

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

77. JAHRGANG

NR. 13 · SEITE 557–600

7. JULI 1965

Die Hetarine

von prof. dr. th. kauffmann [*]

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE DARMSTADT

Herrn Professor Fritz Micheel zum 65. Geburtstag gewidmet

Seit sechs Jahren geführte Untersuchungen zeigen, daß analog zum Benzol auch in Heteroaromaten eine Extrabindung eingeführt werden kann. Da dies anscheinend nicht nur in Ausnahmefällen gelingt, verspricht das Gebiet der heterocyclischen Arine (Hetarine) das der carbocyclischen an Vielfalt weit zu übertreffen. – Hetarine spielen hauptsächlich als Zwischenstufen nucleophiler Substitutionen an kern-halogenierten Heterocyclen eine Rolle. – Da sich im Dehydrobenzol der Ersatz einer CH-Gruppe durch N und die Anellierung von Benzolkernen stabilisierend auswirken, ist bei Hetarinen mit zunehmender Zahl von N-Atomen und kondensierter aromatischer Ringe zunehmende Stabilität zu erwarten.

<ul style="list-style-type: none">I. EinleitungII. NomenklaturIII. Hetarin-Zwischenstufen bei nucleophilen Substitutionen<ul style="list-style-type: none">1. Der EA-, AE_n- und AE_a-Mechanismus2. Hetarine mit der Gruppierung $-C\equiv C-C=N-$ im Ring3. Hetarine mit der Gruppierung $-C\equiv C-X-$ ($X = N, O, S$) im Ring4. Hetarin-N-oxide	<ul style="list-style-type: none">5. Hetarin-S-oxide6. Hetarine mit der Gruppierung $-C\equiv C-CO-X-$ ($X = N, O$) im Ring7. Hetarine mit Dehydrobenzol-RingIV. Cycloadditionen mit HetarinenV. Hetarinium-IonenVI. Selektivität und StrukturVII. Zur orientierten Basenanlagerung an HetarineVIII. Das 2,6-Dehydropyridin-ProblemIX. Ausblick
---	---

I. Einleitung

Die mit den Namen *G. Wittig*, *J. D. Roberts* und *R. Huisgen* verbundene Entdeckung des Dehydrobenzols [1] warf die Frage auf, ob Heteroaromaten analog dem Benzol in o-Dehydroverbindungen übergeführt werden können.

Zufällige Beobachtungen deuteten darauf hin: *Stoermer* und *Kahlert* [2] erkannten die Bildung von 2-Äthoxy-cumaron bei der Einwirkung von Natriumäthylat auf

[*] Neue Anschrift: Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster.

[1] Jüngste Zusammenfassung über Dehydrobenzol und verwandte Verbindungen: *H. Heaney*, Chem. Reviews 62, 81 (1962).

[2] *R. Stoermer* u. *B. Kahlert*, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 1633 (1902).

3-Bromcumaron und erklärten dies mit dem intermedialen Auftreten von 2,3-Dehydrocumaron [1]. Analog führte die Einwirkung von Kaliumhydroxyd oder Piperidin auf 3-Brom-thionaphthen zu 2-Hydroxy- (15%) [3] bzw. 2-Piperidinothionaphthen (20%) [4]. Ferner wurde bei der Umsetzung von 3-Brompyridin mit Natriumamid in Acetophenon enthaltendem flüssigem NH₃ 4-Amino- (10%) und 4-Phenacylpyridin (13%) erhalten; dieser Befund wurde mit dem Auftreten von 3,4-Dehydropyridin [2] als Zwischenstufe gedeutet [5].

[3] *G. Komppa* u. *S. Weckman*, J. prakt. Chem. [2] 138, 125 (1933).

[4] *K. R. Brower* u. *E. D. Amstutz*, J. org. Chemistry 19, 411 (1954).

[5] *R. Levine* u. *W. W. Leake*, Science (Washington) 121, 780 (1955).



Trotz dieser Hinweise wurden erst Ende der fünfziger Jahre systematische Untersuchungen über heterocyclische o-Dehydroaromaten aufgenommen. In kurzer Zeit konnte am Pyridin [6–14], Chinolin [9, 15], Thiophen [16, 17] und Cumaron [17, 18] nachgewiesen werden, daß sich in 6- und 5-gliedrige heteroaromatische Ringe eine Extrabindung einführen läßt [19]. Nach diesem erfolgreichen Auftakt geht es gegenwärtig hauptsächlich darum, ob die Einführung einer Extrabindung nur in einigen wenigen Fällen oder recht allgemein gelingt.

II. Nomenklatur

Für o-Dehydroaromaten (Arine [20]) mit Heteroatomen im Ring wurde die Bezeichnung **Hetarine** vorgeschlagen [9], die einfache Wortbildungen wie Hetarin-N-oxide oder Hetarinium-Ionen ermöglicht und sich durchzusetzen scheint [21].

Zur Abgrenzung des Begriffs „Hetarine“ bedarf es zweier Entscheidungen: Soll man auch o-Dehydroaromaten hinzurechnen, bei denen sich – wie im Fall des 7,8-Dehydrochinolins (3) – die Extrabindung in einem carbocyclischen Ring befindet, und wie soll das Kriterium der Aromatizität lauten? Die erste Frage zu bejahen scheint sinnvoll, da Heteroatome in Nachbarkernen die Reaktionen an der Extrabindung beeinflussen (vgl. die Piperidin-Addition an 7,8-Dehydrochinolin; Abschn. III.7.); auch die Namen der einzelnen Verbindungen, die man wie „7,8-Dehydrochinolin“ am besten vom zugrundeliegenden Heterocyclus ableitet, legen

[6] R. Huisgen in H. Zeiss: *Organometallic Chemistry*. Reinhold Publishing Corp., New York 1960, S. 78.

[7] R. Huisgen u. A. Hauser (1959), u. K. Herbig (1961), persönliche Mitteilung.

[8] Th. Kauffmann u. F.-P. Boettcher, *Angew. Chem.* 73, 65 (1961).

[9] Th. Kauffmann, F.-P. Boettcher u. J. Hansen, *Angew. Chem.* 73, 341 (1961).

[10] Th. Kauffmann u. F.-P. Boettcher, *Chem. Ber.* 95, 949 (1962).

[11] Th. Kauffmann u. F.-P. Boettcher, *Chem. Ber.* 95, 1528 (1962).

[12] M. J. Pieterse u. H. J. den Hertog, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 80, 1376 (1961).

[13] R. J. Martens u. H. J. den Hertog, *Tetrahedron Letters* 1962, 643.

[14] M. J. Pieterse u. H. J. den Hertog, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 81, 855 (1962).

[15] Th. Kauffmann, F.-P. Boettcher u. J. Hansen, *Liebigs Ann. Chem.* 659, 102 (1962).

[16] G. Wittig u. V. Wahl, *Angew. Chem.* 73, 492 (1961).

[17] G. Wittig, *Angew. Chem.* 74, 479 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 415 (1962).

[18] G. Wittig, *Pure appl. Chem.* 7, 173 (1963).

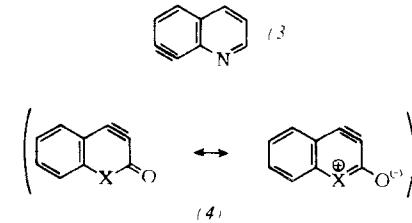
[19] Beim Thiophen ist der Nachweis von o-Dehydrostufen noch etwas unsicher.

[20] R. Huisgen u. H. Rist, *Naturwissenschaften* 41, 358 (1954).

[21] Die Zusammenfassung von H. J. den Hertog [22] über heterocyclische o-Dehydroaromaten trägt den Titel „*Hetarynes*“.

[22] H. J. den Hertog u. H. C. van der Plas in: *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York 1965, Bd. 4, im Druck.

diese Entscheidung nahe. Was die zweite Frage betrifft, schlagen wir vor, wie z. B. im Lehrbuch von *Katritzky* und *Lagowski* [23] nach *Hückel* die Möglichkeit zur cyclischen Mesomerie von 6 π -Elektronen zum Kriterium der Aromatizität zu machen. Danach wären auch Verbindungen wie 3,4-Dehydrocumarin (4) ($X=O$) [24] oder 1-Methyl-2-phenyl-4,5-dehydropyridazin-3,6-dion (70) den Hetarinen zuzurechnen.

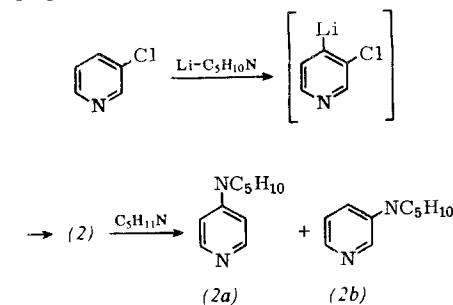


III. Hetarin-Zwischenstufen bei nucleophilen Substitutionen

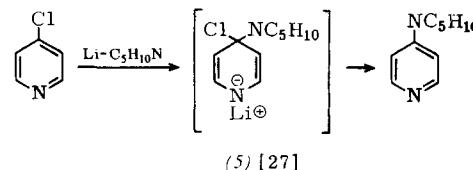
1. Der EA-, AE_n - und AE_a -Mechanismus

Den Hetarinen kommt besonders als Zwischenstufen bei nucleophilen Substitutionen an heterocyclischen Arylhalogeniden Bedeutung zu. Hier hat man es offenbar mit drei Mechanismen zu tun:

(a) Eliminierungs-Additions-(EA)-Mechanismus [24, 25], z. B. [11]:



(b) Normaler Additions-Eliminierungs-(AE_n)-Mechanismus [24, 25], z. B. [11]:



[23] A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski: *Heterocyclic Chemistry*. Methuen and Co. Ltd., London 1960.

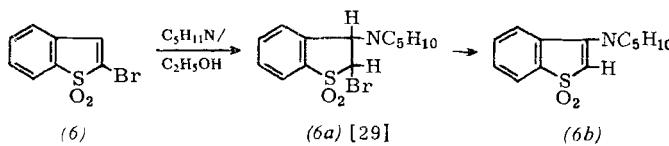
[24] Th. Kauffmann, A. Risberg, J. Schulz u. R. Weber, *Tetrahedron Letters* 1964, 3563.

[25] Zusammenfassungen über die nucleophile aromatische Substitution: a) Eliminierungs-Additions-Mechanismus: [26]; b) normaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus: J. Sauer u. R. Huisgen, *Angew. Chem.* 72, 294 (1960).

[26] Vgl. R. Huisgen u. J. Sauer, *Angew. Chem.* 72, 91 (1960).

[27] Addukte, z. B. (5), bei denen der anionische Rest an dem mit Halogen verbundenen C-Atom haftet, werden in der vorliegenden Arbeit als „normal“ bezeichnet, Addukte, bei denen das nicht der Fall ist, als „anomale“. Analog sind entsprechende Additionsreaktionen charakterisiert.

(c) Anomaler Additions-Eliminierungs-(AE_a)-Mechanismus [24, 28]:



Bei dem hier besonders interessierenden EA-Mechanismus wird die Halogenverbindung zunächst vom basischen Reagens in der *o*-Stellung zum Halogen metalliert oder deprotoniert und spaltet dann Metallhalogenid bzw. Halogenid ab. Das dabei gebildete Arin addiert Basen gewöhnlich in den beiden möglichen Orientierungen, so daß im Normalfall ein Gemisch eines „nicht umgelagerten“ und eines „umgelagerten“ Substitutionsprodukts anfällt. Dagegen entsteht beim AE_n- und AE_a-Mechanismus einheitlich ein „nicht umgelagertes“ bzw. „umgelagertes“ Substitutionsprodukt.

Da der AE_a-Mechanismus bei kern-halogenierten quasi-aromatischen Heterocyclen unseres Wissens nur für die Umsetzung von 2-Brom-thionaphthen-S-dioxyd (6) nachgewiesen wurde [28], scheint er selten zu sein. Bei der Bildung eines „umgelagerten“ Substitutionsprodukts („Cine-Substitution“ [30]) ist daher ein EA-Mechanismus wahrscheinlich, aber keineswegs sicher, da auch eine AE_n/AE_a-Konkurrenz vorliegen könnte. Ist jedoch das Isomeren-Verhältnis von der Art des Halogens im Ausgangsprodukt unabhängig, so ist der Schluß auf einen EA-Mechanismus berechtigt, denn nur hier wird das Isomeren-Verhältnis ausschließlich von Reaktionen (Basenaddition an das Arin) halogenfreier Verbindungen bestimmt.

Bei einer AE_n/AE_a-Konkurrenz wird es dagegen von Reaktionen bestimmt (Basenanlagerung an das Arylhalogenid bzw. Halogenidabspaltung aus den Addukten), die sich an Halogenverbindungen abspielen. Auch bei einer EA/AE_n- oder EA/AE_a-Konkurrenz beeinflussen Reaktionen an Halogenverbindungen das Isomerenverhältnis. Eine Unabhängigkeit des Isomerenverhältnisses vom Halogen gilt daher als Zeichen für einen reinen oder annähernd reinen EA-Mechanismus [26]. Ein anderer häufig benutzter Nachweis des EA-Mechanismus besteht im Abfangen der Arin-Zwischenstufe mit einer schwachen Base, die mit dem Arylhalogenid nicht reagieren kann (vgl. Abschn. III.6.), oder mit einem Dien (vgl. Abschn. IV.).

