

# Fortschritte auf dem Hetarin-Gebiet<sup>(1)</sup>

Von Thomas Kauffmann und Rolf Wirthwein<sup>(\*)</sup>

Herrn Professor Wilhelm Klemm zum 75. Geburtstag gewidmet

In den letzten Jahren bemühte man sich weniger als zwischen 1958 und 1964 um Hinweise auf das intermediäre Auftreten immer weiterer Hetarine als vielmehr um kritische Sichtung und Sicherung des früher erarbeiteten Versuchsmaterials. Besonderes Interesse fand der Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität der Hetarine. – Es wurde gezeigt, daß es für nucleophile Cine-Substitutionsreaktionen an Hetarylhalogeniden außer dem Eliminierungs-Additions-Mechanismus (EA; Hetarin-Zwischenstufe) noch andere Reaktionswege (anomaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus [AE<sub>s</sub>] und „Reinecke-Mechanismus“) gibt. Zur Klärung des Mechanismus nucleophiler Substitutionsreaktionen an Hetarylhalogeniden erwies sich die Anwendung deuterierter Hetarylhalogenide als sehr nützlich. Ein als „Basenkonkurrenz-Methode“ bezeichnetes Verfahren ermöglicht, auch bei Überlagerung von Substitutionsmechanismen das Auftreten einer Hetarin-Zwischenstufe zu erkennen. Diese Methode erlaubte, erstmals ein fünfgliedriges Hetarin (4,5-Didehydro-1-methyl-imidazol) mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nachzuweisen. Selektivitätsbestimmungen zeigten, daß der Ersatz einer CH-Gruppe durch ein N-Atom im 1,2-Didehydro-benzol und -naphthalin die Reaktivität gegenüber Basen deutlich erhöht. – Nach EHT-Berechnungen (Extended Hückel Theory) ist das bisher noch hypothetische 2,3-Didehydro-pyridin energiereicher als 3,4-Didehydro-pyridin, was den experimentellen Befunden besser entspricht als die entgegengesetzte Aussage einfacher MO-Berechnungen. – Außer Cine-Substitution (1,2-Verschiebung) wurde bei der Baseneinwirkung auf Hetarylhalogenide (Pyridin-, Chinolin- und Pyrimidin-System) auch Tele-Substitution (1,3-Verschiebung) beobachtet. Für die Tele-Substitution werden alternativ ein EA-Mechanismus (über m-Didehydro-hetarene) und ein AE<sub>s</sub>-Mechanismus in Betracht gezogen.

## 1. Einleitung

Der Hetarin-Chemie, die sich nach dem Nachweis des 3,4-Didehydro-pyridins (1959–1961) rasch entwickelte, wurden bereits vier das Gesamtgebiet darstellende Übersichten gewidmet<sup>[2–4]</sup>; neue wesentliche Befunde lassen aber jetzt den vorliegenden Aufsatz gerechtfertigt erscheinen. Unter anderem sind die in unserem Arbeitskreis mit der Basenkonkurrenz-Methode erzielten Ergebnisse unter Verwendung noch unveröffentlichten Versuchsmaterials eingearbeitet. Am wenigsten ausführlich wird auf fünfgliedrige Hetarine mit einem Heteroatom eingegangen, da die beiden jüngsten Übersichten<sup>[2b, 4]</sup> den letzten Stand der Untersuchungen auf diesem Gebiet im wesentlichen kennzeichnen.

[\*] Prof. Dr. Th. Kauffmann und Dr. R. Wirthwein  
Organisch-Chemisches Institut der Universität  
44 Münster, Orléansring 23

[1] Hetarine, 15. Mitteilung. – 14. Mitteilung s. [15].

[2] a) H. J. den Hertog u. H. C. van der Plas, *Advan. Heterocycl. Chem.* 4, 121, (1965); b) H. J. den Hertog u. H. C. van der Plas in H. G. Viche: *Chemistry of Acetylenes*. M. Dekker, New York 1969, S. 1149.

[3] Th. Kauffmann, *Angew. Chem.* 77, 557 (1965); *Angew. Chem. internat. Edit.* 4, 543 (1965).

[4] R. W. Hoffmann: *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*. Verlag Chemie, Weinheim und Academic Press, New York 1967, S. 275.

[5] W. Adam, A. Grimison u. R. Hoffmann, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 2590 (1969); für 1,2-Didehydro-benzol wurde die Gesamtvalenzelektronendichte an den Atomen der Extrabindung zu 4.20 ermittelt.

## 2. Sechsgliedrige Hetarine

### 2.1. EHT-Berechnungen

R. Hoffmann et al. <sup>[5]</sup> führten EHT-Berechnungen von sechsgliedrigen Didehydro-hetarenen sowie von deprotonierten sechsgliedrigen Hetarenen durch, die als Modelle für anionische Didehydro-hetaren-Vorstufen gelten können. Die Ergebnisse (Tabellen 1 und 2) führen zu einem besseren Verständnis früherer experimenteller Befunde und seien daher vorangestellt.

Während einfache Hückel-Rechnungen (MO-Theorie)<sup>[7]</sup> ergaben, daß von den o-Didehydro-pyridinen (1) und (3) das letztgenannte energieärmer ist, trifft nach den EHT-Rechnungen das Gegenteil zu. Das hypothetische 2,6-Didehydro-pyridin (4), dem wegen der Möglichkeit zur Delokalisierung der Elektronen der Extraorbitale über drei Atome früher eine relativ hohe Stabilität zugeschrieben wurde<sup>[7]</sup>, ist nach den EHT-Berechnungen von allen möglichen Didehydro-pyridinen am wenigsten stabil, und 2,4-Didehydro-pyridin (2), dessen 6-Äthoxyderivat neuerdings als Zwischenstufe einer Tele-

[6] Die Werte der Gesamtenergie sind nur innerhalb der Verbindungsgruppen mit gleicher Zahl von Stickstoffatomen vergleichbar. Von den Verbindungen in Tabelle 1 sind bisher nur (1) und (6) sicher nachgewiesen worden.

[7] H. L. Jones u. D. L. Beveridge, *Tetrahedron Lett.* 1964, 1577.

Tabelle 1. Gesamtenergien in eV (Zahlen unter den Formelbildern)[6] und Gesamtvalenzelektronendichten (Zahlen neben den Orbitalen) der Didehydro-pyridine (1)–(4) sowie des 4,5- und 4,6-Didehydro-pyrimidins (6) bzw. (5)[5].

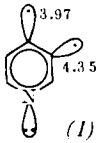
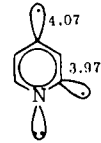
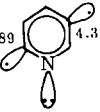
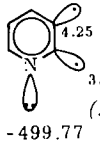
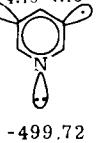
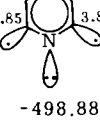
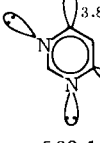
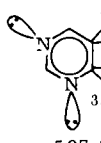








		
(1)	(2)	
-500.60	-500.13	-500.05
		
(3)	(4)	(4)
-499.77	-499.72	-498.88
		
(5)	(6)	
-508.10	-507.87	

Tabelle 2. Gesamtenergien in eV[6] von Hetaren-Anionen[5].

		
-530.00	-529.83	-529.75
		
-536.85	-536.78	
		
-538.07	-537.67	-537.60

Substitution in Betracht gezogen wird<sup>[8]</sup> (vgl. Abschnitt 4), rangiert in der Stabilitätsskala noch vor dem 2,3-Didehydro-pyridin (3).

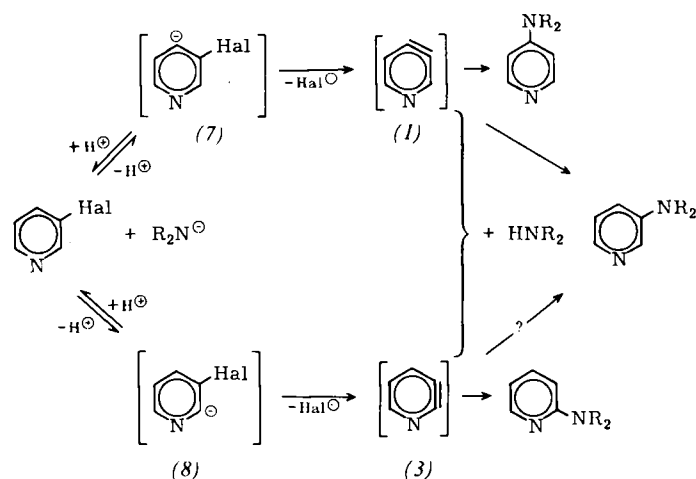
Außerdem wird jetzt für 4,6-Didehydro-pyrimidin (5) eine höhere Stabilität als für 4,5-Didehydro-pyrimidin (6) vorausgesagt. Insgesamt sprechen die EHT-Rechnungen gegen die frühere angenommene<sup>[7]</sup> Stabilisierung durch Delokalisierung der Extradielektronen über drei nebeneinanderliegende Ringatome, sondern legen nahe, daß umgekehrt ein Didehydro-hetaren ausgeprägt destabilisiert wird, wenn das Orbital des einsamen Elektronenpaares eines N-Atoms den Extraorbitalen der Arinbindung unmittelbar benachbart ist (vgl. auch<sup>[9]</sup>).

[8] H. Boer u. H. J. den Hertog, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1943.

[9] R. A. Abramovitch, G. M. Singer u. A. R. Vinutha, *Chem. Commun.* 1967, 55.

Entsprechend scheint das einsame Elektronenpaar eines N-Atoms einen destabilisierenden Einfluß auf Anionen sechsgliedriger Hetarene auszuüben, wenn das anionisierte C-Atom dem N-Atom benachbart ist (vgl. Tabelle 2).

Die berechneten Stabilitätsabstufungen und Gesamtvalenzelektronendichten stehen in guter Übereinstimmung mit experimentellen Befunden: Sie erklären z. B., daß die Einwirkung starker Basen auf 3-Halogen-pyridine nur zu 3- und 4-, nicht aber zu 2-substituierten Pyridinen führt<sup>[2,3]</sup>, denn nach den Tabellen 2 und 1 ist anzunehmen, daß das als Zwischenstufe auftretende Anion (7) energieärmer ist als (8) und daß auch das Hetarin (1) energieärmer (um 0.83 eV oder 19 kcal/mol) ist als (3). Mit den berechneten Werten stimmt überein, daß der basenkatalysierte H/D-Austausch an 3-Chlor-pyridin in 4-Position wesentlich leichter als in 2-Position erfolgt<sup>[10]</sup>.



Auch hinsichtlich der Anionen von Diazinen, die ebenfalls als Modelle anionischer Hetarin-Vorstufen gelten können, besteht Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von EHT-Rechnungen (Tabelle 2) und experimentellen Befunden, denn bei H/D-Austausch-Studien (in *O*-Deuterio-methanol bei 165 ° C<sup>[11]</sup>) wurden folgende Relativgeschwindigkeiten ermittelt:



Die Orientierungsphänomene bei der Addition von Nucleophilen an Hetarine bieten weitere Kriterien: Die berechneten Elektronendichten (Tabelle 1) lassen vermuten, daß beim 3,4-Didehydro-pyridin ein nucleophiler Angriff bevorzugt in 4-Position erfolgt. Tatsächlich werden Ammoniak<sup>[2]</sup> und – viel weniger deutlich – sek. Amine<sup>[12, 14b]</sup> bevorzugt in 4-Position addiert. Analog ist bei der Anlagerung von Aminen an 3,4-Didehydro-chinolin (9) (im Vergleich zum 1,2-Didehydro-naphthalin) das α-C-Atom der Extrabindung (C-4) deutlich gegenüber dem β-C-Atom (C-3) begünstigt (vgl. Tabelle 5), was ebenfalls mit den Ergebnissen der EHT-Rechnungen<sup>[5]</sup> übereinstimmt.

[10] J. A. Zoltewicz u. C. L. Smith, *J. Amer. Soc.* 88, 4766 (1966); 89, 3358 (1967).

