

## Fungizide Pyridinderivate, 3. Mitt.: Unerwarteter Verlauf nukleophiler Substitutionen an einem Pyridinderivat

Fritz Sauter\*, Peter Stanetty und Wilhelm Sittenthaler

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien, A-1060 Wien, Österreich

### Fungicidal Pyridine Derivatives, III. Unexpected Course of Nucleophilic Substitution on a Pyridine Derivative

**Summary.** In the course of substitution reactions for the synthesis of new types of fungicides, 3-(1-phenyl-1,2,2,2-tetrachloroethyl)-pyridine (**2c**) showed an unexpected substitution behaviour: amino substituents were introduced into the pyridine ring and not into the side-chain.

**Keywords.** Pyridine derivatives;  $S_N2'$ -Substitution; Telesubstitution.

### Einleitung

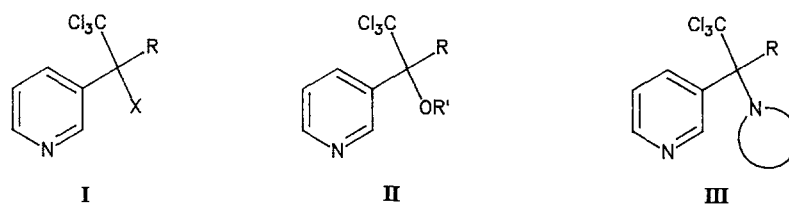
In einer früheren Veröffentlichung über fungizide Pyridinderivate [1] haben wir über die Synthese einer Reihe von  $\alpha$ -Trichlormethyl-3-pyridinmethanolen (**I**,  $X = OH$ ) durch Addition von Trichlormethylolithium an Alkyl- bzw. (Hetero)Aryl-(3-pyridyl)-ketone berichtet. Dabei war zwar eine fungizid hochwirksame Substanzklasse erhalten worden, doch reichte ihre UV- und Hydrolysestabilität unter den Applikationsbedingungen von Feldversuchen noch nicht für eine praktische Anwendung aus. Daher war es das Ziel weiterführender Arbeiten, die Stabilität durch geeignete Strukturvariationen zu verbessern.

### Ergebnisse und Diskussion

Zu diesem Zweck sollte die in **1a** und **2a** enthaltene OH-Gruppe einerseits zum Verbindungstyp **II** derivatisiert [2] und andererseits zu Typ **III** substituiert werden.

Erwartungsgemäß waren Zielverbindungen des Typs **II** ausgehend von **1a** leicht durch direkte Derivatisierung zugänglich, z.B. durch Umsetzung mit Carbonsäurechloriden und -anhydriden, Sulfonsäurechloriden, Isocyanaten, Isothiocyanaten sowie Dimethylcarbonylchlorid [2].

Die gleichen Derivatisierungsversuche führten jedoch an der überraschend reaktionsträgen Verbindung **2a** nicht zum Ziele. In der Folge gelang es uns aber, einige der angestrebten Derivate auf Umwegen zu erhalten: so war z.B. der Ester **2b** zwar nicht durch direkte Acylierung, wohl aber aus der Tetrachlorverbindung **2c** unter strengen  $S_N1$ -Bedingungen (Silberacetat in Eisessig), wenn auch nur in mäßiger

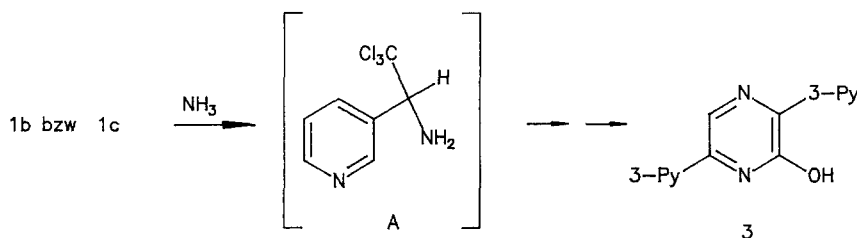


	<i>X</i>	<i>R</i>		<i>X</i>	<i>R</i>
<b>1 a</b>	OH	H	<b>2 a</b>	OH	<i>Ph</i>
<b>1 b</b>	<i>OMs</i>	H	<b>2 b</b>	OAc	<i>Ph</i>
<b>1 c</b>	Cl	H	<b>2 c</b>	Cl	<i>Ph</i>

