

Zur elektrophilen Substitution an Sechsring-Heteroaromaten^[**]

VON A. R. KATRITZKY UND C. D. JOHNSON^[*],UNTER MITARBEIT VON G. P. BEAN, P. BELLINGHAM, P. J. BRIGNELL,
B. J. RIDGEWELL, N. SHAKIR, O. TARHAN, M. VINEY UND A. M. WHITE

Im folgenden wird ein Überblick über die noch recht lückenhaften quantitativen Ergebnisse zur elektrophilen Substitution an Heteroaromaten gegeben. In erster Linie tut not, mehr über die in die Reaktion eintretenden Spezies selbst zu wissen; in zweiter Linie interessiert, inwieweit das Heteroatom den aromatischen Ring – verglichen mit dem entsprechenden Benzolderivat – aktiviert oder deaktiviert. Hat man genügend experimentelle Daten, so läßt sich hoffen, diese mit Hilfe von MO-Berechnungen oder im Sinn einer Hammettschen Substituentensystematik zu ordnen.

Über den Mechanismus der elektrophilen Substitution homoaromatischer Verbindungen weiß man heute verhältnismäßig gut Bescheid, hauptsächlich dank der Untersuchungen von *Ingold* und *Hughes* an substituierten Benzolen (insbesondere über Nitrierungen) Ende der dreißiger bis Anfang der fünfziger Jahre. Mittlerweile wurden auch von anderen Arbeitsgruppen wertvolle Beiträge geleistet^[1].

Trotz aller präparativer Ergebnisse ist dagegen die Kenntnis über den Mechanismus elektrophiler Substitutionen an Heteroaromaten recht dürftig geblieben. Um so dringlicher schien es, einerseits diese Ergebnisse zu ordnen, andererseits Voraussagen über neue Reaktionen möglich zu machen.

So ist beispielsweise seit langem bekannt, daß die Nitrierung von Pyridinen auch unter extremen Bedingungen nur langsam und mit kleinen Ausbeuten vonstatten geht. Bis vor kurzem war dabei unbekannt, ob dies auf die mangelnde Reaktivität des Pyridinium-Ions (PyridinH^+) gegenüber dem elektrophilen Partner NO_2^+ oder auf den nur verschwindend kleinen Gehalt an freiem Pyridin in stark saurem Medium zurückzuführen sei.

Im folgenden seien insbesondere die Ergebnisse unseres Arbeitskreises und der Arbeitskreise um *J. Ridd*, Lon-

don, und um *K. Schofield*, Exeter, aus den letzten Jahren referiert.

Zu einer mehr quantitativen Behandlung der elektrophilen Substitution an Heterocyclen waren vor allem zwei Fragen zu beantworten: 1) Welche Spezies treten auf, d.h. reagiert beispielsweise die freie Base oder die durch Protonenanlagerung entstandene korrespondierende Säure? 2) Wie beeinflußt das Ringheteroatom die Substitutionsgeschwindigkeit der C-Atome an den einzelnen Ringpositionen?

Bei der Beantwortung der ersten Frage helfen mehrere Kriterien:

1a) Man vergleicht die Substitutionsgeschwindigkeit mit der einer Modellspezies, für die es keine Möglichkeiten zu Protonenanlagerung und Tautomerie gibt.

1b) Man kann das „Reaktionsgeschwindigkeitsprofil“, d.h. die Aciditätsabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit, bestimmen. Falls die Aciditätsabhängigkeit des Verhältnisses Konzentration an freier Base: Konzentration an korrespondierender Säure, bekannt ist, kann für jeden einzelnen potentiellen Reaktionspartner die Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit berechnet und mit dem experimentellen Ergebnis verglichen werden.

1c) Die Aktivierungsentropie, bestimmt mit Hilfe der Arrheniusschen Beziehung, sollte für die Reaktion zweier einfach und gleichsinnig geladener Partner erheblich negativer sein (um ca. $-20 \text{ cal/grad}\cdot\text{mol}$ ^[2]) als für die eines neutralen mit einem einfach geladenen Partner.

[*] Prof. Dr. A. R. Katritzky und Dr. C. D. Johnson
School of Chemical Sciences, University Plain
University of East Anglia
Norwich, Norfolk (England)

[**] Nach Vorträgen in den Jahren 1964 und 1967 vor: „Heterocyclic Conference for College Teachers“, Bozeman, Montana; I.C.I. Petrochemical and Polymer Laboratory, Runcorn; Los Angeles, Groningen, Warschau, Berlin, Rom und Exeter.

[1] C. K. Ingold: Structure and Mechanism in Organic Chemistry. Cornell University Press, New York 1953, Kap. VI.

[2] A. A. Frost u. R. G. Pearson: Kinetics and Mechanism. Wiley, New York 1953, S. 132.

1d) Das Stoßzahl-Kriterium: Wenn die Konzentration an freier Base in stark saurer Lösung so klein ist, daß – selbst falls jeder Stoß zwischen einem Molekül der freien Base und ihrem Partner zur Reaktion führt – die theoretische maximale Reaktionsgeschwindigkeit kleiner sein müßte als die gemessene Reaktionsgeschwindigkeit, so gilt:

$$k_0 = \frac{kT}{\eta} \cdot \frac{(r_A + r_B)^2}{r_A \cdot r_B} \cdot \frac{N}{100} \quad (1)$$

(k_0 Geschwindigkeitskonstante für die maximale Stoßzahl; k Boltzmann-Konstante; η Viscosität des Mediums; N Avogadro'sche Zahl; r_A und r_B Ionenradien der Reaktionspartner.)

Die Geschwindigkeitskonstante k' für die Reaktion der freien Base kann nach Gl. (2) bestimmt werden:

$$n \cdot \lg k' = n \cdot \lg k + pK_a - H_0 \quad (2)$$

($n = 1$ für eine Bezugsbase nach Hammett [*]; k beobachtete Geschwindigkeitskonstante; pK_a negativer dekad. Logarithmus der Säurekonstante der untersuchten Base; H_0 Hammettsche Aciditätsfunktion.)

Ist die Frage nach den reagierenden Spezies beantwortet, so kann man sich der Untersuchung der speziellen Effekte des Heteroatoms zuwenden (wobei man sich – oft unter Extrapolation – auf die analogen Homoaromaten bezieht), auf zwei Weisen:

2a) Darstellung mit Hilfe Hammettscher Substituentenbeziehungen [3]. Dabei wird versucht, jedem Typ von Heterogruppierung, z. B. N^+ , NH^+ , O^+ , N^+-O^- , Sigma-Konstanten σ_p und σ_m , zuzuordnen, sowie für jeden Typ elektrophiler Substitution einen ρ -Wert zu finden.

