

Thomas Kauffmann, Reinhard Nürnberg und Rolf Wirthwein

Hetarine, XII<sup>1)</sup>

## Konkurrenzversuche zur Klärung des Mechanismus nucleophiler aromatischer Substitutionsreaktionen; eine neue Methode

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Münster

(Eingegangen am 26. August 1968)

■

Es wird eine Methode („Basenkonkurrenz-Methode“) zum Erkennen der Mechanismen (EA, AE<sub>n</sub>, AE<sub>a</sub>) nucleophiler Substitutionsreaktionen an Arylhalogeniden angegeben, die auch dann anwendbar ist, wenn sich 2 oder 3 Mechanismen überlagern. Zwei Arylhalogenide, die sich nur in der Art des Halogenatoms unterscheiden, werden dabei in getrennten Versuchsreihen gleichzeitig mit 2 Basen umgesetzt, die man in wechselndem, aber definiertem Mengenverhältnis vorlegt. Graphisches Auftragen der gaschromatographisch bestimmten Molverhältnisse der „nichtumgelagerten“ sowie (oder) der „umgelagerten“ Substitutionsprodukte gegen das Molverhältnis der konkurrierenden Basen ergibt Diagramme, aus denen sich in der Regel ablesen läßt, nach welchem Mechanismus die einzelnen Substitutionsprodukte entstehen. — Mit dieser Methode konnten bereits zwei wichtige Probleme der Arin-Chemie geklärt werden<sup>2,3)</sup>.

■

Beim EA-Mechanismus<sup>4)</sup> der nucleophilen aromatischen Substitution an Arylhalogeniden wird die Halogenverbindung zunächst vom basischen Reagenz in der *o*-Stellung zum Halogen metalliert oder deprotoniert und spaltet dann Metallhalogenid bzw. Halogenid ab. Das dabei gebildete Arin addiert Basen gewöhnlich in den beiden möglichen Orientierungen, so daß ein Gemisch eines „nichtumgelagerten“ und eines „umgelagerten“ Substitutionsprodukts anfällt. Das Mengenverhältnis der isomeren Substitutionsprodukte wird nur durch die Geschwindigkeit der Basenaddition an das Arin in den beiden möglichen Orientierungen bestimmt und ist daher unabhängig von der Art des Halogens im Ausgangsprodukt. Durch Feststellung der Konstanz des Isomerenverhältnisses bei Variation des Halogens der Ausgangsverbindung läßt sich daher der EA-Mechanismus und damit eine Arin-Zwischenstufe sicher nachweisen.

<sup>1)</sup> XI. Mitteil.: Th. Kauffmann, R. Nürnberg und K. Udluft, *Angew. Chem.* **80**, 614 (1968); *Angew. Chem. internat. Edit.* **7**, 617 (1968).

<sup>2)</sup> Th. Kauffmann, R. Nürnberg, J. Schulz und R. Stabba, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 4273.

<sup>3)</sup> Th. Kauffmann, R. Nürnberg und K. Udluft, *Chem. Ber.* **102**, 1177 (1969), nachstehend.

<sup>4)</sup> EA = Eliminierungs-Additions-Mechanismus<sup>5b)</sup>; AE<sub>n</sub> bzw. AE<sub>a</sub> = normaler bzw. anomaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus<sup>5b)</sup>.

Diese auf *Huisgen*<sup>5a)</sup> zurückgehende, häufig benutzte<sup>5)</sup> Nachweismethode versagt, wenn der EA-Mechanismus von einem additiven Substitutions-Mechanismus ( $AE_n$ - oder  $AE_a$ -Mechanismus<sup>4)</sup>) überlagert wird, was besonders bei heterocyclischen Arylhalogeniden nicht selten ist. In diesen Fällen kann nach unseren Erfahrungen die Beteiligung des EA-Mechanismus und damit das Auftreten einer Arin- oder Heterin-Zwischenstufe am besten mit Hilfe von Konkurrenzversuchen nachgewiesen werden, wie sie zur Bestimmung der Selektivität von Arinen und Heterinen durchgeführt wurden<sup>6,7)</sup>. Auch der  $AE_n$ -<sup>8)</sup> und  $AE_a$ -Mechanismus<sup>5b)</sup> sind mit solchen Konkurrenzversuchen nachweisbar.

## 1. Durchführung der Konkurrenzversuche

Bei den Konkurrenzversuchen wenden wir das nachstehend beschriebene *Verfahren A* an, wenn die Arylhalogenide genügend reaktiv sind, um bereits mit freien sek. Aminen zu reagieren, bei weniger reaktionsfähigen Halogeniden das etwas kompliziertere *Verfahren B*.

*Verfahren A*: Zwei Arylhalogenide, die sich nur in der Art des Halogens unterscheiden, werden getrennt im Autoklaven mit insgesamt ca. 10 Moläquivalenten zweier sek. Amine bei Temperaturen zwischen 130 und 180° umgesetzt. Das Molverhältnis der beiden sek. Amine wird in je einer Versuchsreihe variiert. Die gebildeten Substitutionsprodukte werden gaschromatographisch quantitativ bestimmt. Ihr Molverhältnis wird in einem Diagramm (vgl. Abbild. 1 bis 6) gegen das Molverhältnis der sek. Amine aufgetragen.

*Verfahren B*: Zwei Arylhalogenide, die sich nur in der Art des Halogens unterscheiden, werden getrennt in siedendem Äther zusammen mit insgesamt ca. 10 Moläquivalenten zweier sek. Amine vorgelegt. Dann läßt man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre langsam 1 Moläquivalent ätherische Phenyllithium-Lösung zutropfen. Das Phenyllithium metalliert einen Teil der in großem Überschuß vorliegenden Amine zu den Lithium-amiden, die dann mit dem Arylhalogenid weiterreagieren. Sie werden dabei laufend verbraucht, so daß die Konzentration an Lithiumverbindungen im Vergleich zu den freien Basen stets gering ist<sup>9)</sup>. Das Molverhältnis der beiden Amine wird wie bei Verfahren A variiert. Vor der gaschromatographischen Auswertung (analog A) werden die Versuchsansätze mit Wasser hydrolysiert. Als sek. Amine verwenden wir bei beiden Verfahren Piperidin, Diäthylamin und Diisopropyl-

5) Zusammenfassungen über Arine und Heterine; <sup>5a)</sup> *R. Huisgen* und *J. Sauer*, *Angew. Chem.* **72**, 91 (1960); <sup>5b)</sup> *Th. Kauffmann*, *Angew. Chem.* **77**, 557 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* **4**, 543 (1965); <sup>5c)</sup> *R. W. Hoffmann*, Monographie „Dehydrobenzene and Cycloalkynes“, Verlag Chemie, GmbH, Weinheim/Bergstr.; Academic Press, New York and London 1967.

6) *R. Huisgen*, *W. Mack* und *L. Möbius*, *Tetrahedron* [London] **1960**, 29.

7) *Th. Kauffmann*, *H. Fischer*, *R. Nürnberg*, *M. Vestweber* und *R. Wirthwein*, *Tetrahedron Letters* [London] **1967**, 2911, 2917.

8) Zusammenfassung über arom. Substitutionsreaktionen mit  $AE_n$ -Mechanismus: *J. Sauer* und *R. Huisgen*, *Angew. Chem.* **72**, 294 (1960).

9) Beim EA-Mechanismus dürften daher im wesentlichen nur die freien Amine an die Heterin-Zwischenstufe angelagert werden. Daß dies zutrifft, konnte in einigen Fällen dadurch gestützt werden, daß eine Änderung des Molverhältnisses freie sek. Amine : Phenyllithium im Bereich 10 : 1 (Verfahren B) bis ca. 3 : 1 praktisch ohne Einfluß auf das Mengenverhältnis der Reaktionsprodukte ist.