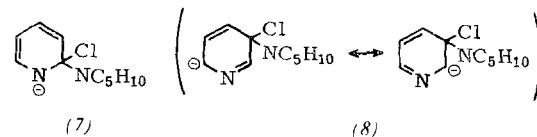
2. Heterine mit der Gruppierung $-C \equiv C-C=N-$ im Ring

a) 3,4-Dehydropyridine und 3,4-Dehydrochinolin

α) Lithiumamide als Basen

Bei der „normalen“ Addition [27] eines Anions an 2- und 4-Halogenpyridine und -chinoline kann die negative Zwing gemäß (7) und (5) vom N-Atom des Heteroaroms übernommen werden, was bei der Basenein-

wirkung den AE_n-Mechanismus begünstigen sollte. Dementsprechend liefert nach Tabelle 1 die Umsetzung von 2-Chlor-6-methylpyridin, 4-Chlorpyridin, 2-Chlorchinolin und 4-Chlorchinolin mit Lithiumpiperidid/Piperidin in siedendem Äther ausschließlich oder fast ausschließlich die 2- bzw. 4-Piperidino-Verbindung [11, 15, 31, 32]. Nur 2-Chlorpyridin macht überraschend eine Ausnahme [11] (vgl. Abschn. VIII.).



Weniger gute Voraussetzungen bieten sich dem AE_n-Mechanismus bei den 3-Halogen-Derivaten des Pyridins und Chinolins, denn in diesen Fällen sollten die „normalen“ Anion-Addukte [27], z.B. (8), verhältnismäßig energiereich sein, da die negative Ladung nicht in gleicher Weise wie bei (5) oder (7) vom Pyridin- bzw. Chinolin-N-Atom übernommen werden kann. Hier war daher der EA-Mechanismus am ehesten zu erwarten. Tatsächlich reagieren 3-Halogenpyridine [6, 7, 11] und 3-Halogenchinoline [9, 15] mit Lithiumpiperidid/Piperidin in siedendem Äther zu einem Gemisch der 3- und 4-Piperidino-Verbindung. Bei diesen Umsetzungen ist sowohl in der Pyridin- als auch in der Chinolin-Reihe das Verhältnis der isomeren Piperidino-Verbindungen innerhalb der Fehlergrenze der Messung von der Art des Halogens (Cl, Br bzw. Cl, Br, J) unabhängig (Tab. 1). Aus den in Abschn. III.1 angegebenen Gründen darf daher angenommen werden, daß sie weitgehend oder vollständig angenommen werden, daß sie weitgehend oder vollständig

Tabelle 1. Ausbeute an Piperidino-Aromaten und prozentualer Anteil der einzelnen Isomeren bei der Umsetzung von Halogenpyridinen [7, 11] und -chinolinen [15] mit Lithiumpiperidid/Piperidin in siedendem Äther.

Ausgangsverbindung	Ausb. an Piperidinoaromaten [%]	Anteil [%] des x-Isomeren		
		x = 2	x = 3	x = 4
Halogenpyridine				
2-F	97	100	—	—
2-Cl	< 1 (Harz)	Spuren	—	—
2-Cl; 6-CH ₃ [31]	75 [11]	100	—	—
3-F	84 [7]; 92 [11]	—	100 [7]; 96 [11]	0 [7]; 4 [11]
3-Cl	66 [7]; 87 [11]	—	52 [7]; 48 [11]	48 [7]; 52 [11]
3-Br	78 [7]; 88 [11]	—	48 [7]; 48 [11]	52 [7]; 52 [11]
4-Cl	88 [7]; 95 [11]	—	0 [7]; 0,4 [11]	100 [7]; 99,6 [11]
Halogenchinoline				
2-Cl [32]	93	100	—	—
3-F	75	—	100	0
3-Cl	45	—	48	52
3-Br	61	—	50	50
3-J	58	—	49	51
4-Cl [31]	85	—	1	99

[28] F. G. Bordwell, B. B. Lampert u. W. H. McKellin, J. Amer. chem. Soc. 71, 1702 (1949).

[29] Die Konstitution des Addukts (6a) vom Fp = 139–140 °C ist nicht gesichert.

[30] J. F. Bunnett, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 12, 1 (1958); J. F. Bunnett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 294 (1951).

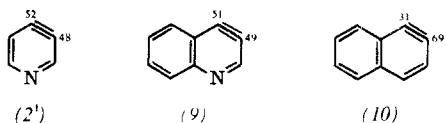
[31] Th. Kauffmann u. R. Weber, unveröffentlichte Versuche, 1964.

[32] R. Wirthwein, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt voraussichtlich 1966.

dig nach dem EA-Mechanismus über 3,4-Dehydropyridin (2) bzw. 3,4-Dehydrochinolin (9) ablaufen.

Auf den Nachweis dieser Heterine durch Auffangen mit Furan – allerdings bei einer anderen Reaktion (vgl. Abschn. IV.) – sei hingewiesen.

Da die Piperidino-aromaten unter den Versuchsbedingungen praktisch stabil sind [33], entsprechen die in Tabelle 1 angegebenen prozentualen Anteile den Häufigkeiten der Piperidin-Addition an (2) und (9) in den beiden möglichen Orientierungen. Ein Vergleich dieser in den Formeln (2') und (9) angegebenen Verhältniszahlen mit Werten für die Piperidin-Addition an 1,2-Dehydronaphthalin (10) unter gleichen Bedingungen [26] zeigt, daß sich die Anellierung eines Benzolkerns an 3,4-Dehydropyridin kaum, der Ersatz einer CH-Gruppe des 1,2-Dehydronaphthalins durch ein N-Atom dagegen deutlich auf die Orientierung des Addenden auswirkt (vgl. Abschn. VII).



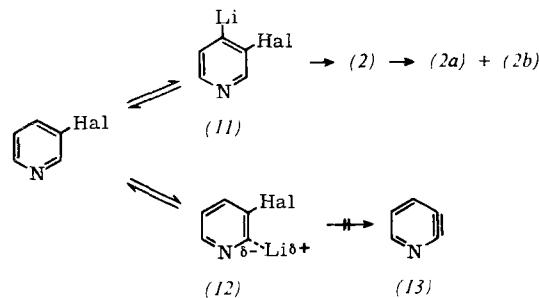
Die 3-Fluor-Verbindungen nehmen, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, eine Sonderstellung ein. Hier erfolgt die Substitution weitgehend oder gänzlich „ohne Umlagerung“, also sehr wahrscheinlich nach dem AE_n -Mechanismus. Dies entspricht der Erfahrung [34], daß bei Fluoraromaten gegenüber den anderen Halogenaromaten der AE_n -Mechanismus begünstigt ist. – Erst bei der Umsetzung des 3-Fluorpyridins mit Lithiumpiperidid, frei von Piperidin, gelangt man nach Herbig [7] zu Piperidino-pyridin, das 30% des 4-Isomeren neben der 3-Verbindung enthält.

Bei den Umsetzungen mit den 3-Halogenpyridinen und -chinolinen entstand nicht eine Spur des jeweiligen 2-Piperidino-aromaten. Das intermediäre Auftreten von 2,3-Dehydropyridin (13) bzw. -chinolin, die den Piperidino-Rest hauptsächlich in der 2-Stellung aufnehmen sollten [35], ist daher unwahrscheinlich. Da nicht anzunehmen ist, daß die Metallierung der 3-Halogen-Verbindungen am C-Atom 2 völlig unterbleibt [11], und da 2,3-Dehydropyridin und -chinolin eher energieärmer als die 3,4-Isomeren sein sollten (vgl. Abschn. VI.), ist dieser Befund nur folgendermaßen zu deuten: die in den hypothetischen 3-Halogen-2-lithium-pyridinen (12) und -chinolinen infolge Polarisation der C-Li-Bindung am C-Atom 2 auftretende (δ^-)-Ladung wird stark vom benachbarten N-Atom beansprucht und negativiert daher das Halogenatom nicht in dem zur Halogenid-Eliminierung erforderlichen Maß [11]. – Die isomeren 4-Lithium-Verbindungen (11) spalten dagegen LiHal ab

[33] R. Nürnberg, Diplomarbeit, Technische Hochschule Darmstadt, 1965.

[34] Bei der Umsetzung von Fluor-naphthalinen mit Lithiumpiperidid/Piperidin [R. Huisgen, J. Sauer, W. Mack u. I. Ziegler, Chem. Ber. 92, 441 (1959)] oder von p-Fluortoluol mit Natriumhydrazid/Hydrazin [Th. Kauffmann u. H. Henkler, Chem. Ber. 96, 3159 (1963)] tritt ebenfalls AE_n -Substitution ein, während die entsprechenden Cl- und Br-Verbindungen unter gleichen Bedingungen nach dem EA-Mechanismus reagieren.

[35] Die partiellen Geschwindigkeitskonstanten der Basenaddition an 2,3-Dehydropyridin und -chinolin sind nicht bekannt. Da aber 4,5-Dehydropyrimidin [36, 37] und 2-Methyl-4,5-dehydropyrimidin [38] anionische Gruppen anscheinend ganz bevorzugt an dem zum Ring-Stickstoff α -ständigen Atom der Extrabindung addieren, ist dies auch hier zu erwarten.



und werden über Gleichgewichtsreaktionen ständig nachgebildet.

Die Verhältnisse bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an Arylhalogeniden lassen sich, wie Tabelle 2 zeigt, in „Mechanismenkarten“ angeben. Die Mechanismenkarten (14), (17) und (20) basieren im wesentlichen auf Ergebnissen der Tabelle 1, sowie des Abschnitts III.7. Wie (15) zeigt, reagiert 4-Chlorpyridin mit Lithiumdiäthylamid – anders als mit Lithiumpiperidid – weitgehend oder gänzlich nach dem EA-Mechanismus, was auf die Sperrigkeit des Diäthylamid-Ions zurückgehen könnte; das Mengenverhältnis der Produkte 3- und 4-Diäthylamino-pyridin beträgt, gleichgültig, ob man von 4- oder 3-Chlorpyridin ausgeht, ungefähr 1:1. Beim 2-

Tabelle 2. „Mechanismen-Karten“ für nucleophile Substitutionen an heterocyclischen und carbocyclischen Arylhalogeniden. (Es ist der für die jeweilige Substitutionsstelle beobachtete Reaktionsmechanismus an dieser Substitutionsstelle angegeben.)

Mechanismenkarte	Substituent	Base	T [°C]	Lit.
(14)	Cl	$LiC_5H_{10}N/C_5H_{11}N$	35	[6, 7, 11]
(15)	Cl	$LiN(C_2H_5)_2/HN(C_2H_5)_2$	35	[31, 33]
(16)	Cl	KNH_2/NH_3	-33	[12, 22]
(17)	F	$LiC_5H_{10}N/C_5H_{11}N$	35	[11, 31]
(18)	Cl	$C_5H_{11}N$	140	[11, 39, 40]
(19)	Br	$C_5H_{11}N$	106	[36, 37]
(20)	Cl	$LiC_5H_{10}N/C_5H_{11}N$	35	[15, 32, 41]
(21)	Br	$LiC_5H_{10}N/C_5H_{11}N$	35	[26]
(22)	Cl, Br	KNH_2/NH_3	-33	[26]

[36] Th. Kauffmann, J. Hansen, K. Udluft u. R. Wirthwein, Angew. Chem. 76, 590 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 650 (1964).

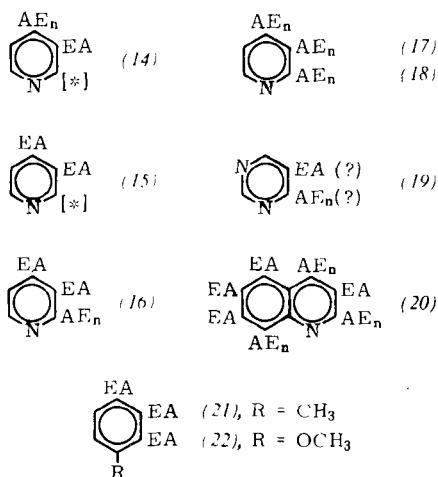
[37] K. Udluft, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1965.

[38] Th. J. Schwan u. H. Tieckelmann, J. org. Chemistry 29, 941 (1964).

[39] R. Graf, J. prakt. Chem. [2] 138, 239 (1933).

[40] J. P. Wibaut u. G. Tilman, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 52, 987 (1933).

[41] Th. Kauffmann, J. Hansen u. R. Wirthwein, Liebigs Ann. Chem. 680, 31 (1964).



[*] Die Reaktion des 2-Chlorpyridins führt zu Verharzung.

Chlorpyridin erfolgt auch mit Lithium-diäthylamid überraschenderweise Verharzung (vgl. Abschn. VIII.).