2b) Darstellung mit Hilfe der MO-Methode [4]. Jedem Heteroatom X ist ein Coulomb-Integral α_x und jeder Bindung $C-X$ ein Resonanz-Integral β_x zugeordnet; die daraus berechenbaren MO-Parameter können mit den gefundenen partiellen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten in Zusammenhang gebracht werden.

Für beide Methoden fehlt es aber an experimentellen Daten; diese zu beschaffen, ist vordringliche Aufgabe.

A. Pyridine

Die Ergebnisse experimenteller Arbeiten zur elektrophilen Substitution von Pyridinen hat Abramovitch [5] zusammengefaßt: Unübersehbar ist der starke desaktivierende und meta-dirigierende Einfluß des N -Atoms. Substituenten am

[*] Solche Hammett-Basen sind definiert in [8]. Bezugsbase ist z. B. *o*-Nitroanilin.

[3] H. H. Jaffe u. H. Lloyd Jones in A. R. Katritzky: *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York-London 1964, Bd. 3, Kap. 2.

[4] J. H. Ridd in A. R. Katritzky: *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York-London 1963, Bd. 1, S. 209.

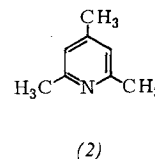
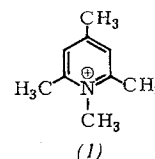
[5] R. A. Abramovitch u. J. G. Saha in A. R. Katritzky: *Advances in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, New York-London 1966, Bd. 6.

Heteroring wirken sich qualitativ ähnlich aus wie am Benzolring. Eine Komplikation rührt von der möglichen Katalysatorwirkung diverser Metallsalze her; dabei dürfte das Metallion mit dem N -Atom des Heterorings koordiniert sein, wobei es zu einer Elektronenrückgabe-Bindung zum Ring kommen kann.

1. Säure-katalysierter Wasserstoff-Austausch

Ein säurekatalysierter Wasserstoff-Austausch an Pyridinen wurde zuerst mit Tritium studiert [6, 10]. Dabei erwiesen sich Pyridin und 4-Picolin selbst unter außerordentlich scharfen Bedingungen (Erhitzen mit Schwefelsäure und tritiiertem Wasser im Bombenrohr) als stabil; 2,6-Di- sowie 2,4,6-Trimethylpyridin dagegen tauschten ganz glatt aus (Isolierung der Base als Pikrat, Verbrennung und Bestimmung des T-Gehalts des gebildeten Wassers). Die kinetischen Daten weisen auf eine Reaktion 1. Ordnung hin. Aus folgenden Gründen hat die Reaktion nicht mit der freien Base, sondern mit der korrespondierenden Säure, $\text{Base} \cdot \text{H}^+$, stattgefunden:

a) Das 1,2,4,6-Tetramethylpyridinium-Ion (1) reagierte etwas rascher als das 2,4,6-Trimethylpyridin (2); auch ein N -Methylpyridinium-Kation sollte rascher als das N -protonierte Pyridinium-Kation reagieren, gleichwie die Einführung einer Methylgruppe in das Benzol-Molekül eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit bewirkt.



b) Wie Abb. 1 zeigt, nimmt $\lg k$ linear mit $-H_0$ zu, mit einer Steigung von 0,45 bis 0,77. Obgleich diese Steigungen kleiner als die bei Benzolderivaten gefundenen sind [7], erkennt man, daß die Steigung mit abnehmender Temperatur zunimmt. Für Raumtemperatur lassen sich recht plausible Steigungen extrapolieren; des weiteren sind die Steigungen für die Basen und das 1-Methyl-Derivat ähnlich. Fände die Reaktion an der freien Base statt, so sollte die Reaktionsgeschwindigkeit weit weniger mit der Acidität variieren, da die Wirkung zunehmender Wasserstoff-Ionen-Aktivität (H^+ und T^+) durch die abnehmende Menge an freier Base mehr oder weniger kompensiert wird.

c) Berechnet man unter Annahme einer Reaktion über die freie Base Stoßzahl-Häufigkeitsfaktoren, so erhält man unwahrscheinlich hohe Werte (für Einzelheiten, Beispiele und Diskussionen vgl. [6]).

Über den Vergleich der desaktivierenden Wirkung einer N^+H -Gruppe gegenüber der einer CH -Gruppe läßt sich noch nicht viel sagen; für die meta-Position scheint die Desaktivierung aber den Faktor 10^{-18} auszumachen.

[6] A. R. Katritzky u. B. J. Ridgeway, *J. chem. Soc. (London)* 1963, 3743.

[7] V. Gold et al., *J. chem. Soc. (London)* 1965, 3609.

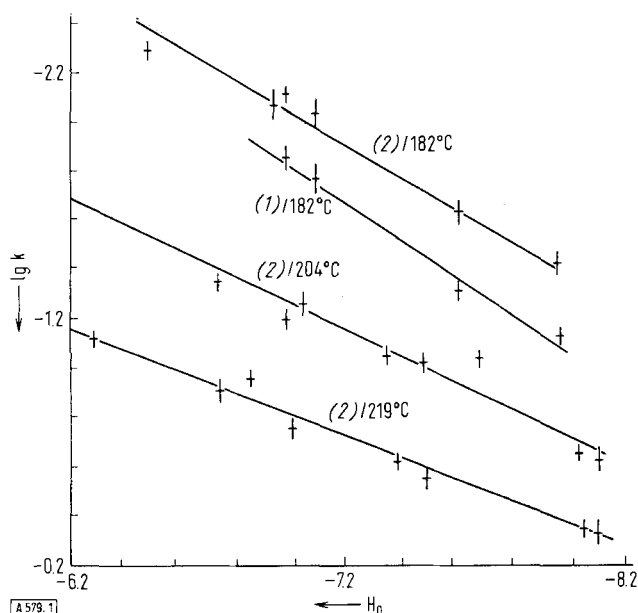


Abb. 1. Reaktionsgeschwindigkeitsprofile zum säurekatalysierten Wasserstoff-Austausch beim 2,4,6-Trimethylpyridin.