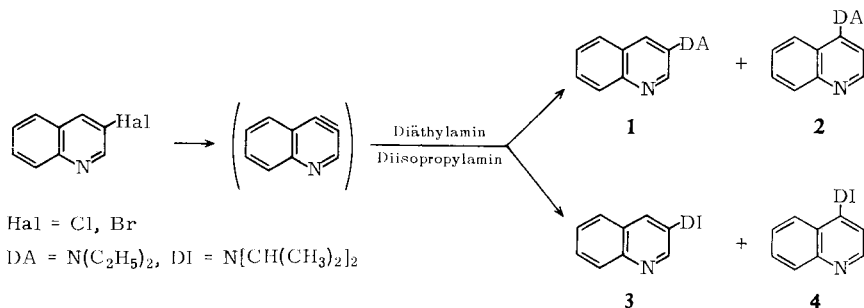
amin. Durch Stabilitätsprüfungen (vgl. IV. im Versuchsteil) vergewissern wir uns, daß die bei den Konkurrenzversuchen ermittelten Konkurrenzkonstanten (vgl. 2. a) nicht durch teilweise Zersetzung der ausgewerteten Reaktionsprodukte verfälscht sind.

## 2. Ergebnisse der Konkurrenzversuche

### a) Reiner EA-Mechanismus

Zum Verständnis der Abschnitte 2. b) und c) muß zunächst dargelegt werden, wie sich der EA-Mechanismus bei Konkurrenzversuchen äußert, wenn keine Überlagerung<sup>7)</sup> eines anderen Mechanismus vorliegt. Als Beispiel seien die Umsetzungen der 3-Halogen-chinoline (Hal = Cl, Br) nach Verfahren B mit dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin besprochen.

Bei diesen Versuchen<sup>7)</sup> ist der reine EA-Mechanismus daran erkenntlich, daß die Substitutionsprodukte 3- und 4-Diäthylamino-chinolin (**1** und **2**)<sup>10)</sup> sowie 3- und 4-Diisopropylamino-chinolin (**3** und **4**) jeweils in dem für die Anlagerung von Diäthylamin bzw. Diisopropylamin an 3,4-Dehydro-chinolin charakteristischen<sup>7)</sup> „Arin-Verhältnis“ von ca. 49 : 51 bzw. 75 : 25 anfallen. Die unten erwähnte Feststellung der „Konstanz der Konkurrenzkonstanten bei der Halogenvariation“ liefert einen zusätzlichen Beweis.



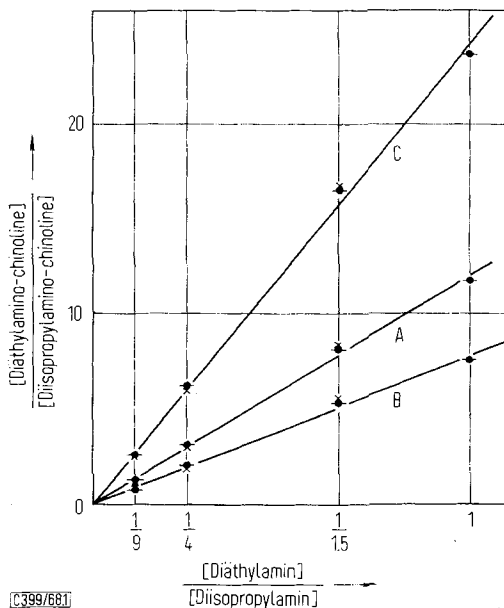
Durch Auftragen des Molverhältnisses Diäthylamino-chinoline/Diisopropylamino-chinoline gegen das Molverhältnis der konkurrierenden Basen erhielt man die Gerade A der Abbild. 1. Entsprechendes Auftragen des Molverhältnisses der „nichtumgelagerten“ bzw. „umgelagerten“ Substitutionsprodukte ergab die Geraden B und C. Die Steigung dieser Geraden entspricht der Konkurrenzkonstanten  $K$  bzw. den partiellen Konkurrenzkonstanten  $K_3$  und  $K_4$ , die durch folgende Gleichungen definiert sind:

$$K = \frac{[\text{Diäthylamino-chinoline}]}{[\text{Diisopropylamino-chinoline}]} \cdot \frac{[\text{Diisopropylamin}]}{[\text{Diäthylamin}]}$$

$$K_3 = \frac{[3\text{-Diäthylamino-chinolin}]}{[3\text{-Diisopropylamino-chinolin}]} \cdot \frac{[\text{Diisopropylamin}]}{[\text{Diäthylamin}]}$$

$$K_4 = \frac{[4\text{-Diäthylamino-chinolin}]}{[4\text{-Diisopropylamino-chinolin}]} \cdot \frac{[\text{Diisopropylamin}]}{[\text{Diäthylamin}]}$$

<sup>10)</sup> Der Diäthylamino- und Diisopropylamino-Rest ist in den Formelbildern der vorliegenden Arbeit mit DA- bzw. DI- abgekürzt.



Abbild. 1. Konkurrenzversuche<sup>7)</sup> mit 3-Halogen-chinolinen und dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin nach Verfahren B in siedendem Äther (EA-Mechanismus).

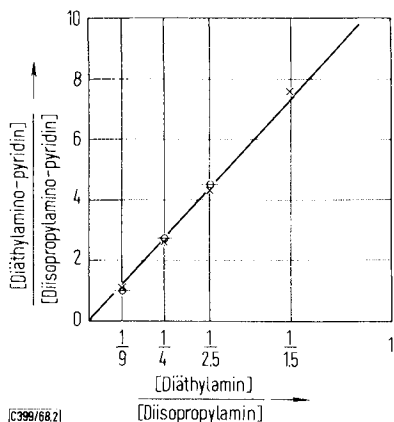
—●— Meßwerte für 3-Chlor-chinolin; × Meßwerte für 3-Brom-chinolin

Diese und analoge Konkurrenzversuche mit anderen Arylhalogeniden (vgl. Abbild. 2 sowie l. c.<sup>6,7)</sup>) führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Bei reinem EA-Mechanismus ist das Molverhältnis der entstandenen Substitutionsprodukte vom Molverhältnis der konkurrierenden Basen annähernd *linear* abhängig<sup>6,7)</sup>. Dies gilt sowohl für die „umgelagerten“ wie für die „nichtumgelagerten“ Substitutionsprodukte<sup>7)</sup>.

2. Entstehen Substitutionsprodukte ausschließlich nach dem EA-Mechanismus, so sind die entsprechenden partiellen Konkurrenzkonstanten  $K_x$  vom Halogen des eingesetzten Arylhalogenids unabhängig. Dies entspricht der Erwartung, denn diese Konstanten werden nur durch die Geschwindigkeiten bestimmt, mit der sich die konkurrierenden sek. Amine an die gemeinsame halogenfreie Arin-Zwischenstufe addieren.

3. Beim EA-Mechanismus liegen, wie Tab. 1 veranschaulicht, die Konkurrenzkonstanten in der Regel um eine bis zwei Zehnerpotenzen niedriger als bei vergleichbaren Umsetzungen mit  $AE_n$ -Mechanismus. Dies ist eine Folge des hohen Energieinhalts und der damit verbundenen geringen Selektivität der beim EA-Mechanismus als Zwischenstufe auftretenden Arine.



Abbild. 2. Konkurrenzversuche mit 3-Halogen-pyridinen (Hal = Cl, Br) und dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin nach Verfahren B in siedendem Äther<sup>11)</sup> (EA-Mechanismus). ○—○— Meßwerte für 3-Chlor-pyridin; × Meßwerte für 3-Brom-pyridin (Auswertung der 3- und 4-Substitutionsprodukte)

### b) Reiner $AE_n$ -Mechanismus

Konkurrenzversuche nach den Verfahren A und B wurden auch an solchen Arylhalogeniden durchgeführt, die bei der Umsetzung mit Basen nur „nichtumgelagerte“ Substitutionsprodukte liefern, und bei denen aufgrund der strukturellen Voraussetzungen die Substitution mit Sicherheit (1-Halogen-isochinoline, 2-Halogen-pyrimidine) oder sehr wahrscheinlich (Verfahren A bei 2-Halogen-pyridinen; vgl. 1. c. <sup>5c)</sup>) ganz nach dem  $AE_n$ -Mechanismus abläuft. Als Basenpaar dienten jeweils Piperidin und Diäthylamin.

