

Helmut Grube und Harald Suhr

Nucleophile Substitution, XI<sup>1)</sup>

## Reaktionen von chloresubstituierten Heteroaromaten mit Amin<sup>2)</sup>

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 23. Oktober 1968)

Die *RG*-Konstanten der Umsetzung von 10 chloresubstituierten Heteroaromaten (2-Chlor-pyridin, 2-Chlor-3-nitro-pyridin, 2-Chlor-5-nitro-pyridin, 2-Chlor-chinolin, 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin, 4-Chlor-2.6-dimethyl-pyrimidin, 2-Chlor-4.6-dipiperidino-1.3.5-triazin, 2-Chlor-thiazol, 2-Chlor-benzthiazol, 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiadiazol) mit verschiedenen Aminen wurden bestimmt. Die Ergebnisse bestätigen die in der aromatischen Reihe gefundene Nucleophilie-Skala der Amine.

Umsetzungen von aktivierten Halogenbenzolen mit Aminen sind ausführlich untersucht worden. Die Reaktionsgeschwindigkeiten hängen in einfacher Weise von den aktivierenden Gruppen, der Basenstruktur und dem Lösungsmittel ab<sup>1)</sup>. Die daraus erhaltene quantitative Nucleophilie-Skala der Amine<sup>3)</sup> ist unabhängig von den Reaktionsbedingungen. Abweichungen wurden nur gefunden, wenn in Nachbarstellung zur austretenden Gruppe sperrige Reste oder Nitrogruppen stehen<sup>4)</sup>. In der vorliegenden Arbeit wurde die Gültigkeit der Nucleophilie-Skala bei Umsetzungen mit chloresubstituierten Heteroaromaten geprüft.

Wir wählten eine Reihe von primären und sekundären Aminen, deren Reaktivitäten sich über einen weiten Bereich erstrecken. Ihre Umsetzungen mit zehn verschiedenen chloresubstituierten Heteroaromaten wurden kinetisch verfolgt, wobei das Endprodukt spektrometrisch oder die Abspaltung des Halogenids potentiometrisch bestimmt wurde. Die Reaktionsbedingungen (verdünnte Lösungen in Dimethylsulfoxid) waren die gleichen wie bei der Umsetzung mit 4-Nitro-fluorbenzol, das zur Aufstellung der Nucleophilie-Skala diente.

Präparative Ansätze, unter ähnlichen Bedingungen ausgeführt wie die kinetischen Untersuchungen, ergaben in allen Fällen die ausschließliche Bildung der erwarteten Aminoheteroaromaten. Die gefundenen *RG*-Konstanten sind in Tab. I zusammengestellt.

Bei allen untersuchten Halogenverbindungen tritt die gleiche qualitative Reihenfolge der Amin-Reaktivitäten auf. Daß darüber hinaus auch ein quantitativer Zusam-

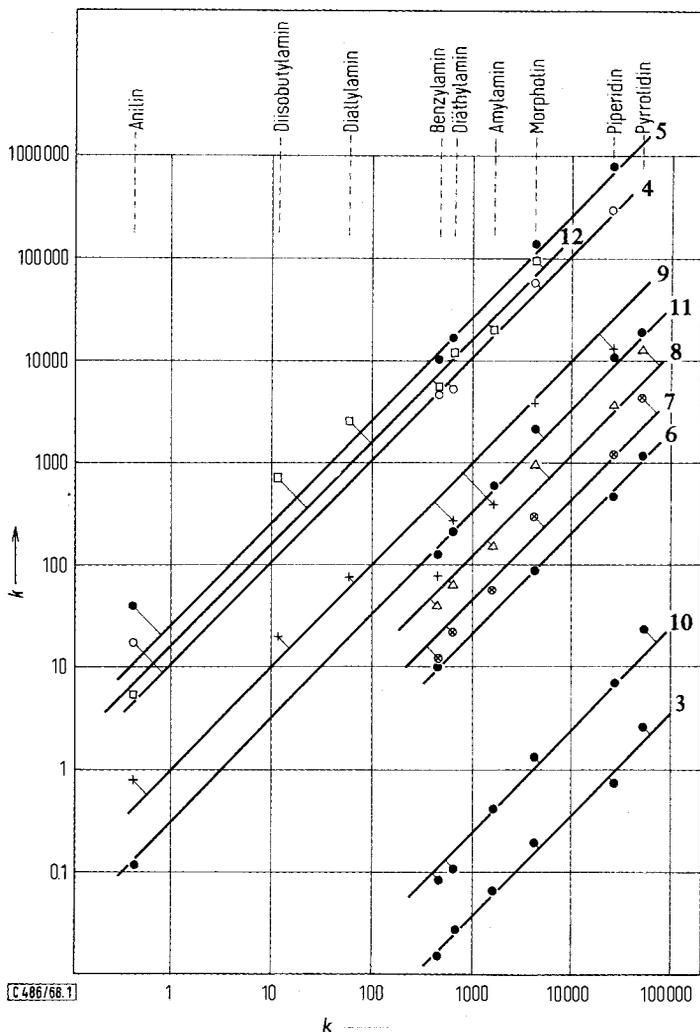
<sup>1)</sup> X. Mittel.: H. Suhr, Synthese und Reaktionsmechanismus in der Farbstoffchemie, *Chimia* [Aarau, Schweiz] **1968**, 151.

