

Über die Synthese von Pyridyl- und Chinolyl-ferrocenen (16. Mitt. über Ferrocenderivate¹)

Von

K. Schlögl und M. Fried

Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 27. März 1963)

Es wird über die Synthese von Mono- und 1,1'-Di-pyridyl- und -chinolyl-ferrocenen berichtet. α -Pyridyl- (und Chinolyl-) derivate erhält man über die Li-Verbindungen des Ferrocens, während β -Pyridyl-ferrocene durch Kupplung von Ferrocen mit diazot. β -Aminopyridin erhältlich sind. Hydrierung der beiden α -Pyridyl-ferrocene liefert Mono- bzw. Di-piperidyl-ferrocen.

Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung² von *Nesmeyanov* und Mitarbeitern über Mono- und Di- α -pyridyl-ferrocen veranlaßt uns, kurz über die Synthese von Pyridyl-(I—III) und Chinolyl-ferrocenen (IV) zu berichten*.

Diese Verbindungen haben wir bereits vor einiger Zeit im Rahmen von Untersuchungen über asymmetrische Ferrocenderivate dargestellt, da für dieses Problem die Einführung basischer (oder auch saurer) Gruppen in geeignet substituierte Ferrocene im Hinblick auf die spätere Racemat-spaltung solcher Verbindungen von Bedeutung ist.

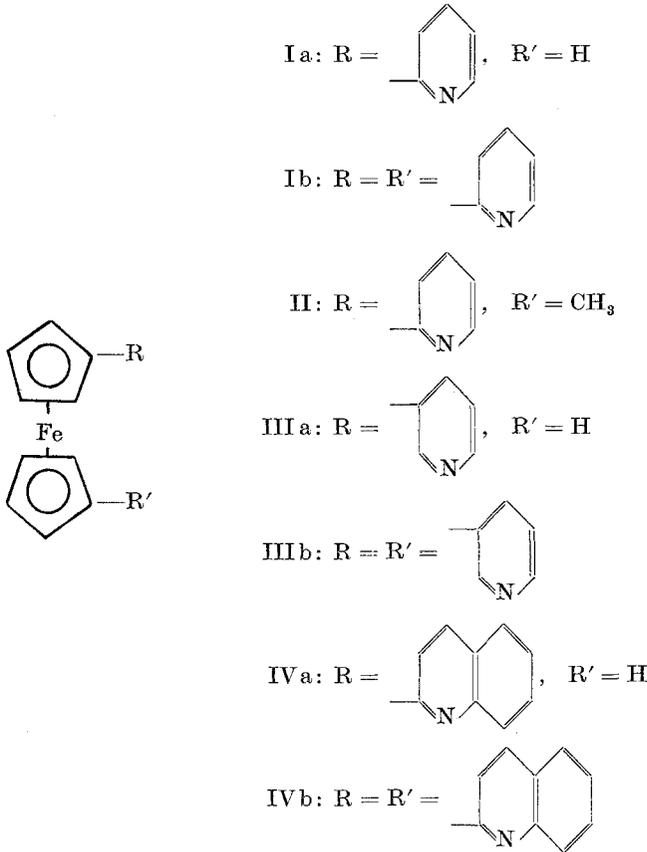
Aus n-Butyl-Li, Ferrocen und Pyridin (bzw. Chinolin) erhält man in einem Eintopfverfahren ein Gemisch der entsprechend mono- und

* Im vorliegenden Fall wollen wir von unserer Gepflogenheit abgehen, Arbeitsergebnisse, wenn möglich, nur im Rahmen umfassenderer Untersuchungen zu publizieren, da die hier kurz beschriebenen Verbindungen vor allem wegen der Kombination zweier verschiedenartiger aromatischer Systeme [vgl. hierzu auch *K. Schlögl* und *H. Pelousek*, *Ann. Chem.* **651**, 1 (1962)] vielleicht allgemeineres Interesse beanspruchen können. *K. S.*

¹ 15. Mitt.: *K. Schlögl* und *H. Egger*, *Mh. Chem.* **94**, 376 (1963).

² *A. N. Nesmeyanov*, *V. A. Sazonova* und *V. A. Gerasimenko*, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **147**, 634 (1962); *Current Chem. Papers* **1963**, 48.