[11] J. A. Zoltewicz u. G. Grahe, *Abstracts*, 155. National Meeting Amer. Chem. Soc., San Francisco, Calif., April 1960, S. 128; zit. bei [5].

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

[13] T. Yonezawa, H. Konishi u. H. Kato, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 41, 1031 (1968).

[14] a) Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg, M. Vestweber u. R. Wirthwein, *Tetrahedron Lett.* 1967, 2911; b) 1967, 2917.

Schließlich sollten 2,3-Didehydro-pyridin (3) und 4,5-Didehydro-pyrimidin (6) nach den EHT-Rechnungen Nucleophile bevorzugt in 2- bzw. 4-Position aufnehmen. Obgleich noch nichts Sicheres über die Regiospezifität der Basenaddition an (3) und (6) bekannt ist, deutet doch vieles (vgl. Abschnitte 2.3.3 und 2.4) darauf hin, daß diese Voraussage zutrifft. Auf SCF-Berechnungen (Self-consistent field) von Hetarinen<sup>[13]</sup>, die zeigen, daß der Grundzustand dieser Moleküle ein Singulett-Zustand ist, sei lediglich hingewiesen.

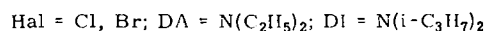
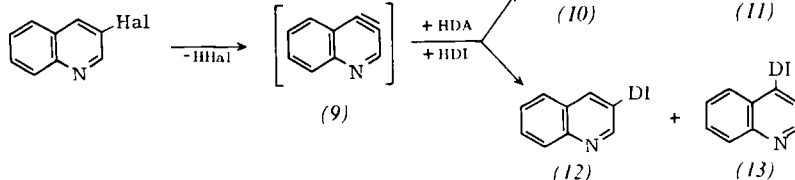
## 2.2. Selektivität gegenüber Basen

Umfangreiche Untersuchungen wurden der Frage gewidmet, in welcher Weise Heteroatome die Reaktivität der Arine beeinflussen<sup>[14, 15]</sup>, und zwar mit Konkurrenzversuchen, wie sie Huisgen et al.<sup>[16]</sup> bereits früher zum Vergleich der Reaktivität von 1,2-Didehydro-benzol, 1,2-Didehydro-naphthalin und 9,10-Didehydro-phenanthren herangezogen hatten.

Bei diesen früheren Messungen wurden mit dem Basenpaar Phenyllithium/Lithium-piperidid für die genannten carbocyclischen Arine die Konkurrenzkonstanten  $K = 4.4, 5.8$  bzw.  $12.8$  ermittelt. Davon ausgehend, daß die Länge der CC-Bindung des Benzols  $1.39 \text{ \AA}$  (Röntgenstrukturanalyse), der 1,2-Bindung des Naphthalins  $1.365 \text{ \AA}$  (Röntgenstrukturanalyse) und der 9,10-Bindung des Phenanthrens  $1.352 \text{ \AA}$  (berechneter Wert)<sup>[17]</sup> beträgt, wurde angenommen, die in den Konkurrenzkonstanten zum Ausdruck kommende zunehmende Selektivität und abnehmende Reaktivität gehe auf zunehmende Überlappung der Extraorbitale in der Reihe 1,2-Didehydro-benzol, 1,2-Didehydro-naphthalin, 9,10-Didehydro-phenanthren zurück<sup>[16]</sup>.

### 2.2.1. Konkurrenzkonstanten

Das bei Konkurrenzversuchen mit carbocyclischen Arinen<sup>[16]</sup> verwendete Basenpaar Phenyllithium/Lithium-piperidid ist zur Anwendung auf Hetarine wie 3,4-Didehydro-pyridin oder 5,6-Didehydro-chinolin



ungeeignet, da unerwünschte Nebenreaktionen<sup>[3]</sup> eintreten. Für die Konkurrenzversuche mit Hetarinen, zu denen nur solche Arylhalogenide eingesetzt wurden, die unter den Reaktionsbedingungen gänzlich nach dem EA-Mechanismus reagieren (zum Nachweis vgl.<sup>[15]</sup>), dienten daher Diäthylamin und Diisopropylamin als Basenpaar.

[15] Th. Kauffmann, H. Fischer, R. Nürnberg u. R. Wirthwein, Liebigs Ann. Chem. 731, 23 (1970).

[16] R. Huisgen, W. Mack u. L. Möbius, Tetrahedron 9, 29 (1960).

[17] Inzwischen hat J. Trotter, Acta Crystallogr. 16, 605 (1963), durch Röntgenstrukturanalyse den Wert  $1.372 \text{ \AA}$  ermittelt.

Zur Erzeugung des Arins ließ man der Lösung eines Arylhalogenids und der beiden Amine (in wechselnden Mengenverhältnissen eingesetzt) in Äther eine ätherische Phenyllithium-Lösung zutropfen (Molverhältnis Arylhalogenid : Phenyllithium :  $\Sigma$  Amine = 1 : 1 : 10). Phenyllithium metalliert dabei die Amine zu Lithiumamiden. Diese überführen das Arylhalogenid in das Arin und werden dabei laufend verbraucht, so daß ihre Konzentration im Vergleich zur Amin-Konzentration stets gering ist. Kontrollversuche<sup>[15]</sup> bestätigten, daß im wesentlichen nur die freien Amine an die Arin-Zwischenstufe angelagert werden.

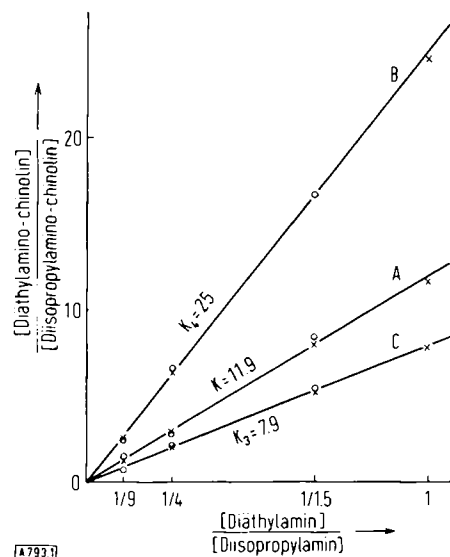


Abb. 1. Ermittlung der Konkurrenzkonstante  $K$  (Gerade A) sowie der partiellen Konkurrenzkonstanten  $K_3$  (Gerade C) und  $K_4$  (Gerade B) bei der konkurrierenden Addition von Diäthylamin/Diisopropylamin an 3,4-Didehydro-chinolin [25, 26]. o: Ausgangsverbindung 3-Chlor-chinolin; x: Ausgangsverbindung 3-Brom-chinolin.

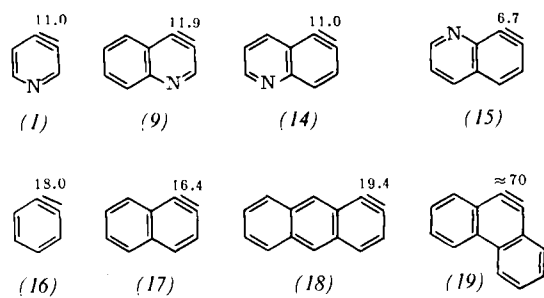
Auftragen des gaschromatographisch bestimmten Mengenverhältnisses der Substitutionsprodukte – z.B. der Verbindungen (10) – (13) bei der Umsetzung von 3-

Halogen-chinolinen – gegen das Verhältnis Diäthylamin/Diisopropylamin führte zu Geraden (z.B. A in Abb. 1), deren Steigung der Konkurrenzkonstante

$$K = \frac{[\text{Diäthylamino-arene}]}{[\text{Diisopropylamino-arene}]} \cdot \frac{[\text{Diisopropylamin}]}{[\text{Diäthylamin}]}$$

des Arins entspricht. So ermittelte Konkurrenzkonstanten sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3. Konkurrenzkonstanten bei Konkurrenzversuchen mit Diäthylamin/Diisopropylamin.



Die Konkurrenzkonstanten zeigen folgendes:

1. Der Ersatz einer der Extrabindung nicht benachbarten CH-Gruppe des 1,2-Didehydro-benzols und -naphthalins durch ein Stickstoffatom erniedrigt die Selektivität gegenüber Basen deutlich<sup>[18]</sup>, denn die Hetaryne (1) bzw. (9), (14), (15) addieren durchweg weniger selektiv als die carbocyclischen Arine (16) bzw. (17). Da Stickstoff als Heteroatom in aromatischen Systemen eine Verarmung an  $\pi$ -Elektronen bewirkt, ist die erhöhte elektrophile Aktivität der Hetaryne verständlich.

2. Anelliert man an die 3,4-Bindung des 1,2-Didehydro-benzols einen Benzol- oder Pyridinkern, so erniedrigt sich die Selektivität ebenfalls.

3. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Huisgen<sup>[16]</sup> erhöht die Anellierung je eines Benzolkerns an 1,2-Didehydro-benzol beiderseits der Extrabindung [9,10-Didehydro-phenanthren (19)] die Selektivität stark.

### 2.2.2. Partielle Konkurrenzkonstanten

Normalerweise lagert sich eine Base an ein Arin in den beiden möglichen Orientierungen an. Bei einem hinsichtlich der Extrabindung asymmetrischen Arin – der Normalfall bei heterocyclischen Arinen – sind daher zwei Additionsreaktionen unterscheidbar, z. B. beim 3,4-Didehydro-chinolin (9) die Addition des Basenrestes an C-3 und C-4. Bei Konkurrenzversuchen (vgl. Abschnitt 2.2.1) lassen sich somit analog der Konkurrenzkonstante K, die beide Orientierungen der Basenanlagerung umfaßt (Gerade A in Abb. 1), auch „partielle Konkurrenzkonstanten“ ( $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  . . .) für die beiden Teilreaktionen bestimmen<sup>[14b, 15]</sup>, die analog K definiert sind (Geraden B und C in Abb. 1). Für 3,4-Didehydrochinolin (9) und das Basenpaar Diäthylamin/Diisopropylamin gilt z. B.

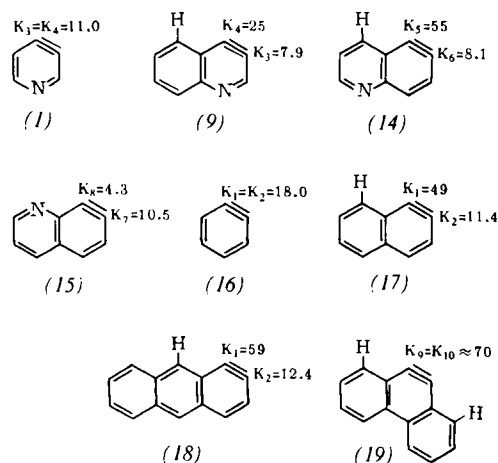
$$K_3 = \frac{[3\text{-Diäthylamino-chinolin}]}{[3\text{-Diisopropylamino-chinolin}]} \cdot \frac{[\text{Diisopropylamin}]}{[\text{Diäthylamin}]}$$

$$K_4 = \frac{[4\text{-Diäthylamino-chinolin}]}{[4\text{-Diisopropylamino-chinolin}]} \cdot \frac{[\text{Diisopropylamin}]}{[\text{Diäthylamin}]}$$

[18] Im Gegensatz hierzu ermittelten Kauffmann und Nürnberg [3] bei Konkurrenzversuchen mit Piperidin/Diäthylamin für 3,4-Didehydro-pyridin ( $K = 1.5$ ) eine größere Selektivität als für 1,2-Didehydro-benzol ( $K = 1.0$ ). Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, daß Konkurrenzversuche mit diesem Basenpaar wenig aufschlußreiche Ergebnisse liefern; vgl. [14, 15].