<sup>2)</sup> Auszug aus der Dissertat. H. Grube, Univ. Tübingen 1968.

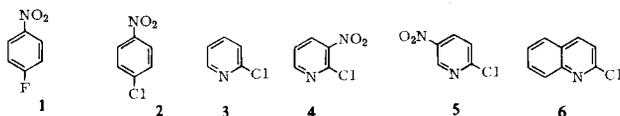
<sup>3)</sup> H. Suhr und H. Grube, *Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **70**, 544 (1966).

<sup>4)</sup> H. Suhr, unveröffentlicht.

menhang besteht, wird deutlich, wenn man die Logarithmen der gefundenen  $RG$ -Konstanten gegen diejenigen der Umsetzung mit 4-Nitro-fluorbenzol (Bezugsreaktion für die Aufstellung der Nucleophilie-Skala<sup>3)</sup>) aufträgt (Abbild.). Wenn die in der aromatischen Reihe gefundene Reaktivitätsreihe auch bei heterocyclischen Verbindungen gilt, sollten die Meßpunkte für jede Halogenverbindung auf einer Geraden mit der Steigung eins liegen. Die Abb. zeigt, daß diese Bedingung recht gut erfüllt wird.



$RG$ -Konstanten für die Umsetzung von Aminen mit chloresubstituierten Heteroaromaten in Abhängigkeit von den  $RG$ -Konstanten der Umsetzung mit 4-Nitro-fluorbenzol (1). 3: 2-Chlor-pyridin, 10: 2-Chlor-thiazol, 6: 2-Chlor-chinolin (100°), 7: 2-Chlor-4.6-dimethylpyrimidin, 8: 4-Chlor-2.6-dimethyl-pyrimidin, 11: 2-Chlor-benzthiazol (50°), 9: 2-Chlor-4.6-dipiperidino-1.3.5-triazin (50°), 4: 2-Chlor-3-nitro-pyridin, 12: 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiadiazol, 5: 2-Chlor-5-nitro-pyridin

Tab. 1. *RG*-Konstanten für die Umsetzung von Halogen-

	$pK_a^{5)}$	$50^\circ$ <sup>6)</sup>	$50^\circ$ <sup>3)</sup>	$75^\circ$	$50^\circ$ <sup>3)</sup>	$50^\circ$ <sup>3)</sup>	$50^\circ$ <sup>3)</sup>	$100^\circ$
Pyrrolidin	11.3	52 000	168	2.78 <sup>3)</sup>	—	—	95	1190
Piperidin	11.1	28 000	73	0.76 <sup>3)</sup>	305 000	790 000	22.8	470
Morpholin	8.4	4 400	12	0.201 <sup>3)</sup>	59 000	145 000	4.7	90.1
n-Amylamin	10.6	1 650	—	0.07	—	—	—	—
Diäthylamin	11.0	681	0.92	0.027	5 240	16 800	—	—
Benzylamin	9.3	480	0.92	0.015 <sup>3)</sup>	4 770	10 700	0.37	9.9
Diallylamin	9.3	59	—	—	—	—	—	—
Diisobutylamin	10.9	11.6	—	—	—	—	—	—
Anilin	4.6	0.402	—	—	18.1	40	—	—

<sup>\*)</sup>  $k_2$ -Werte steigen mit zunehmender Aminkonzentration an.  
<sup>\*\*)</sup> extrapoliert auf unendlich kleine Aminkonzentration.

Die mittlere Abweichung von den Geraden mit der Steigung eins beträgt 0.17 logarithmische Einheiten, und nur 9 von den 60 Meßpunkten zeigen Abweichungen von mehr als 0.3 lg-Einheiten.

Die Nachbarschaft eines Heteroatoms ändert die sterischen Verhältnisse nicht, weil die „Größe“ des freien Elektronenpaares etwa der des Wasserstoffatoms entspricht<sup>7)</sup>. Wasserstoffbrücken zwischen dem NH-Proton und dem Heterostickstoff im Übergangszustand A, die die Reaktion begünstigen, sind aus räumlichen Gründen



unwahrscheinlich und könnten nur unter Einbeziehung eines weiteren Aminmoleküls gebildet werden (B). Die Reaktion von zwei Halogenheterocyclen miteinander spielt wegen ihrer geringen Konzentration und dem großen Überschuß an reaktiverem Amin keine Rolle. Der Einfluß des Heteroatoms ist somit rein induktiv.

Nach Chapman<sup>8)</sup> ist die aktivierende Wirkung des Stickstoffs im Chlorpyridin etwa gleich groß wie die der Nitrogruppe im 2-Nitro-chlorbenzol, auf Grund der vorliegenden Ergebnisse jedoch wesentlich kleiner. Eine Abschätzung der *RG*-Konstanten für 2-Nitro-chlorbenzol aus den Werten von 4- und 2-Nitro-fluorbenzol sowie 4-Nitro-chlorbenzol (mit Piperidin bei  $50^\circ$  in Dimethylsulfoxid  $28000 \cdot 10^{-6}$ ,  $46000 \cdot 10^{-6}$  und  $73 \cdot 10^{-6}$ ) ergibt bei  $50^\circ \sim 120 \cdot 10^{-6}$  und bei  $75^\circ \sim 350 \cdot 10^{-6}$ . 2-Nitro-chlorbenzol

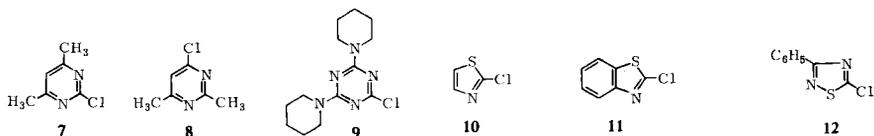
<sup>5)</sup> D. D. Perrin, Dissociations Constants of Organic Bases in Aqueous Solutions, Butterworth, London 1965.