1,1'-disubstituierten Ferrocenderivate (Ia und b, bzw. IVa und b), die chromatographisch gut trennbar sind. In beiden Fällen (I und IV) überwiegen die Monosubstitutionsprodukte (a) (ca. 10:1 bei I und 2:1 bei IV), obwohl intermediär ein etwa äquimolares Gemisch von Mono- und Dilithio-ferrocen (das kristallin erhalten wurde) vorliegt, wie durch Carboxy-



lierung und Trennung der dabei erhaltenen Mono- und Dicarbonsäure gezeigt werden konnte³.

Die α -Substitution im Pyridin (I) bzw. Chinolin (IV) war nach allen bisher bekannten Befunden über die Alkylierung solcher Heterocyclen mit metallorganischen Verbindungen mit Sicherheit anzunehmen^{4a, b}.

³ Siehe z. B. auch *D. W. Mayo, P. D. Shaw und M. Rausch, Chem. and Ind. 1957, 1388.*

⁴ Vgl. hierzu u. a. a) Pyridin: *H. S. Mosher* in „Heterocyclic Compounds“, herausgegeben von *R. C. Elderfield*, Band I, 397 (1950); b) Chinolin: *H. Gilman und H. Smith Broadbent, J. Amer. Chem. Soc. 70, 2809 (1948).*

Die Umsetzung der Li-Verbindung(en) von Methylferrocen⁵ mit Pyridin ergab erwartungsgemäß ein komplexeres Gemisch. Nach Abtrennung von wenig Disubstitutionsprodukt(en) lagen die drei möglichen stellungsisomeren α -Pyridyl-methyl-ferrocene vor, von denen nach Auftrennung durch präparative Dünnschichtchromatographie⁶ das heteroannulare Produkt (II) kristallin erhalten werden konnte. Es stellt auch die Hauptmenge (70%) dar, während von den beiden homoannularen Disubstitutionsprodukten erwartungsgemäß die 1,3-Verbindung mit 28% gegenüber dem 1,2-Derivat (2%) stark überwiegt.

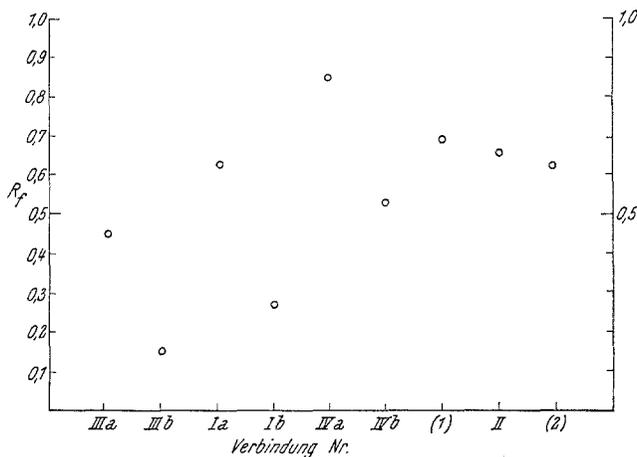


Abb. 1. Dünnschichtchromatogramm⁶ auf Kieselgel-G „Merck“ unter Verwendung von Benzol-Äthanol (15:1) als Fließmittel. Die Piperidyl-ferrocene wandern praktisch nicht. (1) und (2) homoannulare α -Pyridyl-methyl-ferrocene (1,2- bzw. 1,3-)

Die β -Pyridyl-ferrocene (III) waren durch *Gomberg-Bachmann*-Reaktion, also durch Kupplung von Ferrocen mit diazotiertem 3-Aminopyridin, zugänglich. Neben 27% Monoprodukt (IIIa) erhielt man dabei 26% eines Gemisches zweier Dipyridyl-ferrocene, von denen eines rein erhalten werden konnte. Auf Grund des IR-Spektrums handelt es sich dabei um das 1,1'-Di- β -pyridyl-ferrocen (IIIb), während im anderen Produkt ein Ferrocenyl-dipyridin vorliegen muß, das durch Angriff des Pyridyldiazoniumions im Pyridinteil von IIIa entstanden war^{4a}.

Die Hydrierung der erwähnten Verbindungen, die wegen der stärkeren Basizität der dabei zu erwartenden Produkte (vor allem der Piperidyl-ferrocene) für die eingangs erwähnte Problemstellung von Interesse war, wurde bei den α -Pyridyl-ferrocenen (I) näher untersucht. Sie stieß überraschenderweise auf Schwierigkeiten, denn unter Bedingungen,

⁵ Vgl. L. Westman und K. L. Rinchart, jr., Acta Chem. Scand. **16**, 1199 (1962).