Die partiellen Konkurrenzkonstanten (Tabelle 4) geben die Selektivität an den beiden C-Atomen der Extrabindung getrennt wieder und sind daher oft aufschlußreicher als die Konkurrenzkonstanten K: Bei asymmetrischen Arinen, deren Extrabindung in  $\alpha, \beta$ -Stellung zu einem ankondensierten aromatischen Ring steht, wird für das  $\alpha$ -C-Atom der Extrabindung eine besonders hohe partielle Konkurrenzkonstante und damit hohe „ $\alpha$ -Selektivität“ gefunden, sofern sich peri-ständig zum  $\alpha$ -C ein H-Atom befindet [Arine (9), (14), (17), (18)]. Es darf angenommen werden, daß diese teilweise oder ganz auf die sterische Hinderung der Diisopropylamin-Anlage-

Tabelle 4. Partielle Konkurrenzkonstanten bei Konkurrenzversuchen mit Diäthylamin/Diisopropylamin.



rung zurückgeht. Für 1,2-Didehydro-naphthalin (17)<sup>[19]</sup>, 3,4- (9) und 5,6-Didehydro-chinolin (14)<sup>[15]</sup> wurde nämlich sterische Hinderung der Addition des sperrigen Diisopropylamins an das  $\alpha$ -C-Atom, bedingt durch das peri-ständige H-Atom, festgestellt, während die Addition des Diäthylamins nicht gehindert ist (vgl. Tabelle 5). Auch die extrem niedrige  $\alpha$ -Selektivität des 7,8-Didehydro-chinolins (15), bei dem eine sterische Hinderung der Addition am  $\alpha$ -C-Atom infolge Fehlens eines peri-ständigen H-Atoms entfällt, spricht für sterische Hinderung als Ursache der hohen  $\alpha$ -Selektivität. In diesem Fall dürfte die  $\beta$ -(7)-Stellung stärker abgeschirmt sein als die  $\alpha$ -(8)-Stellung, denn das Orbital eines freien Elektronenpaares am Stickstoff beansprucht weniger Raum als ein H-Atom (vgl. Tabelle 5).

Die extrem hohe Selektivität des 9,10-Didehydro-phenanthrens (19) resultiert offenbar daraus, daß hier zweimal hohe „ $\alpha$ -Selektivität“ gemessen wird, denn die C-Atome der Extrabindung entsprechen hinsichtlich der Nachbarschaft eines peri-ständigen H-Atoms beide dem  $\alpha$ -C-Atom von (17)<sup>[20]</sup>.

[19] R. Huisgen u. L. Zirngibl, Chem. Ber. 91, 2375 (1958).

[20] Vermutlich ist sterische Hinderung auch für die hohe Selektivität von 9,10-Didehydro-phenanthren bei der konkurrierenden Addition von Phenyllithium und Lithium-piperidid[16] – beide sind in Äther dimmer[21] – verantwortlich, denn Lithium-piperidid wird in geringerem Maße als Phenyllithium in der sterisch gehinderten  $\alpha$ -Stellung des 1,2-Didehydro-naphthalins addiert (vgl. Tabelle 5).

Tabelle 5. Anlagerung des Basenrestes an die beiden C-Atome der Extrabindung bei der Addition von Basen an 1,2-Didehydro-naphthalin und Aza-analoga.

Arin	Reaktion mit	Anlagerung (%)		Lit.
		an C- $\alpha$ [a]	an C- $\beta$ [a]	
1,2-Didehydro-naphthalin (17)	Piperidin	31	69	[22]
	Diäthylamin	39	61	[22, 15]
	Diisopropylamin	13	87	[19, 15]
	Dicyclohexylamin	7	93	[19]
	Phenyllithium	36	64	[23]
	Lithium-piperidid	25	75	[15]
3,4-Didehydro-chinolin (9)	Piperidin	51	49	[24]
	Diäthylamin	51	49	[14b, 25]
	Diisopropylamin	25	75	[14b, 25]
	Dicyclohexylamin	27	73	[26]
	KNH <sub>2</sub> /NH <sub>3</sub>	56	44	[27]
5,6-Didehydro-chinolin (14)	Piperidin	28	72	[28]
	Diäthylamin	31	69	[14b, 15]
	Diisopropylamin	5-6	94-95	[14b, 15]
7,8-Didehydro-chinolin (15)	Piperidin	36	64	[15]
	Diäthylamin	40	60	[15]
	Diisopropylamin	62	38	[15]

[a] Bezogen auf den nichtdehydrierten aromatischen Kern.

Bei den biclyschs Arinen (9), (14) und (17) sowie bei (18) macht sich dagegen die hohe  $\alpha$ -Selektivität im Gesamtverhalten der Arine weniger bemerkbar, da sie durch die geringere Selektivität am  $\beta$ -C-Atom kompensiert wird. Diese „ $\beta$ -Selektivität“ ist wesentlich stärker als die  $\alpha$ -Selektivität von elektronischen Faktoren bestimmt und vermag somit mehr über diese auszusagen (vgl.[15]). Insgesamt vermitteln die Daten der Tabellen 3 und 4 den Eindruck, daß, von sterischen Einflüssen abgesehen, die *Verhältnisse bei den Arinen analog wie bei den entsprechenden Arenen liegen*: In beiden Fällen wird durch Austausch von Ring-C-Atomen gegen N-Atome sowie durch die Anellierung von aromatischen Kernen die Reaktivität gegenüber Basen erhöht.

### 2.3. EA/AE<sub>n</sub>-Konkurrenz bei nucleophilen Substitutionsreaktionen an Hetarylhalogeniden

Da es noch keine ergiebigen Methoden gibt, Hetarine anders als durch Baseneinwirkung auf Hetarylhalogenide zu erzeugen, liegt die Hauptbedeutung der Hetarine noch immer in ihrem Auftreten als Zwischenstufen bei nucleophilen Substitutionsreaktionen nach dem EA-Mechanismus an Hetarylhalogeniden. Bei diesen Reaktionen überlagert sich der Substitution mit EA-Mechanismus häufig – weit häufiger als in der carbocyclischen

- [21] G. Wittig, F. J. Meyer u. G. Lange, Liebigs Ann. Chem. 571, 167 (1951); R. Huisgen, H. König u. N. Blecker, Chem. Ber. 92, 424 (1959).  
 [22] J. Sauer, R. Huisgen u. A. Hauser, Chem. Ber. 91, 1461 (1958).  
 [23] R. Huisgen u. L. Zirngibl, Chem. Ber. 91, 1438 (1958).  
 [24] Th. Kauffmann, F.-P. Boettcher u. J. Hansen, Liebigs Ann. Chem. 659, 102 (1962).  
 [25] Th. Kauffmann, R. Nürnberg u. R. Wirthwein, Chem. Ber. 102, 1161 (1969).  
 [26] R. Wirthwein, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1969.  
 [27] H. J. den Hertog u. D. J. Buurman, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 86, 187 (1967).  
 [28] Th. Kauffmann, J. Hansen u. R. Wirthwein, Liebigs Ann. Chem. 680, 31 (1964).

Reihe – die Substitution mit normalem Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE<sub>n</sub>). Bei solchen Überlagerungen, die vom präparativen Standpunkt aus oft unerfreulich sind, kann durch geeignete Wahl der Bedingungen je nach Erfordernis der EA- oder AE<sub>n</sub>-Mechanismus begünstigt werden.

#### 2.3.1. Faktoren, die das EA/AE<sub>n</sub>-Verhältnis bestimmen

Nachdem frühere Untersuchungen über die EA/AE<sub>n</sub>-Konkurrenz bei der Baseneinwirkung auf Halogenide sechsgliedriger Hetarene zahlreiche Informationen (vgl. „Mechanismen-Karten“<sup>[3]</sup>) hinsichtlich des Einflusses der Protonenaffinität des Nucleophils (Lithiumamide und freie Amine) und der Position des Halogens am aromatischen System erbracht hatten, wurde in den letzten Jahren der Einfluß der Sperrigkeit des Nucleophils sowie der Art des Halogens untersucht<sup>[29]</sup>: Solche Untersuchungen waren an 4-Halogen-pyridinen möglich, nachdem Umsetzungen von 3-Halogen-pyridinen (Cl, Br) in siedendem Äther mit Lithium-piperidid/Piperidin<sup>[12]</sup>, Lithium-diäthylamid/Diäthylamin<sup>[29]</sup> sowie mit Lithium-diisopropylamid/Diisopropylamin<sup>[29]</sup> gezeigt hatten, daß intermediär gebildetes 3,4-Didehydro-pyridin unter diesen Bedingungen im konstanten „Arinverhältnis“ 48 : 52 zu den 3- und 4-substituierten Pyridinen reagiert<sup>[30]</sup>.

Bei analogen Umsetzungen mit 4-Chlor-pyridin entstanden die gleichen Substitutionsprodukte. Das Arin-Verhältnis von ca. 48 : 52 wurde aber nur bei Verwendung des sehr sperrigen Lithium-diisopropylamids beobachtet<sup>[29]</sup>. Bei den anderen Lithium-amiden zeigte die vermehrte Bildung des 4-Isomeren (vgl. Tabelle 6) die Beteiligung des AE<sub>n</sub>-Mechanismus an. Bei Lithium-piperidid als Base verdrängt dieser den EA-Mechanismus fast völlig. – Tabelle 6 zeigt analoge Verhältnisse auch bei entsprechenden Umsetzungen mit 4-Chlor-, 3-Fluor- und 8-Chlor-chinolin.

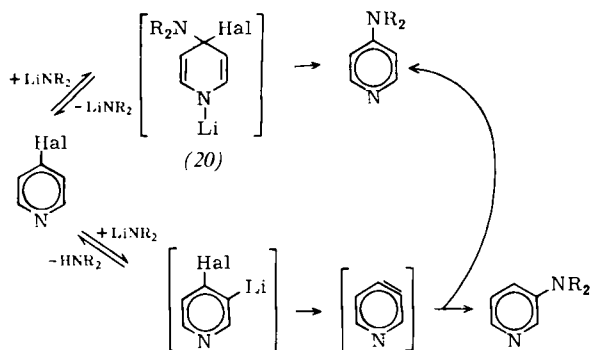
Tabelle 6. Einfluß der Sperrigkeit des Nucleophils auf den Mechanismus nucleophiler Substitutionsreaktionen an Hetarylhalogeniden (in Äther, 35 °C).

Hetaryl-halogenid	Base[a]	AE <sub>n</sub> (%)	EA (%)
4-Chlor-pyridin [29]	LiPip/HPip	97	3
	LiDA/HDA	19	81
	LiDI/HDI	0	100
4-Chlor-chinolin [26]	LiPip/HPip	91	9
	LiDA/HDA	20	80
	LiDI/HDI	0	100
3-Fluor-chinolin [26]	LiPip/HPip	100	0
	LiDA/HDA	12	88
	LiDI/HDI	0	100
8-Chlor-chinolin [26]	LiPip/HPip	98	2
	LiDA/HDA	65	35
	LiDI/HDI	(Keine Substitutionsreaktion)	

[a] Pip, DA, DI = Piperidino-, Diäthylamino-, Diisopropylaminorest.

- [29] Th. Kauffmann u. R. Nürnberg, Chem. Ber. 100, 3427 (1967).  
 [30] Unter den Versuchsbedingungen ist sehr viel mehr freies Amin als entsprechendes Lithium-amid vorhanden. Das Hetarin dürfte daher im wesentlichen nur mit dem freien Amin reagieren [29].

Die zunehmende Beteiligung des  $AE_n$ -Mechanismus in der Reihe Lithiumdiisopropylamid, -diäthylamid, -piperidid läßt sich am besten so erklären, daß die Amide infolge abnehmender Sperrigkeit immer rascher mit den in Tabelle 6 angegebenen Hetarylhalogeniden zu einem Addukt des Typs (20) reagieren. Beim EA-Mechanismus, der durch die *o*-Metallierung des Halogenids eingeleitet wird, spielt der Raumananspruch der Base erwartungsgemäß eine geringere Rolle.



Daß auch die Art des Halogens das EA/ $AE_n$ -Verhältnis beeinflusst, war schon bei Umsetzungen der 3-Halogenpyridine<sup>[12]</sup> mit Lithium-piperidid/Piperidin aufgefallen, denn im Gegensatz zu den übrigen 3-Halogenpyridinen reagierte die Fluorverbindung ausschließlich nach dem  $AE_n$ -Mechanismus. Die in Tabelle 7 angegebenen Umsetzungen der 4-Halogenpyridine und -chinoline zeigen, daß auch der Übergang von der Chlor- zur Bromverbindung das EA/ $AE_n$ -Verhältnis entscheidend verändern kann.