Der säurekatalysierte Wasserstoff-Austausch der Aminopyridine birgt mehr Komplikationsmöglichkeiten. Hier kann die Reaktion über die freie Base, oder über die erste oder zweite korrespondierende Säurestufe ablaufen. Im Idealfall, wenn nämlich Kinetik und Gleichgewicht der Protonierung der H_0 -Funktion gehorchen, sollte man ein Reak-

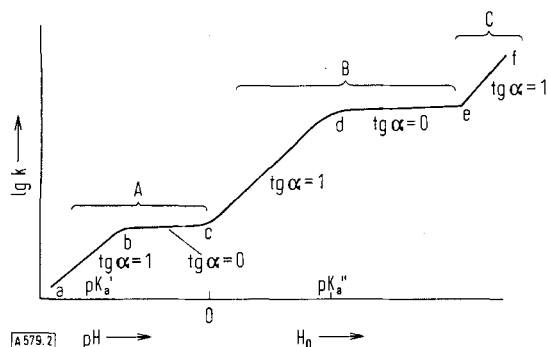


Abb. 2. Idealisiertes Reaktionsgeschwindigkeitsprofil des säurekatalysierten Wasserstoffaustauschs an verschiedenen hoch protonierten aromatischen Basen.

A: freie Base; B: erste korrespondierende Säure; C: zweite korrespondierende Säure.

tionsgeschwindigkeitsprofil gemäß Abbildung 2 finden. Für andere Fälle, in denen der Austausch über eine Spezies abläuft [7a], deren Konzentration nur wenig von der Acidität abhängt, gilt:

$$\delta \log k / \delta H_0 = \delta H_x / \delta H_0$$

(H_x ist die Aciditätsfunktion für die kinetische C-Protonierung).

Für den Austausch an einer Spezies, die hauptsächlich in Form ihrer korrespondierenden Säure vorliegt, gilt:

$$\delta \log k / \delta H_0 = \delta H_x / \delta H_0 - \delta H_y / \delta H_0$$

(H_y ist die Aciditätsfunktion für die Gleichgewichts-Protonierung der betreffenden Spezies.)

[7a] G. P. Bean, C. D. Johnson, A. R. Katritzky, B. J. Ridgewell u. A. M. White, J. chem. Soc. (London), im Druck.

Die Untersuchung des Wasserstoffaustauschs am 4-Amino-, 4-Amino-2,6-dichlor- und 2-Amino-5-methylpyridin ergab Reaktionsgeschwindigkeitsprofile, die den Bereichen b-c bzw. c-d bzw. d-e in Abbildung 2 entsprechen [7a].

Zu einer Auswertung der Experimente muß man Annahmen über die Aciditätsfunktion der Pyridine und über ihre Temperaturabhängigkeit machen. Über diese Temperaturabhängigkeit gibt es nur wenige und nur sich bis 80 °C erstreckende Untersuchungen; bei der Temperaturabhängigkeit scheint es allerdings weder zu großen Effekten noch zu Unstetigkeiten zu kommen [9]. Polyhalogenpyridine sind Hammett-Basen [8].

2. Nitrierung

Das 1,2,4,6-Tetramethylpyridinium-Ion (1) kann unter den gleichen Bedingungen wie die Base (2) nitriert werden, was darauf hinweist, daß (2) in Form der korrespondierenden Säure reagiert [11]. Das „Reaktionsgeschwindigkeitsprofil“ des 2,4,6-Trimethylpyridins (2) bei 101,3 °C (Abb. 3) bestätigt diese Annahme. Dieser Kurvenverlauf ist für eine Nitrierung charakteristisch [12], für die sich die Substrat-Konzentration praktisch nicht ändert. Im Fall der Nitrierung der freien Base müßte die Kurve im Uhrzeigersinn weitergedreht sein, da mit zunehmender Acidität die Substratmenge abnimmt (vgl. Abb. 4). Auch hier ergibt sich aus Abschätzungen der Stoßzahl, daß die freie Base nicht das Substrat für die Nitrierung sein kann. Soweit ein Vergleich mit den Benzolanalogen bisher möglich war, bedingt die NH^+ -Gruppierung einen Desaktivierungsfaktor von 10^{12} für die meta-Stellung.

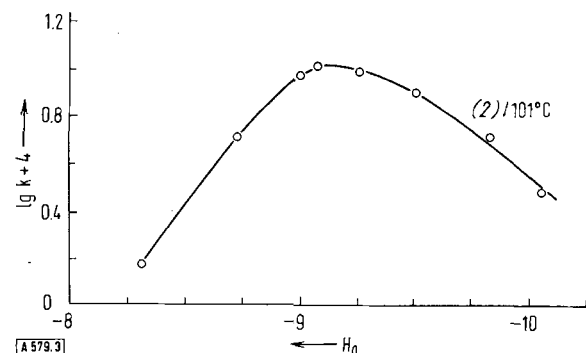


Abb. 3. Reaktionsgeschwindigkeitsprofil zur Nitrierung des 2,4,6-Trimethylpyridins bei 101 °C.

Eine Pyridin-Nitrierung an der freien Base ließe sich eventuell für ein Derivat erwarten, dessen Basizität erheblich verringert ist. So läßt sich 2,6-Dichlorpyridin ($pK_a = -2,8$ [8]) bei 100 °C glatt in 3-Stellung nitrieren; Reaktionsgeschwindigkeitsprofil und kleine Aktivierungsentropie (-10 cal/grad in 98,3-proz. H_2SO_4) beweisen die Nitrierung der freien Base. 2,6-Dimethoxy-

[8] C. D. Johnson, A. R. Katritzky, B. J. Ridgewell, N. Shakir u. A. M. White, Tetrahedron 21, 1055 (1965).

[9] A. I. Gel'bshtein, G. G. Shcheglova u. M. I. Temkin, Ž. neorg. Chim. 1, 596 (1956).

[10] C. Mantescu u. A. T. Balaban, Canad. J. Chem. 41, 2120 (1963).

[11] A. R. Katritzky u. B. J. Ridgewell, J. chem. Soc. (London) 1963, 3882.

[12] P. B. de la Mare u. J. Ridd: Aromatic Substitution. Butterworths, London 1959, S. 64.

pyridin (3) ließ sich sogar stufenweise über das 3-Mono- (4) zum 3,5-Dinitroderivat (5) nitrieren [13]. Aus dem Reaktionsgeschwindigkeitsprofil (Abb. 4) erkennt man deutlich, daß sich die Erstitrierung an der zu (3) korrespondierenden Säure, die Zweitnitrierung infolge reduzierter Basizität aber an der freien Base (4) abspielt.