<sup>6)</sup> H. Suhr, Liebigs Ann. Chem. **687**, 175, und **689**, 109 (1965).

<sup>7)</sup> N. L. Allinger, J. A. Hirsch und M. A. Miller, Tetrahedron Letters [London] **1967**, 3729.

<sup>8)</sup> N. B. Chapman und C. W. Rees, J. chem. Soc. [London] **1954**, 1190.

verbindungen mit verschiedenen Aminen,  $10^6 k \text{ sec}^{-1} \text{ Mol}^{-1} l$



	50°	50°	25°	50°	50°	25°	50°	25° *)
	3550	13 700	11 000	—	23.8	8200	~20 000	—
	1260	4 300	3 500	12 400	7.22	3100	12 000	—
	314	1 030	1 050	4 100	1.38	510	2 200	~100 000
	61	172	81	390	0.43	160	610	26 000
	22	69	66	280	0.11	42	220	~13 000
	12	42	19.1	87	0.084	29	129	4 500**)
	—	—	14.0	77	—	4.9	—	2 900
	—	—	3.2	18.2	—	—	—	790
	—	—	—	0.8	—	0.014	0.12	5.5**)

reagiert demnach etwa 500mal schneller als 2-Chlor-pyridin. Auch ein Vergleich der Nitropyridine mit den Chlorpyrimidinen zeigt eine etwa 200fache Reaktionsgeschwindigkeit der Nitroverbindungen.

2-Chlor-pyridin ist auf Grund seiner geringen Reaktivität für nucleophile Substitutionen wenig geeignet. Der ankondensierte Benzolring im 2-Chlor-chinolin bewirkt wegen der verringerten Elektronendichte am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom<sup>9)</sup> und der mesomeren Stabilisierung des Übergangszustandes eine etwa 100fache Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. *ortho*- und *para*-ständige Nitrogruppen erhöhen die Reaktionsgeschwindigkeit des 2-Chlor-pyridins um den Faktor 300000 bzw. 700000.

Bei Aktivierung des Halogens durch zwei Stickstoffatome verläuft die Reaktion mit Aminen sehr leicht. In den als Modellsubstanzen verwendeten Dimethylchlorpyrimidinen behindern die Alkylgruppen die Reaktion nicht, setzen aber vermutlich die Reaktivität durch induktive Effekte etwas herab<sup>10)</sup>. Im Falle des Dipiperidinotriazins kompensieren die beiden Piperidinreste die Wirkung des dritten Ringstickstoffs, so daß dieses Triazin nur wenig schneller reagiert als die Pyrimidine. Die Reaktion des Triazin-Derivates mit Amylamin und Benzylamin verläuft unerwartet langsam. Der Grund hierfür kann nicht eine sterische Behinderung durch die Piperidinreste sein, weil sich die sekundären Amine normal verhalten. Vermutlich bilden die kleineren primären Amine mit den Piperidinresten Wasserstoffbrücken-Assoziate, die für eine Substitution ungünstig sind. Die sperrigen sekundären Amine können diese Komplexe nur sehr viel schwerer bilden.

Werden in den Heterocyclen  $-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppen durch ein Schwefelatom ersetzt, so steigt die Reaktivität. Der induktive Effekt des Schwefelatoms ist gering, die aktivierende Wirkung beruht vermutlich auf einer Stabilisierung des Übergangszustandes. Ein Vergleich der *RG*-Konstanten\*) von Chlorpyridin mit Chlorthiazol, Chlorchinolin

\*) Bei gleicher Temp. (25° Temperaturerhöhung verdreifacht *k*).

<sup>9)</sup> W. Adam und A. Grimison, Tetrahedron [London] **21**, 3417 (1965).

<sup>10)</sup> B. Capon und N. B. Chapman, J. chem. Soc. [London] **1957**, 600.

mit Chlorbenzthiazol und 4-Chlor-pyrimidin mit Chlorthiadiazol zeigt eine Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 20 bzw. 350 und 400, also eine wesentlich geringere Zunahme als beim Übergang von Pyridin zum Pyrimidin (ca. 1 : 3500 bis 1 : 12000).

