*Journal of Fluorine Chemistry*, *11* (1978) 509–518
© Elsevier Sequoia S.A., Lausanne – Printed in the Netherlands
Received: October 10, 1977



# PERHALOGENMETHYLMERCAPTO-HETEROCYCLEN, IX *

# (PERCHLORMETHYLMERCAPTO)- UND (PERFLUORMETHYLMERCAPTO)PYRIDINE

A. Haas und U. Niemann

Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der Ruhr-Universität Bochum, Postfach 102148, D-4630 Bochum

## ZUSAMMENFASSUNG

Methoden zur Perhalogenmethylmercapto-Substitution des Pyridins werden diskutiert. Die Seitenkettenchlorierung von 2-(Methylmercapto)pyridin führt schrittweise zum 2-(Trichlormethylmercapto)pyridin-hydrochlorid (1a) und 2-(Trichlormethylmercapto)pyridin (1b). Eine direkte Umsetzung von Pyridin mit $CF_3SCl$ gelingt nicht; auch der Umweg über eine Grignard-Reaktion bzw. ein Sulfenylcarboxylat führt nicht zum Ziel. Bei der Umsetzung von Pyridin und Brompyridinen mit $Hg(SCF_3)_2$ entstehen lediglich 1:1-Addukte (2a-d). Lithium-tetrakis(1,2-dihydro-1-pyridyl)aluminat (LDPA) reagiert mit $CF_3SCl$ zum 3-(Trifluormethylmercapto)pyridin (3); massenspektrometrisch kann auch ein disubstituiertes Produkt nachgewiesen werden. $^1H$- und $^{19}F$-NMR-Spektren werden angegeben.

## SUMMARY

Methods of substituting pyridine by perhalogenomethylmercapto groups are discussed. The side chain chlorination of 2-(methylmercapto)pyridine leads gradually to 2-(trichloromethylmercapto)pyridine hydrochloride (1a) and 2-(trichloro-

* VIII. Mitteil.: A. Haas und U. Niemann, Chem. Ber., 110, 67 (1977).

methylmercapto)pyridine (1b). Neither a direct reaction of pyridine with $CF_3SCl$ nor the way over a Grignard reaction or a sulfenylcarboxylate lead to $CF_3S$-substituted products. Reactions of pyridine and bromopyridines with $Hg(SCF_3)_2$ yield 1:1-adducts (2a-d) only. Lithium tetrakis(1,2-dihydro-1-pyridyl)aluminate (LDPA) reacts with $CF_3SCl$ to give 3-(trifluoromethylmercapto)pyridine (3); in addition a disubstituted product can be identified massspectroscopically. $^1H$- and $^{19}F$-NMR-spectra are reported.