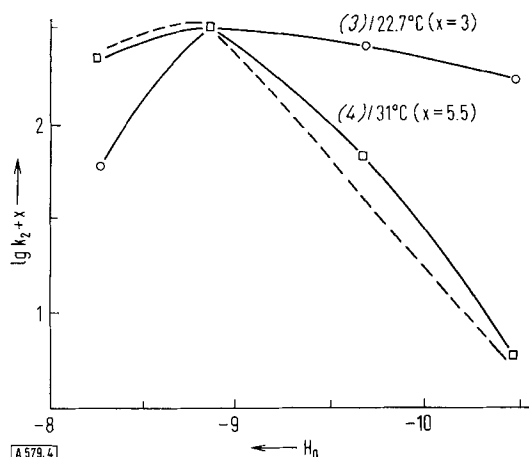


Abb. 4. Reaktionsgeschwindigkeitsprofile für die 1. und 2. Nitrierungsstufe des 2,6-Dimethoxypyridins (die gestrichelte Kurve wurde für die freie Base berechnet).

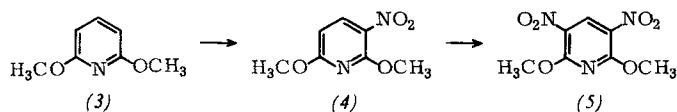


Abbildung 4 enthält auch eine „korrigierte“ Kurve für die freie Base, die aus der Kurve der korrespondierenden Säure durch Einsetzen der Basenkonzentration berechnet wurde, unter der Annahme, daß die Base bei diesen Aciditäten noch als Hammett-Base vorliegt. Diese berechnete Kurve läuft der für das 2,6-Dimethoxy-3-nitropyridin experimentell gefundenen parallel und zeigt damit, daß 2,6-Dimethoxy-3-nitropyridin als freie Base nitriert wird. Umgekehrt darf man aus Abbildung 3 folgern, daß für Pyridinderivate auch in stark schwefelsaurer Lösung die Hammettsche Aciditätsfunktion gilt.

Mißt man etwa die Nitrierungsgeschwindigkeiten der 1,3-Dichlor- und 1,3-Dimethoxy-Derivate des Benzols und des Pyridins, so sollte sich mit diesen Daten die deaktivierende

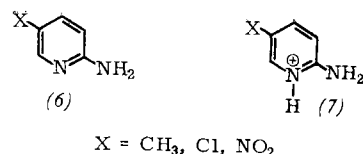
Wirkung des „Substituenten“ N ausdrücken lassen. Es ergaben sich $\lg [k_2(1,3\text{-DiCl-bzl})/k_2(1,3\text{-DiCl-pyr})] = 1,5$ und $\lg [k_2(1,3\text{-DiOCH}_3\text{-bzl})/k_2(1,3\text{-DiOCH}_3\text{-pyr})] = 2,3$, wobei k_2 die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion 2. Ordnung ist. Das sind weit kleinere Werte als erwartet. Das Differieren beider Werte muß man wohl damit erklären, daß die Substituenten Cl und OCH_3 unter dem Einfluß des „Substituenten“ N andere mesomere Effekte ausüben als in den einfach substituierten Benzolen.

3. Bromierung [14]

5-Substituierte 2-Aminopyridine lassen sich in $\text{H}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ in 3-Stellung glatt bromieren, was sich etwa an der Potentialabnahme einer Brom/Bromidindizieren-

[13] C. D. Johnson, A. R. Katritzky u. M. Viney, J. chem. Soc. (London), im Druck.

[14] P. J. Brignell, P. E. Jones u. A. R. Katritzky, unveröffentlicht.



den Elektrode verfolgen läßt. Für den Aciditätsbereich +0,5 (pH) bis -3,5 (H_0) ergaben sich im Reaktionsgeschwindigkeitsprofil Geraden fast gleicher Steigung, d.h. es werden die freien Basen (6), nicht aber die korrespondierenden Säuren (7) bromiert. Zieht man die analog para-substituierten Aniline heran, so ergibt sich in diesem speziellen Fall für den „Substituenten“ N die Hammettsche σ -Konstante 0,54 [15].

Zu weiteren elektrophilen Substitutionen am Pyridingerüst fehlen leider kinetische Untersuchungen. Die qualitativen Angaben, insbesondere zur Sulfonierung, Merkurierung, Nitrierung und Azo-Kupplung, wurden von Abramovitch [5] zusammengefaßt.

B. Pyridin-N-oxide

Zu den bedeutendsten Entdeckungen in der Pyridin-Chemie gehört die Beobachtung *Ochiai* [16], daß sich Pyridin-N-oxid in 4-Stellung leicht nitrieren läßt. Diese Beobachtung hat eine Fülle von Arbeiten über elektrophile Substitutionen an Pyridin-N-oxiden nach sich gezogen [5, 17]. Während die Nitrierung also zum 4-Nitropyridin führt, liefert die Sulfonierung die Pyridin-3-sulfonsäure [16]. Wie man nach kinetischen Befunden heute weiß, läuft die Nitrierung an der freien Base (8), die Sulfonierung aber an der korrespondierenden Säure (9) ab.



1. Säure-katalysierter Wasserstoff-Austausch [19, 20]

Der Wasserstoff-Austausch an der 3- und 5-Stellung des 2,4,6-Trimethylpyridin-N-oxids spielt sich bei 200°C glatt und ohne Zersetzung ab. Die Steigung 0,35 im $\lg k\text{-H}_0$ -Diagramm – obgleich geringer als in der Pyridinreihe selbst – zeigt, daß sich der Wasserstoff-Austausch an der korrespondierenden Säure abspielt. Die Aktivierungsentropien bestätigen dieses Ergebnis. Der Austausch am 2,4,6-Trimethyl-N-

[15] R. P. Bell u. E. N. Ramsden, J. chem. Soc. (London) 1958, 161; R. P. Bell u. T. Spencer, ibid. 1959, 1156; R. P. Bell u. D. J. Rawlinson, ibid. 1961, 63.

[16] E. Ochiai, J. org. Chemistry 18, 534 (1953); A. R. Katritzky, Quart. Rev. (chem. Soc., London) 10, 395 (1956).

[17] A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski: N-Oxides. Methuen, London, im Druck.

[18] T. Okamoto u. T. Kawazoe, Bull. chem. Soc. Japan 1964, 1384.

[19] C. D. Johnson, A. R. Katritzky u. A. White, J. chem. Soc. (London), im Druck.