⁶ K. Schlögl, H. Pelousek und A. Mohar, Mh. Chem. **92**, 533 (1961).

unter denen im allgem. α -substituierte Pyridine glatt zu Piperidinderivaten reduzierbar sind⁷ (chem. Reduktion mit Na/Alkohol, Hydrierung mit PtO₂ in Eisessig oder Äthanol—HCl unter geringem Überdruck bei Raumtemp.), erhielt man nur wechselnde Gemische von Ausgangsprodukten mit verschiedenen Reduktionsstufen. Erst energische Bedingungen (vgl. Exper. Teil) führten zum Ziel. Die beiden α -Piperidyl-ferrocene (Mono- und 1,1'-Di-) wurden als Oxalate charakterisiert.

In der Abb. 1 ist ein typisches Dünnschichtchromatogramm der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wiedergegeben. Die praktisch lineare Zunahme der R_F -Werte von den β - über die α -Pyridyl- zu den Chinolyl-ferrocenen ist bemerkenswert.

Der Regierung der Vereinigten Staaten von Amerika haben wir für die großzügige finanzielle Unterstützung unserer Arbeit bestens zu danken. Unser Dank gilt ferner Herrn Doz. Dr. J. Derkosch für die Aufnahme der IR-Spektren.

Die Mikroanalysen wurden teils von Herrn H. Bieler im Organisch-chemischen Institut, teils im Mikrolaboratorium Dr. J. Zak, Physikal.-chem. Institut der Universität Wien, ausgeführt.

Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden im Mikroschmelzpunktapparat nach Kofler bestimmt. Bei der Säulenchromatographie wurde Aluminiumoxyd nach Brockmann verwendet.

α -Pyridyl-ferrocene (Ia und b)

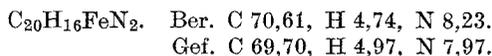
Eine Lösung von 5,60 g (0,03 Mol) Ferrocen in 100 ml absol. Äther wurde unter Stickstoff mit einer käuflichen Lösung von *n*-Butyl-Li in *n*-Heptan (46 ml, entsprechend 5,76 g, d. s. 0,09 Mol Butyl-Li) vereinigt und die Mischung 3 Tage bei Zimmertemp. aufbewahrt. (Zur Isolierung von kristallisiertem Ferrocenyl-Li siehe unten.) Anschließend versetzte man mit 50 ml trockenem Cyclohexan und tropfte unter Rühren in N₂-Atmosphäre eine Lösung von 4,0 ml absol. Pyridin (0,05 Mol) in 25 ml Cyclohexan zu. Nach Abdestillieren des überschüssigen Äthers wurde die Mischung 48 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Hierauf wurde mit Wasser zersetzt und von Harz abgegossen. Dann wurden der organischen Phase die basischen Bestandteile durch zweimaliges Ausschütteln mit *n*/10-HCl entzogen. Aus den vereinigten sauren Lösungen konnten die Basen mit konz. NaOH in Freiheit gesetzt und in Äther aufgenommen werden. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde die Lösung im Vak. bei 10 Torr abgedampft, wobei auch überschüssiges Pyridin entfernt wurde. Den Abdampfrückstand haben wir an Al₂O₃ unter Verwendung von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel chromatographiert. Aus der rascher wandernden Bande erhielt man durch Umkristallisieren aus Petroläther—Äther (4:1) 2,5 g (32% d. Th.) α -Pyridylferrocen (Ia) vom Schmp. 92—93° (Lit.² 87—89°).

C₁₅H₁₃FeN. Ber. C 68,47, H 4,98, N 5,32.

Gef. C 67,82, H 4,96, N 5,41.

⁷ H. S. Mosher in „Heterocyclic Compounds“, herausgegeben von R. C. Elderfield, Band I, 617 (1950).

Die zweite, langsamer wandernde Fraktion lieferte nach dem Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 *1,1'-Di- α -pyridyl-ferrocen* (Ib) in roten Nadeln vom Schmp. 188—189° (Lit.² 179—180°). Ausb.: 0,3 g (3% d. Th.).