Tabelle 7. Einfluß des Halogens von Hetarylhalogeniden auf den Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution (in Äther, 35° C).

Base[a]	Hetarylhalogenid	$AE_n$ (%)	EA (%)	Lit.
LiPip/HPip	4-Fluor-pyridin	100	0	[29]
LiPip/HPip	4-Chlor-pyridin	97	3	[29]
LiPip/HPip	4-Brom-pyridin	10	90	[29]
LiPip/HPip	4-Jod-pyridin	4	96	[29]
LiPip/HPip	4-Chlor-chinolin	91	9	[26]
LiPip/HPip	4-Brom-chinolin	16	84	[26]
LiDA/HDA	4-Chlor-pyridin	19	81	[29]
LiDA/HDA	4-Brom-pyridin	0	100	[29]

[a] Pip, DA = Piperidino-, Diäthylaminorest.

Da weniger sperrige Basenreste den  $AE_n$ -Mechanismus gegenüber dem EA-Mechanismus begünstigen, liegt es nahe, die zunehmende Begünstigung des  $AE_n$ -Mechanismus in der Reihe J, Br, Cl, F auf den abnehmenden Raumananspruch der Halogene zurückzuführen, da die Adduktbildung immer mehr erleichtert wird. Die verschieden große Polarisierbarkeit der Halogenatome erlaubt aber auch andere Erklärungen<sup>[29]</sup>.

Soll der EA-Mechanismus, der in der Regel zu einem Isomerengemisch führt, vermieden werden, empfiehlt sich also die Verwendung von weniger sperrigen Basen

sowie einer Fluor- oder Chlorverbindung des betreffenden Hetarens. Wird dagegen die Bildung eines Hetarins und damit der EA-Mechanismus angestrebt, sollten relativ sperrige Basen mit dem entsprechenden Bromid oder Jodid umgesetzt werden; allerdings pflegt bei Verwendung von Bromiden und mehr noch von Jodiden die reduktive Enthlogenierung als störende Nebenreaktion zum Zuge zu kommen.

### 2.3.2. Hetarin-Nachweis bei EA/ $AE_n$ -Überlagerung („Basenkonkurrenz-Methode“)

Das beim EA-Mechanismus entstehende carbo- oder heterocyclische Arin addiert Basen gewöhnlich in beiden möglichen Orientierungen. Beim Auftreten einer asymmetrischen Arin-Zwischenstufe entstehen daher normalerweise ein „nichtumgelagertes“ und ein „umgelagertes“ Substitutionsprodukt. Ihr Mengenverhältnis wird bei reinem EA-Mechanismus nur durch die Geschwindigkeit der Basenaddition an das Arin in den beiden Orientierungen bestimmt. Durch Feststellung der Konstanz des Isomerenverhältnisses bei Variation des Halogens der Ausgangsverbindung läßt sich daher eine Arin-Zwischenstufe und das ausschließliche Vorliegen des EA-Mechanismus sicher nachweisen<sup>[31]</sup>. Diese Methode setzt zweierlei voraus:

1. Es müssen zwei Substitutionsprodukte gebildet werden.
2. Der EA-Mechanismus darf nicht von einem anderen Mechanismus der nucleophilen aromatischen Substitution überlagert sein.

Ist eine dieser Bedingungen nicht erfüllt – eine Überlagerung von zwei oder drei Mechanismen der nucleophilen aromatischen Substitution macht sich, sofern zwei Substitutionsprodukte entstehen, an der Nichtkonstanz des Isomerenverhältnisses bei Halogenvariation bemerkbar – kann die „Basenkonkurrenz-Methode“<sup>[25, 32]</sup> zum Arin-Nachweis herangezogen werden (bei Überlagerung von drei Mechanismen nur bedingt). In der heterocyclischen Reihe ist dies von besonderer Bedeutung, denn der EA-Mechanismus wird hier häufig von einem additiven Mechanismus überlagert; außerdem erwies sich der Nachweis heterocyclischer Arine durch Abfangen mit Dienen als recht unzuverlässig<sup>[4, 33]</sup>.

Bei der „Basenkonkurrenz-Methode“ werden zwei Arylhalogenide, die sich nur durch die Art des Halogenatoms unterscheiden, in getrennten Versuchsreihen gleichzeitig mit zwei Basen (Konkurrenzversuche, vgl. Abschnitt 2.2) umgesetzt. Die gaschromatographisch bestimmten Molverhältnisse der „nichtumgelagerten“ und/oder der „umgelagerten“ Substitutionsprodukte werden graphisch gegen das Molverhältnis der konkurrierenden Basen aufgetragen. Das erhaltene Diagramm läßt in der Regel erkennen, welche Substitutionsmechanismen (EA,  $AE_n$ ,  $AE_a$ ) vorliegen.

[31] R. Huisgen u. J. Sauer, Chem. Ber. 91, 1453 (1958).

[32] Th. Kauffmann, R. Nürnberg, J. Schulz u. R. Stabba, Tetrahedron Lett. 1967, 4273.

[33] G. Wittig u. M. Rings, Liebigs Ann. Chem. 719, 127 (1968).

Sind die Arylhalogenide genügend reaktiv, um bereits mit freien sek. Aminen zu reagieren, werden die Konkurrenzversuche ohne Phenyllithium-Zusatz bei 130–180 °C im Autoklaven ausgeführt (Verfahren A). Bei weniger reaktiven Halogeniden wird, wie bei den Selektivitätsbestimmungen beschrieben (vgl. Abschnitt 2.2), Phenyllithium zugesetzt (Verfahren B).

Die „Basenkonkurrenz-Methode“ basiert darauf, daß bei reinem  $AE_n$ -Mechanismus die bei den Konkurrenzversuchen ermittelten Konkurrenzkonstanten vom Halogen der Ausgangsverbindung deutlich abhängig sind (vgl. Abb. 2), während bei reinem EA-Mechanismus keine Halogenabhängigkeit besteht (vgl. Abb. 1), da die Kon-

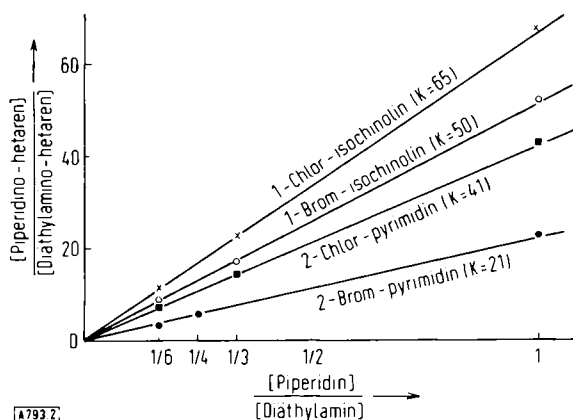
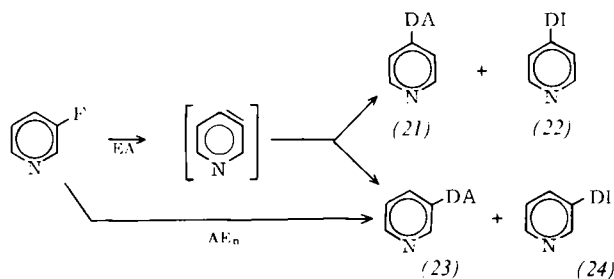


Abb. 2. Halogenabhängigkeit der Konkurrenzkonstante bei nucleophilen Substitutionsreaktionen mit reinem  $AE_n$ -Mechanismus. Umsetzung mit Piperidin/Diäthylamin (2-Halogen-pyrimidine nach Verfahren A, 1-Halogen-isochinoline nach Verfahren B). Da ein zum Halogen o-ständiges H-Atom fehlt, ist hier der EA-Mechanismus über eine Heterin-Zwischenstufe unmöglich.

kurrenzkonstanten in diesem Fall nur durch die Geschwindigkeiten bestimmt werden, mit der sich die konkurrierenden Basen an die gemeinsame halogenfreie Arin-Zwischenstufe addieren. Dieses Charakteristikum des EA-Mechanismus gilt auch für die partiellen Konkurrenzkonstanten (vgl. Abb. 1) und kann daher bei einer EA/ $AE_n$ - (oder EA/ $AE_a$ -) Überlagerung zum Nachweis des EA-Mechanismus herangezogen werden. Durch die Überlagerung wird nämlich immer nur eine der beiden<sup>[34]</sup> vom EA-Mechanismus bestimmten partiellen Konkurrenzkonstanten verändert.

Ein konkretes Beispiel mag dies verdeutlichen: 3-Fluor-pyridin reagiert, wie aus dem Isomerenverhältnis der 3- und 4-Substitutionsprodukte hervorgeht (vgl. [29]), bei Konkurrenzversuchen mit Diäthylamin-Diisopropylamin (nach Verfahren B)



[34] Hier ist vorausgesetzt, daß wie beim EA-Mechanismus üblich zwei stellungsisomere Substitutionsprodukte entstehen.

[35] K. Ziegler u. H. Zeiser, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 63, 1847 (1930).

teils nach dem EA- und teils nach dem  $AE_n$ -Mechanismus. Die „umgelagerten“ Substitutionsprodukte (21) und (22) entstehen dabei ausschließlich nach dem EA-Mechanismus; dies äußert sich bei den Konkurrenzversuchen darin, daß die partielle Konkurrenzkonstante  $K_4$  dieselbe ist wie bei entsprechenden Konkurrenzversuchen mit 3-Chlor- und 3-Brom-pyridin (vgl. Abb. 3). Die 3-substituierten Pyridine (23) und (24) werden

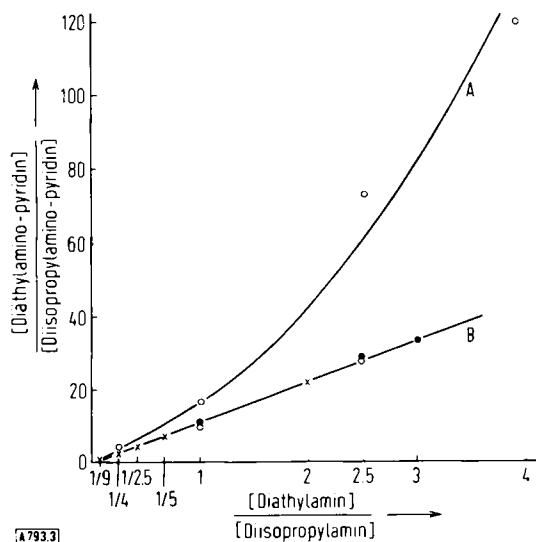


Abb. 3. Konkurrenzversuche mit 3-Fluor-pyridin (O) und Diäthylamin/Diisopropylamin nach Verfahren B[25] (EA/ $AE_n$ -Überlagerung; Auswertung der 3- und 4-substituierten Pyridine) sowie entsprechende Versuche mit 3-Chlor-(●) und 3-Brom-pyridin(x) (reiner EA-Mechanismus; Auswertung nur der 4-substituierten Pyridine). Kurve A: Auswertung der 3-substituierten Pyridine; Gerade B: Auswertung der 4-substituierten Pyridine.

dagegen sowohl nach dem EA- als auch nach dem  $AE_n$ -Mechanismus gebildet. Dies wird durch die nichtlineare Abhängigkeit des Verhältnisses der erhaltenen 3-Substitutionsprodukte vom Basenverhältnis angezeigt. Eine derartige Nichtlinearität wurde bei Mechanismen-Überlagerungen häufig beobachtet (vgl. Abschnitt 2.4 und 3.2). Sie ist offenbar typisch und liefert daher bei der Aufklärung von Substitutionsmechanismen zusätzliche Informationen, die besonders bei der Überlagerung von drei Mechanismen wertvoll sind.