*R* = H, Alkyl, Aryl, Heteroaryl

Ausbeute, zugänglich. Auch schon bei der Herstellung der für die beabsichtigten N-Funktionalisierungen angestrebten Chloride **1 c** und **2 c** zeigte sich das differenzierte Verhalten von **1 a** und **2 a**. Während **1 a** mit  $\text{PCl}_5$  in trockenem  $\text{CHCl}_3$  glatt **1 c** ergab, konnte **2 c** nur durch Umsatz von **2 a** mit  $\text{SOCl}_2$  erhalten werden.

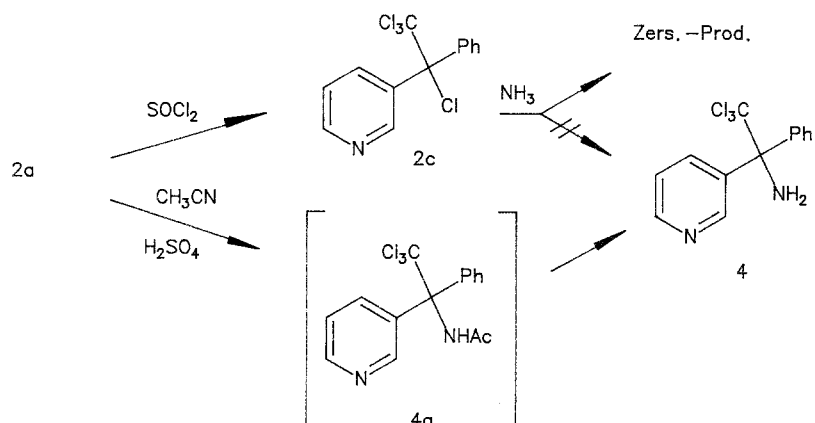
Unterschiedlich war auch das Reaktionsverhalten der Verbindungen **1 c** und **2 c** gegenüber Ammoniak. Während die Umsetzung von **2 c** mit Ammoniak nur Zersetzungsprodukte lieferte, konnten **1 c** wie auch das besser zugängliche Mesylat **1 b** [2] unter forcierten Bedingungen (flüssiger Ammoniak, Autoklav, Raumtemperatur) zwar zur Reaktion gebracht werden, doch wurde dabei als Produkt von Folgereaktionen das Pyrazinon **3** isoliert: offensichtlich war das angestrebte Amin **A** zwar gebildet worden, cyclisierte jedoch unter den Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen zu **3**.



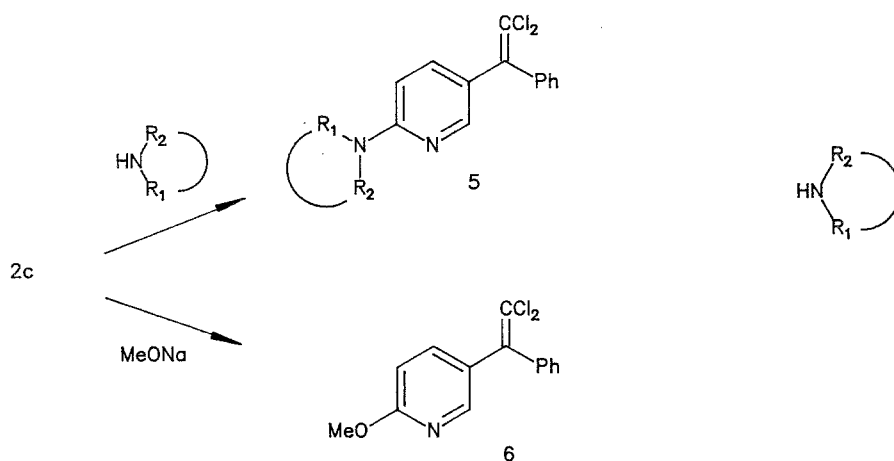
Das auf direktem Wege aus **2 c** nicht erhältliche Amin **4** konnte dagegen durch eine Ritter-Reaktion aus **2 a** in guter Ausbeute erhalten werden. Im Gegensatz zu Kaluszyner [3], der bei der Umsetzung von 1,1-Diphenyl-2,2,2-trichlorethanol unter vergleichbaren Bedingungen das entsprechende als sehr stabil beschriebene Acetamid isoliert hat, scheint das in unserem Fall intermediär auftretende **4 a** unter den Bedingungen der Reaktion bzw. der Aufarbeitung sofort zu **4** zu hydrolysieren.