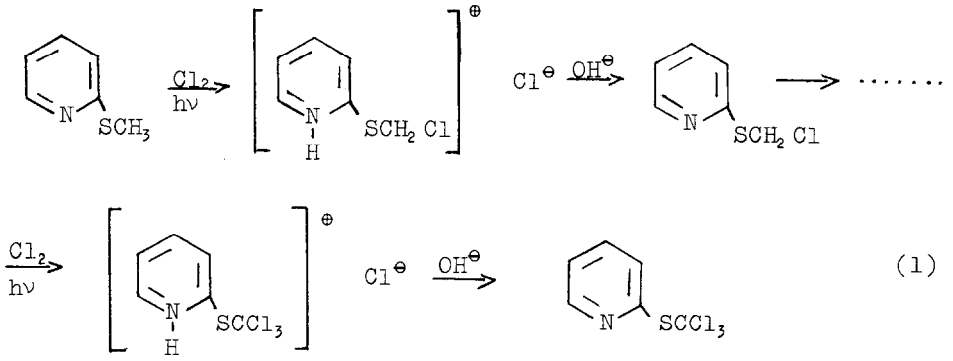
## EINLEITUNG

Bereits seit längerem sind Methoden zur Synthese von Perhalogenmethylmercapto-aromaten und -heteroaromaten bekannt. So können hinreichend stabile Methylmercapto-aromaten einer Seitenkettenchlorierung mit nachfolgender Fluorierung mittels $SbF_3$ [2] oder HF [3,4] unterworfen werden; allerdings sind ortho-substituierte Derivate auf diesem Wege nicht erhältlich [4]. Durch Umsetzung des Aromaten mit Verbindungen des Typs $Cl_{3-n}F_nC-SCl$ (n = 0 - 3) gelingt die direkte Einführung von Perhalogenmethylmercapto-Gruppen. Bei reaktionsfähigen Verbindungen, wie z.B. Dimethylanilin, Phenol [5], Pyrrol [1], genügt einfache Kondensation; reaktionsträgere Aromaten, wie z.B. Benzol, Toluol [5,6], Thiophen [7], lassen sich in Gegenwart von Katalysatoren ($BF_3$, $SnCl_4$, $R_fSO_3H$) oder über eine Grignard-Verbindung substituieren.

Kaum untersucht wurde bislang die Frage, ob auch π-elektronenarme Aromaten einer Pherhalogenmethylmercapto-Substitution zugänglich sind. Am Beispiel des Pyridins sollen evtl. vorhandene Möglichkeiten aufgezeigt werden.

## DISKUSSION UND VERSUCHSERGEBNISSE

Die Chlorierung von 2-(Methylmercapto)pyridin [8] in der Seitenkette erfolgt nur schrittweise, da das Substrat infolge seiner Basizität als Chlorwasserstoff-Fänger wirkt (1).




(1)

1a 1b

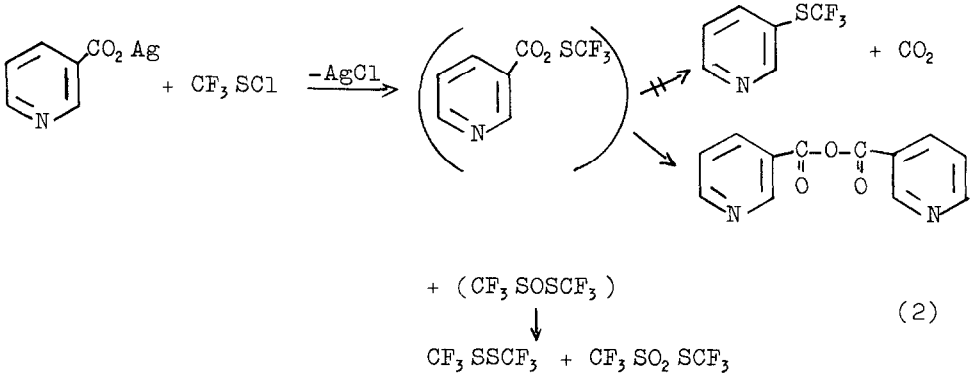
Es gelingt nicht, die einzelnen Stufen der Reaktion abzufangen, da jeweils höher chlorierte Anteile anfallen. In reiner Form können 2-(Trichlormethylmercapto)pyridin-hydrochlorid (1a) und die daraus freigesetzte Base (1b) isoliert werden. Wegen der geringen thermischen Belastbarkeit von 1b blieben anschließende Fluorierungsversuche ohne greifbares Ergebnis.

Eine elektrophile Substitution des Pyridins in 3-Stellung ist nur unter drastischen Bedingungen durchführbar [9]; es überrascht daher nicht, daß die Substitution mit $CF_3SCl$ nicht gelingt, weder durch Erhitzen der Substanzen im geschlossenen Rohr bis 150°C noch durch UV-Bestrahlung.

Die Grignard-Reaktion von 2- und 3-Brompyridin mit $CF_3SCl$ führt nicht zur Bildung von trifluormethylmercapto-substituierten Produkten; bei der Aufarbeitung werden nur das jeweilige Brompyridin und $CF_3SSCF_3$ zurückgewonnen. Dieser Vorgang wurde bereits von Sheppard [6] bei der Umsetzung von Benzol-Derivaten als unterschiedlich starke Nebenreaktion beobachtet und diskutiert.