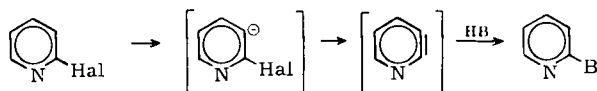
Wie in den Abschnitten 2.3.3 und 2.4 gezeigt, ist die „Basenkonkurrenz-Methode“ auch zum Nachweis des  $AE_n$ - und  $AE_a$ -Mechanismus geeignet.

### 2.3.3. EA/ $AE_n$ -Konkurrenz bei Hetarylhalogeniden mit Imidsäurehalogenid-Struktur

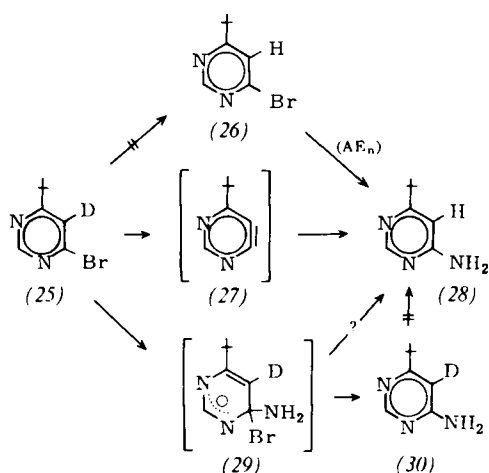
Halogenide sechsgliedriger Hetarene mit Imidsäurehalogenid-Struktur, wie 2-Halogen-pyridine und -chinoline, bilden, sofern nicht Verharzung oder Tele-Substitution (vgl. Abschnitt 4) eintritt, bei der Umsetzung mit sek. Aminen oder mit deren Lithiumverbindungen oder auch mit  $KNH_2$ /flüss.  $NH_3$  ausschließlich 2-substituierte Hetarene.

Daher wurde für diese Reaktionen in Analogie zum Mechanismus der Tschitschibabin-Reaktion<sup>[35]</sup> bisher der  $AE_n$ -Mechanismus angenommen. Diese Reaktionen könnten aber auch nach einem EA-Mechanismus ablaufen.

Nach EHT-Berechnungen (vgl. Abschnitt 2.1) ist dieser Mechanismus nicht unwahrscheinlich, da das 3-Pyridyl-Anion (Modell der anionischen Hetarin-Vorstufe) relativ energiearm und 2,3-Didehydro-pyridin an C-2 elektronenarm ist, was die ausschließliche Aufnahme des Nucleophils in 2-Position erklären könnte.



Tatsächlich konnte bei der vergleichbaren Reaktion von 4-Brom-6-tert.-butyl-5-deuterio-pyrimidin (25) mit KNH<sub>2</sub>/flüss. NH<sub>3</sub> bei -75°C die ausschließliche Bildung der nichtdeuterierten 4-Aminoverbindung (28) beobachtet werden, was den EA-Mechanismus über (27) sehr wahrscheinlich macht<sup>[36, 37]</sup>.



Mit der Basenkonkurrenz-Methode (vgl. Abschnitt 2.3.2) sollte die endgültige Klärung dieses Problems möglich sein. Eindeutige Ergebnisse lieferten Konkurrenzversuche mit 2-Halogen-pyridinen (Hal = Cl, Br) nach Verfahren A<sup>[25]</sup> sowie mit 2-Halogen-4-methyl-chinolin (Hal = F, Cl, Br) nach Verfahren B<sup>[39, 40]</sup> und Piperidin/Diäthylamin als Basenpaar, denn es wurden, wie bei entsprechenden Versuchen mit Halogen-pyrimidinen und -isochinolin (s. Abb. 2), streng lineare Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Basenverhältnis sowie vom Halogen stark abhängige Konkurrenzkonstanten gefunden (vgl. Abb. 4). Dies schließt in diesen Fällen reinen EA-Mechanismus aus und legt reinen A<sub>E,n</sub>-Mechanismus nahe.

[36] H. C. van der Plas, P. Smit u. A. Koudijs, *Tetrahedron Lett.* 1968, 9.

[37] Ein D/H-Austausch (25) → (26) und (30) → (28) wurde experimentell ausgeschlossen. Eine entfernte Möglichkeit wäre [38], daß ein D/H-Austausch am hypothetischen Addukt (29) erfolgt. Die Hetarin-Zwischenstufe (27) kann daher noch nicht als streng bewiesen gelten.

[38] Th. Kauffmann, R. Nürnberg u. K. Udluft, *Chem. Ber.* 102, 1177 (1969).

[39] R. Nürnberg, Dissertation, Universität Münster 1969.

[40] Unter den Versuchsbedingungen (Äther, 35°C) reagieren die Halogen-chinoline nachweislich nicht mit den freien sek. Aminen [39].

[41] J. Albrecht, Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1970.

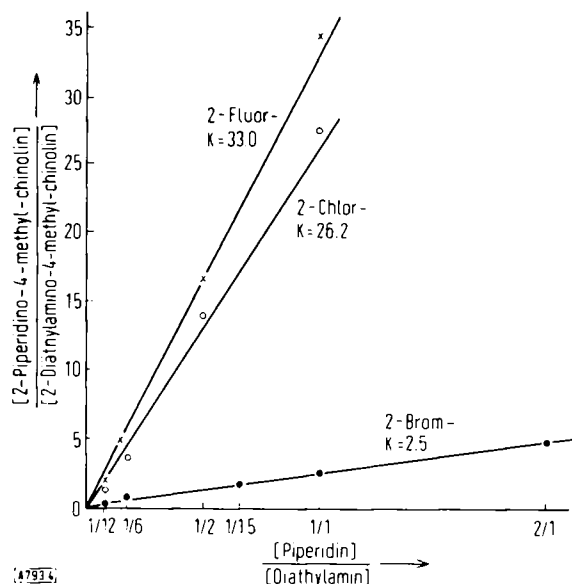


Abb. 4. Konkurrenzversuche mit 2-Halogen-4-methyl-chinolin und Piperidin/Diäthylamin (nach Verfahren B) [39].

Bei Anwendung des relativ sperrigen Basenpaares Diäthylamin/Diisopropylamin – der Übergang zu sperrigeren Basen sollte den EA-Mechanismus begünstigen (vgl. Abschnitt 2.3.1) – wurde bei Konkurrenzversuchen an 2-Halogen-chinolin (Verfahren B; Abb. 5)<sup>[41]</sup> nur bei Hal = F, bei dem der A<sub>E,n</sub>-Mechanismus am ehesten zu erwarten ist (vgl. Abschnitt 2.3.1), streng lineare Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Basenverhältnis sowie eine hohe Konkurrenzkonstante gefunden.

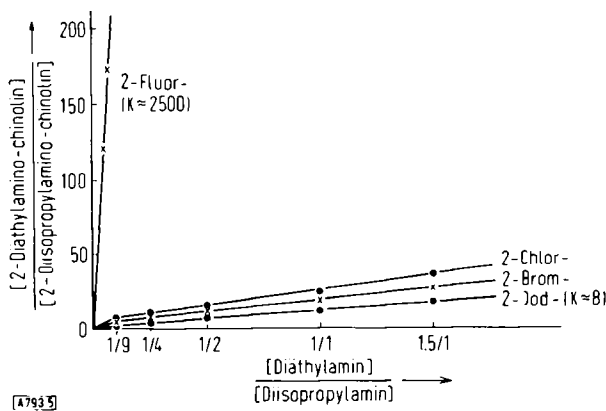


Abb. 5. Konkurrenzversuche mit 2-Halogen-chinolin und Diäthylamin/Diisopropylamin (nach Verfahren B) [41].

Bei Hal = Cl, Br, J wurden bei nicht völlig linearer Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Basenverhältnis Konkurrenzkonstanten ermittelt, die untereinander sehr ähnlich sind und in der gleichen Größenordnung liegen wie bei entsprechend durchgeführten Selektivitätsbestimmungen an Hetarinen (Tabelle 3 und 4). Dies deutet auf eine EA/A<sub>E,n</sub>-Überlagerung mit überwiegender EA-Beteiligung bei Hal = Cl, Br, J hin, kann aber ebenfalls nicht als schlüssiger Beweis für die Beteiligung des EA-Mechanismus gewertet werden, dessen Annahme übrigens die ausschließliche Aufnahme der Nucleophile in 2-Stellung des hypothetischen 2,3-Didehydro-chinolin impliziert.

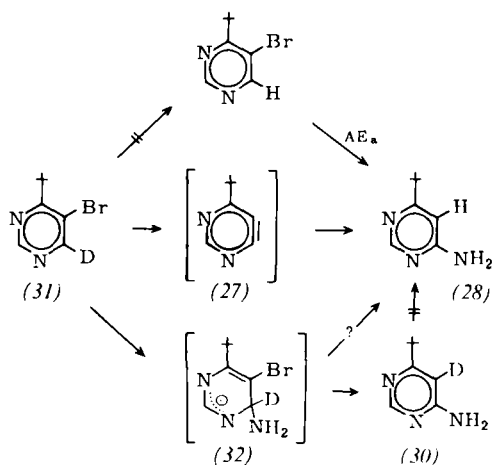


## 2.4. EA/AE<sub>a</sub>-Konkurrenz bei nucleophilen Substitutionsreaktionen

Die Beobachtung von Cine-Substitutionsreaktionen bei der Umsetzung von Hetarylhalogeniden mit Basen hat in mehreren Fällen zur Entdeckung eines Hetarins geführt. Ein verlässliches Anzeichen für eine Hetarin-Zwischenstufe sind solche Reaktionen jedoch nicht, da 2-Brom-benzo[*b*]thiophen-ss-dioxid mit Piperidin in äthanolischer Lösung nachweislich nach einem anomalen Additions-Eliminierungsmechanismus (AE<sub>a</sub>) in die 3-Piperidinoverbindung übergeht<sup>[42]</sup>.

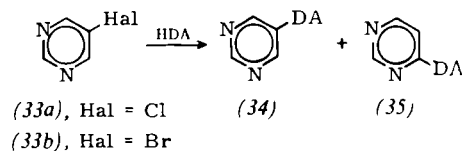
Aus theoretischen Gründen (s. unten) schien es wahrscheinlich<sup>[3]</sup>, daß der AE<sub>a</sub>-Mechanismus auch bei Cine-Substitutionsreaktionen eine Rolle spielt, die 1964 von drei Arbeitsgruppen an 5-Halogen-pyrimidinen beobachtet wurden (vgl. <sup>[38]</sup>). Zwei dieser Reaktionen wurden näher untersucht:

Van der Plas et al.<sup>[36]</sup> studierten die Umsetzung von 5-Brom-6-tert.-butyl-4-deuterio-pyrimidin (31) mit KNH<sub>2</sub>/flüss. NH<sub>3</sub>. Das erhaltene Cine-Substitutionsprodukt (28) enthielt kein Deuterium, und die Ausgangsverbindung (31) sowie die deuterierte Aminoverbindung (30) erlitten unter den Versuchsbedingungen keinen D/H-Austausch. Wenn man annimmt, daß kein D/H-Austausch an (32) stattfindet, heißt dies, daß die Cine-Substitution über das Hetarin (27) und nicht über das anomale Addukt (32) (Zwischenstufe des AE<sub>a</sub>-Mechanismus) abläuft<sup>[43]</sup>.

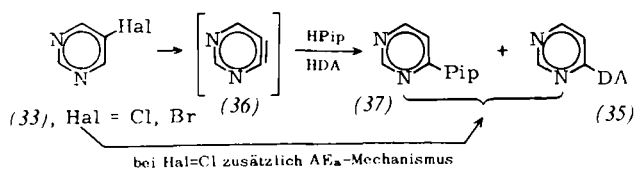


Kauffmann et al.<sup>[38, 44]</sup> setzten 5-Halogen-pyrimidine (33) (Cl, Br) mit Diäthylamin bei 130 °C (Autoklav) zu (34) und (35) um. Das (34)/(35)-Verhältnis erwies sich bei der Variation des Halogens als inkonstant (bei Hal = Cl: 82/18; bei Hal = Br: 40/60), was reinen EA-Mechanismus ausschließt. Das starke Überwiegen der

„nichtumgelagerten“ Verbindung (34) macht bei der Reaktion des 5-Chlor-pyrimidins eine AE<sub>n</sub>-Beteiligung wahrscheinlich<sup>[45]</sup>. Auf eine EA-Beteiligung ließen Abfangversuche mit Anilin schließen sowie die unten besprochene Hemmung der Cine-Substitution (33b) → (35) durch Äthanol<sup>[38]</sup>.



