotationsverdampfer (zuletzt 15 Torr, 90° Badtemperatur) hinterblieben 1.3 g (87%) rohes *4-Diäthylamino-pyridin* als farbloses Öl. Das aus Isopropylalkohol umkristallisierte *Monopikrat* zeigte den Lit.-Schmp.¹⁴⁾ 169–170°.

c) *3-Diisopropylamino-pyridin*: Eine kleine Menge dieser noch nicht beschriebenen Substanz konnte durch präparative Gaschromatographie (wie bei 1. a); 240°; effekt. Retentionszeit 9.8 Min.) der Rohbasen isoliert werden, die bei der Umsetzung von *3-Chlor-* und *3-Brom-pyridin* mit *Lithium-diisopropylamid*/*Diisopropylamin* (vgl. 2. b) anfielen. Das *Monopikrat* schmolz bei 183–184° (Isopropylalkohol).

C₁₁H₁₉N₂C₆H₂N₃O₇ (407.4) Ber. C 50.12 H 5.20 N 17.19 Gef. C 50.22 H 5.16 N 17.35

d) *4-Diisopropylamino-pyridin*: *4-Chlor-* sowie *4-Brom-pyridin* reagierten im Autoklaven bei 130° oder 180° nicht mit Diisopropylamin. Die Umsetzung von 30 mMol (4.7 g) *4-Brom-pyridin* mit 120 mMol (12.1 g) *Diisopropylamin* bei 250° (24 Stdn.) ergab neben Harzen und niedermolekularen Substanzen mit 9.5% Ausb. nur das eine der beiden isomeren Diisopropylamino-pyridine, die über 3.4-Dehydro-pyridin bei der Umsetzung nach 2. b) gebildet werden. Aufgrund der Reaktionsbedingungen kann es sich nur um das 4-Isomere handeln. Eine kleine Menge wurde durch präparative Gaschromatographie (wie bei 1. c); effekt. Retentionszeit 19.2 Min.) als farbloses Öl isoliert. *Monopikrat* aus Isopropylalkohol mit Schmp. 150–151°.

C₁₁H₁₉N₂C₆H₂N₃O₇ (407.4) Ber. C 50.12 H 5.20 N 17.19 Gef. C 49.22 H 4.91 N 17.01

2. Umsetzung von Halogen-pyridinen mit Lithiumamiden

a) *4-Halogen-pyridine* (*Versuche der Tab. 1*): In einem Dreihalskolben (mit Dimrothkühler, kalibriertem Tropftrichter und Stickstoffzuleitung) tropfte man zur Lösung von 100 mMol des sek. *Amins* (*Piperidin*, *Diäthylamin*, *Diisopropylamin*) und 10 mMol des *4-Halogen-pyridins* (vgl. Tab. 1) in ca. 120 ccm Äther in Stickstoffatmosphäre unter Rühren im Laufe von 3 Stdn. 10 mMol *Phenyllithium-Lösung*¹⁵⁾ in ca. 60 ccm Äther. Dabei verfärbte sich das Reaktionsgemisch und am Kolbenrand entstand ein brauner schmieriger bzw. ein rotbrauner kristalliner (mit Lithium-diisopropylamid) Belag. Nach weiterem 16stdg. Sieden wurde unter Eiskühlung mit 80–100 ccm 2*n* HCl hydrolysiert. Die abgetrennte wäßr. Phase wurde 2 mal

¹⁴⁾ Von E. Ochiai, T. Itai und K. Yoshino, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] 20, 141 (1944), C. A. 48, 12 100 (1954), durch Reduktion von 4-Diäthylamino-pyridin-*N*-oxid dargestellt.

¹⁵⁾ Darstellung und Gehaltsbestimmung nach R. G. Jones und H. Gilman, Org. Reactions 6, 339 (1951).

mit 20 ccm Äther ausgeschüttelt. Man wusch die vereinigten Ätherphasen mit wenig 2*n* HCl, vereinigte die Waschflüssigkeit mit der wäßr. Phase, ätherte diese nach Sättigen mit K₂CO₃ 4mal mit 60 ccm Äther aus und dampfte den über K₂CO₃ getrockneten Ätherauszug ein. Das überschüss. sek. Amin wurde i. Vak. bei 60° entfernt. Das zurückbleibende hellbraune Öl, dessen Ausb. in Spalte 4 der Tab. 1 angegeben ist, wurde gaschromatographisch analysiert. Die Bedingungen und Retentionszeiten gibt Tab. 2.

Tab. 2. Effektive Retentionszeiten [Min.] der Reaktionsprodukte (Perkin-Elmer-Gaschromatograph F 7/HF; Säule: 2.5% Silikongummi SE 52 auf Chromosorb G, 80/100 mesh; 2 m lang, 4 mm Ø, 60 ccm He/Min.)

Substanz	Säulentemperatur			
	150°	160°	170°	180°
3-Piperidino-pyridin			7.2	
4-Piperidino-pyridin			11.0	
3-Diäthylamino-pyridin	5.5	4.2	3.0	
4-Diäthylamino-pyridin	8.1	6.2	4.7	
3-Diisopropylamino-pyridin	6.5	5.3	3.6	2.5
4-Diisopropylamino-pyridin	12.0	10.3	6.9	5.1

b) 3-Halogen-pyridine

Im Rahmen von Untersuchungen über die Selektivität von Arinen^{1,6,8)} wurden 3-Chlor- und 3-Brom-pyridin analog 2. a) mit Lithium-diäthylamid/Diäthylamin bzw. Lithium-diisopropylamid/Diisopropylamin umgesetzt¹⁶⁾. Präparative Gaschromatographie (vgl. 1. a, c, d) der analog 2. a) erhaltenen Basengemische lieferte die unter 1. a, c, d) beschriebenen Verbindungen.

¹⁶⁾ Diese Umsetzungen werden in einer späteren Arbeit ausführlich beschrieben.