Tab. 1. Konkurrenzkonstanten und partielle Konkurrenzkonstanten bei Konkurrenzversuchen mit EA- und  $AE_n$ -Mechanismus bei Anwendung des Basenpaares Piperidin/Diäthylamin

Arylhalogenid	Mechanismus	Reaktionsbedingungen	Konkurrenzkonstante $K$	partielle Konkurrenzkonstanten $K_X$
3-Chlor-pyridin <sup>7)</sup>	EA	Verfahren B, 35°	1.5	$K_3 \approx K_4 \approx 1.5$
6-Brom-chinolin <sup>7)</sup>			1.2	$K_5 \approx 1.4^{**})$ ; $K_6 \approx 1.1^{**})$
5-Brom-pyrimidin <sup>7)</sup>		Verfahren A, 130°	—	$K_4 \approx 7.9$
2-Chlor-pyridin *)	$AE_n$	Verfahren A, 130°	33	—
2-Brom-pyridin *)			19.5	—
2-Chlor-pyrimidin *)			41	—
2-Brom-pyrimidin *)			21	—
1-Chlor-isochinolin *)		Verfahren B, 35°	65	—
1-Brom-isochinolin *)			50	—

\*) Siehe Versuchsteil.

\*\*\*) Diäthylamin bevorzugt angelagert; in den übrigen Fällen Piperidin bevorzugt angelagert.

<sup>11)</sup> Bei diesen Versuchen (s. Versuchsteil) entstehen nebeneinander 3- und 4-Diäthylamino- sowie 3- und 4-Diisopropylamino-pyridin. Bei der Auswertung der 3-Substitutionsprodukte erhält man die partielle Konkurrenzkonstante  $K_3$ , bei Auswertung der 4-Substitutionsprodukte entsprechend  $K_4$ . Die beiden Werte sind in diesem Fall innerhalb der Meßfehlergrenzen gleich und damit auch gleich der Konkurrenzkonstanten  $K$ .

Es zeigte sich, daß — gleichgültig, ob nach Verfahren A oder B gearbeitet wird — das Molverhältnis der beiden Substitutionsprodukte *linear* vom Molverhältnis der beiden sek. Amine abhängig ist. In den Abbild. 3 und 4 kommt dies darin zum Ausdruck, daß die Meßpunkte jeweils auf einer durch den Nullpunkt laufenden Geraden liegen. Ihre Steigung entspricht der Konkurrenzkonstante  $K$ , die durch den Ausdruck

$$K = \frac{[\text{Piperidino-aromat}]}{[\text{Diäthylamino-aromat}]} \cdot \frac{[\text{Diäthylamin}]}{[\text{Piperidin}]}$$

definiert ist<sup>12)</sup>.

Die Zahlenwerte für  $K$  (Tab. 1) zeigen, daß erwartungsgemäß<sup>13)</sup> beim  $\text{AE}_n$ -Mechanismus die nach Verfahren A oder B ermittelten Konkurrenzkonstanten deutlich von der Art des Halogens im Arylhalogenid abhängig sind. Hier liegt ein wesentlicher Unterschied zum EA-Mechanismus vor.

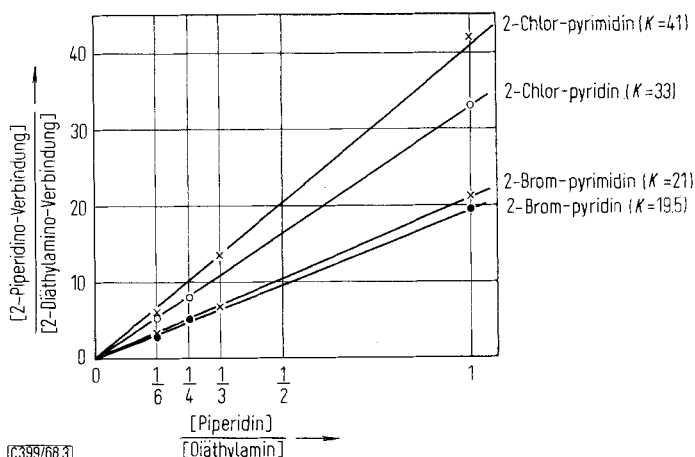


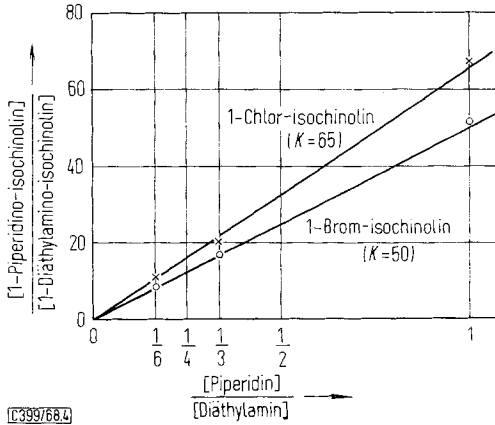
Abb. 3. Konkurrenzversuche mit Arylhalogeniden und dem Basenpaar Piperidin/Diäthylamin im Autoklaven bei 130° nach Verfahren A ( $\text{AE}_n$ -Mechanismus)

Der Befund, daß bei den Konkurrenzversuchen nach Verfahren A mit 2-Chlor- und 2-Brompyridin deutlich voneinander abweichende Konkurrenzkonstanten festgestellt wurden, schließt den an sich schon unwahrscheinlichen Fall aus, daß die beiden Halogenpyridine gänzlich nach dem nachstehenden Schema über 2.3-Dehydro-pyridin reagieren<sup>14)</sup>. Man hätte

12) Bei den Umsetzungen nach Verfahren B geht genau genommen statt des Molverhältnisses der beiden freien sek. Amine das Molverhältnis der entsprechenden Lithium-amide in den Ausdruck für  $K$  ein, da unter diesen Bedingungen in der Regel nur die Lithium-amide zur Reaktion mit den Halogenverbindungen nach dem  $\text{AE}_n$ -Mechanismus befähigt sind. Da das im Reaktionsgemisch vorliegende Molverhältnis der Lithium-amide nicht bekannt ist, wurde auch in diesen Fällen das Molverhältnis der eingesetzten freien sek. Amine für die graphische Darstellung verwendet. Die beiden Molverhältnisse unterscheiden sich um einen konstanten Faktor.

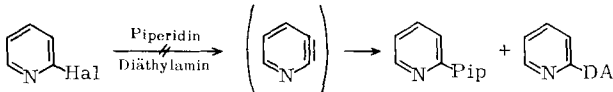
13) Die Geschwindigkeit nucleophiler aromatischer Substitutionsreaktionen mit  $\text{AE}_n$ -Mechanismus ändert sich in der Regel deutlich bei Variation des Halogenatoms des eingesetzten Arylhalogenids. Vgl. I. c.<sup>8)</sup>, S. 313.

14) Von L. S. Levitt und B. W. Levitt (Chem. and Ind. 1963, 1621) wurde für die Aminierung des Pyridins mit Natrium-amid nach Tschitschibabin ein Mechanismus über 2.3-Dehydro-pyridin postuliert. Vgl. dazu I. c.<sup>5b)</sup>.



Abbild. 4. Konkurrenzversuche mit Arylhalogeniden und dem Basenpaar Piperidin/Diäthylamin nach Verfahren B in Äther bei 35° (AE<sub>n</sub>-Mechanismus)

sonst übereinstimmende Konkurrenzkonstanten finden müssen. Daß der EA-Mechanismus überhaupt nicht beteiligt ist<sup>15)</sup>, wird nach den Ergebnissen des folgenden Abschnittes durch die *lineare* Abhängigkeit des Molverhältnisses der Substitutionsprodukte vom Molverhältnis der konkurrierenden Basen sehr wahrscheinlich gemacht.