Sowohl diese Ritter-Reaktion, als auch die oben beschriebenen Umsetzungen von **2 a** mit  $\text{SOCl}_2$  und **2 c** mit Silberacetat weisen auf die starke Tendenz dieses Substanztyps hin, normalen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen auszuweichen.

Die eigentlich unerwarteten Ergebnisse ergaben die Versuche, **1 b**, **1 c** und **2 c** mit primären oder sekundären Aminen zur Reaktion zu bringen. Während **1 b** und



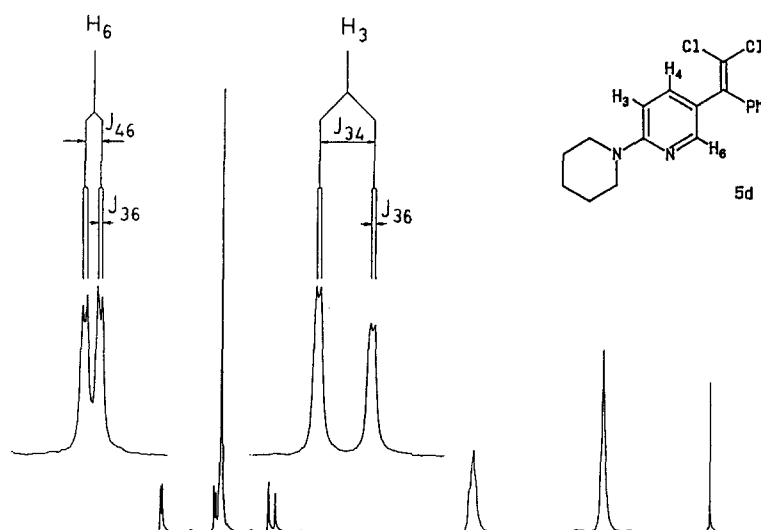
**1c** – möglicherweise unter intermediärer Bildung carbenoider Zwischenstufen durch  $\alpha$ -Eliminierung – nur Zersetzungsprodukte ergaben, konnten an **2c** mit großen Aminüberschüssen wohldefinierte Umsetzungen erreicht werden: dabei wurden jedoch durchwegs in 6-Stellung substituierte Pyridinderivate (**5a** – **f**) erhalten.