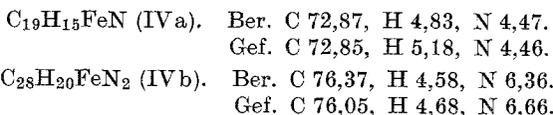
Wurde eine Mischung von *n*-Butyl-Li-Lösung mit einer gesättigten äther. Ferrocenlösung (Molverhältnis 3:1) mit Cyclohexan versetzt und längere Zeit (ca. 2 Wochen) im Dunkeln aufbewahrt, dann schieden sich derbe tiefrote Kristalle von lithiiertem Ferrocen ab, die sich an der Luft rasch braun färbten und mit Wasser heftig reagierten. Titrimetrische Bestimmung des Li (Lösen in *n*/10-HCl und Rücktitration mit *n*/10-NaOH) ergab einen Li-Gehalt von 4,40%. Ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FeLi}$ 3,61, für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FeLi}_2$ 7,01.

Bei der Carboxylierung von 1,82 g dieser Kristalle mit CO_2 (Autoklav, 10 atm.) erhielt man 1,74 g eines Säuregemisches, das sich durch Chromatographie an Al_2O_3 mit Äthanol—Butanol—Ammoniak—Wasser (4:4:1:1) in Ferrocen-mono- (0,87 g) und 1,1'-dicarbonsäure (0,80 g) auftrennen ließ.

α -Chinolyl-ferrocene (IV a und b)

Die Umsetzung von Li-Ferrocen mit Chinolin erfolgte, wie bei den α -Pyridyl-ferrocenen (I) beschrieben, nur haben wir in diesem Fall 12 Stdn. gekocht. Die Isolierung von IV a und b erfolgte wieder durch Chromatographie an Al_2O_3 mit CH_2Cl_2 . Die sauren Extrakte waren zur Entfernung von etwas unumgesetzten Ferrocen mehrfach mit Äther ausgeschüttelt worden.

Aus 5,0 g (0,027 Mol) Ferrocen, 5,0 g Butyl-Li (0,078 Mol) und 5,15 g (0,04 Mol) frisch destill. Chinolin erhielten wir 0,24 g (2,9% d. Th.) *α -Ferrocenyl-chinolin* (IV a) vom Schmp. 139—141° (CH_2Cl_2 —Petroläther) und 0,13 g (1,1%) *1,1'-Di- α -Chinolyl-ferrocen* (IV b) vom Schmp. 209—211° (CH_2Cl_2 —Petroläther).



α -Pyridyl-methyl-ferrocene (II und Isomere)

Auch die Darstellung dieser Verbindungen folgte der Vorschrift zur Synthese von α -Pyridyl-ferrocenen (I). Aus 5,0 g (0,025 Mol) Methylferrocen, das durch LiAlH_4 — AlCl_3 -Reduktion von Ferrocenalddehyd dargestellt worden war⁸, 4,8 g (0,075 Mol) Butyl-Li und 6,0 g (0,076 Mol) Pyridin erhielt man durch die oben beschriebene Aufarbeitung und nach Chromatographie (Al_2O_3 , CH_2Cl_2) ein Gemisch von α -Pyridyl-methyl-ferrocenen, das sich bei 0,05 Torr und 95—100° (Luftbadtemp.) destillieren ließ; 0,5 g gelbes Öl (7,0%). Die Auftrennung in die drei möglichen Isomeren erfolgte durch mehrfache präparative Dünnschichtchromatographie (vgl. Abb. 1). Nach wenig (2%) schnell wanderndem Produkt (1-Pyridyl-2-methyl-ferrocen) erhielten wir 70% einer Mittelfraktion (II), die beim Behandeln mit Petroläther kristallisierte. Schmp. 37—38°.



⁸ K. Schlögl, A. Mohar und M. Peterlik, Mh. Chem. **92**, 921 (1961).

Die Menge der am langsamsten wandernden Fraktion (1- α -Pyridyl-3-methyl-ferrocen) betrug 28% der rohen Mischung. Dieses Produkt wurde destilliert (0,06 Torr, 100—105°), ließ sich aber nicht zur Kristallisation bringen.

$C_{16}H_{15}FeN$. Ber. N 5,06. Gef. N 5,21.

Die Zuordnung der Struktur von II als heteroannulares 1- α -Pyridyl-1'-methyl-ferrocen erfolgte auf Grund des IR-Spektrums (9,10 μ -Regel!)⁹, die beiden anderen Strukturen wurden auf Grund der Mengenverteilung und der Wanderungsgeschwindigkeiten postuliert⁹.