### e) Überlagerung des EA- und AE<sub>n</sub>-Mechanismus

Es interessiert nun, wie sich eine EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung bei Konkurrenzversuchen äußert. Eine solche Überlagerung ist bei der Reaktion von 3-Fluor-pyridin mit Lithium-piperidid/Piperidin<sup>16)</sup> oder Lithium-diäthylamid/Diäthylamin anzunehmen, denn die Substitutionsprodukte fallen gemäß Tab. 2 nicht in dem für 3,4-Dehydro-

Tab. 2. Umsetzung von 3-Fluor-pyridin mit Lithium-amiden in Äther bei 35° in Gegenwart des entsprechenden freien Amins. Isomerenverhältnis der erhaltenen 3- und 4-substituierten Pyridine

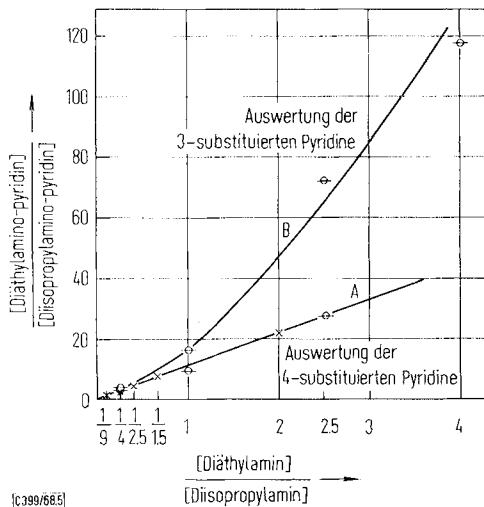
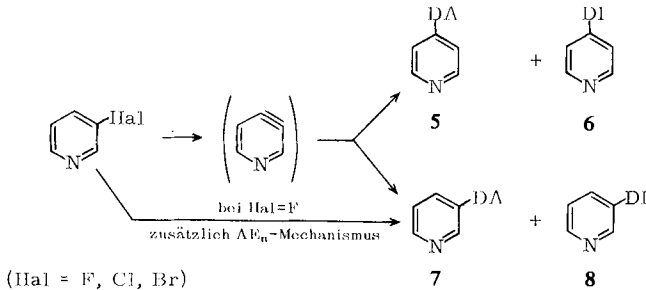
Amid/Amin	Molverhältnis 3-Fluor-pyridin: Li-Amid: Amin	Gesamtausbeute an 3- und 4-substit. Pyridinen (%)	% - Anteil der x-substituierten Pyridine x = 3      = 4	
Li-Piperidid/Piperidin	1 : 2,2 : 2,8 <sup>16)</sup>	92	96	4
Li-Diäthylamid/ Diäthylamin	1 : 1 : 9	47	72	28
Li-Diisopropylamid/ Diisopropylamin	1 : 1 : 9	48	48	52

<sup>15)</sup> Dagegen scheint nach Ergebnissen noch nicht abgeschlossener Untersuchungen in unserem Laboratorium bei Konkurrenzversuchen nach dem Verfahren B mit 2-Halogen-pyridinen und 2-Halogen-chinolinolen neben dem AE<sub>n</sub>- auch der EA-Mechanismus beteiligt zu sein. Zur Hetarin-Bildung bei der Metallierung eines substituierten 2-Chlor-pyridins siehe J. D. Cook und B. J. Wakefield, Chem. Commun. **1968**, 297.

<sup>16)</sup> Th. Kauffmann und F.-P. Boettcher, Chem. Ber. **95**, 1528 (1962).

pyridin charakteristischen Arin-Verhältnis (3-/4-substituiertes Pyridin  $\approx 48 : 52^{\text{7)}$ ) an, sondern in einem zugunsten des 3-Isomeren verschobenen Verhältnis. Erst bei Anwendung des sperrigen Lithium-diisopropylamids erfolgt die Substitution gemäß Tab. 2 offenbar gänzlich nach dem EA-Mechanismus.

Zur Klärung der Verhältnisse setzten wir 3-Fluor-pyridin nach Verfahren B um, wobei Diäthylamin und Diisopropylamin als konkurrierende Basen dienten. Es entstanden nebeneinander die Substitutionsprodukte **5** bis **8**.



Abbild. 5. Konkurrenzversuche mit 3-Fluor-pyridin (Messwerte  $\circ$ ) und dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin nach Verfahren B in Äther bei  $35^{\circ}$  (EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung) sowie entsprechende Versuche (EA-Mechanismus) mit 3-Brom-pyridin (Messwerte  $\times$ )

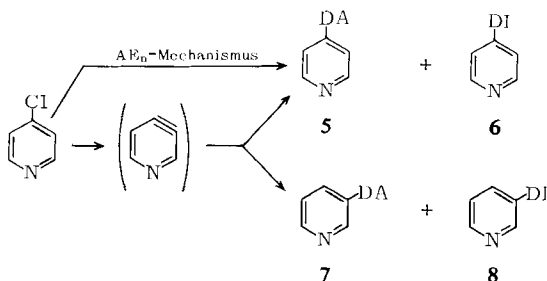
Bei der Auswertung der „umgelagerten“ Substitutionsprodukte (4-substituierte Pyridine) **5** und **6** ergab sich die gleiche lineare Abhängigkeit des Produkte-Verhältnisses vom Basenverhältnis (Gerade A der Abbild. 5; Messwerte  $\circ$ ) wie bei entsprechenden Konkurrenzversuchen an 3-Brom-pyridin (reiner EA-Mechanismus über 3,4-Dehydro-pyridin) bei Auswertung der 4-substituierten Pyridine (Abbild. 5,



Gerade A, Meßwerte  $\times$ ). Dies entspricht der Erwartung, denn auch bei einer EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung werden die „umgelagerten“ Substitutionsprodukte ausschließlich nach dem EA-Mechanismus gebildet.

Bei der Auswertung der „nichtumgelagerten“ Substitutionsprodukte (3-substituierte Pyridine) **7** und **8** zeigte sich statt der linearen (Gerade A der Abbild. 5) eine davon deutlich abweichende *nichtlineare* Abhängigkeit des Produkte-Verhältnisses vom Basenverhältnis. Hierin macht sich also die Beteiligung des AE<sub>n</sub>-Mechanismus bemerkbar. Die Nichtlinearität ist verständlich, denn zur linearen Abhängigkeit könnte es bei einer EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung nur dann kommen, wenn entweder die Konkurrenzkonstanten beider Mechanismen exakt übereinstimmten – was nach dem oben Gesagten (vgl. Tab. 1) sehr unwahrscheinlich ist – oder wenn die %-Anteile der beiden Mechanismen bei Variation des Basenverhältnisses konstant blieben. Verständlicherweise führt die Beteiligung des AE<sub>n</sub>-Mechanismus dazu, daß sich die Substitution selektiver als bei reinem EA-Mechanismus vollzieht.

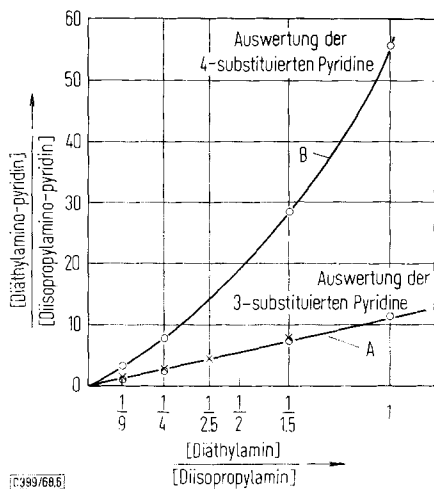
Eine EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung liegt nach unseren Untersuchungen mit Sicherheit auch bei der Einwirkung von Lithium-diäthylamid/Diäthylamin auf 4-Chlor-pyridin in siedendem Äther vor (Verhältnis EA/AE<sub>n</sub> = 81 : 19)<sup>17)</sup>. Um zu sehen, wie sich diese Überlagerung in Konkurrenzversuchen bemerkbar macht, setzten wir 4-Chlorpyridin nach dem Verfahren B mit Diäthylamin/Diisopropylamin und den entsprechenden Lithium-Verbindungen um. Es entstanden nebeneinander die Substitutionsprodukte **5** bis **8**.