Im Gegensatz zum Verhalten gegen Lithiumpiperidid/Piperidin reagieren, wie aus (18) hervorgeht, die Chlorpyridine mit Piperidin allein bei ca. 140 °C monoton nach dem AE_n-Mechanismus zu „nicht umgelagerten“ Substitutionsprodukten. Daß aber auch beim Erhitzen mit Piperidin „Cine-Substitution“ – sehr wahrscheinlich nach dem EA-Mechanismus (vgl. Abschn. III.3.b) – eintreten kann, zeigt (19).

Die Verhältnisse bei den nucleophilen Substitutionen an heterocyclischen Arylhalogeniden sind also viel komplizierter als bei den Halogeniden typischer Benzolderivate wie Toluol oder Anisol, wo man z. B. bei der Umsetzung mit Lithiumpiperidid oder KNH₂ gemäß (21) und (22) ausschließlich Substitution nach dem EA-Mechanismus findet [26].

3) Kaliumamid als Base

Parallel mit den oben geschilderten Arbeiten untersuchten *den Hertog* und Mitarbeiter [12, 14, 22, 42, 43] die Einwirkung von KNH₂ in flüssigem NH₃ (−33 °C) auf Halogenpyridine. Dabei wurde aus Pyridinen mit 3-ständigem Halogen (Cl, Br, J [44]) in 60 bis 70-proz. Ausbeute ein Gemisch von 3- und 4-Aminopyridin erhalten; das konstante, vom Halogen unabhängige Mengenverhältnis (1:2) legt das vollständige Ablauen der Reaktion über 3,4-Dehydropyridin nahe. 2-Isomeres entstand nicht [12, 22]. Aus noch nicht erkennbaren Ursachen reagieren – im Gegensatz zu Umsetzungen mit Lithiumpiperidid (vgl. Abschn. 2.aα) – auch Pyridine mit 4-ständigem Halogen (Cl, Br, J) zu denselben Reaktionsgemischen [12, 22], also wohl quantitativ über 3,4-Dehydropyridin, und die Reaktion mit 2-Chlorpyridin führt nicht zur Verharzung, sondern glatt zum 2-Aminopyridin. Für die letzte Reaktion ist der AE_n-Mechanismus wahrscheinlicher als der auch in Betracht kommende EA-Mechanismus über 2,3-Dehydropyridin [35], da

[42] *H. J. den Hertog, M. J. Pieterse u. D. J. Buurman*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 82, 1173 (1963).

[43] *R. J. Martens u. H. J. den Hertog*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 83, 621 (1964).

[44] Die entsprechende Umsetzung mit 3-Fluorpyridin führt nach *R. J. Martens, H. J. den Hertog u. M. van Ammers*, Tetrahedron Letters 1964, 3207, zu mehreren fluorierten Dipyridylen; mit überschüssigem KNH₂ entsteht daneben auch etwas 3-Aminopyridin.

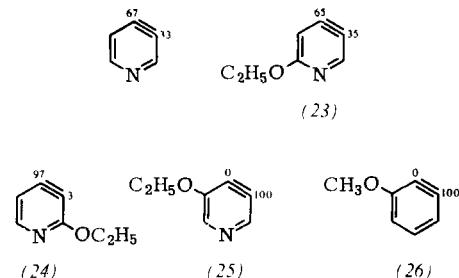
kein 3-Aminopyridin gefunden wurde, und da die 2-Aminopyridin-Ausbeute die gleiche ist wie bei der Reaktion mit 2-Fluorpyridin, bei der der AE_n-Mechanismus kaum bezweifelt werden kann [34].

Den Einfluß der Äthoxygruppe auf die Orientierung der Addenden bei der NH₃/KNH₂-Addition [45] an Äthoxy-3,4-dehydropyridine läßt ein umfangreiches Versuchsmaterial (Tabelle 3) über die Einwirkung von KNH₂ in flüssigem NH₃ auf Äthoxy-brompyridine [12, 42] erkennen. Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, hat die zur Extrabindung β-ständige Äthoxygruppe von (23) praktisch keinen Einfluß. Die zur Extrabindung α-ständige Äthoxygruppe von (24) und (25) wirkt sich dagegen drastisch aus. Wie die Methoxygruppe des 2,3-Dehydroanisols (26) [46] zwingt sie die Aminogruppe an das vom Substituenten entferntere C-Atom der Extrabindung.

Tabelle 3. Zur Umsetzung substituierter Brompyridine mit KNH₂ in flüssigem NH₃ bei −33 °C.

Eingesetztes Pyridin	erhaltene Pyridine	Anteil [%]	Gesamtausb. [%]
2-Äthoxy-3-brom-	3-Amino-2-äthoxy- 4-Amino-2-äthoxy-	3 97	90
5-Äthoxy-3-brom-	3-Amino-5-äthoxy-	100	90
6-Äthoxy-3-brom-	3-Amino-6-äthoxy- 4-Amino-6-äthoxy-	35 65	95
3-Äthoxy-4-brom-	5-Amino-3-äthoxy-	100	90
4-Äthoxy-3-brom-	2-Amino-4-äthoxy-	100	55–60
3-Brom-4-methyl-	2-Amino-4-methyl- 3-Amino-4-methyl-	Hauptprodukt Nebenprodukt	5

Tabelle 4. Zur Anlagerungshäufigkeit [47] an den verschiedenen Ringpositionen bei der NH₃/KNH₂-Addition [45] an 3,4-Dehydropyridine [12, 22, 42] und 2,3-Dehydroanisol [46].



b) 3,4-Dehydro-1,5-naphthyridin

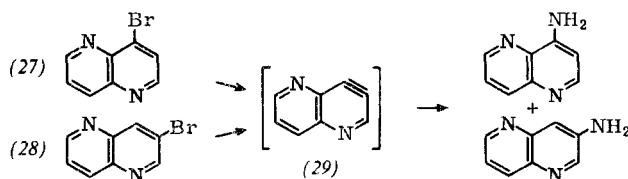
Wirkt KNH₂ in flüssigem NH₃ bei −33 °C auf die Brom-1,5-naphthyridine (27) und (28) ein, so entsteht auch hier jeweils ein Gemisch der 3- und 4-Aminoverbindungen, so daß die gemeinsame Hetarin-Zwischenstufe (29) sehr wahrscheinlich ist. Je nachdem, ob von der 3- oder 4-Bromverbindung ausgegangen wird, beträgt das Mengenverhältnis der 3-/4-Produkte 85:15 bzw. 78:22. Es dürfte daher bei einer dieser Substitutionen, oder bei beiden,

[45] Ob sich bei den Umsetzungen heterocyclischer Arylhalogenide mit KNH₂/NH₃ hauptsächlich die Kalium-Verbindung oder die freie Base an das intermediaire Hetarin anlager, ist noch offen. Da NH₃ in großem Überschuß vorliegt, und bekannt ist, daß sich Lithiumpiperidid und Piperidin etwa gleich rasch an das Arin 9,10-Dehydropophenanthren addieren [26], ist eine überwiegende NH₃-Addition wahrscheinlich.

[46] *J. D. Roberts, C. W. Vaughan, L. A. Carlsmith u. D. A. Semenow*, J. Amer. chem. Soc. 78, 611 (1956).

[47] Hierbei ist angenommen, daß die Anlagerungsprodukte unter den Versuchsbedingungen beständig sind.

eine EA/AE_n-Konkurrenz vorliegen [48]. Da 3- und 4-Brompyridin, wie oben gezeigt, unter gleichen Bedingungen quantitativ nach dem EA-Mechanismus reagieren [12, 22], begünstigt offenbar bei (27) oder (28) der dem bromierten Ring ankondensierte heterocyclische Ring den AE_n-Mechanismus.

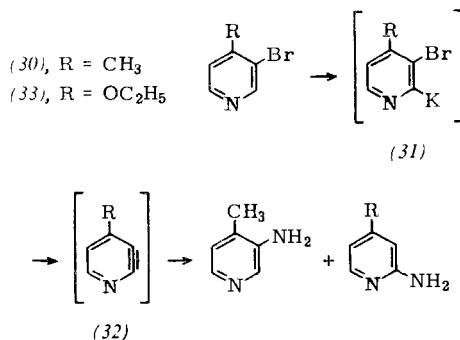


Die gleiche Erscheinung, der wir auch noch in Abschnitt III.7 begegnen werden, zeigt sich beim 2-Äthoxy-3-brom-1,5-naphthyridin: Im Gegensatz zum 2-Äthoxy-3-brom-pyridin (EA-Mechanismus; vgl. Tabelle 3) reagiert es mit KNH_2/NH_3 (-33°C) ausschließlich zur 3-Aminoverbindung [48], also offenbar gänzlich nach dem AE_n-Mechanismus.

3. Heterine mit der Gruppierung $-\text{C}\equiv\text{C}\cdots\text{X}\cdots(\text{X}=\text{N}, \text{O}, \text{S})$ im Ring

a) 2,3-Dehydropyridine und 3,4-Dehydroisochinolin

Daß bei der Einwirkung von Alkalimetall-amiden auf 3-Halogenpyridine neben 3,4-Dehydropyridin (2) kein 2,3-Dehydropyridin (13) auftritt, wurde darauf zurückgeführt (vgl. Abschn. III.2a), daß am C-4-Atom metallierte 3-Halogenpyridine weit rascher Metallhalogenid abspalten als am C-2-Atom metallierte. Dementsprechend reagiert 3-Brom-4-methylpyridin (30), bei dem die Metallierung am C-4-Atom verwehrt ist, mit KNH_2/NH_3 (-33°C) nur langsam [22] und liefert in geringer Ausbeute (5%) ein Gemisch der 2- und 3-Aminoverbindung, von denen die erste überwiegt [22]. Wahrscheinlich bildet sich also, wenn der Weg über die 3,4-Dehydrostufe versperrt ist, die 2,3-Dehydrostufe (32), aber – wegen der mäßigen Negativierung des Bromatoms – nur langsam.

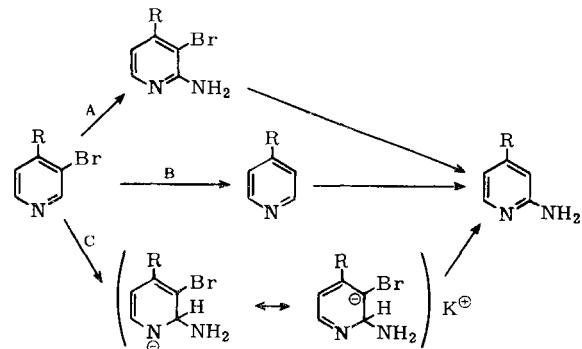


Eine das Halogen negativierende Gruppe an C-4 sollte die Halogenid-Abspaltung aus Verbindungen wie (31) erleichtern. Es ist daher verständlich, daß sich (33) mit KNH_2/NH_3 (-33°C) rasch zu 2-Amino-4-äthoxypyri-

[48] W. Czuba, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 82, 997 (1963).

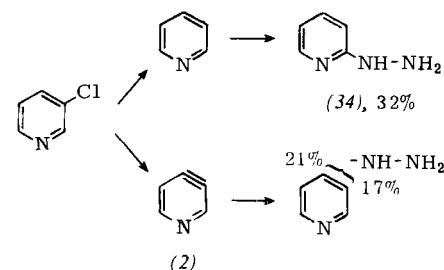
din (55–60 %) umsetzt; das 3-Isomere entsteht offenbar nicht [12, 42].

Außer dem Weg über die Heterine (32) sind bei diesen Cine-Substitutionen auch die in Schema 1 formulierten Wege A, B und C denkbar, von denen bei der Äthoxyverbindung (33) besonders A und B in Betracht kamen, da o-Bromanisol durch Metallamide reduktiv enthalogeniert wird [49], und da aus dem Reaktionsgemisch bis zu 5 % 4-Äthoxypyridin isoliert wurden. Beide Wege konnten experimentell ausgeschlossen werden [14]. Solange das nicht auch für C (AE_a-Mechanismus) gilt, ist das intermediäre Auftreten von (32) nicht gesichert. Jedoch sei darauf hingewiesen, daß bei einer in Abschnitt IV. erwähnten andersartigen Reaktion 2,3-Dehydropyridin mit Furan abgefangen werden konnte.



Schema 1. Möglichkeiten zur Cine-Substitution an Pyridinen ohne Annahme intermediärer Heterine.

Daß Vorsicht bei der Deutung von Cine-Substitutionen am Pyridinsystem geboten ist, wenn der neue Substituent in die α -Stellung zum N-Atom tritt, zeigt die Umsetzung des 3-Chlorpyridins mit Natriumhydrazid in Äther bei 20°C zu 2-Hydrazino-pyridin (34) [50], die nachweislich über die Zwischenstufe Pyridin verläuft [51]. Mit dieser Reaktion konkurriert die EA-Substitution zu 3- und 4-Hydrazino-pyridin.