β -Pyridyl-ferrocene (IIIa und b)

Eine Lösung von 1,88 g (0,02 Mol) 3-Aminopyridin in 15 ml Wasser wurde unter Eiskühlung mit 7 ml konz. HCl versetzt und hierauf unter Rühren mit einer Lösung von 1,5 g $NaNO_2$ in 4 ml Wasser diazotiert. Nach kurzem Rühren bei 0° wurde die Diazoniumsalzlösung während 4 Min. in 4 Portionen zu einer Lösung von 1,86 g (0,01 Mol) Ferrocen in 75 ml Eisessig gegeben, wobei unter deutlicher Stickstoffentwicklung Rotfärbung eintrat. Nach 4stdg. Stehen bei Zimmertemp. haben wir mit 280 ml Wasser verdünnt, mehrfach ausgeäthert (wobei 0,3 g Ferrocen rückgewonnen wurden) und die saure Lösung unter Äther mit 40proz. NaOH vorsichtig alkalisch gemacht. Erschöpfende Extraktion mit Äther lieferte 1,5 g Rohprodukt, das durch Chromatographie an Al_2O_3 aufgetrennt wurde. Mit Benzol konnten 0,5 g Ferrocen abgetrennt werden. Weiteres Eluieren unter steigendem Ätherzusatz (zuletzt Benzol—Äther, 1:1) lieferte 0,4 g (27% d. Th.) Mono- β -pyridyl-ferrocen (IIIa) und 0,5 g (26% d. Th.) eines Gemisches von Di-pyridyl-ferrocenen. (Ausbeuten bezogen auf nicht rückgewonnenes Ferrocen.)

IIIa wurde aus Petroläther umkristallisiert und schmolz von 57—59°.

$C_{15}H_{13}FeN$. Ber. N 5,32. Gef. N 5,44.

Die Di-pyridyl-ferrocene wurden aus Benzol—Petroläther umkristallisiert. Dabei schied sich zuerst ein unreines Öl ab (Dünnschichtchromatogramm!), nach weiterem Petrolätherzusatz kristallisierte 1,1'-Di- β -pyridyl-ferrocen (IIIb) allmählich aus. Nochmalige Kristallisation aus Benzol—Petroläther führte zu einem dünnschichtchromatographisch reinen Produkt (vgl. Abb. 1) vom Schmp. 141—144°. Im IR-Spektrum fehlten Banden um 1100 und 1000 cm^{-1} .

$C_{20}H_{16}FeN_2$. Ber. N 8,23. Gef. N 8,34.

Piperidyl-ferrocene

0,25 g Ia wurden in 75 ml Eisessig unter Verwendung von 50 mg PtO_2 als Katalysator bei 25 atm. Wasserstoffdruck und 40—50° 24 Stdn. hydriert. Nach Filtrieren und Abdampfen des Filtrates im Vak. wurde der Rückstand mit konz. NaOH alkalisch gemacht und gut ausgeäthert. Der Ätherrückstand ließ sich bei 0,03 Torr und 100—110° im Kugelrohr destillieren. Zur Entfernung von noch vorhandenem Ausgangsprodukt wurde in CH_2Cl_2 an

⁹ Vgl. hierzu z. B.: K. Schlögl, M. Peterlik und H. Seiler, Mh. Chem. **93**, 1309 (1962). Dort finden sich auch weitere Literaturangaben zur Beziehung zwischen IR-Spektren bzw. Adsorptionseigenschaften und der Struktur isomerer Ferrocenderivate.

Al_2O_3 chromatographiert. Das α -Ferrocenyl-piperidin bleibt am Start und wird dann mit Methanol eluiert: 0,15 g (59% d. Th.) eines nicht kristallisierenden Öls.

Das Oxalat wurde aus Äthanol—Äther gefällt und aus Äthanol—Wasser umkristallisiert. Schmp. 212—214° (Zers.).



1,1'-Di- α -piperidyl-ferrocen wurde aus Ib unter denselben Bedingungen wie das Monoprodukt erhalten. Da bei erhöhter Temp. verhältnismäßig starke Zersetzung (Bildung von Eisenoxyd) eintrat, lagen die Ausbeuten um 30%. Sie konnten jedoch auf 79% erhöht werden, wenn bei Zimmertemp., dafür aber 48 Stdn., hydriert wurde.

Das Dihydrochlorid ist hygroskopisch und zersetzt sich rasch an der Luft. Das Dioxalat schmilzt von 219—222° unter Zers.