Bei der Auswertung der „umgelagerten“ Substitutionsprodukte (3-substituierte Pyridine **7** und **8**), die bei einer EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung ausschließlich nach dem EA-Mechanismus über 3,4-Dehydro-pyridin gebildet werden, erhielten wir erwartungsgemäß die gleiche lineare Abhängigkeit des Produkte-Verhältnisses vom Basenverhältnis (Gerade A der Abbild. 6, Meßwerte  $\circ$ ) wie bei entsprechenden Konkurrenzversuchen an 3-Brom-pyridin (reiner EA-Mechanismus über 3,4-Dehydro-pyridin) bei Auswertung der 3-substituierten Pyridine (Gerade A der Abbild. 6, Meßwerte  $\times$ ).

Bei der Auswertung der „nichtumgelagerten“ Substitutionsprodukte (4-substituierte Pyridine **5** und **6**) wurde dagegen wiederum eine deutlich nichtlineare Abhängigkeit des Produkte-Verhältnisses vom Basenverhältnis festgestellt, die nur darauf zurückzuführen sein kann, daß neben dem EA- auch der AE<sub>n</sub>-Mechanismus abläuft.

<sup>17)</sup> Th. Kauffmann und R. Nürnberg, Chem. Ber. **100**, 3427 (1967).



Abbild. 6. Konkurrenzversuche mit 4-Chlor-pyridin (Meßwerte  $\circ$ ) und dem Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin nach Verfahren B in Äther bei 35° (EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung) sowie entsprechende Versuche (EA-Mechanismus) mit 3-Brom-pyridin (Meßwerte  $\times$ )

#### d) Überlagerung des EA- und AE<sub>a</sub>-Mechanismus

Wie sich reiner AE<sub>a</sub>-Mechanismus bei Konkurrenzversuchen äußert, ist unbekannt, da noch keine entsprechenden Konkurrenzversuche durchgeführt wurden. Eine EA/AE<sub>a</sub>-Überlagerung scheint uns bei Cine-Substitutionsreaktionen an 5-Chlor-pyrimidin vorzuliegen<sup>3)</sup>. Bei Konkurrenzversuchen mit dem Basenpaar Piperidin/Diäthylamin ist hier nämlich — anders als bei entsprechenden Konkurrenzversuchen mit 5-Brom-pyrimidin (l. c.<sup>3)</sup>, Gerade A der Abbild.) — das Molverhältnis auch der „umgelagerten“ Substitutionsprodukte 4-Piperidino- und 4-Diäthylamino-pyrimidin deutlich nichtlinear vom Molverhältnis der konkurrierenden Basen abhängig (l. c.<sup>3)</sup>, Kurve B der Abbild.). Auch die hohe Selektivität der Reaktion, die sich in der Bildung von viel 4-Piperidino- neben wenig 4-Diäthylamino-pyrimidin äußert<sup>3)</sup> sowie die Tatsache, daß die Cine-Substitutions-Reaktion mit Piperidin bei Zusatz von Äthanol nicht unterdrückt wird, läßt auf eine Beteiligung eines anomalen additiven Mechanismus neben dem anderweitig nachgewiesenen EA-Mechanismus schließen. Offenbar macht sich also bei Konkurrenzversuchen eine EA/AE<sub>a</sub>-Überlagerung analog wie eine EA/AE<sub>n</sub>-Überlagerung bemerkbar.

### 3. Formulierung der neuen Methode

Die Ergebnisse der in den Abschnitten 1 und 2 geschilderten Konkurrenzversuche können in folgenden Regeln zusammengefaßt werden:

1. Werden die Substitutionsprodukte einheitlich nach dem EA- oder AE<sub>n</sub>-Mechanismus gebildet, so ist bei Konkurrenzversuchen das Molverhältnis der Substitutionsprodukte vom Molverhältnis der konkurrierenden Basen linear abhängig. Bei einer EA/AE<sub>n</sub>- oder einer EA/AE<sub>a</sub>-Überlagerung wird dagegen nichtlineare Abhängigkeit gefunden.

2. Werden die Substitutionsprodukte einheitlich nach dem EA- oder  $AE_n$ -Mechanismus gebildet, so kann man durch Variation des Halogens der Ausgangsverbindung zwischen dem EA- und  $AE_n$ -Mechanismus entscheiden: beim EA-Mechanismus ändert sich die Konkurrenzkonstante (vgl. 2. a) bei Variation des Halogens nicht, beim  $AE_n$ -Mechanismus – und vermutlich auch beim  $AE_a$ -Mechanismus – ändert sie sich.

Da sich diese Regeln, die noch durch weiteres Versuchsmaterial untermauert werden müssen, sowohl auf „nichtumgelagerte“ wie auf „umgelagerte“ Substitutionsprodukte anwenden lassen, kann man darauf eine Methode zum Nachweis des EA-,  $AE_n$ - und  $AE_a$ -Mechanismus aufbauen, die auch brauchbar ist, wenn sich diese Mechanismen überlagern. Bei der Aufklärung der bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an Arylhalogeniden ablaufenden Mechanismen mit dieser Methode wird man etwa folgendermaßen vorgehen: Zunächst wird festgestellt, ob nur „nichtumgelagerte“ (Fall A) oder „umgelagerte“ (Fall B) Substitutionsprodukte entstehen oder ob ein Gemisch beider Arten von Substitutionsprodukten (Fall C) anfällt.

Im *Fall A* kommen die in Tab. 3 unter 1 bis 3 angegebenen Möglichkeiten in Frage. Ist bei Konkurrenzversuchen das Produkte-Verhältnis vom Basenverhältnis linear abhängig, ist eine EA/ $AE_n$ -Überlagerung unwahrscheinlich. Zwischen den beiden noch bleibenden Möglichkeiten kann entschieden werden (vgl. Tab. 3), indem man das Halogen der Ausgangsverbindung variiert.

Tab. 3. Mögliche Mechanismen und ihre Unterscheidung bei Bildung nur einer Art von Substitutionsprodukten („nichtumgelagerte“ oder „umgelagerte“)

Nr.	Befund	Mögliche Mechanismen	Produkte-Verhältnis vom Basenverhältnis linear abhängig?	Konkurrenzkonstante konstant bei Halogenvariation?
1	Bildung „nicht-	$AE_n$	ja	nein
2	umgelagerter“	EA	ja	ja
3	Produkte	$AE_n/EA$	nein	nein
4	Bildung	$AE_a$	ja	nein
5	„umgelagerter“	EA	ja	ja
6	Produkte	$AE_a/EA$	nein	nein

Analog kann im *Fall B* zwischen den in Tab. 3 unter 4 bis 6 aufgeführten Möglichkeiten entschieden werden.

Im *Fall C* müssen bei Konkurrenzversuchen die „nichtumgelagerten“ und „umgelagerten“ Substitutionsprodukte getrennt ausgewertet werden. Sind die Molverhältnisse beider Arten von Substitutionsprodukten linear vom Basenverhältnis abhängig, handelt es sich um die Möglichkeit 1, 3, 5 oder 6 der Tab. 4; zwischen diesen ist durch Variation des Halogens eine Entscheidung möglich (vgl. Tab. 4).

Besteht nur bei einer Art von Substitutionsprodukten lineare Abhängigkeit des Molverhältnisses vom Basenverhältnis, so ist zwischen den Möglichkeiten 2, 4, 8 und 9 der Tab. 4 zu entscheiden, was wiederum die Variation des Halogens erfordert. Schließlich deutet nichtlineare Abhängigkeit des Molverhältnisses vom Basenverhältnis bei beiden Arten von Substitutionsprodukten auf die Möglichkeit 7 hin.