[20] A. R. Katritzky, B. J. Ridgewell u. A. M. White, Chem. and Ind. 1964, 1576.

methoxypyridinium-Ion konnte infolge dessen Zersetzlichkeit nicht untersucht werden. Am zersetzlichen 2,6-Dimethylpyridin-*N*-oxid gelang es dennoch NMR-spektroskopisch nachzuweisen, daß bei einer Acidität von $H_0 = -8,15$ ein Austausch in 3-Stellung, in wesentlich weniger saurem Medium dagegen nach anderem Mechanismus in 4-Stellung abläuft.

3,5-Dimethylpyridin-*N*-oxid tauscht ohne weiteres Wasserstoff in 2- und 4-Stellung aus. Die Austauschgeschwindigkeiten hängen für diese beiden Positionen wenig von der Acidität ab; das Reaktionsgeschwindigkeitsprofil (siehe Abb. 5) ist dem der 4-Pyridone (Abb. 7), die mit Sicherheit über die freie Base austauschen (siehe Abschn. C1), ähnlich. Bei sehr geringer Acidität nimmt die Austauschgeschwindigkeit für die 2-Stellung rapide zu, wahrscheinlich infolge Zwitterionen-Bildung (siehe (10)); analoge Zwitterionen entstehen bei der Deprotonierung des Pyridin-*N*-oxids selbst [18].

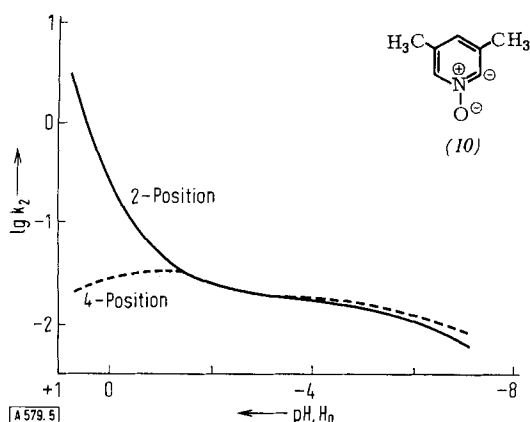


Abb. 5. Reaktionsgeschwindigkeitsprofil zum säure-katalysierten Wasserstoff-Austausch beim 3,5-Dimethylpyridin-*N*-oxid.

Nach dem Vergleich der Austauschgeschwindigkeiten des 2,4,6-Trimethylpyridins und seines *N*-Oxids desaktiviert die $\text{N}-\text{OH}$ -Gruppierung etwas mehr als die N^+H -Gruppierung, wahrscheinlich infolge des elektronenanziehenden Effektes der Hydroxygruppe [20].

Am 3-Hydroxypyridin läuft nach dem Reaktionsgeschwindigkeitsprofil der Austausch an der freien Base ab, allerdings ist noch unbekannt, ob in 2- oder 6-Stellung [19]. Das 3,5-Dimethoxypyridin-*N*-oxid tauscht in 2-Stellung aus; oberhalb $H_0 \approx -3,5$ über die freie Base, unterhalb über die korrespondierende Säure [19].

2. Nitrierung

Wie Schofield zeigen konnte, wird das *N*-Methoxypyridinium-Kation unter Bedingungen, die beim Pyridin-*N*-oxid leicht zum Ziel führen, nicht nitriert; Pyridin-*N*-oxid scheint somit als freie Base nitriert zu werden [21].

[21] R. B. Moodie, K. Schofield u. M. J. Williamson, Chem. and Ind. 1964, 1577.

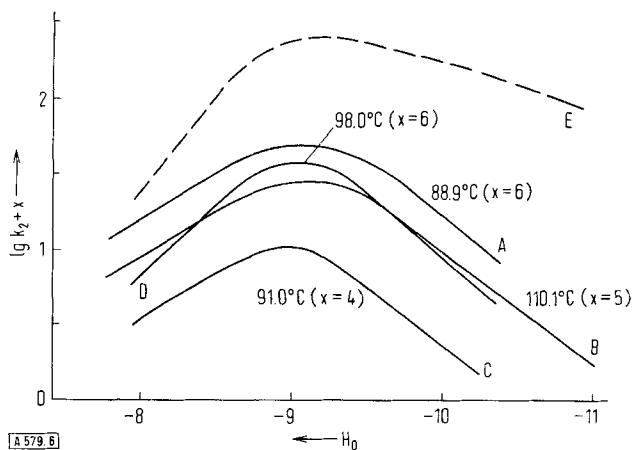
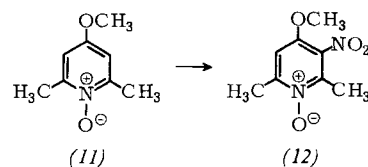
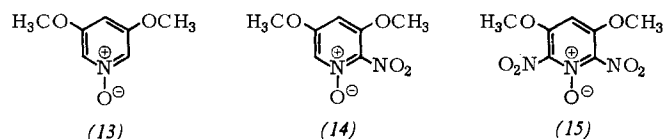


Abb. 6. Reaktionsgeschwindigkeitsprofil für die Nitrierung von Pyridin-*N*-oxiden [A: 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid; B: Pyridin-*N*-oxid; C: 3,5-Dimethylpyridin-*N*-oxid; D: 3,5-Dichlorpyridin-*N*-oxid]. Die gestrichelte Kurve gibt das korrigierte Reaktionsgeschwindigkeitsprofil (H_A -Funktion) für das 2,6-Dichlorpyridin-*N*-oxid wieder.

Aus Abbildung 6 ersieht man die Reaktionsgeschwindigkeitsprofile der Nitrierung der 2,6-Dichlor-, 3,5-Dichlor- und 3,5-Dimethylpyridin-*N*-oxide [22]. Pyridin-*N*-oxide sollten Hammett-Basen sein [8]. Nach einer neuen Abschätzung – unter Einbeziehung wesentlich weniger basischer Pyridin-*N*-oxide – muß diese Aussage modifiziert werden: Pyridin-*N*-oxide gehorchen näherungsweise der H_A -Funktion [25]. Korrigiert man nach dieser Information für die variierende Basenkonzentration die Reaktionsgeschwindigkeitsprofile in Abbildung 6, so erhält man einen Kurvenverlauf, der dem der Nitronium-Ionen-Aktivität ähnelt, woraus hervorgeht, daß die Reaktion über die freie Base abläuft.