Da die aufgestellte Nucleophilie-Reihe der Amine auch bei Umsetzungen mit Halogenheterocyclen gilt und die Einheitlichkeit des Reaktionsmechanismus' (Addition/Eliminierung) somit gesichert ist, besteht die Möglichkeit, alle bei der nucleophilen aromatischen Substitution gefundenen Gesetzmäßigkeiten auf die untersuchten (und ähnlich aktivierten) Halogenheterocyclen zu übertragen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Verband der Chemischen Industrie danken wir für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

### Beschreibung der Versuche

Für die Untersuchungen wurden folgende Halogenverbindungen eingesetzt: 2-Chlor-pyridin (3, Ega-Chemie), nach Destillation i. Vak.  $n_D^{25}$  1.5308 (Lit.<sup>11</sup>):  $n_D^{25}$  1.5300); 2-Chlor-3-nitro-pyridin (4, Ega-Chemie), nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol Schmp. 101–102° (Lit.<sup>12</sup>): 102°); 2-Chlor-5-nitro-pyridin (5, Ega-Chemie), nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol Schmp. 107.5–108.5° (Lit.<sup>12</sup>): 108°); 2-Chlor-chinolin (6, Ega-Chemie), nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 36° (Lit.<sup>13</sup>): 37–38°); 2-Chlor-4.6-dimethyl-pyrimidin (7), hergestellt aus der 2-Amino-Verbindung (Ega-Chemie)<sup>14</sup>, aus Petroläther Schmp. 35–37° (Lit.<sup>15</sup>): 38°); 4-Chlor-2.6-dimethyl-pyrimidin (8), hergestellt aus der 4-Amino-Verbindung (Ferrak)<sup>14</sup>, Sdp.<sub>12</sub> 68–71°, Schmp. 6.5° (Lit.<sup>16</sup>): Sdp.<sub>760</sub> 182°, Schmp. 7°); 2-Chlor-4.6-dipiperidino-1.3.5-triazin (9, Thomae GmbH), nach Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 123–124° (Lit.<sup>17</sup>): 117–119°); 2-Chlor-thiazol (10, Thomae GmbH), durch Destillation gereinigt, Sdp.<sub>20</sub> 45° (Lit.<sup>18</sup>): Sdp.<sub>760</sub> 144–144.5°); 2-Chlor-benzthiazol (11, Ega-Chemie), durch wiederholte Destillation i. Vak. über eine 40-cm-Vigreux-Kolonnen gereinigt, Sdp.<sub>10</sub> 114.7° (Lit.<sup>19</sup>): Sdp.<sub>4</sub> 90–96°); 5-Chlor-3-phenyl-1.2.4-thiadiazol (12), aus Benzamidin hergestellt<sup>20</sup>, Schmp. 50–51.3° (Lit.<sup>20</sup>): 52°).

Die Amine wurden wie früher<sup>6</sup>) gereinigt. Bei der gaschromatograph. Analyse (F. u. M. 720, 6 m Säule mit 10% Polyglykol 20 000 und 5% Kaliumhydroxid auf Chromosorb P 60/80 mesh) zeigten sie weniger als 1% Verunreinigungen. Dimethylsulfoxid (Union Rheinische Braunkohlenkraftstoff AG) wurde wie früher<sup>6</sup>) gereinigt.

Die kinetischen Messungen wurden in Ultrathermostaten (Meßgeräte-Werk Lauda) ausgeführt. Als Reaktionsgefäße dienten Schliffkolben oder bei tiefsiedenden Substanzen Ampullen. Man verfolgte entweder mit einem Spektrometer Beckman DK 2 die Absorptionsmaxima der Aminoheterocyclen (Chlorchinolin, Chlornitropyridine) oder bestimmte das freiwerdende Chlorid mit  $n/10$  AgNO<sub>3</sub> potentiometrisch (Mikrotitrierstand Radiometer mit Titrator TTTI, Autobürette ABUI, Titrigraph SBRI, Kalomelektrode mit ges. KNO<sub>3</sub>-Brücke zum Titrierstand als Bezugslektrode, Reinstsilberstab (99.999 Ag Degussa) als Meßelektrode).

<sup>11</sup>) N. B. Chapman und D. Q. Russel-Hill, J. chem. Soc. [London] 1956, 1564.

<sup>12</sup>) R. R. Bishop, E. A. S. Cavell und N. B. Chapman, J. chem. Soc. [London] 1952, 437.

<sup>13</sup>) P. Friedlaender und H. Ostermaier, Ber. deutsch. chem. Ges. 15, 333 (1882).

<sup>14</sup>) C. G. Overberger und I. C. Kogon, J. Amer. chem. Soc. 76, 1065 (1954).

<sup>15</sup>) St. Angerstein, Ber. deutsch. chem. Ges. 34, 3956 (1901).

<sup>16</sup>) K. F. M. Schmidt, Ber. deutsch. chem. Ges. 35, 1576 (1902).

<sup>17</sup>) W. M. Pearlman und C. K. Banks, J. Amer. chem. Soc. 70, 3726 (1948).

<sup>18</sup>) P. Schatzmann, Liebigs Ann. Chem. 261, 10 (1891).

<sup>19</sup>) T. E. Young und E. D. Amstutz, J. Amer. chem. Soc. 73, 4773 (1951).

<sup>20</sup>) J. Goerdeler, H. Groschopp und U. Sommerlad, Chem. Ber. 90, 182 (1957).

Bei der spektrometrischen Bestimmung betrug die Substratkonzentration  $10^{-4}$ – $10^{-3}$  Mol/l, bei der Halogenbestimmung etwa  $10^{-2}$  Mol/l. Bei jedem Substrat wurde die *RG*-Konstante bei 3–4 verschiedenen Aminkonzentrationen ( $1-5 \cdot 10^{-1}$  Mol/l) bestimmt. In jeder Meßreihe wurde mit etwa 10 Bestimmungen die Reaktion bis zu ca. 90% Umsatz verfolgt, beim Chlorpyridin und Chlorthiazol wegen der geringen Geschwindigkeit nur bis zu 50%. Orientierende Messungen ergaben, daß alle Reaktionen einem Zeitgesetz zweiter Ordnung folgen. Die *RG*-Konstanten der bei verschiedenen Aminkonzentrationen durchgeführten Meßreihen unterschieden sich um 1–3%. Eine Berücksichtigung aller Fehlerquellen ergibt eine Unsicherheit in den *RG*-Konstanten der Tab. 1 von höchstens  $\pm 5\%$ .