Tab. 4. Mögliche Mechanismen und ihre Unterscheidung bei Bildung „nichtumgelagerter“ und „umgelagerter“ Substitutionsprodukte

Nr.	Mögliche Mechanismen	Verhältnis der Substitutionsprodukte vom Basenverhältnis <i>linear</i> abhängig?		Konkurrenzkonstante konstant bei Halogenvariation?	
		„nicht-umgelagerte“ Produkte	„umgelagerte“ Produkte	„nicht-umgelagerte“ Produkte	„umgelagerte“ Produkte
1	EA	ja	ja	ja	ja
2	EA *)/AE <sub>n</sub>	nein	ja	nein	ja
3	EA **) /AE <sub>n</sub>	ja	ja	nein	ja
4	EA *)/AE <sub>a</sub>	ja	nein	ja	nein
5	EA ***)/AE <sub>a</sub>	ja	ja	ja	nein
6	AE <sub>n</sub> /AE <sub>a</sub>	ja	ja	nein	nein
7	EA *)/AE <sub>n</sub> /AE <sub>a</sub>	nein	nein	nein	nein
8	EA **) /AE <sub>n</sub> /AE <sub>a</sub>	ja	nein	nein	nein
9	EA ***)/AE <sub>n</sub> /AE <sub>a</sub>	nein	ja	nein	nein

\*) EA-Mechanismus führt zu „umgelagertem“ und „nichtumgelagertem“ Produkt.

\*\*) EA-Mechanismus führt nur zu „umgelagertem“ Produkt.

\*\*\*) EA-Mechanismus führt nur zu „nichtumgelagertem“ Produkt.

Wir haben die hier dargelegte Methode anwenden können zum Nachweis

a) des EA-Mechanismus bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an 5-Halogen-1-methyl-imidazolen<sup>2)</sup> (erster sicherer Nachweis eines 5-Ring-Arins),

b) des AE<sub>a</sub>-Mechanismus bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an 5-Chlor-pyrimidin<sup>3)</sup>.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* sowie dem *Verband der Chemischen Industrie*.

## Beschreibung der Versuche

### I. Darstellung der Vergleichssubstanzen

3- und 4-Diäthylamino- sowie 3- und 4-Diisopropylamino-pyridin wurden nach l. c.<sup>17)</sup>, 2-Piperidino- und 2-Diäthylamino-chinolin nach l. c.<sup>18)</sup> und 2-Piperidino-4-methyl-chinolin nach l. c.<sup>19)</sup> dargestellt.

a) 2-Piperidino-pyridin entstand in 67proz. Ausb. bei 48stdg. Erhitzen auf 150° (Autoklav) von 11.4 g (100 mMol) 2-Chlor-pyridin und 25.5 g (300 mMol) Piperidin. Sdp.<sub>20</sub> 135–138°. *Monopikrat*: Schmp. 138–139° (aus Isopropylalkohol; Lit.<sup>20)</sup>: 137.5–138.5°. — Die Darstellung nach *Wibaut* und *Tilman*<sup>20)</sup> aus 2-Brom-pyridin und Piperidin mit Pyridin-Zusatz (Ausb. 65%), die eine Wasserdampfdestillation erfordert, ist umständlicher.

b) 2-Diäthylamino-pyridin entstand in 76proz. Ausb. aus 5.7 g (50 mMol) 2-Chlor-pyridin und 11.0 g (150 mMol) Diäthylamin durch 48stdg. Erhitzen auf 180° (Autoklav); Sdp.<sub>20</sub> 103–105°. *Monohydrochlorid*: Schmp. 126–127° (Isopropylalkohol; Lit.<sup>21)</sup>: 124–127°).

c) 3-Diäthylamino-chinolin (1): 6.2 g (30 mMol) 3-Brom-chinolin wurden nach dem bei l. c.<sup>16)</sup> angegebenen „Standardverfahren“ in siedendem Äther mit *Lithium-diäthylamid* (2.2 Äquiv.)

<sup>18)</sup> N. Goetz-Luthy, F. W. Bergstrom, und H. S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1109 (1949).

<sup>19)</sup> M. Hamana und H. Noda, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **83**, 406 (1963); C. A. **59**, 5161 (1963).

<sup>20)</sup> J. P. Wibaut und G. Tilman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, 987 (1933).

<sup>21)</sup> J. Bernstein, B. Stearns, M. Dexter und W. A. Lott, J. Amer. chem. Soc. **69**, 1147 (1947).

und *Diäthylamin* (2.8 Äquivv.) 12 Stdn. umgesetzt. Das erhaltene Rohbasengemisch bestand im wesentlichen aus 3- und 4-Diäthylamino-chinolin (gaschromatographisch bestimmtes Molverhältnis ca. 1 : 1). Durch Destillation, Sdp.<sub>0.1–0.2</sub> 113–123°, wurden 5 g Diäthylamino-chinolin-Fraktion als gelbes Öl (gaschromatographisch bestimmter Reinheitsgrad 94%) erhalten (79%). Die Isomeren wurden durch präparative Gaschromatographie getrennt (Perkin-Elmer F 21; Säule: 5% Silikongummi SE 52 auf Chromosorb G, 60/80 mesh, 2.7 m lang, 8 mm Ø; 175 ccm N<sub>2</sub>/Min., 210°; effektive Retentionszeiten: 3-Diäthylamino-chinolin 12.6 Min., 4-Diäthylamino-chinolin 8.9 Min.). Das noch nicht beschriebene *3-Diäthylamino-chinolin* fiel dabei als hellgelbes Öl (Ausb. ca. 25%, bez. auf 3-Brom-chinolin) an.

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (200.3) Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99 Gef. C 78.20 H 7.87 N 13.91

Die 3-Stellung der Diäthylamino-Gruppe ergibt sich aus der Nichtidentität mit 2-Diäthylamino-<sup>18)</sup> und 4-Diäthylamino-chinolin (vgl. I. d).

*Monopikrat*<sup>22)</sup>: Gelbe Nadeln vom Schmp. 237–238° (Zers.; aus Aceton).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (429.4) Ber. C 53.15 H 4.46 N 16.31 Gef. C 53.41 H 4.41 N 16.66

d) *4-Diäthylamino-chinolin*<sup>22)</sup> (2): 5.6 g *4-Chlor-chinolin* und 172 ccm *Diäthylamin* wurden 96 Stdn. im Autoklaven auf 125° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde vom kristallinen Diäthylaminhydrochlorid (67%) abfiltriert, unter Eiskühlung mit 6*n* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 7–7.5 eingestellt und 4mal mit je 75 ccm Äther extrahiert. Die Destillation von 4.5 g Rohbase ergab 2.9 g (42%) *4-Diäthylamino-chinolin* (hellgelbes Öl, Sdp.<sub>0.01</sub> 101–103°).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> (200.3) Ber. C 77.96 H 8.05 N 13.99 Gef. C 78.25 H 8.08 N 13.77

*Monopikrat*: Hellgelbe Nadeln vom Schmp. 178–180° (aus Äthanol).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (429.4) Ber. C 53.15 H 4.46 N 16.31 Gef. C 53.21 H 4.27 N 15.98

e) *3-Diisopropylamino-chinolin* (3): Durch Umsetzung analog I. c) wurde aus 6.2 g (30 mMol) *3-Brom-chinolin*, *Lithium-diisopropylamid* (2.2 Äquivv.) und *Diisopropylamin* (2.8 Äquivv.) ein aus 3- und 4-Diisopropylamino-chinolin bestehendes Rohbasengemisch (gaschromatographisch bestimmtes Molverhältnis ca. 3 : 1) erhalten. Durch Destillation wurden 3.5 g Diisopropylamino-chinolin-Fraktion (gaschromatographisch ermittelter Reinheitsgrad 86%) als gelbes Öl vom Sdp.<sub>0.05–0.1</sub> 128–141° gewonnen (44%). Die Isomeren wurden durch präparative Gaschromatographie (Bedingungen wie bei I. c); effektive Retentionszeiten: 3-Diisopropylamino-chinolin 13.4 Min., 4-Diisopropylamino-chinolin 9.9 Min.) getrennt. Das noch nicht beschriebene *3-Diisopropylamino-chinolin* fiel dabei als hellgelbes Öl an (Ausb. ca. 25%, bez. auf 3-Brom-chinolin).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (228.3) Ber. C 78.90 H 8.83 N 12.27 Gef. C 78.45 H 8.78 N 12.17

Die 3-Stellung der Diisopropylamino-Gruppe ergibt sich aus den starken IR-Banden bei 751 und 783/cm, die für 3-substituierte Chinoline charakteristisch sind<sup>23)</sup>.