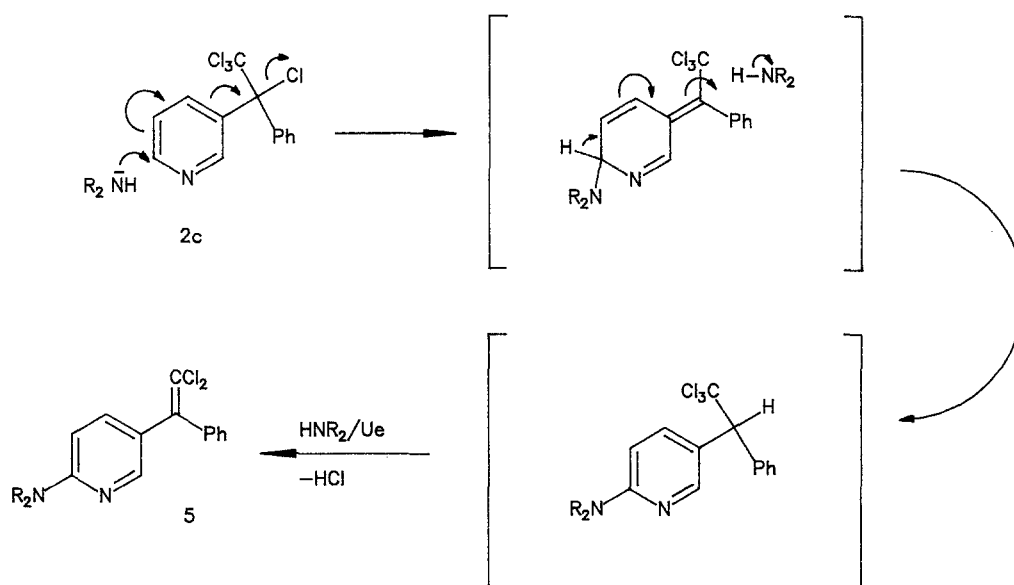
- 5a**  $\text{NMe}_2$
- 5b**  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$
- 5c** pyrrolidino
- 5d** piperidino
- 5e** morpholino
- 5f** imidazolo

Analoge Umsetzungen mit Natriumphenolat und -thiophenolat gaben zwar keine Reaktion, mit  $\text{NaOMe}$  wurde dagegen ebenfalls ein kernsubstituiertes Pyridinderivat (**6**) erhalten. Die Struktur der Verbindungen **5a** – **f** sowie **6** wurde durch die Auswertung der analytischen und spektroskopischen Daten untermauert. Das im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **5d** (Abb. 1) auftretende Kopplungsmuster bestätigt eindeutig die Struktur eines 2,5-disubstituierten Pyridinderivates.

Im Einklang mit der Struktur der erhaltenen Produkte **5** und **6** kann folgender Reaktionsmechanismus angenommen werden: da die benzyliche Position im Chlo-



rid **2c** aus sterischen und elektronischen Gründen für  $S_N2$ -Reaktionen nicht begünstigt ist, könnte der erste Schritt der Reaktion in einem Angriff des Nucleophils in 6-Stellung des Pyridinrings im Sinne einer  $S_N2'$ -Reaktion (Telesubstitution) bestehen. Protonenverschiebung und anschließende HCl-Eliminierung könnte dann die Endprodukte **5** bzw. **6** liefern.



Über mechanistisch ähnlich ablaufende Reaktionen bei Umsetzung von 3-Trichlormethylpyridinen mit Natriummethylat haben vor kurzem auch Suschitzky und Wakefield [4–6] berichtet.

### Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Kofler Heitzschmikroskop der Firma Reichert. NMR-Spektren: Perkin Elmer R 12 A (60 MHz) und JEOL FX 90 Q (90 MHz); TMS als innerer Standard; Lösungsmittel  $CDCl_3$ ,

falls nicht anders angeführt. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. Alle Lösungsmittel für die SC wurden vorher destilliert; Kieselgel 60, Merck 9 385; für die DC wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Merck 5 554 verwendet.

#### *3-(1,2,2,2-Tetrachlorethyl)-pyridin Hydrochlorid (1 c)*

Zu einer Lösung von 1.5 g (4.4 mmol) **1 a** in trockenem CHCl<sub>3</sub> wurden 1.8 g (8.8 mmol) PCl<sub>5</sub> zugesetzt und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde auf Wasser gegossen und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit PE zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 0.6 g (48%) **1 c** (Base); Hydrochlorid: beige, sehr hygroskopische Kristalle. Schmp. 180–184°C. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>5</sub>N (281.4). Ber. C 29.88, H 2.15, N 4.98; gef. C 29.83, H 2.29, N 4.83.