Die Versuchsbedingungen zur Herstellung der Endprodukte entsprachen denen der kinetischen Messungen, wobei vor allem Wert auf hohe Reinheit und nicht auf optimale Ausbeuten gelegt wurde. Als Lösungsmittel wurde stets Dimethylsulfoxid (DMSO) verwendet. Da bei den kleinen Ansätzen die Reinigungsprozesse verlustreich sind, werden im folgenden die Ausbeuten der Rohprodukte, die meistens in hoher Reinheit anfielen, angegeben. Die Molekulargewichtsbestimmung erfolgte durch Gefrierpunktserniedrigung (B) oder durch Massenspektroskopie (MS).

Zur Darstellung der 2-Amino-pyridine wurden ca. 1 g 2-Chlor-pyridin (3) oder 2-Brom-pyridin, ein Überschuß Amin (ca. 3 g) und 2 ccm DMSO in Ampullen längere Zeit erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt, die Amine wurden ausgeäthert und das Lösungsmittel abgezogen (Tab. 2).

Die Nitro-amino-pyridine wurden aus ca. 0.5 g 2-Chlor-3-nitro-pyridin (4) bzw. 2-Chlor-5-nitro-pyridin (5) mit überschüss. Amin in 1–2 g DMSO hergestellt. Beim Verdünnen mit Wasser kristallisierten die Endprodukte aus (Tab. 3 und Tab. 4).

2-Amino-chinoline wurden in der gleichen Weise wie die Nitro-amino-pyridine hergestellt (Tab. 5).

2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidine wurden aus 0.55 g 2-Chlor-4,6-dimethyl-pyrimidin (7), 2 ccm DMSO und überschüss. Amin bei  $50^\circ$  hergestellt. Nach Verdünnen mit Wasser kristallisierten die Verbindungen aus (Tab. 6).

4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidine wurden durch ein- bis fünftägiges Erwärmen auf  $50^\circ$  von 0.5 g 4-Chlor-2,6-dimethyl-pyrimidin (8), 2 g DMSO und überschüss. Amin hergestellt. Anschließend wurden unverbrauchtes Amin und Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen, mit festem NaOH versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach Trocknen der Lösung und Abziehen des Benzols wurden die Produkte i. Vak. destilliert (Tab. 7).

4-Benzylamino-2,6-dimethyl-pyrimidin: Ausb. 74%, Sdp.<sub>11</sub>  $190-200^\circ$ . Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther wurde ein konstanter Schmp. von  $81-83^\circ$  gefunden. Im Dünnschichtchromatogramm war keine Verunreinigung erkennbar.

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (213.3)	Ber. C 73.21 H 7.09 N 19.70
Mol.-Gew. (MS) 213	Gef. C 70.64 H 7.70 N 18.94
$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	Ber. C 70.24 H 7.26 N 18.91

Vermutlich enthielt die Substanz Feuchtigkeit. Die Analysendaten entsprechen einem Semihydrat.

2-Amino-4,6-dipiperidino-triazine wurden aus 0.3 g 2-Chlor-4,6-dipiperidino-1,3,5-triazin (9), 10 g DMSO und überschüss. Amin in der gleichen Weise wie die Nitro-amino-pyridine hergestellt (Tab. 8).

2-Amino-thiazole wurden aus 1.35 g 2-Chlor-thiazol (10), 1.5 g DMSO und überschüss. Amin in 45 Tagen bei  $100^\circ$  hergestellt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den Aminopyridinen (Tab. 9).

Tab. 2. Darstellung 2-substituierter Pyridine

-pyridin	aus	Reaktionszeit (Stdn.)	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Pyrrolidino-	3	44	100°	58	Sdp. <sub>20</sub> 120–121°, $n_D^{20}$ 1.5805 (Lit. <sup>21)</sup> ; Sdp. <sub>11</sub> 123°
2-Piperidino-	3	48	100°	88	Sdp. <sub>20</sub> 122.5–123.5°, Pikrat-Schmp. 136–137° (Lit. <sup>22</sup> ); Schmp. 137.5–138.5°
2-Morpholino-	2-Brompyridin	70	100°	92	Sdp. <sub>20</sub> 134.5–135°, $n_D^{20}$ 1.5696 C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O (164.2) Ber. C 65.83 H 7.37 N 17.06 Gef. C 64.11 H 7.45 N 17.04
2-n-Amylamino-	3	14	75°	62	Sdp. <sub>14</sub> 110–120°, $n_D^{20}$ 1.5275; Pikrat-Schmp. 109–110° C <sub>10</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> (393.4) Ber. C 48.85 H 4.87 N 17.81 Gef. C 49.15 H 5.28 N 17.76
2-Diäthylamino-	3	28	75°	23*)	Sdp. <sub>14</sub> 70–73°, $n_D^{20}$ 1.5336 (Lit. <sup>23</sup> ); Sdp. <sub>760</sub> 205–208°
2-Benzylamino-	3	8	100°	45	Schmp. 91.9–92.6° (Lit. <sup>24</sup> ); 93–94°

\*) Nach Wasserdampf-Dest., Petroläther-Extraktion, Trocknung und Destillation.