Von L. S. Levitt und B. W. Levitt [52] wurde für die Aminierung des Pyridins mit NaNH_2 nach Tschitschibabin ein Mechanismus über 2-Pyridynatrium und 2,3-Dehydropyridin postuliert, dem aber keine allgemeine Gültigkeit zukommen kann [53], da auch 3-substituierte Pyridine, die keine 2,3-Dehydrostufe bilden können, am C-2-Atom aminiert werden; auch andere gewichtige Gegenargumente wurden vorgebracht [53–56]. Immerhin wird deutlich, daß die Möglichkeit von Heterin-Zwischenstufen bislang anerkannte mechanistische Vorstellungen zu überdenken zwingt.

[49] R. A. Benkeser u. C. E. De Boer, J. org. Chemistry 21, 281 (1956).

[50] H. Henkler, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, 1962.

[51] Th. Kauffmann u. J. Schulz, unveröffentlichte Ergebnisse.

[52] L. S. Levitt u. B. W. Levitt, Chem. and Ind. 1963, 1621.

[53] Vgl. G. C. Barrett u. K. Schofield, Chem. and Ind. 1963, 1980.

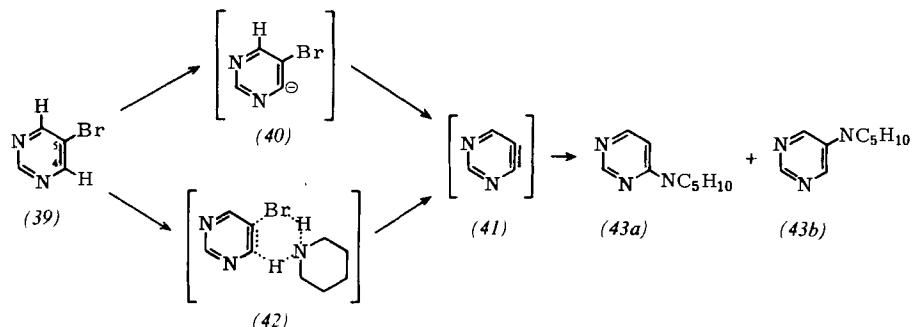
[54] R. A. Abramovitch, F. Helmer u. J. G. Saha, Chem. and Ind. 1964, 659; Tetrahedron Letters 1964, 3445.

[55] Th. Kauffmann, Angew. Chem. 76, 209 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 344 (1964).

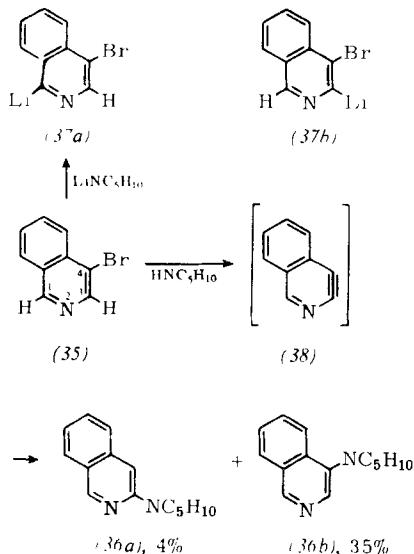
[56] Y. Ban u. T. Wakamatsu, Chem. and Ind. 1964, 710.

Da, wie bei (30) und (33), auch beim 4-Bromisochinolin (35) die p-Stellung zum Heteroatom besetzt ist, war bei der Umsetzung mit Lithiumpiperidid/Piperidin Cine-Substitution zu 3-Piperidino-isochinolin (36a) zu erwarten. Aber weder (36a) noch das 4-Isomere (36b) bildeten sich bei 35 bis 80 °C. Vielmehr wurde (35) aus den Ansätzen nach der Hydrolyse größtenteils unverändert zurückhalten [57], was auf Bildung des „falschen“ (37a) (vgl. Abschn. III.7b) oder hohe Stabilität des „richtigen“ Metallierungsprodukts (37b) zurückgehen könnte [58].

Piperidin zur 4-Piperidino-Verbindung (43a) (29 %) reagiert [36, 37]. Ob auch eine kleine Menge des 5-Isomeren (43b) entsteht, ist noch zweifelhaft. Die Umsetzung von (39) mit Lithiumpiperidid/Piperidin in Benzol bei 80 °C führt ebenfalls zur 4-Piperidino-Verbindung (7 %). Bei einem entsprechenden Versuch in Äther bei 35 °C wurde das eingesetzte (39) nach der Hydrolyse des Reaktionsgemisches unverändert zurückgehalten, was auf relativ hohe Stabilität des hypothetischen 5-Brom-4-lithium-pyrimidins hinweist.



(36a) und das 4-Isomere (36b) (Verhältnis 1:9) entstehen jedoch beim Erhitzen von 4-Bromisochinolin mit wasserfreiem Piperidin auf 180 °C, so daß unter diesen Bedingungen das intermediäre Auftreten von 3,4-Dehydroisochinolin (38) vermutet werden kann. Anscheinend genügt die Protonenaffinität des Piperidins, das vom benachbarten N- und Br-Atom positiviert 3-ständige H-Atom des 4-Bromisochinolins abzulösen. Der hohe Anteil des „nicht umlagerten“ Substitutionsprodukts legt eine EA/AE_n-Konkurrenz nahe.



b) 4,5-Dehydropyrimidine

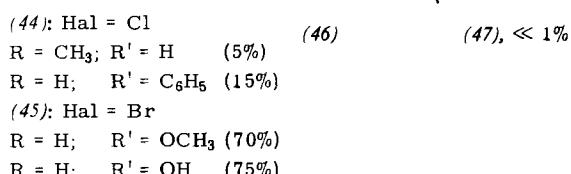
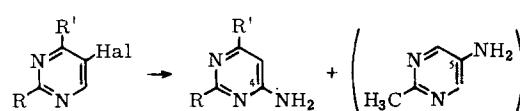
Im 5-Brompyrimidin (39) mit zwei elektronegativen Ringgliedern sollte der zum Brom 3-ständige Wasserstoff eher noch stärker als in (35) positiviert sein. Es überrascht daher nicht, daß (39) bereits bei 106 °C mit

[57] J. Hansen, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1965.

[58] Die Metallierung am C-Atom 1 ist nicht unwahrscheinlich, da nach Berechnungen von H. C. Longuet-Higgins u. C. A. Coulson, Trans. Faraday Soc. 43, 87 (1947), die π -Elektronendichtheit am unsubstituierten Isochinolin am C-Atom 1 (0,767) am geringsten ist. Am C-Atom 3 ist sie weit höher (0,942).

Wenn die Reaktion des 5-Brompyrimidins mit Piperidin über die anionische Zwischenstufe (40) und 4,5-Dehydropyrimidin (41) verläuft – auch eine synchrone HBr-Eliminierung, z. B. über den Übergangszustand (42), wäre denkbar –, sollte ein besserer Protonendonator als Piperidin infolge Protonierung von (40) die Reaktion hemmen. Tatsächlich wird die Umsetzung von 5-Brompyrimidin mit Piperidin bei 106 oder 160 °C durch reichlichen Zusatz von Anilin oder Äthanol völlig unterdrückt. Dies erinnert an die von Huisgen [26] beobachtete Hemmung des EA-Mechanismus bei der Einwirkung von Lithiumpiperidid auf 1-Fluornaphthalin durch freies Piperidin.

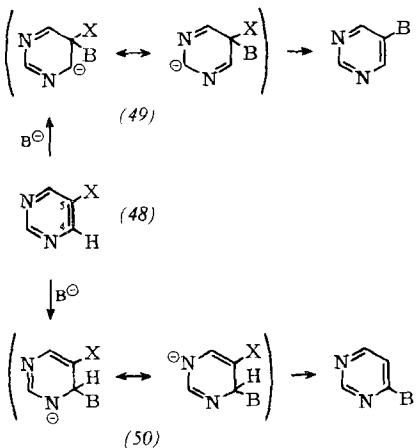
Die erste auf ein substituiertes 4,5-Dehydropyrimidin hinweisende Untersuchung verdankt man Schwan und Tieckelmann [38], die bei der Umsetzung von 5-Chlor-2-methylpyrimidin (44) mit KNH₂/NH₃ (–33 °C) die Bildung geringer Mengen der Isomeren (46) und (47) beobachteten. – Weit bessere Ausbeuten an Cine-Substitutionsprodukt (Tabelle 5) erhielten unter gleichen Bedingungen von der Plas und Geurtsen [59] aus 5-Brompyrimidinen (45) mit zum Halogen α -ständigen (–I)-Substituenten OCH₃ und OH (vgl. Abschn. III.3a); „nicht umlagerte“ Substitutionsprodukte konnten in diesen Fällen nicht nachgewiesen werden.



Spricht auch vieles für den EA-Mechanismus bei den an 5-Halogenpyrimidinen beobachteten Cine-Substitutionen, so darf doch nicht übersehen werden, daß Beweise (z. B. ein

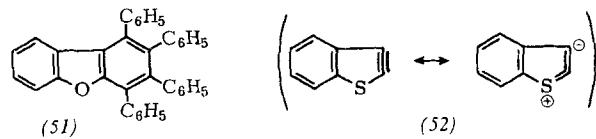
[59] H. C. van der Plas u. G. Geurtsen, Tetrahedron Letters 1964, 2093.

Nachweis der Unabhängigkeit des Isomerenverhältnisses von der Halogenart bisher fehlen, und daß hier auch für den AE_n -Mechanismus (vgl. Abschn. III.1) günstige Voraussetzungen gegeben sind: Da die Anlagerung eines Anions (B^-) an das C-4-Atom der Verbindung (48) zu einem Addukt (50) führen würde, bei dem – im Gegensatz zum „normalen“ Addukt (49) – die eingebrachte (–)-Ladung von zwei N-Atomen übernommen wird, scheint es möglich, daß die beiden N-Atome die Bildung des „anomalen“ Addukts (50) erzwingen.



c) 2,3-Dehydrocumaron und 2,3-Dehydrothionaphthen

Die einleitend erwähnte Hypothese von *Stoermer* und *Kahlert* [2], wonach die Reaktion von 3-Bromcumaron zu 2- und 3-Äthoxycumaron bei $200\text{ }^\circ\text{C}$ über die Zwischenstufe 2,3-Dehydrocumaron (1) führen soll, konnten *Wittig* und *Boos* [18] überzeugend stützen. Sie fanden, daß neben den Äthoxycumaronen das Addukt (51) (20 %) des 2,3-Dehydrocumarons entsteht, wenn der Reaktionslösung Tetraphenylcyclopentadienon zugesetzt wird.

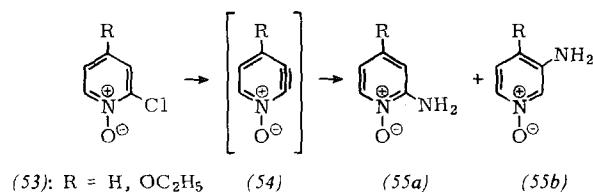


Über Cine-Substitutionen, die vor längerer Zeit bei der Einwirkung von KOH (24 Std. bei $200\text{--}220\text{ }^\circ\text{C}$ in Äthanol) [3] oder Piperidin (46 Std. bei $250\text{--}260\text{ }^\circ\text{C}$) [4] auf 3-Brom-thionaphthen beobachtet wurden, liegen keine neueren Untersuchungen vor. Bei diesen Reaktionen wurden nur 2-Hydroxy- (15 %) und 2-Piperidino-thionaphthen (20 %), nicht aber die 3-Isomeren erhalten. Falls also hier das anderweitig (vgl. Abschn. IV) bereits wahrscheinlich gemachte 2,3-Dehydrothionaphthen (52) als Zwischenstufe auftritt, lagert es wohl anionische Reste bevorzugt am C-2-Atom an.

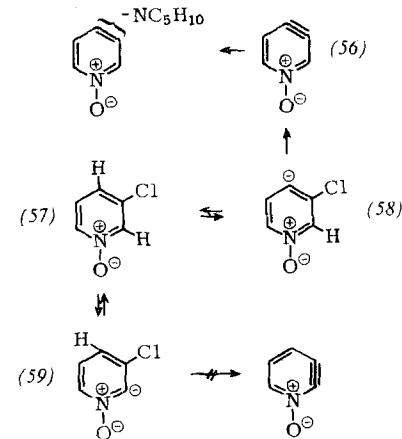
4. Hetarin-N-oxyde

Befunde, die auf intermediäres Auftreten der 2,3-Dehydropyridin-N-oxyde (54) hindeuten, teilten *Martens* und *den Hertog* [43] mit: Im Gegensatz zum 3-Chlorpyridin-N-oxyd, aus dem nur die 3-Aminoverbindung erhalten wurde, bildeten die 2-Chlorpyridin-N-

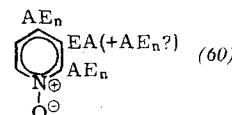
oxyde (53) bei der Umsetzung mit KNH_2/NH_3 bei $-33\text{ }^\circ\text{C}$ jeweils ein Gemisch der 2- (15 % bzw. $< 1\%$) (55a) und 3-Aminoverbindung (1 % bzw. 13–14 %) (55b). Japanische Autoren bestätigen diese Befunde [60].