#### *Essigsäure-[1-phenyl-1-(3-pyridyl)-2,2,2-trichlorethyl]-ester (2 b)*

11.2 g (31 mmol) **2 a** und 12.0 g (72 mmol) Silberacetat wurden in 100 ml Eisessig 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Eisessigs wurde der Rückstand mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene dunkelbraune Öl wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (250 g Kieselgel, Eluens PE/EE 1 : 2). Ausbeute: 4.9 g (42%) beige Kristalle, Schmp. 86–88°C. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (344.63). Ber. C 52.28, H 3.51, N 4.06; gef. C 52.40, H 3.45, N 4.09. <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 7.15–7.95 (m, 6 H), 8.0–8.3 (dt, 1 H, H-4), 8.65 (dd, 1 H, H-6), 9.05 (d, 1 H, H-2).

#### *3-(1-Phenyl-1,2,2,2-tetrachlorethyl)-pyridin (2 c)*

9.0 g (30 mmol) **2 a** wurden mit 80 ml frisch destilliertem SOCl<sub>2</sub> 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen SOCl<sub>2</sub> wurde der zähe Rückstand zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: 8.4 g (88%) brauner Feststoff, der aus PE umkristallisiert wurde. Ausbeute: 8.2 g (85%) beige Kristalle, Schmp. 91–93°C. C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>4</sub>N (321.03). Ber. C 48.64, H 2.83, N 4.36; gef. C 48.57, H 2.86, N 4.37. <sup>1</sup>H-NMR: δ = 7.1–7.5 (m, 4 H), 7.5–7.9 (m, 2 H), 8.05 (dt, 1 H, H-4), 8.55 (dd, 1 H, H-6), 8.9 (d, 1 H, H-2).

#### *2,5-Bis(3-pyridyl)-pyrazin-2-ol (3)*

In einem 50 ml-Stahlautoklaven wurden bei –45°C 15 ml flüssiger Ammoniak vorgelegt, mit 5.0 g (22 mmol) **1 b** versetzt, verschlossen und 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wurde der Autoklav wieder abgekühlt, geöffnet und der Inhalt zwischen CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verteilt. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 2.0 g (40%) gelbliche Kristalle, Schmp. 202–204°C. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O (250.26). Ber. C 67.19, H 4.03, N 22.39; gef. C 66.92, H 4.01, N 22.16.

#### *a-Phenyl-a-trichlormethyl-3-pyridinmethanamin Hydrochlorid (4)*

Eine Lösung von 9.8 g (32 mmol) **2 a** in 40 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde bei Raumtemperatur zu 8.5 ml (161 mmol) CH<sub>3</sub>CN getropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde das Reaktionsgemisch 48 h gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt, mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das erhaltene zähe Öl wurde in trockenem Ether aufgenommen, durch Einleiten von HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt und dieses aus CHCl<sub>3</sub> umkristallisiert. Ausbeute 6.0 g (62%) farblose Kristalle, Schmp. 170–172°C. C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub> (301.60). Ber. C 51.77, H 3.68, N 9.29; gef. C 51.86, H 3.73, N 9.11. <sup>1</sup>H-NMR: δ = 2.85 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.0–7.4 (m, 6 H), 7.95 (ddd, 1 H, H-4), 8.45 (dd, 1 H, H-6), 8.85 (d, 1 H, H-2).