Zur näheren Untersuchung der Cine-Substitutionen wurden die Halogenide (33a) und (33b) in Konkurrenzversuchen (Verfahren A; Abschnitt 2.3.2) mit Piperidin/Diäthylamin umgesetzt. Neben anderen Verbindungen<sup>[38]</sup> entstanden jeweils die Cine-Substitutionsprodukte (37) und (35).



Würden diese ausschließlich nach dem EA-Mechanismus gebildet, müßten die ermittelten Meßpunkte in Abbildung 6 auf einer gemeinsamen Geraden liegen (vgl. Abschnitt 2.3.2).

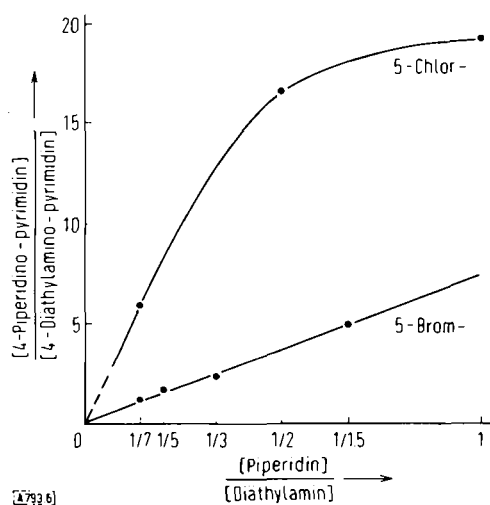


Abb. 6. Konkurrenzversuche mit 5-Halogen-pyrimidinen und Piperidin/Diäthylamin (130 °C); Auswertung der Cine-Substitutionsprodukte <sup>[38]</sup>.

Da dies keineswegs zutrifft, muß noch ein zweiter Cine-Substitutionsmechanismus im Spiele sein, und zwar beim 5-Chlor-pyrimidin, da hier deutlich nichtlineare Abhängigkeit (typisch für Überlagerung zweier Mechanismen;

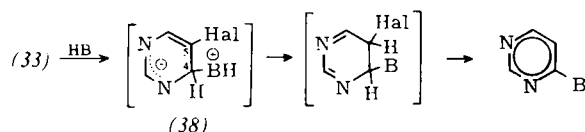
[42] F. G. Bordwell, B. B. Lampert u. W. H. McKellin, J. Amer. Chem. Soc. 71, 1702 (1949).

[43] Nach H. C. van der Plas, Tetrahedron Lett. 1965, 555, entsteht bei der Reaktion von 5-Brom-6-tert.-butyl-pyrimidin mit KNH<sub>2</sub>/flüss. NH<sub>3</sub> neben der 4-Amino- auch eine geringe Menge 5-Amino-Verbindung (4-/5-Verhältnis 93:7).

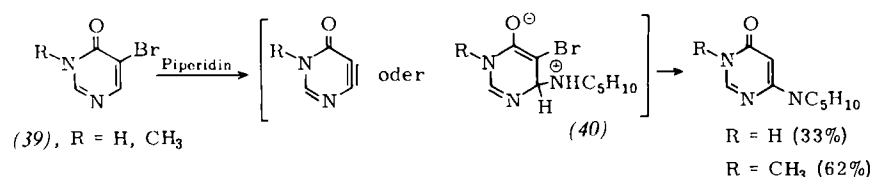
[44] Th. Kauffmann, R. Nürnberg u. K. Udluft, Angew. Chem. 80, 614 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 617 (1968).

[45] Begünstigung des AE<sub>n</sub>-Mechanismus bei Chloriden im Vergleich zu Bromiden vgl. Abschnitt 2.3.1.

vgl. Abschnitt 2.3.2) des (37)/(35)-Verhältnisses vom Molverhältnis der konkurrierenden sek. Amine gefunden wurde. Es dürfte sich dabei um den  $AE_a$ -Mechanismus handeln, für den bei den 5-Halogen-pyrimidinen besonders günstige Voraussetzungen bestehen, denn die Anlagerung einer Base in 4-Position führt zu einem anomalen Addukt (38), bei dem im Gegensatz zum normalen Addukt (Basenrest an C-5) die eingebrachte negative Ladung von zwei N-Atomen übernommen wird, was das intermediäre Auftreten von (38) (Hal = Cl) neben dem energiereichen Hetarin (36) verständlich macht.



Ein zusätzliches und gewichtiges Argument für den  $EA$ -Mechanismus bei der Bromverbindung (33b) und die Beteiligung des  $AE_a$ -Mechanismus bei der Chlorverbindung (33a) ist der Befund<sup>[38]</sup>, daß die Cine-Substitution bei (33b) durch Zusatz von Äthanol völlig unterdrückt wird (Protonierung der anionischen Hetarin-Vorstufe), während bei (33a) praktisch keine Hemmung eintritt<sup>[46]</sup>. Somit reagiert 5-Chlor-pyrimidin mit den verwendeten sek. Aminen sehr wahrscheinlich nach  $EA + AE_n + AE_a$ ,



die Bromverbindung dagegen nach  $EA$  oder  $EA + AE_n$ . Gute Möglichkeiten bieten sich dem  $AE_a$ -Mechanismus theoretisch auch bei Hetarylhalogeniden mit einer Carbonylgruppe im Ring in  $\alpha$ -Stellung zum Halogen, da entsprechende anomale Addukte, z. B. (40), relativ energiearm sein sollten.

Bei den näher untersuchten nucleophilen Cine-Substitutionen an 3-Halogen-2-chinolonen (Umsetzung mit Piperidin bei 180°C), bei denen eine derartige Gruppierung vorliegt, fanden sich allerdings nur Anzeichen für den  $EA$ -Mechanismus (u. a. Konstanz des Isomerenverhältnisses bei Variation des Halogens)<sup>[47]</sup>. Entsprechende Reaktionen an 3-Chlor-1-methyl-2-pyridon<sup>[48]</sup>, 5-Brom-uracil<sup>[3, 48]</sup>, 4-Halogen-1-methyl-2-phenyl-pyridazin-3,6-dionen<sup>[49]</sup> sowie an (39)<sup>[50]</sup> bedürfen hinsichtlich des Mechanismus weiterer Untersuchungen.

[46] Daß beim 5-Chlor-pyrimidin Äthanol-Zusatz praktisch keine Hemmung der Cine-Substitution bewirkt, obgleich bei einer  $EA/AE_a$ -Überlagerung der  $EA$ -Anteil durch Äthanol unterdrückt werden muß, ist mit einer Förderung des  $AE_a$ -Mechanismus durch Äthanol erklärbar.

[47] Th. Kauffmann u. J. Schulz, Chem. Ber. 99, 1837 (1966).

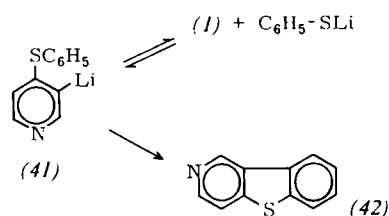
[48] K. Forberger, Diplomarbeit, Technische Hochschule Darmstadt 1965; M. Schönfelder, Diplomarbeit, Universität Münster 1966.

[49] Th. Kauffmann, A. Risberg, J. Schultz u. R. Weber, Tetrahedron Lett. 1964, 3563; A. Risberg, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt 1969.

[50] R. Promel, A. Cardon, M. Daniel, G. Jacques u. A. Vandermissen, Tetrahedron Lett. 1968, 3067. „Nichtumgelagerte“ Substitutionsprodukte wurden anscheinend nicht gefunden.

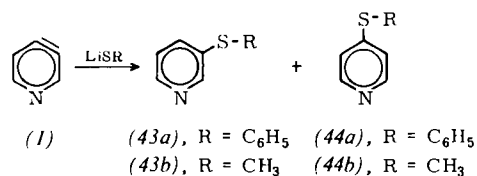
## 2.5. Neue Hetarin-Abfangreaktionen

9,10-Didehydro-phenanthren, in Äther durch Einwirkung von Lithium-piperidid auf 9-Brom-phenanthren erzeugt, ließ sich glatt mit Lithium-thiophenolat abfangen, da sich dieses Reagens wesentlich rascher als Lithium-piperidid an das Arin addiert<sup>[51]</sup>. Bei Versuchen, aus 3-Chlor-pyridin analog erzeugtes 3,4-Didehydro-pyridin (1) mit Lithium-thiophenolat abzufangen, waren die erwarteten Thioäther (43a) und (44a) im Reaktionsgemisch nicht nachweisbar<sup>[52]</sup>. Dies kann darauf beruhen, daß die Anlagerungsprodukte von Lithium-thiophenolat an (1) [z. B. (41)] entweder leicht wieder zerfallen – (1) würde dann durch irreversible Anlagerung von Lithium-piperidid aus dem Gleichgewicht entfernt werden – oder unter Lithiumhydrid-Abspaltung zu Thiophen-Derivaten [z. B. (42)] cyclisiert werden. Für beide Möglichkeiten gibt es Analogiereaktionen<sup>[53]</sup>.



Unlängst wurde nun gefunden<sup>[54]</sup>, daß die Umsetzung von 3-Brom- oder 4-Chlor-pyridin mit NaNH<sub>2</sub>/flüss. NH<sub>3</sub> in Gegenwart von Natrium-methanthiolat (6-facher Überschuß) neben 3- und 4-Amino-pyridin auch (43b)

und (44b) (Molverhältnis 1 : 1) liefert. Da das schwach basische Natrium-methanthiolat mit den beiden Halogenpyridinen nicht zu reagieren vermag, handelt es sich um ein Abfangen der Hetarin-Zwischenstufe. – Natrium-methanthiolat darf allgemein als vielversprechendes Hetarin-Abfangreagens gelten.



[51] R. Huisgen u. J. Sauer, Angew. Chem. 72, 105 (1960).

[52] F.-P. Boettcher, Dissertation, Techn. Hochschule Darmstadt 1961.

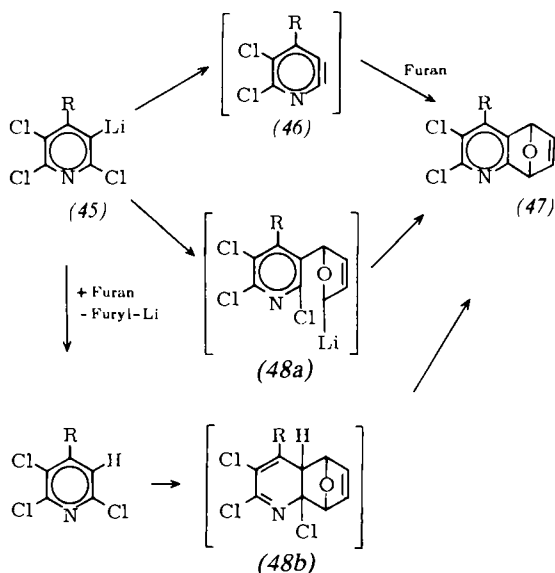
[53] Vgl. die reversible Anlagerung von Natrium-thiophenolat an Didehydro-benzol sowie die Bildung von Dibenzothiophen unter Lithiumhydrid-Abspaltung aus *o*-Lithium-diphenylsulfid: F. Scardizlia u. J. D. Roberts, Tetrahedron 3, 197 (1958); J. F. Bunnett u. T. K. Brotherton, J. Org. Chem. 23, 904 (1958); A. Lüttringhaus, G. Wagner-v. Sääf, E. Sucker u. G. Borth, Liebigs Ann. Chem. 557, 46 (1947).

[54] J. A. Zoltewicz u. C. Nisi, J. Org. Chem. 34, 765 (1969).