Perhalogenmethylmercapto-Reste lassen sich leicht unter Verknüpfung mit einem C-Atom in ein Molekül einführen, wenn es gelingt, ein entsprechendes Sulfenylcarboxylat zu synthetisieren und anschließend unter UV-Bestrahlung zu decarboxylieren [10]. Die Reaktion des Silbersalzes der 3-Pyridincarbonsäure mit $CF_3SCl$ im geschlossenen Rohr bei 100°C verläuft allerdings

unter Bildung von Produkten, die auf Reaktionsablauf (2) schließen lassen




(2)

Ein analoger Zersetzungmechanismus wurde bereits früher beobachtet [11].

Als wirksames nucleophiles Reagenz zur Sulfenylierung von Halogenverbindungen hat sich Bis(trifluormethylmercapto)quecksilber bewährt [12]. Bei der Umsetzung mit Pyridin, 2-, 3-Brompyridin und 3,5-Dibrompyridin findet keine Substitution statt; es entstehen lediglich 1:1-Addukte (2a-d).

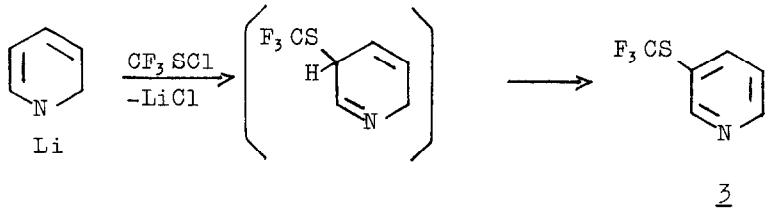
| | | |
|---|---|---|
| $Hg(SCF_3)_2 \cdot L$ | a : L = Pyridin | c : L = 3-Brompyridin |
| 2a-d | b : L = 2-Brompyridin | d : L = 3,5-Dibrompyridin |

Vermutlich handelt es sich, in Analogie zu 1:1-Komplexen von Quecksilberhalogeniden mit Pyridin-Derivaten [13], um dimere tetraedrische Strukturen mit Trifluormethylmercapto-Brücken.

Nach neueren Untersuchungen [14] läßt sich eine nucleophile Substitution an 2-Jodpyridin bei Umsetzung mit (Trifluormethylmercapto)kupfer [15] verwirklichen.

Eine neue Möglichkeit eröffnet ein von Giam und Abbott [16] entwickeltes Verfahren: Lithium-tetrakis(1,2-dihydro-1-pyridyl)-aluminat (LDPA), erhältlich durch Reaktion von $LiAlH_4$ mit überschüssigem Pyridin [17], reagiert mit Alkyl- und Arylhalogeniden sowie molekularem Brom zu den entsprechenden 3-substituierten Pyridinen. Die Umsetzung von LDPA mit $CF_3SCl$ bei -30°C liefert in 14%iger Ausbeute 3-(Trifluormethylmercapto)pyridin (3);

hierin kommt die vergleichsweise geringe elektrophile Aktivität der Trifluormethylmercapto-Gruppe zum Ausdruck. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über eine Sulfenylierung der 1,2-Dihydro-1-pyridyl-Einheit des LDPA unter Bildung eines 2,5-Dihydropyridins, das leicht zum 3-substituierten Pyridin oxidiert wird (3)




(3)

Bei der gaschromatographischen Trennung des zunächst anfallenden Gemisches konnten geringe Mengen einer Substanz isoliert werden, die sich durch das Massenspektrum ($M^+$ = 279) als bissulfenylsubstituiertes Pyridin auswies. Nach Literaturangaben [18] entsteht bei der Reaktion von Phenyllithium mit Pyridin 1-Lithio-2-phenyl-1,2-dihydropyridin, das mit Alkylhalogeniden 5-Alkyl--2-phenylpyridine bildet. Wahrscheinlich entsteht hier neben der 1,2-Dihydro-1-pyridyl-Einheit analog 1-Lithio-2-(trifluormethylmercapto)-1,2-dihydropyridin, das zum 2,5-disubstituierten Produkt weiterreagiert.