21) A. E. Tschitschibabin und J. G. Bylinkin, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 1746 (1923).22) J. P. Wibaut und G. Tilman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, 987 (1933).23) A. E. Tschitschibabin, Fortschr. Teerfarbenfabr. **16**, 2637 (1930).24) A. E. Tschitschibabin, R. A. Konowalowa und A. A. Konowalowa, Ber. dtsh. chem. Ges. **54**, 822 (1921).

Tab. 3. Darstellung 2-substituierter 3-Nitro-pyridine

-3-nitro-pyridin	Reaktionszeit (Stdn.)	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Piperidino-	1	50°	100	Schmp. 52.0–52.8° (Lit. <sup>8)</sup> ; 52°)
2-Morpholino-	15	50°	93	Schmp. 88.6–89.6° C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (209.2) Ber. C 51.67 H 5.30 N 20.09 (B) 203 Gef. C 51.80 H 5.30 N 19.94
2-Diäthylamino-	15	50°	94	Dest. bei 0.2 Torr / 200° Badtemp. C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (195.2) Ber. C 55.37 H 6.71 N 21.53 (MS) 195 Gef. C 56.09 H 6.42 N 20.95
2-Benzylamino-	15	50°	97	Schmp. 73.8–74.3° C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (229.2) Ber. C 62.87 H 4.84 N 18.33 (B) 223 Gef. C 62.66 H 4.81 N 17.86
2-Anilino-	15	50°	90	Schmp. 73.1–73.8° (Lit. <sup>12)</sup> ; 75°)

Tab. 4. Darstellung 2-substituierter 5-Nitro-pyridine

-5-nitro-pyridin	Reaktionszeit (Stdn.)	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Piperidino-	0.5	50°	94	Schmp. 82.5–83.5° (Lit. <sup>8)</sup> ; 84°)
2-Morpholino-	1	50°	93	Schmp. 141.8–142.3° (Lit. <sup>25)</sup> ; 142°)
2-Diäthylamino-	1	50°	86	Schmp. 75.2–76.2° C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (195.2) Ber. C 55.37 H 6.71 N 21.53 (B) 205 Gef. C 55.65 H 6.72 N 21.47
2-Benzylamino-	0.5	50°	98	Schmp. 130.1–131.1° C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (229.2) Ber. C 62.87 H 4.84 N 18.33 (B) 221 Gef. C 62.86 H 4.92 N 18.68
2-Anilino-	1	50°	91	Schmp. 133.5–134.5° (Lit. <sup>26)</sup> ; 135–136°)

Tab. 5. Darstellung 2-substituierter Chinoline

-chinolin	Reaktionszeit (Stdn.)	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Pyrrolidino-	20	50°	87	Schmp. 87.1–87.6° C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> (198.4) Ber. C 78.69 H 7.21 N 14.19 (B) 179 Gef. C 78.34 H 7.21 N 14.39
2-Piperidino-	20	50°	97	Schmp. 48.3–49.1° (Lit. <sup>27)</sup> ; 51°)
2-Morpholino-	50	100°	80	Schmp. 91.8–92.3° (Lit. <sup>28)</sup> ; 91–92°)
2-Benzylamino-	100	100°	84	Schmp. 96° C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> (234.3) Ber. C 82.02 H 6.02 N 11.96 (B) 225 Gef. C 81.97 H 6.18 N 11.63

Tab. 6. Darstellung 2-substituierter 4,6-Dimethyl-pyrimidine

-4,6-dimethyl-pyrimidin	Reaktionszeit	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Pyrrolidino-	3 Stdn.	50°	88	Schmp. 51–52° (nach einmaligem Umkrist.) C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> (177.2) Ber. C 67.76 H 8.53 N 23.70 (B) 179 Gef. C 67.89 H 8.83 N 23.86
2-Piperidino-	3 Stdn.	50°	85	Schmp. 62–63° (nach einmaligem Umkrist.) (Lit. <sup>29)</sup> ; 60–61°)
2-Morpholino-	3 Stdn.	50°	88	Schmp. 56.2–56.7° C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (193.2) Ber. C 62.15 H 7.82 N 21.74 (B) 198 Gef. C 62.49 H 7.81 N 22.01
2-n-Amylamino-	12 Stdn.	50°	81	Sdp. <sub>11</sub> 140–142° C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> N <sub>3</sub> (193.3) Ber. C 68.35 H 9.91 N 21.74 (MS) 193 Gef. C 68.20 H 9.85 N 21.91
2-Diäthylamino-	5 Tage	50°	86	Schmp. 39.5–40.5° C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> (179.3) Ber. C 67.00 H 9.56 (MS) 179 Gef. C 66.60 H 9.63
2-Benzylamino-	5 Tage	50°	100	Schmp. 110–111.5° (Lit. <sup>30)</sup> ; 111–112°)

25) E. J. Dragoe jr. und C. S. Hamilton, J. Amer. chem. Soc. **67**, 536 (1945).26) O. Bremer, Liebigs Ann. Chem. **518**, 274 (1935).27) H. Gilman und J. A. Beel, J. Amer. chem. Soc. **73**, 774 (1951).28) H. Gilman, I. Zarembler und J. A. Beel, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3177 (1952).29) D. M. Brown und G. A. R. Kon, J. chem. Soc. [London] **1948**, 2147.30) Pyridium Corp., Engl. Pat. 625 931 (1949), C. A. **44**, 5400 (1950).