[55] J. D. Cook u. B. J. Wakefield, Chem. Commun. 1968, 297. Analoge Umsetzungen von 2,3,5,6-Tetrachlor-4-lithio-pyridin mit Benzol, Mesitylen und Durol, die über 2,5,6-Trichlor-3,4-didehydro-pyridin verlaufen dürften: vgl. J. D. Cook u. B. J. Wakefield, Chem. Commun. 1967, 2535.

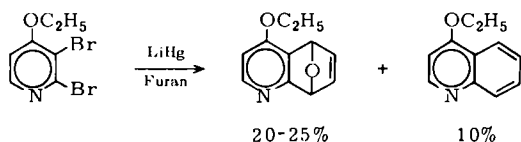
[56] R. A. Fernandez, H. Heaney, J. M. Jablonski, K. G. Mason u. T. J. Ward, J. Chem. Soc. (C) 1969, 1908.

Beim Zusatz von Furan zur ätherischen Lösung der Lithiumverbindungen (45) ( $R = \text{NC}_5\text{H}_{10}, \text{OCH}_3$ ) bilden sich die Addukte (47) in 45-proz.<sup>[55]</sup> bzw. 35-proz.<sup>[56]</sup> Ausbeute. Diese Reaktionen deuten auf das intermediäre Auftreten der 2,3-Didehydro-pyridin-Derivate (46)



hin. Die Erfahrungen (vgl. Abschnitt 3.1) bei fünfgliedrigen Hetarylhalogeniden mahnen jedoch zur Vorsicht. Als beweisend für (46) können diese Reaktionen daher erst gelten, wenn die denkbaren Wege über (48a) und (48b) experimentell widerlegt sind.

Ähnliche Unklarheiten bestehen hinsichtlich des Verlaufs der Umsetzung von 4-Äthoxy-2,3-dibrom-pyridin mit Lithiumamalgam und Furan<sup>[57]</sup> sowie analoger, schon länger bekannter Reaktionen<sup>[58, 59]</sup>.



## 2.6. Seitenkettencyclisierung

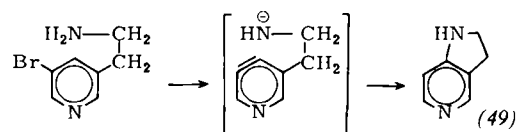
In der carbocyclischen Reihe sind ca. 100 Beispiele (vgl.<sup>[41]</sup>) für die Cyclisierung einer Seitenkette durch intramolekulare Addition eines nucleophilen Zentrums an die Arin-Bindung bekannt. Die Übertragung dieses Prinzips auf Heterine könnte zur Synthese neuer Heterocylen sehr nützlich werden. Anscheinend sind aber bisher nur zwei Reaktionen dieser Art bekannt: Die Umsetzung von drei Äquivalenten Phenyllithium und 1,2 Äquivalenten Diäthylamin in siedendem Äther mit 3-( $\beta$ -Aminoäthyl)-5-brom-pyridin führte in 56-proz. Ausbeute zu 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin

[57] H. N. M. van der Lans u. H. J. den Hertog, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 87, 549 (1968).

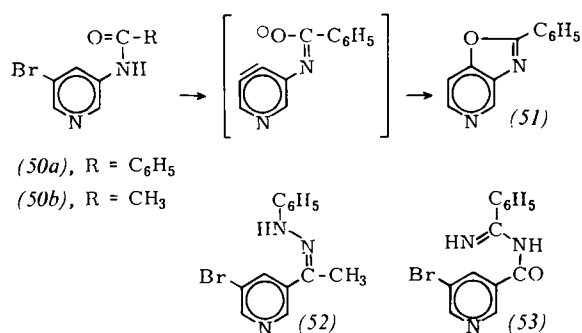
[58] R. J. Martens u. H. J. den Hertog, Tetrahedron Lett. 1962, 643.

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

(49)<sup>[60]</sup>. Analog ergab die Einwirkung von überschüssigem Lithium-piperidid in siedendem Äther auf 3-Benz-amido-5-brompyridin (50a) in 8-proz. Ausbeute 2-Phe-



nyl-oxazolo[4,5-c]pyridin (51)<sup>[60]</sup>; die geringere Ausbeute ist z. T. darauf zurückzuführen, daß (51) unter den Reaktionsbedingungen nicht beständig ist. Bei entsprechenden Umsetzungen mit (50b), (52) und (53) konnten keine Cyclisierungsprodukte isoliert werden<sup>[60]</sup>.



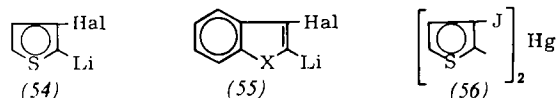
## 3. Fünfgliedrige Heterine

### 3.1. Mit einem Heteroatom

Nach sorgfältiger Analyse der vorliegenden Untersuchungen über fünfgliedrige Heterine kam 1967 R. W. Hoffmann<sup>[4]</sup> zu dem Ergebnis: „in fact no unambiguous evidence is as yet available for the formation of dehydro-derivatives of fivemembered aromatic heterocycles“. Diese Situation hat sich, was die fünfgliedrigen Heterine mit einem Heteroatom betrifft, inzwischen nicht geändert.

Der offensichtliche Rückstand gegenüber der Chemie der sechsgliedrigen Heterine hat folgende Ursachen:

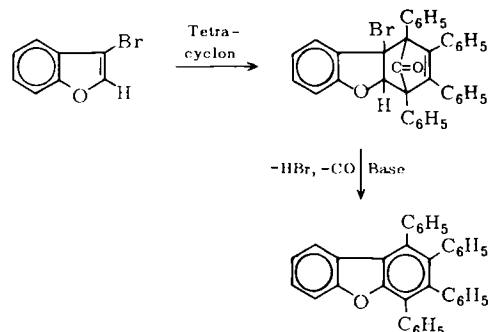
1. o-Metallierte fünfgliedrige Hetarylhalogenide der Typen (54)–(56) und verwandte Verbindungen, die erfolgversprechende Heterin-Vorstufen waren, erwiesen sich als überraschend stabil. Bei ihrer thermischen Zersetzung werden außerdem stets Reaktionswege eingeschlagen, die ein fünfgliedriges Heterin als Zwischenstufe umgehen<sup>[4, 33]</sup>.



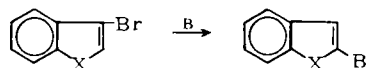
2. Bislang wurde nur versucht, die fünfgliedrigen Heterine mit einem Heteroatom durch Abfangen mit Dienen nachzuweisen. Unglücklicherweise sind aber die

[60] Th. Kauffmann u. H. Fischer, (Dissertation, Universität Münster, voraussichtlich 1971), unveröffentlichte Versuche 1969/70.

entsprechenden Hetarylhalogenide, deren *o*-Alkalimetall- oder *o*-Quecksilberverbindung eingesetzt wurden, oft in der Lage, mit Dienen zu reagieren, wie es hier an einem Beispiel formuliert ist. Da diese Hetarylhalogenide aus den *o*-Alkalimetall- und *o*-Quecksilberverbindungen durch Protonolyse bzw. thermische Zersetzung im Reaktionsgemisch entstehen, täuschte dies in einigen Fällen das Auftreten fünfgliedriger Hetarine vor und läßt in anderen Fällen früher vermutete fünfgliedrige Hetarine als Zwischenstufen fraglich erscheinen<sup>[4,33]</sup>.



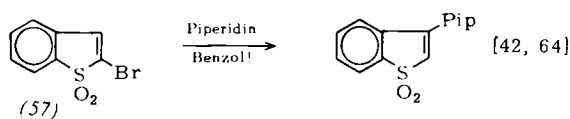
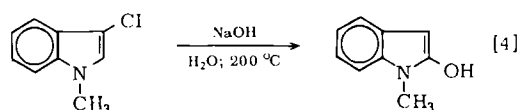
Um den Mechanismus aufzuklären, sollten die unten angegebenen Cine-Substitutionen jetzt mit den Methoden untersucht werden, die zum Nachweis sechsgliedriger Hetarine erfolgreich waren [Prüfung der Konstanz des Isomerenverhältnisses bei Variation des Halogens der Ausgangsverbindung (sofern auch nichtumgelagerte Produkte entstehen)<sup>[31]</sup>; „Basenkonkurrenz-Methode“ (vgl. Abschnitt 2.3.2); Anwendung deuterierter Ausgangshalogene (vgl. Abschnitte 2.3.3 und 2.4)].



X = O; B = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sup>−</sup>, 200 °C in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH [61]

X = S; B = HIO<sup>−</sup>, 200 °C in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH [62]

X = S; B = Piperidin, 250 °C [63]



Wegen der hohen Stabilität von Lithiumverbindungen des Typs (54) und (55), die z. T. auf die induktive Wirkung des Heteroatoms im Ring zurückgehen dürfte, und wegen der zu erwartenden starken Ringspannung der

[61] R. Stoermer u. B. Kahlert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 1633 (1902). Das Cine-Substitutionsprodukt wurde in Form von Sekundärprodukten nachgewiesen.

[62] G. Komppa u. S. Weckman, J. Prakt. Chem. [2] 138, 109 (1933).

[63] K. R. Brower u. E. D. Amstutz, J. Org. Chem. 19, 411 (1954).

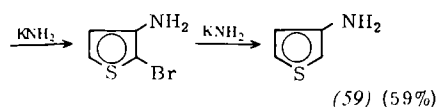
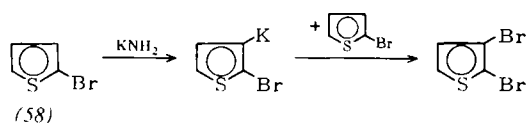
[64] Diese Cine-Substitution läuft in Benzol nachweislich nicht ausschließlich über das in Abschnitt 2.4 erwähnte anomale Addukt [42].

[65] M. G. Reinecke u. H. W. Adickes, J. Amer. Chem. Soc. 90, 511 (1968).

[66] Molverhältnis Halogenid : Lithiumpiperidid : Piperidin = 1 : 2.2 : 2.8.

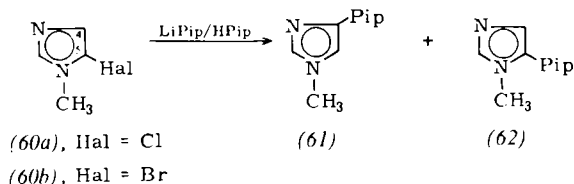
fünfgliedrigen Hetarine wurden für die oben formulierten Cine-Substitutionsreaktionen dem AE<sub>a</sub>-Mechanismus gute Aussichten gegeben<sup>[4]</sup>. Jedoch ist zu bedenken, daß – im Gegensatz zum N-Atom des Pyridin-Systems oder zur Gruppierung –SO<sub>2</sub>– des 2-Brom-benzol[b]thiophen-*S,S*-dioxids (57) (AE<sub>a</sub>-Mechanismus in Äthanol<sup>[42]</sup>) – die Heteroatome O, S, N in fünfgliedrigen Hetarenen zu einem π-Elektronenüberschuß an den C-Atomen des heterocyclischen Rings führen, was nucleophile Additionsreaktionen, die einen AE<sub>a</sub>-Mechanismus (oder auch AE<sub>n</sub>-Mechanismus) einleiten, erschweren muß.

In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, daß für die nucleophile Cine-Substitution (58) → (59)<sup>[65]</sup> der „Reinecke-Mechanismus“ sehr wahrscheinlich gemacht wurde, bei dem bezeichnenderweise sowohl fünfgliedriges Hetarin als Zwischenstufe als auch eine anomale nucleophile Addition an das π-Elektronenüberschuß-System vermieden wird.