Versuche, in gleicher Weise andere Perhalogenmethansulfenylchloride zur Reaktion zu bringen, verliefen erfolglos.

## IR-, $^1$H- und $^{19}$F-NMR-Spektren

IR-, $^1$H- und, soweit möglich, $^{19}$F-NMR-Spektren dienten zu Charakterisierung und Konstitutionsermittlung der neu hergestellten Verbindungen.

IR-Absorptionsbanden der Perhalogenmethansulfensäure-Reste liegen in den erwarteten Bereichen [1,7,19] zwischen 1162 und 1077 $cm^{-1}$ ($\nu$C-F) und 755 bis 751 $cm^{-1}$ ($\delta$C-F symm., gekoppelt mit $\nu$C-S), sowie zwischen 765 und 719 $cm^{-1}$ ($\nu$C-Cl). Daneben treten für den jeweiligen Substitutionstyp charakteristische Pyridin-Banden auf.

Da Kopplungskonstanten und zugehörige chemische Verschiebungen von Pyridin-Derivaten von äußeren Einflüssen weitgehend unabhängig sind, ermöglichen die $^1$H-NMR-Spektren von 1a,b und 3 eindeutige Aussagen über den Substitutionsort; bei 2a-d sind lediglich kleinere Abweichungen von den Werten der Ausgangsverbindungen feststellbar (Tab.).
Die Werte der $^{19}$F-chemischen Verschiebung der synthetisierten Verbindungen sind im experimentellen Teil aufgeführt. In 2a-d tritt nur eine geringfügige Vergrößerung der chemischen Verschiebungen gegenüber dem Signal der Ausgangsverbindung $Hg(SCF_3)_2$ ($\delta$ = 21.11±0.03) [20] auf, während die $CF_3S$-Gruppe in 3 inner-

TABELLE

Chemische Verschiebungen $\delta$(CH)*) und Kopplungskonstanten J(H--H) (Hz)**) der synthetisierten Pyridin-Derivate

| 1a | 1b | 2a a) | 2b b) | 2c c) | 2d d) | 3 e) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| (3) ~ 8.00 | (3) ~ 7.72 | (2) 8.45 (8.65) | (3) 7.52 (7.68) | (2) 8.55 (8.70) | (2) 8.57 (8.60) | (2) 8.73 |
| (4) 8.05 | (4) 7.75 | (3) 7.45 (7.17) | (4) 7.64 (7.77) | (4) 7.93 (7.72) | (4) 8.08 (8.00) | (4) 7.94 |
| (5) ~ 7.50 | (5) 7.25 | (4) 7.83 (7.59) | (5) 7.34 (7.46) | (5) 7.33 (7.08) | (5) 8.57 (8.60) | (5) 7.29 |
| (6) 8.90 | (6) 8.66 | (5) 7.45 (7.17) | (6) 8.29 (8.57) | (6) 8.44 (8.52) | | (6) 8.59 |
| | | (6) 8.45 (8.65) | | | | |

a) $J_{2,3} = J_{5,6} = 5.5$; $J_{2,4} = J_{4,6} = 1.9$; $J_{2,5} = J_{3,6} = 0.9$; $J_{3,4} = J_{4,5} = 7.6$; $J_{2,6} = 0.4$; $J_{3,5} = 1.6$. – b) $J_{3,4} = 7.8$; $J_{3,5} = 1.0$; $J_{3,6} = 0.5$; $J_{4,5} = 7.3$; $J_{4,6} = 2.5$; $J_{5,6} = 4.7$. – c) $J_{2,4} = 1.8$; $J_{2,5} = 0.8$; $J_{2,6} = 0.0$; $J_{4,5} = 8.3$; $J_{4,6} = 1.9$; $J_{5,6} = 4.8$. – d) $J_{2,4} = J_{4,6} = 2.0$. – e) $J_{2,4} = 1.88$; $J_{2,5} = 0.36$; $J_{2,6} = 0.0$; $J_{4,5} = 7.95$; $J_{4,6} = 1.88$; $J_{5,6} = 4.85$.

