

## Theoretische Untersuchungen zur Basizität substituierter Pyridine

Walter Fabian

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Spektroskopie und Theoretische  
Organische Chemie, Universität Graz, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 10. Mai 1984. Angenommen 20. Juni 1984)

### *Theoretical Investigations on the Basicity of Substituted Pyridines*

The applicability of the MINDO/3 method for the interpretation of the basicity of a series of substituted pyridines is critically discussed. Special attention is paid to the difference in the  $pK_a$ -values of the two isomeric 4,6-diamino-2-methoxy-(**2**) and 2,4-diamino-6-methoxy-3-pyridine-carbonitrile (**3**) ( $2 = 2.01$ ,  $3 = 4.17$ ). Based on the concept of charge- and orbital-controlled reactions this difference can be explained readily.

(Keywords: MINDO/3 Calculations;  $pK_a$ -Values; Pyridines)

### Einleitung

Heterocyclische Ringsysteme finden in zunehmendem Maße Verwendung als Kupplungskomponenten bei der Entwicklung neuer Azofarbstoffe<sup>1</sup>. Wie in früheren Arbeiten gezeigt werden konnte<sup>2-4</sup>, sind in dieser Hinsicht cyanosubstituierte Aminopyridine von besonderem Interesse. Die saure bzw. basische Cyclisierung von Tri-, Tetra- bzw. Pentapropeniden, insbesondere des dimeren Malononitrils (2-Amino-1,1,3-tricyanopropen, **1**), bietet ein einfaches und erfolgreiches Konzept zur Synthese gezielt substituierter Pyridinderivate<sup>2</sup>. Erhitzt man beispielsweise **1** in Natriummethylat, so entsteht ein Gemisch zweier stellungsisomerer Reaktionsprodukte, nämlich 4,6-Diamino-2-methoxy-3-pyridincarbonitril (**2**) und 2,4-Diamino-6-methoxy-3-pyridincarbonitril (**3**)<sup>4</sup>. Ein einfaches Verfahren zur Trennung dieser beiden Isomeren beruht auf der Tatsache, daß **2** und **3** in saurer Lösung sehr unterschiedlich protoniert werden<sup>4</sup>. So weist **2** ( $pK_s = 2,01$ ) einen um etwa zwei Einheiten niedrigeren  $pK_s$ -Wert als die Verbindung **3** ( $pK_s = 4,17$ ) auf<sup>4</sup>. Zur Erklärung dieses

bemerkenswerten Unterschiedes wurden in der vorliegenden Arbeit quantenchemische Berechnungen unter Verwendung des MINDO/3-Verfahrens<sup>5</sup> durchgeführt.

### Ergebnisse und Diskussion

Als Rechengrößen, die zur Erklärung der unterschiedlichen Basizität von **2** und **3** dienen können, bieten sich die folgenden Parameter an: Nettoladung  $\Delta q_N$  des Ringstickstoffatoms<sup>6-9</sup>, Nettoladung  $\Delta q_{H^+}$  des Wasserstoffatoms der protonierten Form<sup>7</sup>, 1 s-Orbitalenergie sowie Orbitalenergie des freien Elektronenpaares am Ringstickstoffatom<sup>8</sup> sowie die Differenz der Gesamtenergie zwischen unprotonierter und protonierter Form<sup>6</sup>. Ein weiterer Ansatz im Hinblick auf die gestellte Zielsetzung stellt das Konzept von Ladungs- und Orbitalkontrolle chemischer Reaktionen nach *Klopman*<sup>10</sup> dar: nach diesem Konzept liefert eine störungstheoretische Behandlung für die Energieänderung im Anfangsstadium einer chemischen Reaktion den Näherungsausdruck:

$$\Delta E = \Delta E_C + \Delta E^{(2)} = \frac{\Delta q_r \Delta q_s e^2}{R_{NH} \varepsilon} + \sum_m \sum_n^{bes \text{ unbes}} \frac{2 c_{mr}^2 c_{ns}^2 \beta^2}{E_m - E_n}$$