Tab. 7. Darstellung 4-substituierter 2,6-Dimethyl-pyrimidine

-2,6-dimethyl-pyrimidin	Reaktionszeit (Tage)	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
4-Pyrrolidino-	1	50°	81	Sdp. <sub>12</sub> 148°, Schmp. 56–59° C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> (177.2) Ber. C 67.76 H 8.53 N 23.70 (B) 188 Gef. C 67.88 H 8.45 N 23.76
4-Piperidino-	1	50°	67	Sdp. <sub>11</sub> ca. 150°, Schmp. 33–35° 3,5-Dinitro-benzoat Schmp. 142–145° (Lit. <sup>31</sup> ): 151°)
4-Morpholino-	3	50°	62	Sdp. <sub>10</sub> 155°, Schmp. 57–59° C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O (193.2) Ber. C 62.15 H 7.82 N 21.74 (B) 204 Gef. C 62.26 H 7.88 N 21.88
4-n-Amylamino-	5	50°	88	Sdp. <sub>12</sub> 155–160° C <sub>11</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> (193.3) Ber. C 68.35 H 9.91 N 21.74 (B) 221 Gef. C 68.33 H 10.02 N 21.57
4-Diäthylamino-	5	50°	64	Sdp. <sub>12</sub> ca. 110° C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> (179.3) Ber. C 67.00 H 9.56 N 23.45 (B) 184 Gef. C 66.86 H 9.47 N 23.53

Tab. 8. Darstellung 2-substituierter 4,6-Dipiperidino-1,3,5-triazine

-4,6-dipiperidino-1,3,5-triazin	Reaktionszeit	Temp.	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Pyrrolidino-	4 Stdn.	50°	100	Schmp. 180–182° C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> (316.4) Ber. C 64.52 H 8.92 N 26.56 (B) 318 Gef. C 64.79 H 9.10 N 26.30
2-Piperidino-	15 Stdn.	50°	93	Schmp. 216–217° (Lit. <sup>32</sup> ): 213°)
2-Morpholino-	30 Stdn.	50°	73	Schmp. 201–202°*) C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>6</sub> O (332.4) Ber. C 61.42 H 8.49 N 25.28 (B) 325 Gef. C 61.21 H 8.33 N 25.05
2-n-Amylamino-	24 Tage	25°	100	Schmp. 76.8–77.8° C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> (332.4) Ber. C 65.02 H 9.70 N 25.28 (B) 335 Gef. C 65.30 H 9.94 N 25.62
2-Diäthylamino-	30 Tage	25°	83	Schmp. 57–59° C <sub>17</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> (318.5) Ber. C 64.11 H 9.50 N 26.39 (B) 298 Gef. C 64.17 H 9.14 N 26.10
2-Diallylamino-	60 Tage	25°	90	Schmp. 90.6–91.6°*) C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>6</sub> (342.5) Ber. C 66.63 H 8.83 N 24.54 (B) 305 Gef. C 66.88 H 8.62 N 24.42
2-Diisobutylamino-	200 Tage	25°	97	Schmp. 100–101°*) C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> (374.6) Ber. C 67.34 H 10.23 N 22.44 (MS) 374 Gef. C 67.52 H 9.92 N 21.15
2-Anilino-	200 Tage	25°	80	Schmp. 137.5–138.2°*) C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> N <sub>6</sub> (338.5) Ber. C 67.42 H 7.74 N 24.82 (MS) 338 Gef. C 67.56 H 7.85 N 24.73
2-Benzylamino-	1 Monat	25°	93	Schmp. 80–84° C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> N <sub>6</sub> (352.5) Ber. C 68.15 H 8.01 N 23.85 (B) 366 Gef. C 68.29 H 7.85 N 24.06

\*) Nach einmaligem Umkristallisieren.

Die Umsetzung von **10** mit n-Amylamin, Diäthylamin und Benzylamin verlief so langsam, daß die zum Teil bekannten<sup>33, 34</sup>) Umsetzungsprodukte auf diese Weise nicht hergestellt werden konnten.

2-Amino-benzthiazole wurden wie die Nitro-amino-pyridine aus 0.7 g 2-Chlor-benzthiazol (**11**), 2 g DMSO und überschüss. Amin bei Raumtemperatur hergestellt (Tab. 10).

5-Amino-3-phenyl-1,2,4-thiadiazole wurden aus 0.2 g 5-Chlor-3-phenyl-1,2,4-thiadiazol (**12**), 0.5 g DMSO und überschüss. Amin bei 50° hergestellt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den Nitro-amino-pyridinen (Tab. 11).

31) R. Hull, B. J. Lovell, H. T. Openshaw, L. C. Payman und A. R. Todd, J. chem. Soc. [London] **1946**, 358.

32) A. W. Hofman, Ber. dtsh. chem. Ges. **18**, 2779 (1885).

33) E. Ochiai und Y. Kashida, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **62**, 97 (1942), C. A. **45**, 5150b (1951).