Eigene Untersuchungen [61], bei denen Piperidin als Base diente, brachten abweichende Ergebnisse: 3-Chlorpyridin-N-oxyd (57) und 3-Bromchinolin-N-oxyd reagierten bei ca. $100\text{ }^\circ\text{C}$ jeweils zur 3- (Ausb. 82 % bzw. 20 %) und 4-Piperidino-Verbindung (Ausb. 4 % bzw. 22 %); in beiden Fällen trat kein 2-Isomeres auf. Dies entspricht ganz den Befunden bei den Umsetzungen der 3-Halogenpyridine und -chinoline mit Lithiumpiperidid, für die der EA-Mechanismus gesichert ist. Ein EA-Mechanismus über 3,4-Dehydropyridin-N-oxyd (56) bzw. 3,4-Dehydrochinolin-N-oxyd ist daher wahrscheinlich, zumal wegen des Elektronensogs der ON-Gruppe zu erwarten ist, daß (57) bzw. 3-Bromchinolin-N-oxyd durch Piperidin deprotoniert werden. Vermutlich entsteht neben (58) auch das Deprotonierungsprodukt (59), das aber wegen der Beanspruchung der negativen Ladung am C-2-Atom durch das N-Atom nicht oder nur sehr langsam Halogenid abspaltet (vgl. Abschn. III.2a).



Ein Erhitzen der N-Oxyde des 2- und 4-Chlorpyridins sowie 4-Chlorchinolins mit Piperidin auf ca. $100\text{ }^\circ\text{C}$ führt ausschließlich und fast quantitativ zu den „nicht umgelagerten“ Substitutionsprodukten, so daß der AE_n -Mechanismus anzunehmen ist. – Die gegenwärtigen Vorstellungen über die Mechanismen bei der Einwirkung von Piperidin auf Chlorpyridin-N-oxyde sind in der Mechanismenkarte (60) zusammengefaßt.

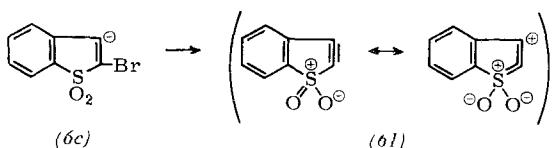


[60] T. Kato, T. Niitsuma u. N. Kusaka, J. pharmac. Soc. Japan (Yakugakuzasshi) 84, 432 (1964).

[61] Th. Kauffmann u. R. Wirthwein, Angew. Chem. 76, 993 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 806 (1964).

5. Hetarin-S-oxyde

2-Brom-thionaphthen-S-dioxyd (6) setzt sich (vgl. Abschn. III.1) mit Piperidin in Äthanol nach dem AF_a -Mechanismus über das „anomale“ Addukt (6a) zur 3-Piperidino-Verbindung (6b) (90 %) um [28]. In Benzol läuft eine zum gleichen Endprodukt (71 %) führende Reaktion fünfmal rascher ab und nachweislich [28] nicht über das Addukt (6a). Wenn man für die schnellere Reaktion den Weg über das Carbanion (6c) und 2,3-Dehydrothionaphthen-S-dioxyd (6l) annimmt [24], ist die Unterdrückung dieser Reaktion durch Äthanol verständlich (vgl. Abschn. III.3b). Ob bei der Reaktion in Benzol in geringer Menge die 2-Piperidino-Verbindung anfällt, ist ungeklärt.

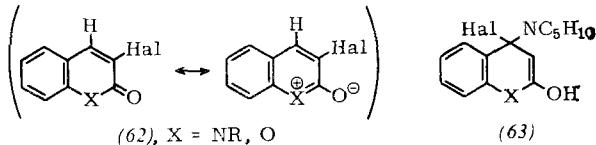


Der Nachweis [62] eines weiteren Hetarin-S-oxyds, des 4.5-Dehydro-2.3;6.7-dibenzo-thiepin-S,S-dioxyds (96), als Zwischenstufe einer Substitutionsreaktion ist in Abschnitt IV beschrieben.

6. Hetarine mit der Gruppierung -C≡C-CO-X- (X = N, O) im Ring

a) 3,4-Dehydrocarbostyryle und 3,4-Dehydrocumarin

Wie bei den halogenierten N-Oxyden dürfte auch bei Halogeniden des Typs (62) das dem Halogen benachbarte H-Atom verhältnismäßig stark positiviert sein. Daher war zu vermuten, daß auch hier Piperidin den EA-Mechanismus auszulösen vermag. Tatsächlich bil-



den die in Tabelle 5 aufgeführten Halogenide mit wasserfreiem Piperidin jeweils ein Gemisch zweier Piperidino-Verbindungen [24, 36]. Bei den 3-Halogen-carbostyrienen und 3-Halogen-1-methylcarbostyrienen ändert sich das prozentuale Verhältnis der isomeren 3- und 4-Piperidino-Verbindungen beim Übergang von der Cl- zur Br-Verbindung praktisch nicht, so daß ein reiner EA-Mechanismus über 3,4-Dehydrocarbostyryl (64) [63] bzw. 1-Methyl-3,4-dehydrocarbostyryl (65) wahrscheinlich ist [24].

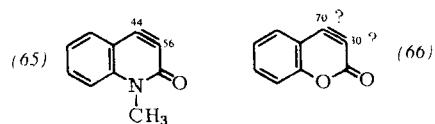
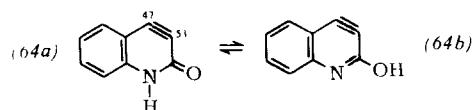
Nach Tabelle 5 besteht im Isomerenverhältnis auch gute Übereinstimmung zwischen den aus 3-Halogen-carostyrienen und

[62] *W. Tochtermann, K. Oppenländer u. U. Walter*, Angew. Chem. 76, 612 (1964); *W. Tochtermann*, persönliche Mitteilung.
 [63] Vor über 80 Jahren haben *A. Baeyer u. F. Bloem*, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 2151 (1882), 3,4-Dehydrocarbostyrol formuliert und zu erzeugen versucht.

Tabelle 5. Zur Reaktion von Halogen-carbostyrenen und -cumarinen mit Piperidin [64].

Halogen-Derivat	T [°C]	Gesamtausb. [%] an Piperi- dino-Verb. [a]	Anteil [%] des	
			3-Isomeren	4-Isomeren
3-Chlorcarbostyryl	180	96 (0)	54	46
3-Bromcarbostyryl		90 (65)	52 (62)	48 (38)
3-Chlor-1-methyl- carbostyryl		90 (0)	55	45
3-Brom-1-methyl- carbostyryl	180	98 (0)	57	43
3-Chlorcumarin	80	52 (27)	39 (60)	61 (40)
3-Bromcumarin		79 (44)	30 (72)	70 (28)

[a] Nicht eingeklammerte Werte: Umsetzung mit überschüssigem Piperidin in trockenem Benzol oder mit Piperidin allein. Eingeklammerte Werte: Umsetzung in Äthanol unter sonst gleichen Bedingungen (Geringere Ausbeute infolge unvollständiger Umsetzung des Halogenids).



3-Halogen-1-methyl-carostyrienen (53:47 bzw. 56:44) erhaltenen Piperidino-Verbindungen; daher ist die Oxo-Form (64a) als Zwischenstufe wahrscheinlicher als die tautomere Hydroxy-Form (64b).

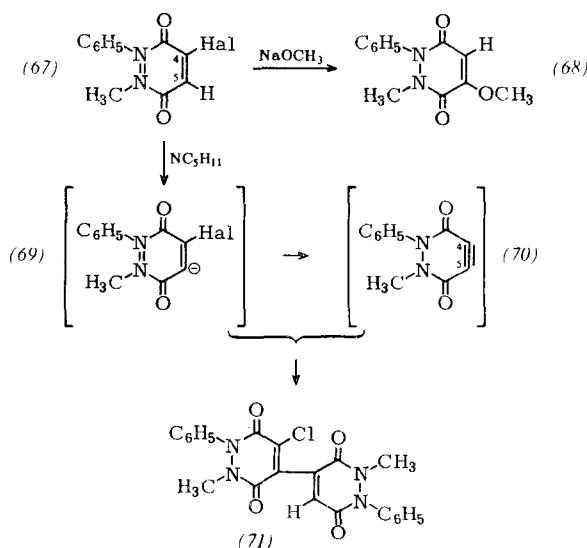
Bei Versuchen mit 3-Halogencumarinen erweist sich das Isomerenverhältnis von der Art des Halogens abhängig (vgl. Tabelle 5). Dies kann außer mit einer EA/AE_n - oder EA/AE_a -Konkurrenz auch mit einer AE_n/AE_a -Konkurrenz erklärt werden. Da aber gezeigt werden konnte [31, 36], daß das unter den Versuchsbedingungen gegen Methanol oder Anilin beständige 3-Bromcumarin bei gleichzeitiger Einwirkung von Piperidin/Methanol oder Piperidin/Anilin neben den Piperidino-Verbindungen auch 4-Methoxy- bzw. 4-Anilinocumarin liefert, was deutlich auf intermediäres 3,4-Dehydrocumarin (66) hindeutet, dürfte die Inkonstanz des Isomerenverhältnisses auf eine EA/AE_n - oder EA/AE_a -Konkurrenz zurückgehen.

Äthanol hemmt die Reaktion der Halogen-carbostyrole und -cumarine mit Piperidin. Wo keine vollständige Hemmung eintritt, verschiebt sich das Isomerenverhältnis zugunsten des „nicht umgelagerten“ Isomeren (vgl. Tabelle 5); offenbar kommt infolge Blockierung des EA-Mechanismus (vgl. Abschn. III.3b) die Substitution mit AE_n -Mechanismus zum Zuge. Die 4-Isomeren der in Tabelle 5 aufgeführten Halogenide reagieren mit Piperidin ausschließlich zu den 4-Piperidino-Verbindungen [24]. Die als Zwischenstufen anzunehmenden Addukte (63) bilden sich offenbar leicht.

[64] Ähnlich reagieren 3-Brom-1,1-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-naphthalin [N. H. Cromwell u. R. D. Campbell, J. org. Chemistry 22, 520 (1957)] und 8-Brom-perinaphthen-7-on [N. H. Cromwell, D. B. Capsu u. S. E. Palmer, J. Amer. chem. Soc. 73, 1226 (1951)] mit Morpholin zu 4-Morpholino-1,1-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydro-naphthalin bzw. 8- und 9-Morpholino-perinaphthen-7-on. Der Mechanismus dieser Reaktionen ist ungeklärt.

b) 1-Methyl-2-phenyl-4,5-dehydropyridazin-3,6-dion und 4,5-Dehydrouracil

Druey [65] erhielt durch Umsetzen von (67) (Hal = Cl) mit Natriummethylat nur die 5-Methoxyverbindung (68). Diese und analoge [65] Cine-Substitutionen mit sekundären Aminen blieben ungedeutet. Eingehende



Untersuchungen [24, 66, 67] ergaben, daß die 4-Halogenverbindungen (67) der Tabelle 6 mit Piperidin jeweils zu den isomeren 1-Methyl-2-phenyl-4-(und 5)-piperidino-pyridazin-3,6-dionen reagieren. Die Unabhängigkeit des Isomerenverhältnisses vom Halogen macht die halogenfreie Zwischenstufe 1-Methyl-2-phenyl-4,5-dehydropyridazin-3,6-dion (70) wahrscheinlich. Für diese Zwischenstufe spricht auch die Reaktionshemmung und die starke Verschiebung des Isomerenverhältnisses (siehe Tabelle 6) durch Äthanol (vgl. Abschn. III.3b) sowie die Bildung der 5-Methoxyverbindung (68) (Ausb. 63%) bei gleichzeitiger Einwirkung von Piperidin und Methanol auf (67) (Hal = Cl), das gegen Methanol allein völlig beständig ist. – An der Umsetzung der in Tabelle 6 aufgeführten 5-Chlorverbindung ist dem Verhältnis der isomeren Piperidino-Verbindungen zufolge neben dem EA-der AE_n-Mechanismus beteiligt.

Tabelle 6. Zur Umsetzung (22 Std. bei ca. 20 °C) von Halogen-pyridazindionen mit überschüssigem Piperidin in trockenem Benzol oder Äthanol (Werte in Klammern).

Halogen-1-methyl-2-phenylpyridazin-3,6-dion	Gesamtausb. [%] an Piperidino-Verb.	Anteil [%] des	
		4-Isomeren	5-Isomeren
4-Chlor-	86 (78)	17 (77,5)	83 (22,5)
4-Brom-	96 (81)	15,5 (53)	84,5 (47)
5-Chlor-	90	7	93

Versuche [67], bei der Einwirkung starker Basen (Piperidin, K-tert.butanolat, Azachinuclidin) auf (67) (Hal = Cl) das hypothetische Hetarin (70) mit Furan oder Phenylazid abzufangen, führten bisher nicht zur Isolierung eines Addukts.

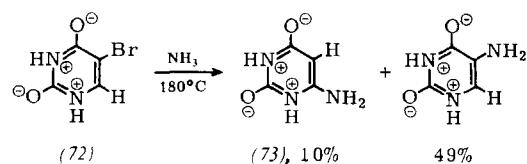
[65] J. Druey, Angew. Chem. 70, 12 (1958); J. Druey, K. Meier u. A. Stachelin, US-Pat. 3004972 (Okt. 1961); Chem. Abstr. 56, 12909 (1962).