Eine Nitrierung in 3-Stellung gelang beim 4-Methoxy-2,6-dimethylpyridin-*N*-oxid (11), und zwar nach dem $\lg k - H_0$ -Diagramm über die korrespondierende Säure [13]. Die Nitrierungsgeschwindigkeit für die 4-Stellung des Pyridin-*N*-oxids ist etwa um den Faktor 10^4 kleiner [21].



Beim 3,5-Dimethoxypyridin-1-oxid (13) ist auch die Nitrierung in 2-Stellung gelungen [21a, 22]. Das 3,5-Dimethoxy-2-nitropyridin-1-oxid (14) läßt sich dann in 6-Stellung – schwerlich aber in 4-Stellung – zu (15)

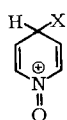
[21a] H. J. den Hertog, M. van Ammers u. S. Schukking, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 1171 (1955).

[22] C. D. Johnson, A. R. Katritzky u. N. Shakir, J. chem. Soc. (London), im Druck.

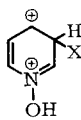
weinternitrieren. Nach den Reaktionsgeschwindigkeitsprofilen verlaufen beide Nitrierungen über die korrespondierende Säure.

3. Die Position der neu eingeführten Substituenten

Die Nitrierung der Pyridin-*N*-oxide läuft hauptsächlich in 4-Stellung ab; beim langsameren und damit meist selektiveren elektrophilen Wasserstoff-Austausch aber wird das zwar häufigere, aber weniger reaktive Säuremolekül, $\text{Base}\cdot\text{H}^+$, in 3-Stellung angegriffen. Offenbar werden durch die elektronenbeanspruchende Nitrogruppe doppelt geladene Komplexe völlig instabil. Wahrscheinlich ist bei diesen Reaktionen der Übergangszustand dem Whelandschen Zwischenkomplex (16) oder (17) sehr ähnlich; damit könnten die induktiven Effekte zu einer Nitrierung über den Zwischenkomplex (16), aber zu einem Wasserstoff-Austausch über den Komplex (17) Anlaß geben.



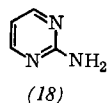
(16)



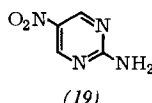
(17)

Um diese Hypothese zu prüfen, bestimmten wir die $\text{pK}_{\text{a}1}$ - und $\text{pK}_{\text{a}2}$ -Werte der protonierten Formen der Pyrimidine (18) und (19) [23]; die Strukturen (20) und (21) stehen im Einklang mit Strukturen ähnlicher Kationen [23a].

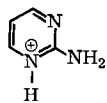
Nach der erwähnten Hypothese müßte sich die Nitrogruppe stärker auf $\text{pK}_{\text{a}2}$ als auf $\text{pK}_{\text{a}1}$ auswirken. $\Delta\text{pK}_{\text{a}2}$ wird in der Tat um 1,0 pK-Einheiten größer gefunden als $\Delta\text{pK}_{\text{a}1}$; allerdings ist der Effekt kleiner als erwartet.



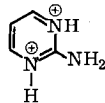
(18)



(19)



(20)



(21)

C. Pyridone und Pyrone [24,26]

Der Mechanismus der elektrophilen Substitution von Pyridonen interessiert besonders, da Pyridone – und zwar eine Vielzahl von Formen – sehr leicht angegrif-

[23] P. J. Brignell, A. R. Katritzky u. O. Tarhan, unveröffentlicht.

[23a] A. R. Katritzky u. J. M. Lagowski in A. R. Katritzky: Advances in Heterocyclic Chemistry. Academic Press, New York-London 1963, Bd. 1, S. 339.

[24] P. Bellingham, C. D. Johnson u. A. R. Katritzky, Chem. and Ind. 1965, 1384.

[25] A. R. Katritzky, A. J. Waring u. K. Yates, Tetrahedron 19, 465 (1963).

[26] P. Bellingham, C. D. Johnson u. A. R. Katritzky, J. chem. Soc. (London), im Druck.

fen werden; beim 4-Pyridon könnten so theoretisch Anion (22), Oxoform (23), Hydroxyform (24) und Kation (25) reagieren.



(22)



(23)



(24)



(25)

1. Säure-katalysierter Wasserstoff-Austausch

Nach den Reaktionsgeschwindigkeitsprofilen für die Deuterierung des 4-Pyridons bei 170 und 186,5 °C variiert die Geschwindigkeitskonstante über einen Aciditätsbereich von $\text{pH} = 4$ bis $\text{H}_0 = -10$ um weniger als den Faktor 4 (siehe Abb. 7). Dies bedeutet, daß der Wasserstoff-Austausch über eine neutrale Pyridon-Form abläuft. Die geringere Aktivierungsentropie von ca. -8 cal/grad stützt diese Aussage. Der Kurvenverlauf für das 1-Methyl-4-pyridon (siehe Abb. 7) ist sehr

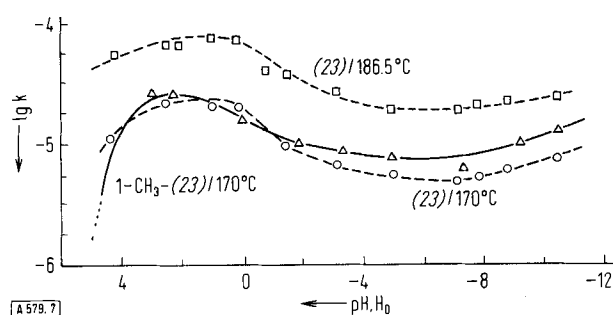
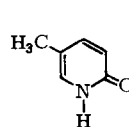


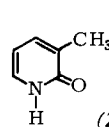
Abb. 7. Reaktionsgeschwindigkeitsprofile zum säure-katalysierten Wasserstoff-Austausch beim 4-Pyridon (23) und beim 1-Methyl-4-pyridon (ausgezogene Kurve).

ähnlich; 4-Methoxypyridin reagiert unter diesen Bedingungen nicht. Aus all dem erweist sich, daß 4-Pyridon aus der Oxoform (22) heraus reagiert. Die Hydroxyform (24) läßt sich auch nach Stoßzahl-Abschätzungen ausschließen, die unter Annahme einer *N*-Protonierung der Hydroxyform (der Hammettschen Aciditätsfunktion gehorchend) und einer *O*-Protonierung der Oxoform (der Amid-Aciditätsfunktion H_A gehorchend) gemacht wurde [25].