*Monopikrat*: Gelbe Kristalle vom Schmp. 214–216° (Zers.; aus Äthanol).

C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>[C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> (457.5) Ber. C 55.14 H 5.07 N 15.31 Gef. C 55.27 H 4.91 N 15.13

<sup>22)</sup> F.-P. Boettcher, Dissertat., Techn. Hochschule Darmstadt 1961.

<sup>23)</sup> Die von uns in dieser Hinsicht geprüften authent. 3- und 4-substituierten Chinoline unterscheiden sich durch charakteristische starke IR-Banden im Bereich 700–840/cm. In diesem Bereich, in dem keine weiteren starken Banden auftreten, zeigen die 3-substituierten Chinoline zwei Banden (3-Piperidino-chinolin 758 und 785/cm; 3-Diäthylamino-chinolin 750 und 783/cm), die 4-substituierten Chinoline dagegen nur eine Bande (4-Piperidino-bzw. 4-Diäthylamino-chinolin 769 bzw. 770/cm).

f) *4-Diisopropylamino-chinolin* (4) wurde aus der bei I. e) erhaltenen Diisopropylamino-chinolin-Fraktion durch präparative Gaschromatographie als blaßgelbes Öl (Ausb. ca. 10%, bez. auf 3-Brom-chinolin) erhalten.

$C_{15}H_{20}N_2$  (228.3) Ber. C 78.90 H 8.83 N 12.27 Gef. C 78.43 H 8.80 N 12.11

Die 4-Stellung der Diisopropylamino-Gruppe ergibt sich aus dem IR-Spektrum, das im Bereich 700–840/cm nur eine starke Bande (771/cm) aufweist<sup>23)</sup>.

*Monopikrat*: Gelbe Spieße vom Schmp. 231–232° (Zers.; aus Äthanol).

$C_{15}H_{21}N_2C_6H_2N_3O_7$  (457.5) Ber. C 55.14 H 5.07 N 15.31 Gef. C 55.14 H 4.90 N 15.10

g) *1-Piperidino-isochinolin*: Durch Umsetzung analog I. c) wurden aus 0.42 g (2 mMol) *1-Brom-isochinolin*, *Lithium-piperidid* (2.2 Äquivv.) und *Piperidin* (2.8 Äquivv.) 0.40 g einer Base (Rohausb. 92%) erhalten, die der gaschromatographischen Untersuchung (vgl. V.) zufolge neben 3.0% unumgesetztem *1-Brom-isochinolin* und 1.0% *Isochinolin* 91.5% *1-Piperidino-isochinolin* enthielt (als Pikrat identifiziert).

*Monopikrat*: Gelbe Nadeln vom Schmp. 176–177° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{17}N_2C_6H_2N_3O_7$  (441.4) Ber. C 54.42 H 4.34 N 15.86 Gef. C 54.56 H 4.48 N 15.75

h) *1-Diäthylamino-isochinolin*: Durch Umsetzung analog I. c) erhielt man aus 0.42 g (2 mMol) *1-Brom-isochinolin*, *Lithium-diäthylamid* (2.2 Äquivv.) und *Diäthylamin* (2.8 Äquivv.) 0.38 g einer Base (Rohausb. 95%), die der gaschromatographischen Untersuchung zufolge (vgl. V.) neben 5.3% unumgesetztem *1-Brom-isochinolin* und 2.7% *Isochinolin* zu 84.1% aus *1-Diäthylamino-isochinolin* bestand (als Pikrat charakterisiert).

*Monopikrat*: Gelbe Nadeln vom Schmp. 163–164° (aus Äthanol).

$C_{13}H_{17}N_2C_6H_2N_3O_7$  (429.4) Ber. C 53.14 H 4.46 N 16.31 Gef. C 53.22 H 4.41 N 16.24

i) *2-Piperidino-pyrimidin*: Darstellung nach I. c. 24).

NMR (60 MHz, 10% in  $CDCl_3$ ): von  $\tau$  6.14 bis 8.32 nicht vollständig aufgelöstes Spektrum der Piperidin-Protonen (Integralwert 10); arom. Bereich: t (Integralwert 1)  $\tau$  3.55 (5-H), d (2) 1.63 (4-H und 6-H).

k) *2-Diäthylamino-pyrimidin*: 2.9 g (25 mMol) *2-Chlor-pyrimidin* wurden mit 9.1 g (125 mMol) wasserfreiem *Diäthylamin* 24 Std. auf 130° (Autoklav) erhitzt. Die beim Abkühlen erhaltene braune Lösung, aus der sich *Diäthylamin-hydrochlorid* kristallin ausgeschieden hatte, wurde mit ca. 50 ccm wäßr.  $K_2CO_3$ -Lösung aus dem Autoklaven gespült. Dann wurde mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Beim Eindampfen des getrockneten Ätherauszugs blieben 3.5 g eines hellbraunen Öls zurück. Dessen Vak.-Destillation ergab 2.7 g (71%) farbloses, gaschromatographisch einheitliches, öliges *2-Diäthylamino-pyrimidin* vom Sdp.<sub>11</sub> 86–87°.

$C_8H_{13}N_3$  (151.2) Ber. C 63.54 H 8.67 Gef. C 63.55 H 8.78

NMR (60 MHz, 10% in  $CDCl_3$ ): t  $CH_3$  (Integralwert 6)  $\tau$  8.80, Quadruplett  $CH_2$  (4) 6.33; arom. Bereich: t (1) 3.57 (5-H), d (2) 1.64 (4-H und 6-H).

*Monopikrat*: Schmp. 128° (Isopropylalkohol).

$C_8H_{14}N_3C_6H_2N_3O_7$  (368.3) Ber. C 44.21 H 4.24 N 22.10 Gef. C 44.04 H 4.16 N 22.26

## II. Umsetzung von 3-Fluor-pyridin mit Lithium-amiden in Gegenwart der entsprechenden Amine

a) Mit *Lithium-diäthylamid*/*Diäthylamin*: In der unter III. b) beschriebenen Weise ließ man 10 mMol äther. *Phenyllithium*-Lösung zur siedenden äther. Lösung von 1.0 g (10 mMol) *3-Fluor-pyridin* und 7.3 g (100 mMol) *Diäthylamin* tropfen, wobei sich das Reaktionsgemisch

<sup>24)</sup> N. B. Chapman und C. W. Rees, J. chem. Soc. [London] 1954, 1190.

über Gelb nach Mittelbraun verfärbte. Bei der Aufarbeitung analog III. b) erhielt man 0.90 g (59%) eines braunen Öls, das aus unumgesetztem 3-Fluor-pyridin (ca. 20%) sowie 3- und 4-Diäthylamino-pyridin (ca. 80%) bestand. Das 3-/4-Verhältnis der beiden Isomeren betrug der gaschromatographischen Analyse (vgl. V.) zufolge 72 : 28.

b) Mit *Lithium-diisopropylamid*/Diisopropylamin: In der bei III. b) beschriebenen Weise ließ man 10 mMol äther. *Phenyllithium*-Lösung zur siedenden äther. Lösung von 1.0 g (10 mMol) 3-Fluor-pyridin und 10.2 g (100 mMol) Diisopropylamin tropfen. Wie oben erhielt man 0.90 g (52%) eines braunen Öls, das aus unumgesetztem 3-Fluor-pyridin (ca. 10%) sowie 3- und 4-Diisopropylamino-pyridin (ca. 90%) bestand. 3-/4-Verhältnis 48 : 52 (Gaschromatographie, vgl. V.).