[66] Th. Kauffmann u. A. Risberg, Tetrahedron Letters 1963, 1459.

[67] A. Risberg, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1965.

Neben Substitutionsprodukten fielen Ringöffnungsprodukte und ein „Dimeres“ der Summenformel C₂₂H₁₇ClN₄O₄ an, das vermutlich durch Addition des Anions (69) an (70) entsteht, und wohl die Konstitution (71) besitzt. Wahrscheinlich ist (70) durch den Elektronensog von je zwei O- und N-Atomen so elektrophil, daß es starke Basen – z. B. (69) – weit rascher addiert als das schwach- bzw. nicht basische Phenylazid oder Furan. Immerhin warnen die vergeblichen Abfangversuche vor bedenkenloser Annahme von (70).

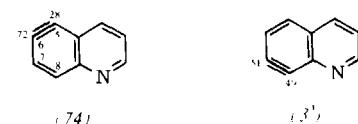
Die kürzlich beobachtete [68], noch nicht näher untersuchte Bildung von 4-Aminouracil (73) beim Erhitzen von 5-Bromuracil (72) in flüssigem NH₃ auf 180 °C könnte auf intermedial aufgetretendes 4,5-Dehydrouracil zurückgehen. Auch hier verlangsamt zugesetztes Äthanol die Reaktion und steuert sie so, daß nur das „nicht umgelagerte“ Isomere entsteht [68].



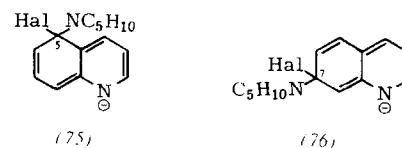
7. Hetarine mit Dehydrobenzol-Ring

a) 5,6- und 7,8-Dehydrochinolin

5-, 6- und 7-Halogenchinoline (Hal = Cl, Br) reagieren mit Lithiumpiperidid/Piperidin in siedendem Äther offenbar gänzlich (Unabhängigkeit des Isomerenverhältnisses vom Halogen) über 5,6-Dehydrochinolin (74) bzw. – bei den 7-Halogenchinolinen – über 7,8-Dehydrochinolin (3') zu einem Gemisch von 5- und 6- bzw. 7- und 8-Piperidino-chinolin [41]. 8-Halogenchinoline (Hal = Cl, Br, J) reagieren dagegen unter gleichen Bedingungen nach dem AE_n-Mechanismus ausschließlich zu 8-Piperidino-chinolin [41]. Diese und andere, bereits im Abschnitt III.2a erwähnte Resultate sind in der Mechanismenkarre (20) (Tabelle 2) zusammengefaßt.



Die Ausnahmestellung des 8-ständigen Halogens ist überraschend und harrt noch einer befriedigenden Erklärung. Der AE_n-Mechanismus war eher bei den 5- und 7-Halogenchinolinen zu erwarten, da in den hypothetischen Pipеридид-Addukten dieser Halogenide die negative Ladung gemäß (75) und (76) vom Chinolin-Stickstoff übernommen werden kann, was bei entsprechenden Addukten der 6- und 8-Halogenchinoline nicht in gleicher Weise möglich ist.



Die Versuchsergebnisse zeigen, daß aus 6- und 7-Halogenchinolinen 5,6- und 7,8-Dehydrochinolin, aber kein 6,7-Dehydrochinolin entsteht [41]. Dies entspricht der

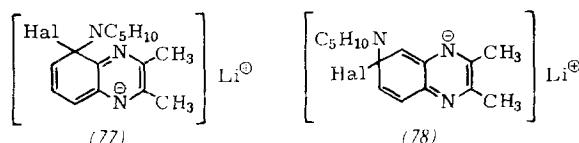
[68] K. Forberger, Diplomarbeit, Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1965.

Beobachtung von *Huisgen* [26], wonach die HHal-Abspaltung aus 2-Halogennaphthalinen unter den gleichen Bedingungen nur zu 1.2- und nicht zu 2.3-Dehydronaphthalin führt [69].

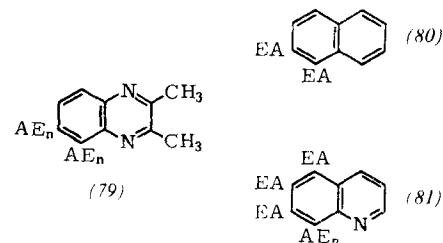
Die aus den Piperidinoaromatens-Ausbeuten ersichtlichen partiellen Geschwindigkeitskonstanten [47] [vgl. (74) und (10)] bei der Piperidin-Addition an 5,6-Dehydrochinolin [41] und 1,2-Dehydronaphthalin [26] in siedendem Äther sind fast gleich; das N-Atom wirkt sich also kaum aus. Dagegen begünstigt bei 7,8-Dehydrochinolin (3') [41] das hier der Extrabindung näherstehende N-Atom die Anlagerung des Piperidino-Rests in der α -Stellung deutlich.

b) Versuche zum Nachweis von 5,6-Dehydrochinoxalinen

5- und 6-Chlor-2,3-dimethylchinoxalin reagieren in sie-dendem Toluol langsam mit Lithiumpiperidid/Piperidin ausschließlich zu 5- bzw. 6-Piperidino-2,3-dimethyl-chinoxalin, sehr wahrscheinlich also weder im einen noch im anderen Fall über 2,3-Dimethyl-5,6-dehydrochinox-alin, sondern nach dem AE_n -Mechanismus über das Ad-dukt (77) bzw. (78) [32].



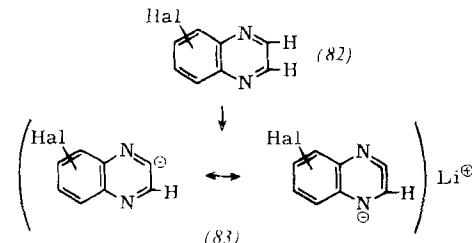
Ein Vergleich dieses in der Mechanismenkarte (79) ausgedrückten Ergebnisses mit den Mechanismenkarten (80) und (81) analoger Umsetzungen der Halogennaphthaline [26] und der am carbocyclischen Ring halogenierten Chinoline [41] läßt erkennen, daß zunehmender Er-satz von CH-Gruppen durch N-Atome im nicht halo- genierten Ring der Monohalogen-naphthaline den AE_n - Mechanismus begünstigt (vgl. Abschn. III.2.b).



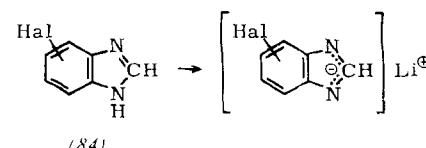
Anders als aus den Chlor-2,3-dimethylchinoxalinen erhält man aus 5- und 6-Chlorchinoxalin (82) mit Lithium-piperidid/Piperidin in siedendem Toluol das Ausgangsprodukt weitgehend zurück; die Piperidino-Verbindungen

[69] Eine Verschiebung des α -/ β -Piperidino-naphthalin-Verhältnisses zugunsten des β -Isomeren bei Steigerung der Reaktions-temperatur von 35 °C (Äther) auf 106 °C (siedendes Piperidin) deuten J. Sauer, R. Huisgen u. A. Hauser, Chem. Ber. 91, 1468 (1958), mit teilweiser Eliminierung zu 2,3-Dehydronaphthalin bei der höheren Temperatur. Dies scheint fragwürdig, da bei entsprechenden Umsetzungen mit 6-Chlorchinolin das 5-/6-Piperidino-chinolin-Verhältnis bei der höheren Temperatur ebenfalls zugunsten des β -Isomeren (6-Isomeren) verschoben ist (5-/6-Verhältnis 20:80 [32] statt 28:72 [41]), ohne daß dabei 7-Piperidino-chinolin entsteht, was ein intermediäres Auftreten von 6,7-Dehydrochinolin nahezu ausschließt und eine EA/AEn-Konkurrenz nahelegt.

gen, und zwar die „nicht umgelagerten“, entstehen nur in Spuren [32]. Man darf annehmen, daß infolge des Elektronensogs von zwei N-Atomen ein H-Atom des heterocyclischen Rings gegen Lithium ausgetauscht wird, und daß die negative Ladung des gebildeten mesomeren Anions, z. B. (83), den einleitenden Schritt der Substitution, die Metallierung in der o-Stellung zum Halogen oder die Lithiumpiperidid-Anlagerung, verhindert.



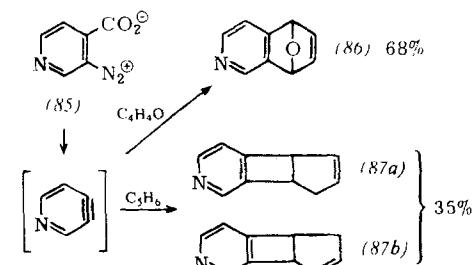
Mit einer solchen Hemmung der Substitution durch Metallierung „am falschen Ort“ lässt sich auch die Resistenz des Halogens in Halogeniden des Typs (84) [51] sowie in 4-Bromisochinolin (vgl. Abschn. III.3a) und 5-Bromuracil [68] gegen Lithiumpiperidid erklären.



IV. Cycloadditionen mit Heterinen

Sind die in Abschnitt III.2 geschilderten Ergebnisse auch für das Auftreten des 3.4-Dehydropyridins (2) beweiskräftig, so lassen sie doch den Einwand zu, daß (2) eventuell nur in loser Assoziation mit einem Metall-Kation oder Halogenid-Ion existenzfähig sei. Daß dies nicht zutrifft, beweist die Erzeugung des 3.4-Dehydropyridins durch thermische Zersetzung von Pyridin-3-diazonium-4-carboxylat (85) [10].

So gebildetes 3,4-Dehydropyridin vereinigt sich wie Dehydrobenzol [70] in einer Diels-Alder-Reaktion mit Furan [10], reagiert aber mit Cyclopentadien – anders als Dehydrobenzol [71] – zu einem Cyclobuten-Derivat der Konstitution (87a) oder (87b) [36, 37]. Im Befund, daß es sich im Gegensatz zu Dehydrobenzol [72, 73] nicht merklich an Anthracen oder Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dien



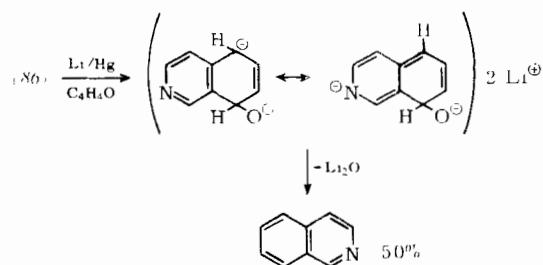
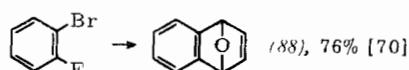
[70] G. Wittig u. J. Pohner, Chem. Ber. 89, 1334 (1956).

[70] G. Wittig u. E. Knauss, Chem. Ber. 91, 895 (1958).

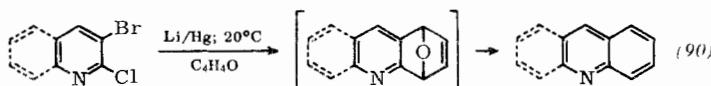
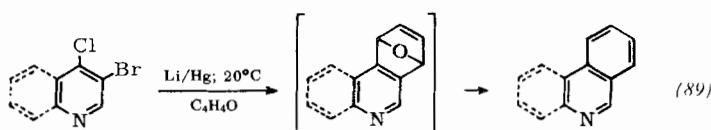
[72] G. Wittig, Org. Syntheses 39, 75 (1959).

[72] G. Witig, Org. Syntheses 39, 73 (1959).
 [73] H. E. Simmons, J. Amer. chem. Soc. 83, 1657 (1961).

addiert [36, 74], kommt wie bei den Selektivitätsuntersuchungen (vgl. Abschn. VI) ein im Vergleich zu Dehydrobenzol schwächeres Reaktionsvermögen zum Ausdruck. Im Gegensatz zu dem aus o-Brom-fluorbenzol zugänglichen 1,4-Dihydronaphthalin-1,4-epoxyd (88) verliert das analoge 5,8-Dihydroisochinolin-5,8-epoxyd (86) beim Schütteln mit Lithiumamalgam in Furan rasch den Sauerstoff und bildet Isochinolin [10].