**Tabelle 1.** Experimentelle Daten zu den Pyridinderivaten **5**

	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	Eluens PE/EE	SF (MG)	Analyse			
					C	H	N	
<b>5a</b>	22	80–81	1:1	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (293.20)	ber.	61.45	4.81	9.55
					gef.	61.51	4.81	9.55
<b>5b</b>	42	84–85 (MeOH)		C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (355.27)	ber.	67.62	4.54	7.89
					gef.	67.37	4.58	7.87
<b>5c</b>	28	124–126	7:3	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (319.24)	ber.	63.96	5.05	8.78
					gef.	63.62	5.23	8.50
<b>5d</b>	30	102–103	1:2	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (333.26)	ber.	64.87	5.44	8.41
					gef.	64.25	5.54	8.15
<b>5e</b>	54	116–118 (Aceton)		C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (335.24)	ber.	60.91	4.81	8.36
					gef.	61.10	4.91	8.25
<b>5f</b>	44	116–118	1:2	C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> (316.19)	ber.	60.78	3.51	13.29
					gef.	60.51	3.65	13.37

*Pyridinderivate 5 (Allgemeine Arbeitsvorschrift)*

39 mmol **2c** wurden in 400 mmol überschüssigem Amin 8 h am Wasserbad erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch oder durch Umkristallisieren von nicht umgesetztem **2c** getrennt. Die experimentellen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

<sup>1</sup>H-NMR-Daten:

**5a:** δ = 3.05 [s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6.4 (d, 1H, H-5), 7.3 (dd, 1H, H-4), 7.3 (s, 5H, arom. H), 8.15 (d, 1H, H-2).

**5b:** δ = 4.4 (d, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.25 (bt, 1H, NH), 6.2 (d, 1H, H-5), 7.15 (dt, 1H, H-4), 7.2 (s, 5H, arom. H), 7.95 (d, 1H, H-2).

**5c:** δ = 2.0 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.5 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 6.35 (d, 1H, H-5), 7.4 (m<sub>z</sub>, 6H, arom. H und H-4), 8.22 (d, 1H, H-2).

**5d:** δ = 1.6 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 3.45 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 6.42 (dd, 1H, H-5), 7.15 (s, 5H, arom. H), 7.2 (dd, 1H, H-4), 8.0 (dd, 1H, H-2).

**5e:** δ = 3.55 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>), 3.85 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 6.62 (dd, 1H, H-5), 7.35 (m, 5H, arom. H), 7.45 (dd, 1H, H-4), 8.25 (dd, 1H, H-2).

**5f:** δ = 7.2–7.6 (m, 7H), 7.65–7.95 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.55 (d, 1H).

*5-(2,2-Dichlor-1-phenyl-ethenyl)-2-methoxy-pyridin (6)*

In einer NaOCH<sub>3</sub>-Lösung, hergestellt aus 1.3 g (56.5 mgAtom) Na in 35 ml trockenem MeOH, wurden 1.5 g (46.7 mmol) **2c** 41 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (30 g Kieselgel, Eluens PE/EE 1:1). Ausbeute 0.52 g (40%) gelbliche Kristalle, Schmp. 60–62°C. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO (280.15). Ber. C 60.02, H 3.96, N 5.00; gef. C 60.69, H 4.27, N 4.71. <sup>1</sup>H-NMR: δ = 4.0 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.75 (dd, 1H, H-5), 7.38 (s, 5H, arom. H), 7.5 (dd, 1H, H-4), 8.25 (dd, 1H, H-2).

**Literatur**

- [1] Sauter F., Stanetty P., Sittenthaler W., Waditschatka R. (1988) *Monatsh. Chem.* **119**: 1427
- [2] Sauter F., Stanetty P., Schulner J., Sittenthaler W., Jordis U. (1991) *Monatsh. Chem.* **122**: 863
- [3] Kaluszyner A., Blum S. (1963) *J. Org. Chem.* **28**: 3588
- [4] Dainter R. S., Suschitzky H., Wakefield B. J. (1984) *Tetrahedron Lett.* **25**: 5693
- [5] Dainter R. S., Suschitzky H., Wakefield B. J., Hughes N., Nelson A. J. (1988) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*: 227
- [6] Dainter R. S., Jackson T., Omar A. H. H., Suschitzky H., Wakefield B. J., Hughes N., Nelson A. J., Varvounis G. (1989) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*: 283

*Eingegangen 23. Januar 1991. Angenommen 14. Februar 1991*