*) Die Zahl in Klammern vor der chemischen Verschiebung (gegen TMS) gibt die Stellung des Wasserstoffs im Pyridinring an; bei 2a-d sind in Klammern die entsprechenden Werte der Ausgangsverbindungen vermerkt.
**) Bei 1a,b war infolge mangelhafter Auflösung die Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht möglich.

halb des für Aromaten typischen Bereichs von $\delta$ = 42 - 46 [1] absorbiert.

## EXPERIMENTELLES

IR-Spektren (Flüssigkeiten als Kapillarschicht zwischen KBr-Platten, Festsubstanzen als KBr-Preßlinge oder als KelF/Nujol-Verreibung zwischen KBr-Platten): Perkin-Elmer-Gitterspektrophotometer 125. Die IR-Daten sind auf Wunsch bei den Autoren erhältlich.

$^{19}$F- und $^{1}$H-NMR-Spektren: Bruker HX 60/5-Spektrometer. Die Messungen erfolgten, wenn nicht anders vermerkt, an etwa 30proz. Lösung in $CDCl_3$ bei 20°C. Innerer Standards: $C_6F_6$ (umgerechnet auf $CFCl_3$ als Bezugssubstanz) und TMS. $^{1}$H: Positive $\delta$-Werte = Verschiebung feldabwärts von TMS. $^{19}$F: Positive $\delta$-Werte = Verschiebung feldaufwärts von $CFCl_3$.

### 2-(Trichlormethylmercapto)pyridin-hydrochlorid (1a)
### 2-(Trichlormethylmercapto)pyridin (1b)

In eine Lösung von 15.2 g (121.5 mMol) 2-(Methylmercapto)-pyridin in 50 ml Chloroform leitet man im Quarzkolben unter Eiskühlung, Rühren und Bestrahlung mit einer 700-W-UV-Lampe (Abstand 20 cm) trockenes Chlor in kräftigem Strom ein, bis ein doppelter Ueberschuß absorbiert ist. Die Lösung wird auf 20°C gebracht (1 h), das Lösungsmittel destilliert und der zurückbleibende Feststoff in Wasser gelöst. Durch Zugabe von verd. Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion wird ein gelbes Oel abgeschieden, das durch zweimalige Extraktion mit 100 ml Ether isoliert wird. Die vereinigten Extrakte werden über $Na_2SO_4$ getrocknet; anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird noch zweimal der Chlorierung unterworfen. Bei der Aufarbeitung wird zunächst ein farbloser Feststoff erhalten. Ausb. 17.3 g 1a (53.7%); Schmp. 135°C (Aceton). $C_6H_5Cl_4NS$ (264.9). Analyse: Ber.: C 27.20; H 1.90; Cl 53.52; N 5.29; S 12.10. Gef.: C 27.47; H 2.17; Cl 53.46; N 5.34; S 12.17.

Die aus 1a freigesetzte Base wird durch Destillation mit einer 10-cm-Vigreuxkolonne gereinigt. Die Substanz ist, selbst bei tiefer Temperatur, nur kurze Zeit haltbar. Ausb. 13.0 g 1b (46.8%); Sdp. 76°C/0.05 Torr. $C_6H_4Cl_3NS$ (228.5). Analyse: Ber.: C 31.53; H 1.76; Cl 46.54; N 6.12; S 14.03. Gef.: C 32.23; H 1.78; Cl 46.43; N 6.01; S 14.19.