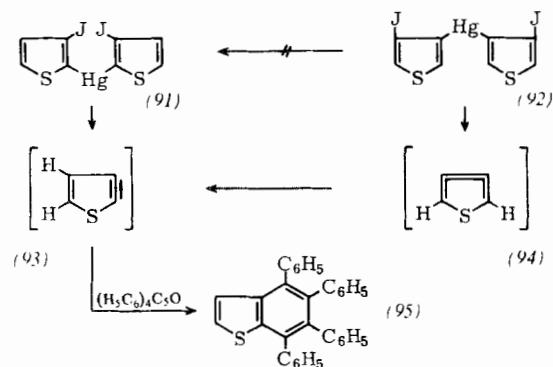
Es ist daher verständlich, daß bei den Umsetzungen heterocyclischer o-Dihalogenaromataten mit Lithiumamalgam in Furan statt der zu (86) analogen Hetarin-Furan-Addukte die sauerstoff-freien Heteroaromataten (89) (14 % Isochinolin [10] bzw. 9 % Phenanthridin [15]) und (90) (2 % Chinolin [13, 43] bzw. 4 % Acridin [37, 75]) erhalten wurden. Den Reaktionen des 3-Brom-2-chlorpyridins und -chinolins zu Chinolin bzw. Acridin kommt trotz der schlechten Ausbeute besondere Bedeutung zu, da sie auf intermediäres Auftreten von 2,3-Dehydropyridin (13) und 2,3-Dehydrochinolin hindeuten, die im Gegensatz zu den 3,4-Analogen bisher anderweitig nicht nachgewiesen werden konnten (vgl. Abschn. III.3a).



Die bisher behandelten Cycloadditionen betreffen Heterine mit einem Sechsring. *Wittig* und *Wahl* [16] gelang es erstmals, ein Hetarin mit Fünfring durch eine Cycloaddition abzufangen: Die Hg-Verbindung (91), die aus dem überraschend stabilen 3-Jod-2-lithium-thiophen erhältlich ist, lieferte beim Verschmelzen mit Tetracyclon in 12-proz. Ausbeute 4,5,6,7-Tetraphenyl-thionaphthen (95), was auf intermediäres 2,3-Dehydrothiophen (93) hinweist. (95) entstand auch beim Verschmelzen von (92) mit Tetracyclon. Da sich (92) unter den Versuchsbedingungen nicht zu (91) isomerisiert, wird bei dieser Reaktion eine Umlagerung des zunächst gebil-

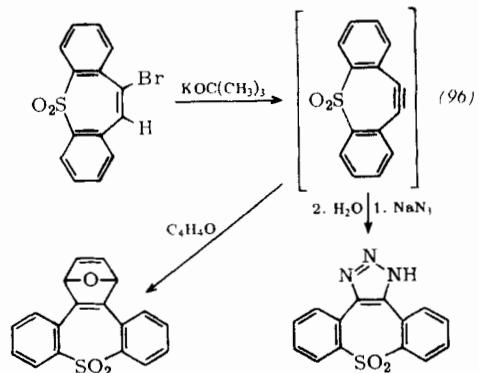
[74] Eine gaschromatographische Analyse der in geringer Menge gebildeten Produkte steht noch aus.

[75] Th. Kauffmann u. K. Udluft, Angew. Chem. 75, 89 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 45 (1963).



ten 3,4-Dehydrothiophens (94) in das 2,3-Isomere angenommen [17, 18].

Entsprechend gelang es, 1-Methyl-2,3-dehydroindol [18], 2,3 Dehydrocumaron (1) [17] und 2,3-Dehydrothiophen (52) [76] zu erzeugen und abzufangen (Addukt-Ausb. 13 %, 70 % bzw. 54 %). Der Nachweis des intermediären 2,3-Dehydrocumarons bei der Umsetzung von 3-Bromcumaron mit Natriumäthylat durch Abfangen mit Tetracyclon wurde bereits in Abschnitt III.3c erwähnt. – *Tochtermann* [62] konnte gemäß Schema 2 erstmals das intermediäre Auftreten eines Hetarins mit Siebenring, 4,5-Dehydro-2,3;6,7-dibenzo-thiepin-S-dioxod (96), nachweisen.



Schema 2. Zum Nachweis eines Hetarins mit Siebenring [62].

Abschließend sei bemerkt, daß der Nachweis eines o-Dehydroaromatens unbefriedigend ist, solange er sich nur auf die Isolierung eines Dien-Addukts stützt. Entweder müssen in diesem Fall andere Reaktionswege (vgl. [18, 77]) experimentell ausgeschlossen (vgl. [77]), oder, wie im Fall des 3,4-Dehydropyridins und -chinolins (vgl. Abschn. III.2a), zusätzliche „Indizienbeweise“ erbracht werden.

V. Hetarinium-Ionen

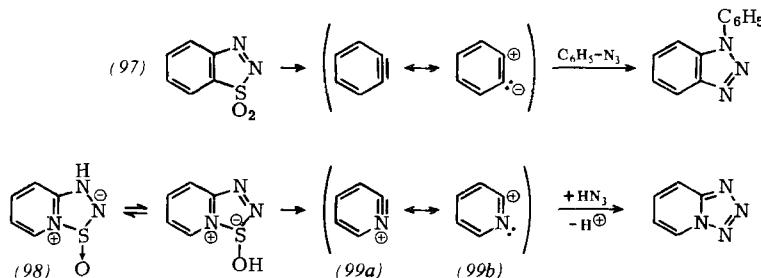
Die Verbindung (98) zerfällt beim trockenen Erhitzen in 2-Hydroxypyridin (93 %), N₂ und S. Nimmt man die thermische Zersetzung in HN₃-haltigem Chloroform oder in Methanol vor, so entsteht Tetrazolopyridin (9 %) bzw. 2-Methoxypyridin (36 %) [78]. Es wird daher angenommen, daß die Zersetzung von (98) – analog zur

[76] G. Wittig et al., persönliche Mitteilung.

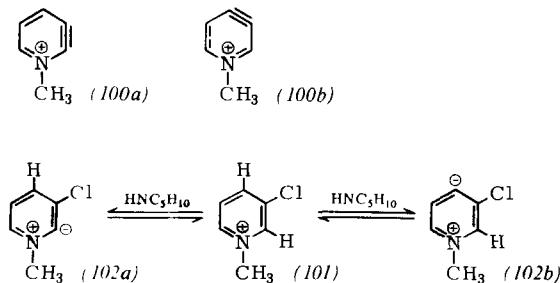
[77] W. Tochtermann, K. Oppenländer u. U. Walter, Chem. Ber. 97, 1318 (1964).

[78] Th. Kauffmann u. H. Marhan, Chem. Ber. 96, 2519 (1963).

thermischen Zersetzung von (97) zu Dehydrobenzol [79] – zum mesomeren Heterinium-Carbenium-Ion (99) führt, das mit dem ebenfalls gebildeten Hydroxyd-Ion zu 2-Hydroxypyridin reagiert, unter geeigneten Bedingungen aber auch HN_3 (1.3-dipolare Cycloaddition) oder Methanol aufnimmt und unter Eliminierung eines Protons in Tetrazolo- bzw. 2-Methoxypyridin übergeht. – Da das Phenyl-Kation, nach allem was man weiß [80], energiereicher ist als Dehydrobenzol, kommt der Heterinium-Form (99a) vermutlich größeres Gewicht zu als der Carbenium-Form (99b).



Außer dem hypothetischen Heterinium-Ion (99) sind vom Pyridin theoretisch auch Heterinium-Ionen des Typs (100) ableitbar. Experimentelle Anhaltspunkte für ein Auftreten solcher Verbindungen ergaben sich bisher nicht. Bei Versuchen [67], Monochlor-1-methylpyridinium-halogenide bei Raumtemperatur mit wasserfreiem Piperidin umzusetzen, reagierten die 2- bzw. 4-Chlorverbindungen ausschließlich zur entsprechenden 2- und 4-Piperidino-Verbindung. Eingesetztes 3-Chlor-1-methylpyridinium-chlorid wurde dagegen größtenteils unverändert zurückgehalten. Es entstand weder die 2- noch die 4-Piperidino-Verbindung; dies gilt auch für eine Umsetzung bei 100°C , die zu starker Verharzung führte. – Da anzunehmen ist, daß Piperidin die stark positivierten H-Atome vom C-2- und C-4-Atom des Kations (101) abzulösen vermag, verhindert offenbar die geringe Neigung der Zwitterionen (102a) und (102b) zur Cl-Abspaltung die EA-Substitution.



VI. Selektivität und Struktur

Je energiereicher eine Zwischenstufe ist, um so geringer ist die zur Weiterreaktion erforderliche Aktivierungsenergie und um so geringer ihre Selektivität, sofern zwei oder mehr Reaktionspartner gleichzeitig zur Verfügung stehen.

Die von *Huisgen* [81] bestimmte Selektivität der carbocyclischen Arine Dehydrobenzol, 1.2-Dehydronaphthalin und 9.10-Dehydrophenanthren bei der konkurrieren-

[79] G. Wittig u. R. W. Hoffmann, Chem. Ber. 95, 2718 (1962).

[80] Literaturzusammenstellung: [26], Anmerkung 25.

[81] R. Huisgen, W. Mack u. L. Möbius, Tetrahedron 1960, Nr. 9, S. 29.

den Addition von Phenyllithium und Lithiumpiperidid zeigt, daß die Anellierung von Benzolkernen an Dehydrobenzol eine Erhöhung der Selektivität zur Folge hat, sich also stabilisierend auswirkt. Da in der Reihe Benzol, Naphthalin, Phenanthren der Abstand der C-Atome (1,39; 1,365; 1,35 Å), zwischen denen sich die Extrabindung bildet, abnimmt, sieht *Huisgen* [81] die Ursache zunehmender Selektivität – und damit Stabilität – in zunehmender Überlappung der Extraorbitale. Wäre dies die einzige Möglichkeit zur Stabilisierung, so sollte 3.4-Dehydronpyridin eher weniger selektiv als De-

hydrobenzol addieren, da die (C-3)/(C-4)-Bindung des Pyridins mit 1,40 Å [82] etwas länger ist als die CC-Bindung im Benzol (1,39 Å). Selektivitätsbestimmungen [33, 83], bei denen im Gegensatz zu den Bestimmungen von *Huisgen* [81] Piperidin und Diäthylamin als konkurrierende Basen dienten, da die CN-Doppelbindung des Pyridin-Systems Phenyllithium leicht addiert [84], beweisen das Gegenteil: Der Anstieg der die Meßpunkte (gas-chromatographische Messung) verbindenden Geraden in Abbildung 1 zeigt eine 1,0-, 1,1- bzw. 1,5-fache Bevorzugung des Piperidins vor dem Diäthylamin durch die Arine Dehydrobenzol, 1.2-Dehydronaphthalin bzw. 3.4-Dehydronpyridin, die mit Lithium-diäthylamid und -piperidid [85] aus Chlorbenzol, 1-Chlornaphthalin bzw. 3-Chlorpyridin erzeugt wurden.

3.4-Dehydronpyridin addiert also deutlich selektiver als Dehydrobenzol und 1.2-Dehydronaphthalin [85a]. Da dies nicht plausibel mit einer besseren Überlappung der Extraorbitale erklärbar ist, muß angenommen werden, daß bei Arinen die aromatische π -Elektronen-Wolke Einfluß auf die Extrabindung hat, worauf auch die im Vergleich zum Cyclohexin höhere Stabilität des Dehydrobenzols [18] sowie quantenmechanische Rechnungen

[82] B. Back, L. Hansen u. J. Rastup-Andersen, J. chem. Physics 22, 2013 (1954); die Bindungslänge wurde aus Mikrowellen-Messungen bestimmt.

[83] M. Daum, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1966.

[84] Die aufeinanderfolgende Einwirkung von Phenyllithium und Acetanhydrid auf 3-Chlorpyridin führt nach F.-P. Boettcher (Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, 1961) zum 1-Acetyl-3(5)-chlor-2-phenyl-1.2-dihydropyridin; vgl. auch K. Ziegler u. H. Zeiser, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1848 (1930).

[85] Das Verhältnis Lithium-diäthylamid + Lithiumpiperidid: Diäthylamin + Piperidin betrug 1:9. Da sich Lithiumpiperidid und Piperidin etwa gleich rasch an 9.10-Dehydrophenanthren addieren [26], dürften sich bei den Selektivitätsbestimmungen im wesentlichen die freien Basen an die Arine addiert haben.

[85a] Anmerkung bei der Korrektur: Bei der konkurrierenden Addition von Lithium-piperidid und Lithium-diäthylamid in siedendem Äther wird das Diäthylamid (!) von Dehydrobenzol und 3.4-Dehydronpyridin um das 1.7- bzw. 2.2-fache vor dem Piperidid bevorzugt [33]. Auch hier zeigt also das 3.4-Dehydronpyridin die größere Selektivität.

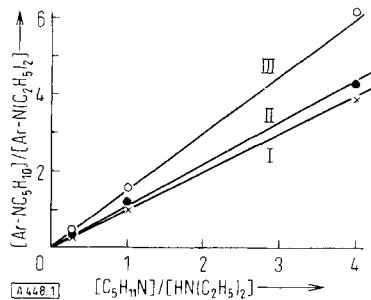


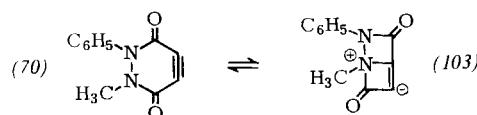
Abb. 1. Zur konkurrierenden Reaktion von Piperidin und Diäthylamin mit Dehydrobenzol (I), 1,2-Dehydronaphthalin (II) und 3,4-Dehydropyridin (III) in siedendem Äther [33, 83].