34) O. S. Saijo, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **72**, 1009 (1952), C. A. **47**, 3298d (1953).

Tab. 9. Darstellung 2-substituierter Thiazole

-thiazol	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Pyrrolidino-	63	Sdp. <sub>11</sub> 123°, Schmp. 41–42.5° C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> S (154.2) Ber. C 54.51 H 6.54 N 18.17 S 20.79 (B) 159 Gef. C 54.62 H 6.28 N 17.89 S 20.51
2-Piperidino-	55	Sdp. <sub>11</sub> 120° (Lit. <sup>19)</sup> : Sdp. <sub>13</sub> 130–131°
2-Morpholino-	60	Sdp. <sub>10</sub> 132° C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> OS (170.2) Ber. C 49.38 H 5.92 N 16.46 S 18.84 (B) 166 Gef. C 49.40 H 5.92 N 16.20 S 18.79

Tab. 10. Darstellung 2-substituierter Benzthiazole

-benzthiazol	Reaktionszeit	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
2-Pyrrolidino-	4 Stdn.	98	Schmp. 100.6–101.6° C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S (204.3) Ber. C 64.67 H 5.92 N 13.71 S 15.70 (B) 218 Gef. C 64.62 H 5.97 N 13.55 S 15.90
2-Piperidino-	4 Stdn.	100	Schmp. 93–94° C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S (218.3) Ber. C 66.00 H 6.47 N 12.84 S 14.69 (B) 220 Gef. C 66.08 H 6.54 N 12.63 S 14.30
2-Morpholino-	4 Stdn.	91	Schmp. 123–125° C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> OS (220.3) Ber. C 60.00 H 5.49 N 12.72 S 14.56 (B) 212 Gef. C 59.81 H 5.46 N 12.82 S 14.5
2-n-Amylamino-	24 Stdn.	99	Schmp. 67–69° (Lit. <sup>35)</sup> : 68–69°
2-Diäthylamino-	40 Stdn.	100	Sdp. <sub>0.01-0.02</sub> 100–105°, Schmp. 20° C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S (206.3) Ber. C 64.04 H 6.84 N 13.58 S 15.54 (B) 194 Gef. C 63.74 H 6.68 N 13.68 S 15.6
2-Benzylamino-	18 Tage	100	Schmp. 165.3–165.8° C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> S (240.3) Ber. C 69.96 H 5.03 N 11.66 S 13.34 (B) 235 Gef. C 70.22 H 5.11 N 12.03 S 13.30
2-Diallylamino-	9 Tage	63	Dest. bei 0.01–0.03 Torr / Badtemp. 150° C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> S (230.3) Ber. C 67.79 H 6.13 N 12.16 S 13.92 (B) 205 Gef. C 67.74 H 6.18 N 12.28 S 14.0
2-Diisobutylamino-	200 Tage	66	Sdp. <sub>0.1</sub> 125° C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S (262.4) Ber. C 68.65 H 8.38 N 10.68 S 12.22 Gef. C 68.38 H 8.39 N 10.44 S 12.64
2-Anilino-	9 Tage	98	Schmp. 158.5–159.0° (Lit. <sup>36)</sup> : 159°

Tab. 11. Darstellung 5-substituierter 3-Phenyl-1,2,4-thiadiazole

-3-phenyl-1,2,4-thiadiazol	Reaktionszeit	% Ausb.	Kenndaten bzw. Analysen
5-Morpholino-	5 Stdn.	95	Schmp. 97.3° C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS (247.3) Ber. C 58.28 H 5.30 N 17.00 S 12.97 (B) 265 Gef. C 58.20 H 5.33 N 16.87 S 12.95
5-n-Amylamino-	3 Tage	70	Schmp. 59–60° C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> S (247.9) Ber. C 63.12 H 6.93 S 12.96 (MS) 247 Gef. C 63.45 H 7.07 S 12.94
5-Diäthylamino-	4 Tage	80	Sdp. <sub>0.3</sub> 135–140° C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S (233.3) Ber. C 61.77 H 6.48 S 13.74 (MS) 233 Gef. C 62.10 H 6.46 S 13.56
5-Benzylamino-	3 Tage	93	Schmp. 105.3° C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> S (267.3) Ber. C 67.39 H 4.90 N 15.72 S 12.00 (B) 309 Gef. C 67.75 H 5.09 N 15.93 S 12.23
5-Diallylamino-	14 Tage	78	Sdp. <sub>0.1</sub> 140° C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> S (257.4) Ber. C 65.34 H 5.88 N 16.34 S 12.46 (MS) 257 Gef. C 65.26 H 6.07 N 16.07 S 12.59
5-Diisobutylamino-	30 Tage	50	Sdp. <sub>0.1</sub> 115–130° C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> S (289.4) Ber. C 66.39 H 8.01 N 14.52 S 11.08 (MS) 289 Gef. C 66.66 H 8.19 N 14.30 S 11.10
5-Anilino-	11 Tage	93	Schmp. 177.3° (Lit. <sup>37)</sup> : 177°

<sup>35)</sup> R. F. Hunter, J. chem. Soc. [London] 1926, 2956.

<sup>36)</sup> A. W. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 13, 12 (1880).

<sup>37)</sup> J. Goerdeler und K. H. Heller, Chem. Ber. 97, 225 (1964).