Addukt Pyridin/Bis(trifluormethylmercapto)quecksilber (2a)

1.58 g (20 mMol) Pyridin und 8.85 g (22 mMol) $Hg(SCF_3)_2$ werden im Bombenrohr auf 60°C erhitzt (15 h). Das feste Rohprodukt wird zur Reinigung zweimal i. Vak. sublimiert. Ausb. 7.2 g 2a (74.2%); Schmp. 30°C, Sdp. 90°C/5 Torr.

$^{19}$F-NMR: $\delta$ = 22.32 ($CF_3$). $C_7H_9F_6HgNS_2$ (481.8). Analyse: Ber.: C 17.45; H 1.04; F 23.65; S 13.30. Gef.: C 17.46; H 1.32; F 22.59; S 12.84.

Addukt 2-Brompyridin/Bis(trifluormethylmercapto)quecksilber (2b)

3.16 g (20 mMol) 2-Brompyridin und 8.85 g (22 mMol) $Hg(SCF_3)_2$ werden, wie vorstehend beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 9.1 g 2b (81.5%); Schmp. 58 - 59°C.

$^{19}$F-NMR: $\delta$ = 22.25 ($CF_3$). $C_7H_4BrF_6HgNS_2$ (560.7). Analyse: Ber.: C 14.99; H 0.71; Br 14.25; F 20.34; S 11.44. 2b: Gef.: C 15.27; H 0.69; Br 14.53; F 20.01; S 11.07. 2c: Gef.: C 16.68; H 0.75; Br 14.43; F 19.36; S 12.00.

Addukt 3-Brompyridin/Bis(trifluormethylmercapto)quecksilber (2c)

3.16 g (20 mMol) 3-Brompyridin und 8.85 g (22 mMol) $Hg(SCF_3)_2$ werden im Bombenrohr umgesetzt. Das flüssige Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation gereinigt. Ausb. 8.1 g 2c (72.0%); Schmp. 16°C, Sdp. 64°C/0.05 Torr.

$^{19}$F-NMR: $\delta$ = 22.38 ($CF_3$).

Addukt 3,5-Dibrompyridin/Bis(trifluormethylmercapto)quecksilber (2d)

4,74 g (20 mMol) 3,5-Dibrompyridin und 8.85 g (22 mMol) $HgSCF_3)_2$ werden in 50 ml Ether 2h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das Rohprodukt durch Vakuumsublimation gereinigt. Ausb. 10.9 g 2d (85.4%); Schmp. 38°C.

$^{19}$F-NMR: δ = 21.60 ($CF_3$). $C_7H_3Br_2F_6HgNS_2$ (639.6). Analyse: Ber.: Br 17.82; F 24.19; S 10.03. Gef.: Br 17.20; F 24.35; S 10.33.

3-(Trifluormethylmercapto)pyridin (3)

150 ml trockenes Pyridin werden bei 0°C unter intensivem Rühren portionsweise mit 5.8 g (153 mMol) $LiAlH_4$ versetzt. Die Suspension wird noch 1 h gerührt und anschließend 24 h bei 20°C stehengelassen. Bei -30°C werden unter Rühren 46.4 g (340 mMol) $CF_3SCl$ eingeleitet, wobei eine Farbänderung von Hellgrün nach Dunkelrot eintritt. Nach 1 h bringt man das Reaktionsgemisch allmählich auf 20°C (15 h). Unter Kühlung werden 50 ml Wasser zugetropft, mit Natronlauge bis zur schwach alkalischen Reaktion versetzt und darauf fünfmal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden sorgfältig über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels und überschüssigen Pyridins liefert die Destillation des Rückstandes über eine 10-cm-Vigreuxkolonne 6.4 g einer schwachgelb gefärbten Flüssigkeit (Sdp. 49.5°C/18 Torr), die sich nach quantitativer Analyse und GC als Gemisch 3/Pyridin (4:1) erweist. Die Auftrennung erfolgt bei 120°C an einem Perkin-Elmer-Gaschromatographen F 21 [Trägermaterial: Chromosorb A; stationäre Phase: Silikongummi Se 52 (20%)]. Ausb. 3.8 g 3 (13.9%, bez. auf $LiAlH_4$); Sdp. 152°C/760 Torr; $n_D^{20}$ = 1.4692.