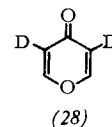
Eine Betrachtung der Austauschgeschwindigkeit des Phenoxid-Anions zeigt, daß der Ersatz einer CH - durch eine NH^+ -Gruppe in meta-Stellung zum Reaktionszentrum die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 10^7 reduziert.



(26)



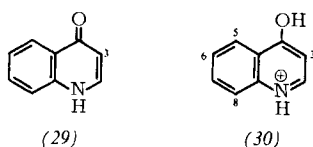
(27)



(28)

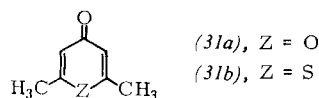
Bisherige Studien zum Wasserstoff-Austausch in 3-Stellung des 5-Methyl-2-pyridons (26) und in 5-Stellung des 3-Methyl-2-pyridons (27) zeigen, daß der Austausch auch für diese Fälle über die neutrale Oxoform vollzogen wird.

Es konnte auch nachgewiesen werden, daß das 4-Chinolon in niedrigem Aciditätsbereich ($H_0 < -7$) als neutrale Spezies (29) in 3-Stellung austauscht. Bei höherer Acidität beobachtet man einen Austausch



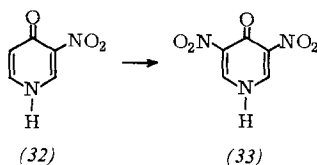
nacheinander in 3-, 6-, 8- und 5-Stellung der korrespondierenden Säure (30). Am 2,6-Dimethyl-4-pyridon findet man eine mit dem Übergang von der korrespondierenden Säure zur freien Base (Erniedrigung der Acidität auf $H_0 = -3$) verbundene Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor $\approx 10^7$.

Zu weiteren Untersuchungen werden auch Pyrone und Thio-pyrone herangezogen^[26]. 4-Pyron läßt sich in neutraler bis schwach saurer Lösung in 3,5-Dideuterio-4-pyron (28) überführen; hierbei handelt es sich aber nicht um eine gewöhnliche elektrophile Substitution^[27], sondern um einen basenkatalysierten Mechanismus. Nach unseren bisherigen Ergebnissen tauschen die Verbindungen (31a) und (31b) in Form der korrespondierenden Säuren aus.



2. Nitrierung^[23]

4-Pyridon läßt sich in einem Nitriergemisch zunächst zum 3-Nitro- (32), dann zum 3,5-Dinitro-4-pyridon nitrieren. Aus spektroskopischen Messungen ließ sich



ein Reaktionsgeschwindigkeitsprofil (siehe Abb. 8) ableiten, wonach eine Spezies nitriert wird, deren Konzentration sich im Aciditätsbereich $H_0 = -8,2$ bis $-10,5$ nicht merklich ändert. Es kann sich dabei nur um die korrespondierende Säure (25) handeln, wie

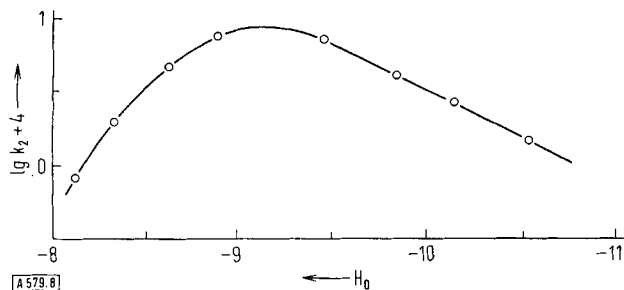


Abb. 8. Reaktionsgeschwindigkeitsprofil zur Nitrierung des 4-Pyridons (23) bei 86 °C.

[27] P. Beak u. G. A. Carls, J. org. Chemistry 29, 2678 (1964); D. W. Mayo, P. J. Sapienza, R. C. Lord u. W. D. Phillips, ibid. 1964, 2682.

sich auch aus der hohen negativen Aktivierungsentropie ($-20,3$ cal/grad; bestimmt bei $H_0 = -9,33$ nach der Arrhenius-Beziehung) ergibt. Die Nitrierungsgeschwindigkeit war mit der des 4-Methoxypyridins und der des 1-Methyl-4-pyridons vergleichbar.

Interessant ist, daß 4-Pyridon in einem Aciditätsbereich in Form der korrespondierenden Säure nitriert wird, in dem es als freie Base die säurekatalysierte Wasserstoff-Austauschreaktion eingeht. Das ist offensichtlich auf die größere Selektivität des Wasserstoff-Austauschs einerseits und auf die große Reaktivität des NO_2^+ -Ions andererseits zurückzuführen. Ein umgekehrtes und unerwartetes Verhalten ist bei den Pyridin-*N*-oxiden beobachtet worden.

D. Heteroaromaten mit kondensierten Sechsringen

Mit viel Mühe – oft aber mit sehr gutem Erfolg – hat man Substitutionsstellen für Reaktionen mehrkerniger Heteroaromaten vorausgesagt; mit der MO-Methode gewonnene Ergebnisse wurden z. B. von Dewar und Maitlis^[28] veröffentlicht. Daten über die Art der reagierenden Spezies selbst sowie über absolute partielle Geschwindigkeitskonstanten sind dagegen wesentlich seltener zu finden. Wie Arbeiten von Ridd^[4] zeigen, ist es nur mit geringem Erfolg gelungen, die bisher bekannten kinetischen Daten mit MO-Parametern zu korrelieren.

Austin und Ridd^[29] haben die Kinetik der Chinolin-Nitrierung, die zu nahezu gleichen Mengen 5- und 8-Nitrochinolin führt, untersucht. Die Kurvenneigung im Reaktionsgeschwindigkeitsprofil (für 85- bis 98-proz. H_2SO_4), die Stoßzahl-Abschätzung und die Aktivierungsentropie ($-19,3$ cal/grad) weisen übereinstimmend auf eine korrespondierende Säure, Chinolin- H^+ , als Reaktionspartner hin. Partielle Geschwindigkeitsfaktoren von ca. 10^{-7} wurden gefunden; in Übereinstimmung mit diesen Befunden stehen Ergebnisse, die von Schofield an 71- bis 84-proz. H_2SO_4 -Lösungen gewonnen wurden. Auch *N*-Methylchinolinium-Ionen wurden untersucht^[21]; auch Untersuchungen am Isochinolin und am *N*-Methylisochinolinium-Kation sprechen für über korrespondierende Säuren^[21, 30] ablaufende Reaktionen.