Im Sinne der Grenzorbitaltheorie<sup>11</sup> kann das zweite Glied in obiger Gleichung weiter vereinfacht werden zu:

$$\Delta E^{(2)} = \frac{2 c_{lpN}^2 c_{H^+}^2 \beta^2}{E_{lpN} - E_{H^+}}$$

wobei  $E_{lpN}$  die Orbitalenergie des freien Elektronenpaares am Ringstickstoffatom und  $c_{lpN}$  den entsprechenden LCAO-Koeffizienten darstellt. In Anlehnung an *Klopman*<sup>10</sup> wurden für die übrigen Größen in obiger Gleichung die folgenden Werte gewählt:  $\beta = -2,25$  eV,  $E_{H^+} = 0,42$  eV,  $q_s = +1$ ,  $c_{H^+} = 1$ ,  $\varepsilon = 80$  und  $R_{NH} = 102,8$  pm.  $\Delta q_r$  bezeichnet die Nettoladung des Ringstickstoffatoms.

Da sich die quantenchemischen Rechnungen auf die isolierten Moleküle beziehen, die experimentelle Bestimmung der  $pK_s$ -Werte dagegen in Lösung erfolgte, ist eine Vergleichbarkeit zwischen theoretischen und experimentellen Größen nicht von vornherein gegeben. Es wurden daher Rechnungen an einer Reihe einfach substituierter Pyridine, für die zahlreiche experimentelle<sup>12-15</sup> und theoretische<sup>6-9,13,16</sup> Untersuchungen vorliegen, durchgeführt. An Hand der Ergebnisse für diese Testsubstanzen soll zunächst eine Überprüfung der Zuverlässigkeit der verwendeten Rechenmethode wie auch eine kritische Diskussion der einzelnen Ansätze zur Beschreibung der Basizität vorgenommen werden. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse dieser Rechnungen [Nettoladungen  $\Delta q_N$  bzw.  $\Delta q_{H^+}$  des Ringstickstoffatoms bzw. des Wasserstoffatoms der protonierten For-

men, Differenz der Gesamtenergie  $\Delta E_{tot}$  in kJ/mol sowie  $\Delta E$  und  $\Delta E^{(2)}$  in eV] den experimentellen  $pK_s$ -Werten<sup>4</sup> gegenübergestellt.

Wie bereits oben angedeutet, dienten die Rechenergebnisse für die Verbindungen **4–13** zu einer Erstellung einer linearen Ausgleichsbeziehung der Form  $pK_s = a + bx$ . Unter Verwendung der Nettoladung des Ringstickstoffatoms, d. h.  $x = \Delta q_N$ , errechnet sich damit ein Korrelations-

Tabelle 1. Gegenüberstellung der Rechenergebnisse und der experimentellen  $pK_s$ -Werte

Verbindung	$\Delta q_N$	$\Delta q_{H+}$	$\Delta E_{tot}$ (kJ/mol)	$\Delta E$ (eV)	$\Delta E^{(2)}$ (eV)	$pK_s$
<b>2</b>	-0,4414	0,1106	905,2	-0,6054	-0,5282	2,01
<b>3</b>	-0,4448	0,1216	904,9	-0,6378	-0,5599	4,17
Pyridin ( <b>4</b> )	-0,1625	0,1103	867,1	-0,5837	-0,5552	5,25 <sup>17</sup>
4-CN-Pyridin ( <b>5</b> )	-0,1512	0,1087	865,0	-0,4959	-0,4695	1,90
3-CN-Pyridin ( <b>6</b> )	-0,1663	0,1072	860,6	-0,5273	-0,4982	1,39
2-CN-Pyridin ( <b>7</b> )	-0,1697	0,1104	813,0	-0,5449	-0,5152	-0,26
4-NH <sub>2</sub> -Pyridin ( <b>8</b> )	-0,2259	0,1078	913,1	-0,6397	-0,6001	9,11
3-NH <sub>2</sub> -Pyridin ( <b>9</b> )	-0,1040	0,0993	891,6	-0,5751	-0,5569	6,03
2-NH <sub>2</sub> -Pyridin ( <b>10</b> )	-0,2766	0,1089	890,8	-0,6245	-0,5761	6,71
4-CH <sub>3</sub> O-Pyridin ( <b>11</b> )	-0,2183	0,1123	892,3	-0,6141	-0,5758	6,47
3-CH <sub>3</sub> O-Pyridin ( <b>12</b> )	-0,1094	0,1008	874,6	-0,5684	-0,5492	4,91
2-CH <sub>3</sub> O-Pyridin ( <b>13</b> )	-0,2944	0,1168	877,1	-0,6128	-0,5613	3,06