Abszisse: Konzentrationsverhältnis der konkurrierenden Basen
Piperidin und Diäthylamin.

Ordinate: Konzentrationsverhältnis der Piperidino- und Diäthylaminoaromaten im Reaktionsprodukt.

[86] hinweisen. Da beim Dehydrobenzol sowohl die Anellierung eines Benzolkerns als auch der Ersatz einer CH-Gruppe durch Stickstoff die Selektivität steigert, ist zu erwarten, daß 3,4-Dehydrochinolin [15] und 4,5-Dehydropyridin [36] selektiver als 3,4-Dehydropyridin addieren. 2,3-Dehydropyridin [13] sollte wegen der hier möglichen Überlappung der Extraorbitale (vermutlich sp^2) mit dem sp^2 -Orbital der freien Elektronen am N-Atom – quantenmechanische Rechnungen [87] sprechen für den erwarteten [11] energiesenkenden Effekt – ebenfalls selektiver addieren.

Eine derartige Überlappung könnte Triebkraft der Umlagerung von 3,4- zu 2,3-Dehydrothiophen [17] (vgl. Abschn. IV.) sein.



Da bei Hetarinen – abgesehen von solchen mit der Extabindung in einem carbocyclischen Ring – einem nucleophilen Zentrum (Heteroatom) im gleichen Ring eine stark ungesättigte elektrophile Bindung gegenübersteht, ist auch eine Stabilisierung durch transanulare Reaktion zu valenzisomeren Formen, z. B. von (70) zu (103), in Betracht zu ziehen [24].

VII. Zur orientierten Basenaddition an Hetarine

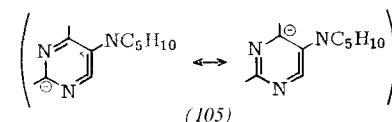
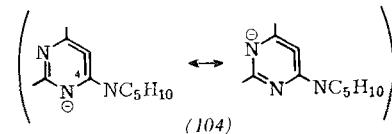
Welches der beiden durch Basenaddition an ein Hetarin entstehenden Isomeren überwiegt, läßt sich in der Regel voraussagen, wenn man aufgrund der mesomeren Verteilung der negativen Ladung den Energieinhalt der den Isomeren entsprechenden Anion-Hetarin-Addukte, z. B. (104) und (105), abschätzt – in der Annahme, daß ähnliche Energieverhältnisse für die Übergangszustände der Basenaddition an Hetarine gelten [88].

[86] C. A. Coulson, Special Publ., Chem. Soc. (London) 12, 85 (1958).

[87] H. L. Jones u. D. L. Beveridge, Tetrahedron Letters 1964, 1577.

[88] Auf die Deutung der Orientierungsphänomene bei der Basenaddition an substituierte Dehydrobenzole mit dem induktiven Effekt der Substituenten [26, 46] sei hingewiesen.

Das Beispiel der Piperidin-Anlagerung an 4,5-Dehydropyridin mag dies verdeutlichen: Das hypothetische „C-4-Addukt“ (104) aus den Komponenten Piperidid-Ion und 4,5-Dehydropyridin sollte energieärmer sein als das „C-5-Addukt“ (105), da den mesomeren Grenzformeln zufolge die in das aromatische System eingebrachte negative Ladung nur bei (104) von N-Atomen übernommen werden kann. Demgemäß lagert 4,5-Dehydropyridin bei der Piperidin-Addition den anionischen Rest anscheinend (vgl. Abschn. III.3b) ganz überwiegend an das C-Atom 4 an.



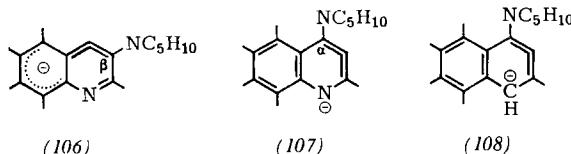
Aus entsprechenden Gründen sollte bei der Basenaddition an 3,4-Dehydropyridin der anionische Rest hauptsächlich an das C-Atom 4 treten. Tatsächlich bevorzugt die Amino- bzw. Piperidinogruppe bei der NH_3/KNH_2 -Addition bei -33°C [12, 22] und der Piperidin-Addition bei 0°C [51] (Mengenverhältnis von 3- zu 4-Produkt: 33:67 bzw. 42:58) das C-Atom 4 deutlich.

Daß bei der Piperidin-Anlagerung an 3,4-Dehydropyridin bei 35°C (Mengenverhältnis von 3- zu 4-Produkt 48:52) das 4-ständige C-Atom weniger als bei 0°C bevorzugt wird, stimmt mit der Erwartung überein, daß ein asymmetrisches Arin um so weniger selektiv in einer der beiden möglichen Orientierungen addiert, je höher sein – mit der Temperatur steigender – Energiegehalt ist. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, daß die Verschiebung des Isomeren-Verhältnisses durch eine geringe Beteiligung des AE_n -Mechanismus bei den zum Verhältnis 48:52 führenden Umsetzungen [11] (vgl. Abschn. III.2a) vorgetäuscht wird.

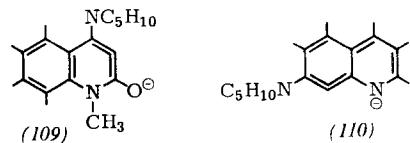
Welches der beiden mesomeren, durch (106) und (107) symbolisierten Piperidid/3,4-Dehydrochinolin-Addukte energieärmer ist, läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden. Jedoch scheint das „ α -Addukt“ (107) energetisch günstiger als das entsprechende Addukt (108) des 1,2-Dehydronaphthalins zu sein. Daher war zu erwarten, daß die Piperidino-Gruppe vom 3,4-Dehydrochinolin in höherem Maß in der α -Stellung zum nicht dehydrierten Kern aufgenommen wird als beim 1,2-Dehydronaphthalin. Tatsächlich beträgt das Mengenverhältnis der α - und β -Addukte 49:51 [15], statt 31:69 [26] beim 1,2-Dehydronaphthalin [89].

Während bei (107) die negative Ladung vom N-Atom übernommen wird, kann sie bei „ α -Addukten“ wie (109) von Hetarinen des Typs (4) vom Carbonyl-Sauerstoff übernom-

[89] Im Zusammenhang mit der Basenaddition an Arine, die entsprechende Gruppierungen enthalten, ist von Interesse, daß offenkettige Alkine des Typs $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_\alpha\equiv\text{C}_\beta-\text{Alk}$ [$\text{NaNH}-\text{NH}_2$ -Addition: S. Sobel, Dissertation, Techn. Hochschule Darmstadt, voraussichtlich 1965; Phenyl-isopropyl-kalium-Addition (Alk = CH_3): K. Ziegler u. H. Dislich, Chem. Ber. 90, 1111 (1957)] und $\text{O}=\text{C}(\text{R})-\text{C}_\alpha\equiv\text{C}_\beta-\text{R}$ [z. B. Piperidin-Addition ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$): E. R. Watson, J. chem. Soc. (London) 85, 1319 (1904)] anionische Reste weitgehend oder ausschließlich am C_β aufnehmen. Entsprechendes ist für offenkettige Alkine $\text{R}-\text{N}=\text{C}(\text{R})-\text{C}_\alpha\equiv\text{C}_\beta-\text{R}$ zu erwarten.



men werden. Demgemäß wird bei der Piperidin-Anlagerung an solche Heterine (4) ebenfalls stärkere „ α -Anlagerung“ [vgl. (64a) bis (66)] als beim 1,2-Dehydronaphthalin beobachtet. Hier könnte allerdings auch eine sterische Hinderung der „ β -Anlagerung“ durch den Carbonyl-Sauerstoff eine Rolle spielen.



Weshalb 7,8-Dehydrochinolin (3) bei der Piperidin-Addition den anionischen Rest mehr als 1,2-Dehydronaphthalin in der α -Stellung aufnimmt [vgl. (3') und (10)], ist noch unklar; gemäß Formel (110) war eine vermehrte Anlagerung in der β -Stellung zu erwarten.

VIII. Das 2,6-Dehydropyridin-Problem

Da Versuche, carbocyclische m- und p-Dehydroaromaten nachzuweisen, vergeblich blieben, muß man annehmen [26], daß o-Dehydroaromaten nur wegen der energiesenkenden Überlappung der Orbitale der Extraelektronen energetisch erreichbar sind. Die Überlappungsmöglichkeit der Orbitale der Extraelektronen und der freien Elektronen des N-Atoms in hypothetischen m-Dehydroaromaten des Typs (112) läßt auch solche m-Dehydroaromaten erreichbar erscheinen [87].

In diesem Zusammenhang ist der in Abschnitt III.2a erwähnte überraschende Befund interessant, daß in siedendem Äther auf 2-Chlorpyridin (111) einwirkendes Lithiumpiperid zur Verharzung des Ansatzes führt, während das erwartete 2-Piperidinopyridin zu weniger als 1% und das 3-Isomere überhaupt nicht entstehen [11]. Analog reagieren, von der Fluor-Verbindung abgesehen (Tabelle 1), auch die übrigen 2-Halogenpyridine mit Lithiumpiperid unter Lithiumhalogenid-Bildung zu Harzen. Das gleiche passiert, wenn man statt mit Lithiumpiperid mit Lithium-diäthylamid oder -dicyclohexylamid umsetzt [31].

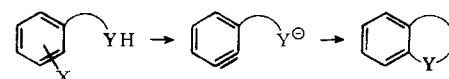
Da die Verharzung nur dann eintritt (Tabelle 1), wenn das eingesetzte 2-Halogenpyridin am C-Atom 6 Wasserstoff trägt – also nicht bei 2-Chlor-6-methylpyridin und

2-Chlorchinolin –, und da die analoge Reaktion (113) → (114) an offenkettigen Verbindungen bemerkenswert leicht abläuft [90], tritt möglicherweise bei den zu Harzen führenden Reaktionen durch Lithiumhalogenid-Abspaltung aus (111a) 2,6-Dehydropyridin (112) als kurzlebige Zwischenstufe auf.

IX. Ausblick

Bei künftigen Bemühungen, verschiedenartige Heterine zu erzeugen, wird man sich wegen der bequem zugänglichen Ausgangskomponenten noch vorwiegend der Baseneinwirkung auf kern-halogenierte Heteroaromaten bedienen. Regeln zu finden, die dabei sichere Voraussagen über Mechanismen und Produkte nucleophiler Substitutionen an heterocyclischen Arylhalogeniden gestatten, sollte ein vorrangiges Arbeitsziel sein.

Da immer neue Methoden zur Erzeugung von Dehydrobenzol in nicht-basischem Medium [70, 79, 91–94] gefunden werden, dürfte es analog gelingen, auch mehr und mehr Heterine in nicht-basischem Medium und damit unter Bedingung zu erzeugen, die ein Abfangen mit einem Dien oder einer 1,3-dipolaren Verbindung in guter – vielleicht präparativer – Ausbeute erlauben. Der Anreiz dazu ist – der Variationsmöglichkeiten in der heterocyclischen Reihe wegen – groß. Aus dem gleichen Grund läßt sich voraussehen, daß das Schema 3 zum Aufbau von Ringsystemen [26, 95] zu vielen Anwendungen auf heterocyclische Arylhalogenide übertragen werden wird.



Schema 3. Zum Aufbau von Ringsystemen über Arine [26, 94].

Die „Chemie des Nichtfaßbaren“ – die in großem Aufschwung begriffene Chemie energiereicher Moleküle wie Carbene, Nitrene, Arine oder „heiße“ 1,3-dipolare Verbindungen – dürfte durch künftige Untersuchungen über heterocyclische Arine noch wesentlich bereichert werden.

Die geschilderten Untersuchungen meiner bewährten Mitarbeiter Dr. F.-P. Boettcher, M. Daum, K. Forberger, J. Hansen, H. Marhan, R. Nürnberg, A. Risberg, J. Schulz, K. Udluft, R. Weber und R. Wirthwein wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Vereinigung von Freunden der Technischen Hochschule zu Darmstadt e. V. großzügig unterstützt, wofür aufrichtig gedankt sei. Der Verfasser dankt außerdem Herrn Prof. C. Schöpf für Diskussionen sowie den Herren Prof. H. J. den Hertog, Prof. R. Huisgen, Dr. W. Tochtermann und Prof. G. Wittig für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse.

Eingegangen am 1. März 1965 [A 448]

[90] R. Huisgen, H. Stangl, H. J. Sturm u. H. Wagenhofer, Angew. Chem. 74, 31 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 50 (1962).
 [91] M. Stiles u. R. G. Miller, J. Amer. chem. Soc. 82, 3802 (1960).
 [92] C. D. Campbell u. C. W. Rees, Proc. chem. Soc. (London) 1964, 296.
 [93] R. F. C. Brown u. R. K. Solly, Chem. and Ind. 1965, 181.
 [94] G. Wittig u. H. F. Ebel, Angew. Chem. 72, 564 (1960).
 [95] J. F. Bunnett, J. chem. Educat. 38, 283 (1961).