Isochinolin-*N*-oxid wurde in 76,4- bis 83,1-proz. Schwefelsäure in 5- und 8-Stellung nitriert. Nach dem Reaktionsgeschwindigkeitsprofil reagiert das *N*-Hydroxy-isochinolinium-Kation, was durch die am *N*-Methoxy-isochinolinium-Kation gefundene gleiche Kinetik bestätigt wird^[21].

Johnson und Ridd^[31] gelang es, den Mechanismus der Bromierung des *N*-Cyanchinolinium-Ions (34) zum 3-Bromchinolin (39) zu klären. Als Intermediat entsteht die Pseudobase 1-Cyan-2-hydroxy-1,2-dihydro-

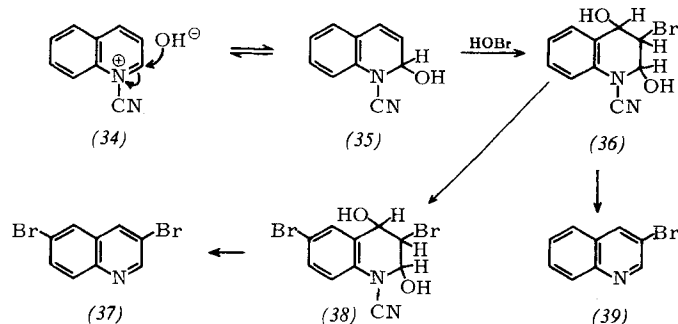
[28] M. J. S. Dewar u. P. M. Maitlis, J. chem. Soc. (London) 1957, 2521.

[29] M. W. Austin u. J. H. Ridd, J. chem. Soc. (London) 1963, 4204.

[30] R. B. Moodie, K. Schofield u. M. J. Williamson, Tetrahedron 20, Suppl. 1, 89 (1964).

[31] M. D. Johnson u. J. H. Ridd, J. chem. Soc. (London) 1962, 283, 291.

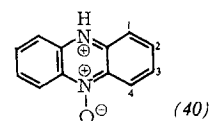
chinolin (35), die sich dann – höchstwahrscheinlich in einem Additions-Eliminierungsprozeß (35) → (36) → (39) – bromieren läßt.



Wie Ridd und Mitarbeiter [32] feststellten, erhöht sich die Nitrierungsgeschwindigkeit (5-Stellung) des *o*-Phenanthrolins auf das hundertfache bei Koordinierung mit Co³⁺-Ionen. Gegenwärtig wird geprüft, ob die Reaktivitätserhöhung von der Erniedrigung der effektiven Ladung am *N*-Atom herrührt, oder ob das Kobalt über die vollen d-Orbitale als π -Donator auf

[32] A. F. Richards, J. H. Ridd u. M. L. Tobe, Chem. and Ind. 1963, 1727.

den aromatischen Ring wirken kann. Das Phenazin-5-oxid wird in 3-Stellung (etwas auch in 1-Stellung) nitriert, und zwar nach den kinetischen Befunden über das Monokation (40) [33].



Ausblick

Auf ein umfassendes Verstehen der elektrophilen Substitution an Heteroaromaten wird man erst hoffen können, wenn man genügend quantitative kinetische Daten für eine Vielzahl einwirkender Elektrophile gewonnen hat. Sehr gründlich muß noch der selektive – und auf ortho-, meta- und para-Positionen verschiedene – Einfluß von Ringgliedern wie N⁺-H, N⁺-O⁻, N⁺-R und N⁺-OH sowie S⁺ und O⁺ untersucht werden. Auch über den Einfluß ankondensierter Ringe weiß man noch wenig.

Eingegangen am 28. Februar 1966,
ergänzt am 10. März 1967 [A 579]

[33] A. R. Katritzky u. B. Swedlund, unveröffentlicht.

Aromatisch gebundenes Fluor als chemische Markierung zum Nachweis von Reaktionsmechanismen [**]

VON H. SUSCHITZKY [**]

NACH ARBEITEN MIT I. K. BARBEN, M. BELLAS, P. MILES UND R. K. SMALLEY

Aromatisch gebundenes Fluor, das leicht nucleophil substituiert wird, kann zum Nachweis der Ionenpaarbildung bei Zersetzungsreaktionen dienen. Mit Hilfe dieses Verfahrens ließ sich zeigen, daß der Zerfall aromatischer Radikalbildner nicht nur homolytisch, sondern auch heterolytisch verläuft. In gleicher Weise wurden der Mechanismus der Azokupplung, die Thermolyse von Arylaziden, die Aminolyse von 3-Aryl-4-bromsydnonen und die Hydrolyse von 3-Arylsydnon-iminen untersucht. Schließlich werden einige mechanistische Probleme angeführt, die sich ebenfalls durch Markierung mit aromatisch gebundenem Fluor lösen lassen sollten.

1. Grundlagen der Methode

Ein aktiviertes Fluoratom an einem aromatischen Ring läßt sich gewöhnlich leichter als irgendeine andere Gruppe oder irgendein anderes Atom nucleophil ersetzen [1]. Besonders stark aktivierend wirkt das Diazonium-Ion, -N₂⁺, das ein aromatisches Fluoratom (in geringerem Ausmaß auch andere Halogene

oder eine Nitrogruppe) so beweglich machen kann, daß es im Verlauf einer Synthese unbeabsichtigt sogar durch ein schwaches Nucleophil substituiert wird. Bunnnett und Zahler [2] haben diese recht störende Eigenart der Diazonium-Gruppe den „Ärgnis-Effekt“ genannt, und jeder, dem das Phänomen einmal begegnet ist, wird wissen, wie zutreffend diese Bezeichnung ist. Ein Beispiel für eine derartige unerwünschte Fluor-Substitution bietet die Diazotierung des 4-Fluor-3-nitroanilins (1) in Salzsäure [3], bei der unerwarteterweise über das Zwischenprodukt (2) die Chlorverbindung (3) entsteht. Ein anderes Beispiel ist die Bildung des Chlorbenzoldiazonium-Salzes (5),

[*] Dr. H. Suschitzky
Department of Chemistry and Applied Chemistry,
University of Salford
Salford 5, Lancashire (England)

[**] Nach einem Vortrag beim 3. Internationalen Fluor-Symposium, September 1965, in München.

[1] J. F. Bunnnett, Quart. Rev. 12, 1 (1958).

[2] J. F. Bunnnett u. R. E. Zahler, Chem. Reviews 49, 273 (1951).

[3] H. Suschitzky, unveröffentlicht.