koeffizient von  $r = -0,208$ . Wie bereits auch von anderen Autoren festgestellt<sup>6–9</sup>, erweist sich damit also  $\Delta q_N$  als eine im Hinblick auf die gestellte Zielsetzung völlig ungeeignete Maßzahl. Im Gegensatz zu *ab initio*-Rechnungen<sup>7</sup> sind die nach dem MINDO/3-Verfahren berechneten Nettoladungen des Wasserstoffatoms der protonierten Formen ( $x = \Delta q_{H+}$ ) ebenfalls unkorreliert mit den entsprechenden  $pK_s$ -Werten ( $r = 0,241$ ). In Anbetracht der in<sup>7</sup> bei Verwendung von *ab initio*-Verfahren gefundenen guten Korrelation dieser Größe mit Basizitäten einer großen Anzahl organischer Verbindungen muß das Ergebnis der vorliegenden Rechnungen auf die Schwäche des MINDO/3-Verfahrens zur Beschreibung der Ladungsverteilungen der untersuchten Verbindungen zurückgeführt werden.

Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,903$  führt der Ansatz  $pK_s = a + b \Delta E_{tot}$  zu einer recht befriedigenden Beschreibung der Basizitäten der Verbindungen **4–13**. Für die beiden isomeren Verbindungen **2** und **3** unterscheiden sich allerdings die berechneten Energiedifferenzen  $\Delta E_{tot}$  zwischen unprotonierter und protonierter Form nahezu nicht (vgl. Tabelle 1). Im Hinblick auf die gestellte Zielsetzung erweist sich also auch dieser Ansatz als nicht zielführend.

Einen bemerkenswerten Unterschied weisen die beiden isomeren Verbindungen **2** und **3** bzw. ihre konjugierten Säuren hinsichtlich der Konformation der Methoxygruppe auf. MINDO/3-Rechnungen anderer Autoren<sup>13</sup> an den drei isomeren Methoxypyridinen hatten bereits gezeigt, daß die Methoxygruppe nahezu koplanar mit dem Pyridinring angeordnet ist. Im Falle des 2-Methoxypyridins wie auch seiner protonierten Form liefert die Rechnung<sup>13</sup> als bevorzugte Konformation diejenige, bei der die Methylgruppe in *cis*-Stellung zum Pyridinstickstoffatom angeordnet ist. Experimentelle Untersuchungen<sup>18,19</sup> deuten ebenfalls auf eine derartige Bevorzugung der *cis*-Konformation hin. Ganz analog ergaben auch die vorliegenden Rechnungen sowohl für **2** und **3** als auch der konjugierten Säure von **2** die tiefste Gesamtenergie für die *cis*-Anordnung der Methoxygruppe. Lediglich für die protonierte Form von **3** erweist sich die *trans*-Geometrie als geringfügig stabiler. Dieses Ausweichen in die *trans*-Konformation dürfte im wesentlichen auf sterische Faktoren zurückzuführen sein. Im Falle der Verbindung **2** verhindert die zur Methoxygruppe benachbarte Nitrilgruppe ein derartiges Ausweichen aus der *cis*-Konformation. Entsprechend findet man daher für **2** ( $\Delta E = 18,1$  kJ/mol) und **2-H+** ( $\Delta E = 12,2$  kJ/mol) eine wesentlich größere Energiedifferenz zwischen *cis*- und *trans*-Konformation als für **3** ( $\Delta E = 4,7$  kJ/mol) und **3-H+** ( $\Delta E = -0,6$  kJ/mol). Da insbesondere die zuletzt angeführte Energiedifferenz außerordentlich gering ist, scheint eine Überprüfung der nach dem MINDO/3-Verfahren berechneten Energiedifferenzen unbedingt erforderlich. Als Testfall dafür wurde die Rotationsbarriere der Methoxygruppe in Anisol, für die *ab initio*-Vergleichsdaten zur Verfügung stehen<sup>20</sup>, herangezogen. Die Ergebnisse dieser Rechnungen sind in Abb. 1 dargestellt.