$^{19}$F-NMR: δ = 43.05 ($CF_3$) (80proz. Lösung in $C_6F_6$ bei 20°C). $C_6H_4F_3NS$ (179.1). Analyse: Ber.: C 40.22; H 2.25; N 7.82; S 17.90. Gef.: C 40.20; H 2.17; N 8.02; S 17.75.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit mit Personal- und Sachmitteln.

LITERATUR


1 A. Haas und U. Niemann, Chem. Ber., 110, 67 (1977).

2 a) L.M. Yagupol'skii und M.S. Marenets, Zh. Obshch. Khim., 24, 887 (1954) [Chem. Abstr. 49, 8172e (1955)]; b) 26, 101 (1956) [Chem. Abstr. 50, 13793 (1956)]; c) 29, 278 (1959) [Chem. Abstr. 53, 21765i (1959)]; a) J. Gen. Chem. USSR 24, 885 (1954); b) 26, 99 (1956); c) 29, 281 (1959).

3 I.G. Farbenindustrie, AG., Franz. Pat. 820796 (16. Nov. 1937) [Chem. Abstr. 32, 3422 (1938)]; E.I. du Pont de Nemours u. Co. (Erf. W.A. Gregory), US-Pat. 2763692 (18. Sept. 1956) [Chem. Abstr. 51, 4429c (1957)]; US-Pat. 2776992 (8. Jan. 1957) [Chem. Abstr. 51, 15571 (1957)].

4 O. Scherer, Angew. Chem. 52, 457 (1939).

5 S. Andreades, J.F. Harris jr. und W.A. Sheppard, J. Org. Chem. 29, 898 (196[illegible])

6 W.A. Sheppard, J. Org. Chem. 29, 895 (1964).

7 A. Haas und V. Hellwig, Chem. Ber., 109, 2475 (1976).

8 W. Marckwald, W. Klemm und H. Trabert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 33, 1558 (1900).

9 J.P. Wibaut, in: Progress in Organic Chemistry, Vol. II, S. 156, Butterworths Scientific Publications, London 1953; K. Thomas und D. Jerchel, Angew. Chem. 70, 719 (1958).

10 A. Haas und D.-Y. Oh, Chem. Ber., 102, 77 (1969).

11 R.E. Putnam und W.H. Sharkey, J. Am. Chem. Soc. 79, 6526 (1957).

12 J.F. Harris jr., J. Org. Chem. 32, 2063 (1967).

13 J.S. Ahuja und P. Rastogi, J. Chem. Soc. A 1970, 2161.

14 L.M. Yagupols'kii, N.V. Kondratenko und V.P. Sambur, Synthesis 1975, 721.

15 L.M. Yagupols'kii, V.P. Sambur und N.V. Kondratenko, U.S.S.R.-Pat. 462826 (5. März 1975) [Chem. Abstr. 83, 42811j (1975)].

16 C.S. Giam und S.D. Abbott, J. Am. Chem. Soc. 93, 1294 (1971).

17 P.T. Lansbury und J.O. Peterson, J. Am. Chem. Soc. 83, 3537 (1961); 84, 1756 (1962); 85, 2236 (1963).

18 C.S. Giam und J.L. Stout, Chem. Commun. 1969, 142; 1970, 478; P. Doyle und R. Yates, Tetrahedron Lett. 1970, 3371; R. Grashey und R. Huisgen, Chem. Ber., 92, 2641 (1959).

19 V.F. Kulik, Yu. P. Egorov, M.S. Marenets und L.M. Yagupol'skii, Zh. Strukt. Khim. 4, 151 (1963) [Chem. Abstr. 59, 12307b (1963)].

20 A. Downs, Dissertation, Univ. Cambridge 1961.