### III. Konkurrenzversuche

Die nach einem der beiden folgenden Verfahren erhaltenen Substitutionsprodukte wurden vor der quantitativen Bestimmung (s. u.) durch Misch-Gaschromatogramme mit authent. Vergleichssubstanzen identifiziert. Die Mengenverhältnisse der Substitutionsprodukte gehen aus den Abbild. 1–6 hervor.

a) *Verfahren A*: Je 10 mMol 2-Chlor-pyridin (bzw. 2-Brom-pyridin; 2-Chlor-, 2-Brom-, 5-Chlor-, 5-Brom-pyrimidin) wurden mit insgesamt 90 mMol Piperidin und Diäthylamin in wechselndem, aber definiertem Mengenverhältnis der beiden Basen 20 Stdn. (bzw. 60 Stdn. bei 5-Chlor- und 5-Brom-pyrimidin) im Autoklaven auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (bei 5-Chlor- und 5-Brom-pyrimidin unter Zusatz von etwas Aceton, um die Schmierer zu lösen) aus dem Autoklaven gespült und mehrfach ausgeäthert. Nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden Äther und überschüss. Basen i. Vak. bei langsam auf 60° gesteigerter Badtemp. entfernt. In den öligen Rückständen wurde gaschromatographisch der Gehalt an 2-Piperidino- und 2-Diäthylamino-pyridin (bzw. den entsprechenden anderen Verbindungen) bestimmt. Rohausbeuten 85–95%. Der Quotient aus der Konzentration an 2-Piperidino- und 2-Diäthylamino-pyridin (bzw. den anderen jeweils gebildeten Piperidino- und Diäthylamino-aromaten) wurde in der Abbild. 3 gegen den Quotienten aus der Konzentration an Piperidin und Diäthylamin aufgetragen.

b) *Verfahren B*: In einem Dreihalskolben (mit Dimroth-Kühler, kalibriertem Tropftrichter und Stickstoffzuleitung) ließ man zur siedenden Lösung von insgesamt 100 mMol Diäthylamin und Diisopropylamin (bzw. Piperidin und Diäthylamin) und 10 mMol 4-Chlor-pyridin<sup>25)</sup> in ca. 120 ccm Äther unter Stickstoff und unter Rühren im Laufe von 2 Stdn. möglichst gleichmäßig 10 mMol *Phenyllithium*-Lösung<sup>26)</sup> in ca. 80 ccm Äther tropfen. Die Basen wurden in wechselndem, aber definiertem Verhältnis eingesetzt. Dabei verfärbte sich das Reaktionsgemisch und am Kolbenrand entstand ein brauner schmieriger Belag. Nach weiterem 16stdg. Sieden wurde unter Eiskühlung mit ca. 100 ccm 2*n* HCl hydrolysiert und die abgetrennte wäbr. Phase 2mal mit 20 ccm Äther ausgeschüttelt. Man wusch die vereinigten Ätherphasen mit wenig 2*n* HCl, vereinigte die Waschflüssigkeit mit der wäbr. Phase, ätherte nach Sättigen mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> einmal mit 60 und 3 mal mit 40 ccm Äther aus. Nach Trocknen über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> wurden Äther und überschüss. Basen i. Vak. bei langsam auf 60° gesteigerter Badtemp. entfernt. In den öligen Rückständen bestimmte man gaschromatographisch den Gehalt an 4-Diäthylamino- und 4-Diisopropylamino-pyridin (bzw. den entsprechenden anderen Verbindungen). Es hatten sich jeweils 40–50% der Arylhalogenide umgesetzt. Der Quotient aus der Konzentration an 4-Diäthylamino- und 4-Diisopropylamino-pyridin (bzw. den anderen jeweils gebildeten Di-

<sup>25)</sup> Bzw. 3-Fluor-, 3-Chlor-, 3-Brom-pyridin; 3-Chlor-, 3-Brom-, 6-Brom-chinolin; 1-Chlor- und 1-Brom-isochinolin.

<sup>26)</sup> Darstellung und Gehaltsbestimmung nach R. G. Jones und H. Gilman, Org. Reactions 6, 339 (1951).

äthylamino- und Diisopropylamino- bzw. Piperidino- und Diäthylamino-aromaten) wurde in den Abbild. 1, 2, 4–6 gegen den Quotienten aus der Konzentration an Diäthylamin und Diisopropylamin (bzw. Piperidin und Diäthylamin) aufgetragen.

#### IV. Stabilitätsprüfung

Jeweils ein Teil der bei den Konkurrenzversuchen nach Verfahren A und B (s. Abschnitt III) erhaltenen Basenfraktionen, in denen das Mengenverhältnis der Reaktionsprodukte durch Gaschromatographie bestimmt worden war, wurde den entsprechenden Konkurrenzversuchsbedingungen (Verfahren A oder B) nochmals unterworfen. Nach der Aufarbeitung wurde erneut gaschromatographisch ausgewertet. In allen Fällen blieb das Mengenverhältnis der Substitutionsprodukte (innerhalb der Fehlergrenzen der Messung) unverändert. Die ermittelten Konkurrenzkonstanten können daher höchstens unwesentlich durch teilweise Zersetzung der ausgewerteten Reaktionsprodukte verfälscht sein.

#### V. Gaschromatographische Auswertung

Die analytischen Gaschromatogramme wurden an einem Perkin-Elmer-Fraktometer F 7/ HF mit elektronischem Integrator ausgeführt. Die quantitative Auswertung der Gaschromatogramme wurde nach der „100%-Methode“<sup>27)</sup> durchgeführt. Mit eingewogenen Standard-Substanzen (2-Piperidino-pyridin, 2-Piperidino-chinolin, 4-Diäthylamino-pyrimidin) durchgeführte Kontrollen zeigten, daß die Abweichung höchstens  $\pm 5\%$  beträgt. Die Identität der jeweils ausgewerteten Reaktionsprodukte wurde durch Mischchromatogramme mit authent. Vergleichssubstanzen sichergestellt. Mit einer SE 52-Säule (2.5% Silikongummi SE 52 auf Chromosorb G; 80/100 mesh; 2 m lang, 4 mm  $\varnothing$ , 60 ccm He/Min.) erhielt man die in der Tab. 5 angegebenen Retentionszeiten.

Tab. 5. Effektive Retentionszeiten [Min.] der gaschromatographisch ausgewerteten Reaktionsprodukte

Substanz	Säulentemperatur				
	150°	160°	170°	200°	215°
2-Piperidino-pyridin		6.1			
2-Diäthylamino-pyridin		2.2			
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		
4-Diisopropylamino-pyridin	12.0	10.3	6.9		
3-Piperidino-chinolin					7.8
4-Piperidino-chinolin					6.3
3-Diäthylamino-chinolin					4.1
4-Diäthylamino-chinolin					2.5
3-Diisopropylamino-chinolin				7.3	4.7
4-Diisopropylamino-chinolin				4.6	3.5
1-Piperidino-isochinolin				5.8	
1-Diäthylamino-isochinolin				2.2	
2-Piperidino-pyrimidin	8.1				
2-Diäthylamino-pyrimidin	2.2				
4-Piperidino-pyrimidin		4.6			
4-Diäthylamino-pyrimidin		2.3			

<sup>27)</sup> Vgl. R. Kaiser, „Chromatographie in der Gasphase“, Bd. 4, Bibliographisches Institut Mannheim, 1965. [399/68]