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich, sollten die MINDO/3-Ergebnisse durchaus zuverlässig sein. Als Beispiel für die Rotation der Methoxygruppe in Methoxypyridinen sind in Abb. 1 die entsprechenden Kurven für 2-Methoxypyridin und 2-Methoxypyridin - H+ dargestellt. Die aus obiger Abbildung ersichtliche Erhöhung der Rotationsbarriere als Folge der Protonierung tritt auch bei 3- und 4-Methoxypyridin auf. Die entsprechenden Werte für die 90°-Anordnung betragen (in kJ/mol): **11**: 8,0; **11-H+**: 15,6; **12**: 5,9; **12-H+**: 8,9.

Da in dem Störungsausdruck von Klopman<sup>10</sup> der Coulombterm  $\Delta E_C$  die Nettoladung des Pyridinstickstoffatoms enthält, ist es in Anbetracht der erfolglosen Korrelation von  $\Delta q_N$  mit den  $pK_s$ -Werten nicht verwunderlich, daß ein Regressionsansatz mit  $x = \Delta E$  ebenfalls nur eine mäßige Korrelation liefert ( $r = -0,785$ ). Für 3- und 4-substituierte Pyridine wurde eine Korrelation der Protonenaffinität mit der Orbitalenergie des freien Elektronenpaares des Pyridinstickstoffatoms gefunden<sup>8</sup>. Dieser Befund legt zusammen mit der Tatsache, daß  $pK_s$ -Werte und  $\Delta q_N$

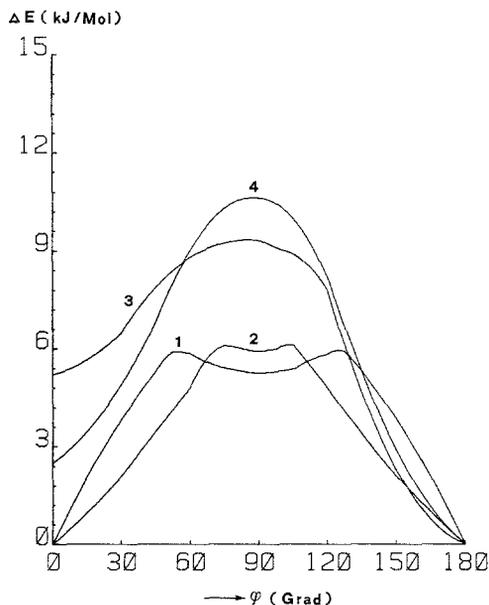


Abb. 1. Berechnete Energieänderung (in kJ/mol) bei der Rotation der Methoxygruppe in 1 Anisol (STO-3G<sup>20</sup>), 2 Anisol (MINDO/3), 3 2-Methoxypyridin und 4 2-Methoxypyridin-H<sup>+</sup>

unkorreliert sind, die Vermutung einer Dominanz der Orbitalkontrolle – beschrieben durch  $\Delta E^{(2)}$  des Klopman'schen Ausdruckes<sup>10</sup> – nahe. Tatsächlich liefert der Ansatz  $pK_s = a + b\Delta E^{(2)}$  mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,847$  eine durchaus zufriedenstellende Korrelation dieser beiden Größen ( $a = -28,9$ ,  $b = -61,1$ ). Unter Verwendung dieser Regressionsbeziehung errechnet sich der  $pK_s$ -Wert von **2** zu  $pK_s = 3,4$ , derjenige von **3** zu  $pK_s = 5,3$ . Verglichen mit den experimentellen Werten von 2,01 bzw. 4,17 resultieren die berechneten Werte also etwas zu hoch, der Unterschied in den  $pK_s$ -Werten der beiden stellungsisomeren Verbindungen **2** und **3** wird aber mittels der Annahme eines orbitalkontrollierten Verlaufes der Protonierung ausgezeichnet wiedergegeben.

### Literatur

- <sup>1</sup> Schwander H. R., Dyes and Pigments **3**, 133 (1982).
- <sup>2</sup> Koitz G., Fabian W., Schmidt H.-W., Junek H., Monatsh. Chem. **112**, 973 (1981).
- <sup>3</sup> Fabian W., Monatsh. Chem. **112**, 1271 (1981).
- <sup>4</sup> Junek H., Uray G., Kotzent A., Monatsh. Chem. **114**, 973 (1983).

- <sup>5</sup> *Bingham R. C., Dewar M. J. S., Lo D. H.*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 1285 (1975).
- <sup>6</sup> *Fossey J., Loupy A., Strzelecka H.*, Tetrahedron **37**, 1935 (1981).
- <sup>7</sup> *Hehre W. J., Taagepera M., Taft R. W., Topsom R. D.*, J. Amer. Chem. Soc. **103**, 1344 (1981).
- <sup>8</sup> *Catalan J., Mo O., Perez P., Yanez M.*, J. Amer. Chem. Soc. **101**, 6520 (1979).
- <sup>9</sup> *Berndt M., Woznicki W.*, Acta Phys. Pol. **43A**, 101 (1973).
- <sup>10</sup> *Klopman G.*, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 223 (1968).
- <sup>11</sup> *Fukui K., Yonezawa T., Shingu H.*, J. Chem. Phys. **20**, 722 (1952).
- <sup>12</sup> *Buschek J. M., Jorgensen F. S., Brown R. S.*, J. Amer. Chem. Soc. **104**, 5019 (1982).
- <sup>13</sup> *Brown R. S., Tse A.*, Can. J. Chem. **58**, 694 (1980).
- <sup>14</sup> *Chakrabarty M. R., Handloser C. S., Mosher M. W.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1973**, 938.
- <sup>15</sup> *Aue D. H., Webb H. M., Bowers M. T., Liotta C. L., Alexander C. J., Hopkins jr. H. P.*, J. Amer. Chem. Soc. **98**, 854 (1976).
- <sup>16</sup> *Taagepera M., Summerhays K. D., Hehre W. J., Topsom R. D., Pross A., Radom L., Taft R. W.*, J. Org. Chem. **46**, 891 (1981).
- <sup>17</sup> *Weast R. C.*, CRC Handbook of Chemistry and Physics, 58. Aufl., CRC Press. 1977–1978.
- <sup>18</sup> *Contreras R. H., Facelli J. C., Kowalewski D. G.*, Org. Magn. Reson. **20**, 40 (1982).
- <sup>19</sup> *Liegeois C., Barker J. M., Lumbroso H.*, Bull. Soc. Chim. Fr. **1978**, 329.
- <sup>20</sup> *Klessinger M., Zywiets A.*, J. Mol. Struct. **90**, 341 (1982).