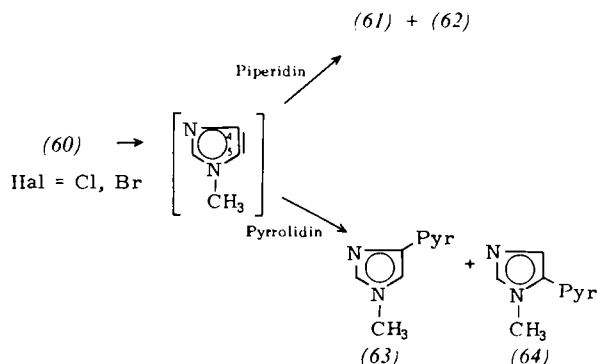
### 3.2. Mit zwei Heteroatomen

Cine-Substitutionsreaktionen an fünfgliedrigen Hetarenen mit zwei Heteroatomen sind erst in jüngster Zeit gefunden worden<sup>[32]</sup>: 5-Halogen-1-methyl-imidazole (60) (Hal = Cl, Br) reagieren mit Lithium-piperidid/Piperidin in Äther bei 35 °C zu 4- (61) und 5-Piperidino-1-methyl-imidazol (62). Die sehr deutliche Abhängigkeit des (61)/(62)-Verhältnisses (bei Hal = Cl : 9/91; bei Hal = Br : 36/64<sup>[66]</sup>) vom Halogen der Ausgangsverbindung schließt reinen EA-Mechanismus aus; die stark bevorzugte Bildung des „nichtumgelagerten“ Isomeren deutet bei der Chlorverbindung auf eine AE<sub>n</sub>-Beteiligung hin.



Bei Konkurrenzversuchen mit Pyrrolidin/Piperidin (Verfahren B, vgl. Abschnitt 2.3.2) entstanden die Substitutionsprodukte (61) – (64).

Die von der Art des Halogens (Cl, Br) unabhängige partielle Konkurrenzkonstante K<sub>4</sub> = 2.2 (Gerade A in Abb. 7) läßt kaum Zweifel daran, daß die umgelagerten Substitutionsprodukte (61) und (63) ausschließlich nach dem EA-Mechanismus über 4,5-Didehydro-1-methyl-imidazol entstehen.



Für die Bildung der Substitutionsprodukte (62) und (64) aus der 5-Chlorverbindung (60a) (Kurve B, in Abb. 7) deutet die nichtlineare Abhängigkeit des (62/64)-Verhältnisses vom Verhältnis der konkurrierenden sek. Amine auf eine Überlagerung des EA- und eines zweiten Substitutionsmechanismus (vermutlich  $\text{AE}_n$ ) hin. Aus der Bromverbindung (60b) (Gerade C in Abb. 7) scheinen dagegen wegen der linearen Abhängigkeit des Produktverhältnisses vom Basenverhältnis auch die nichtumgelagerten Substitutionsprodukte gänzlich nach dem EA-Mechanismus gebildet zu werden.

Dies wird auch durch die weitgehende Unabhängigkeit des Mengenverhältnisses (Tabelle 8) der isomeren Pyrrolidinoverbindungen (63)/(64) sowie der Piperidino-

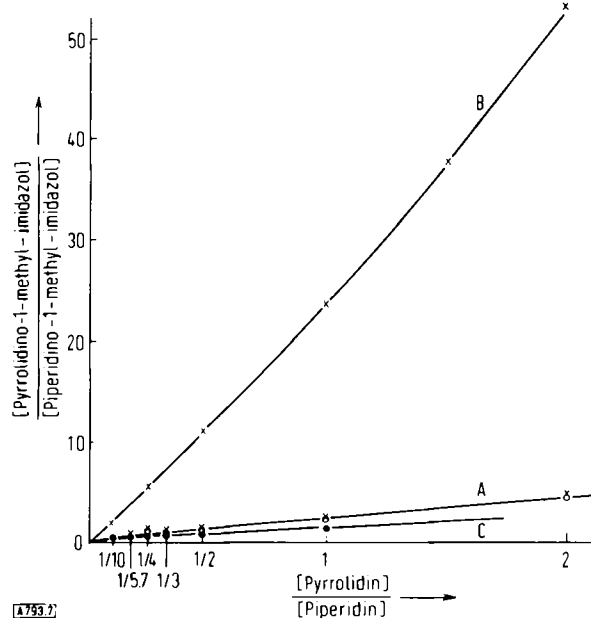


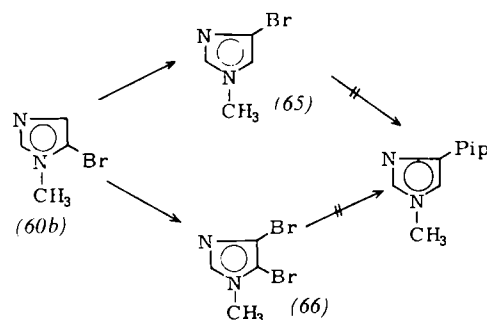
Abb. 7. Konkurrenzversuche mit 5-Halogen-1-methyl-imidazolen (60) und Pyrrolidin/Piperidin (nach Verfahren B)<sup>[52]</sup>. Gerade A: aus (60a) (x) oder (60b) (o) gebildete 4-Substitutionsprodukte (61) und (63); Kurve B: aus (60a) gebildete 5-Substitutionsprodukte (62) und (64); Gerade C: aus (60b) gebildete 5-Substitutionsprodukte (62) und (64).

verbindungen (61)/(62) vom Pyrrolidin/Piperidin-Verhältnis nahegelegt. Das gefundene Isomenverhältnis (ca. 68 : 32 bzw. 72.5 : 27.5) entspricht anscheinend dem Arinverhältnis für 1-Methyl-4,5-didehydro-imidazol und den Basen Pyrrolidin bzw. Piperidin. Da 5-Brom-1-methyl-imidazol (60b) bei der Umsetzung mit  $\text{KNH}_2/\text{flüss. NH}_3$  in die 4-Bromverbindung (65)

Tabelle 8. Konkurrenzversuche mit den 5-Halogen-1-methyl-imidazolen (60); Isomenverhältnisse der entstandenen Pyrrolidinoverbindungen (63) und (64) sowie Piperidinoverbindungen (61) und (62).

Halogen	$\frac{[\text{Pyrrolidin}]}{[\text{Piperidin}]}$	(63) : (64)	(61) : (62)
Cl	1 : 1	30 : 70	72 : 28
	1 : 2	18 : 82	60 : 40
	1 : 3	17 : 83	59 : 41
	1 : 4	16 : 84	54 : 46
Br	1 : 1	70 : 30	74 : 26
	1 : 2	67 : 33	72 : 28
	1 : 3	67 : 33	73 : 27
	1 : 4	67 : 33	71 : 29

(Ausbeute 30%) übergeht<sup>[67]</sup>, liegt der Gedanke nahe, daß die oben beschriebenen Cine-Substitutionsreaktionen, wie unten am Beispiel der Piperidinoverbindung formuliert, über 4-Halogen-1-methyl-imidazole verlaufen. 4-Chlor- und 4-Brom-1-methyl-imidazol reagieren jedoch mit Lithium-piperidid/Piperidin in siedendem Äther nicht zu 4-Piperidino-1-methyl-imidazol<sup>[41]</sup>. Da gleiches auch für 4,5-Dibrom-1-methyl-imidazol (66) zutrifft, kann – zumindest beim 4-Brom-1-methyl-imidazol – ein Cine-Substitutionsmechanismus über eine *o*-Dihalogenzwischenstufe, wie von *Reinecke* am Thio-phen-System postuliert<sup>[65]</sup>, als ausgeschlossen gelten.

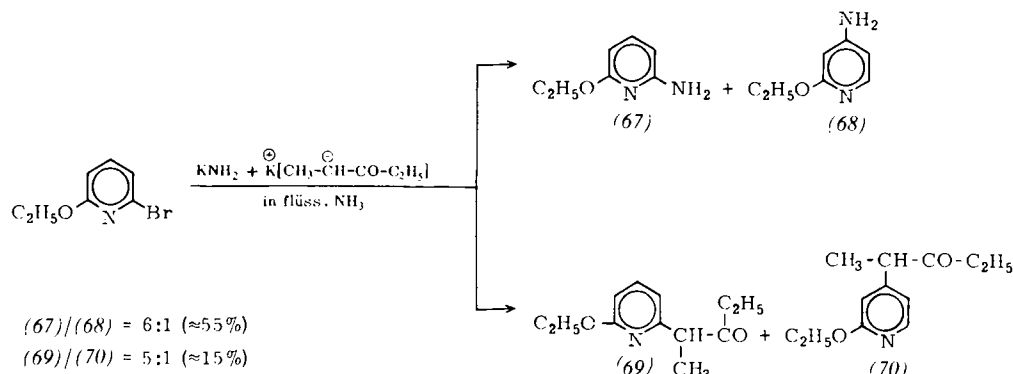


#### 4. Problem der *m*-Didehydro-hetarene

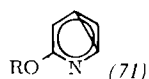
Obleich es sich bei *m*-Didehydro-hetarenen nicht um Hetarene (= *o*-Didehydro-hetarene) handelt, erscheint die Erwähnung dieser bisher noch gänzlich hypothetischen Verbindungen angebracht: Nach EHT-Berechnungen<sup>[5]</sup> (Tabelle 1) ist das hypothetische 2,4-Didehydro-pyridin (2) energiereicher als 3,4-Didehydro-pyridin, aber energieärmer als 2,3-Didehydro-pyridin, für dessen intermediäres Auftreten eine Reihe von Anzeichen vorliegen<sup>[2-4]</sup>. Es ist daher von Interesse, daß *den Hertog* et al.<sup>[8, 68, 69]</sup> bei Umsetzungen von 2-Brom-pyridinen, die einen Substituenten ( $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{OC}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ) in 6-Stellung enthalten, mit  $\text{KNH}_2/\text{flüss. NH}_3$  neben „nichtumgelagerten“ Substitutionsprodukten auch Tele-Substitutionsprodukte isolierten, bei denen der neu eingetretene Substituent wie in (68) und (70) die 4-Stellung einnimmt.

[67] D. A. de Bic u. H. C. van der Plas, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 88, 1246 (1969); dort Lit.-Zitate für analoge Halogenwanderungen an Halogenbenzolen, -pyridinen, -thiophenen und -3-methyl-isothiazolen.  
[68] M. J. Pieterse u. H. J. den Hertog, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 80, 1376 (1961).  
[69] J. W. Streef u. H. J. den Hertog, Tetrahedron Lett. 1968, 5945.

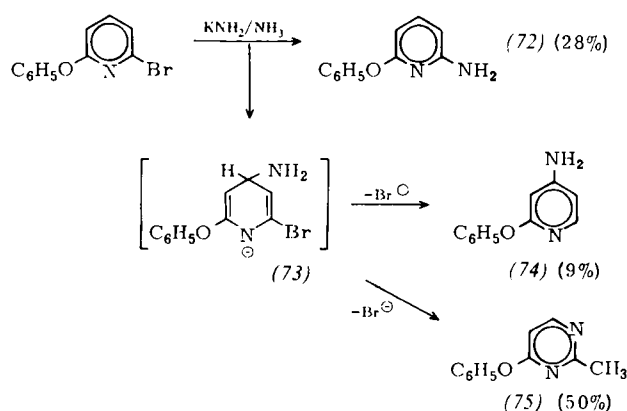
Für diese Reaktionen wird ein EA-Mechanismus über 2,4-Didehydropyridin-Zwischenstufen (71) in Betracht gezogen<sup>[8]</sup>, nachdem bei der Umsetzung von 2-Brom-6-äthoxy-pyridin mit  $\text{KNH}_2$  und Kalium-oxopentand



neben den Produkten (67)–(69) auch (70) erhalten wurde, während mit Kalium-oxopentand allein nur das „nichtumgelagerte“ Substitutionsprodukt (69) entstand.



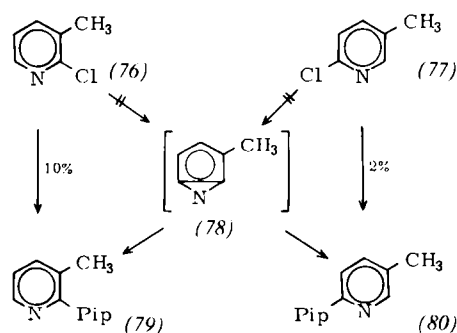
Diese Tele-Substitutionsreaktionen können zwangloser mit einem  $\text{AE}_a$ -Mechanismus über ein anomales Addukt des Typs (73) erklärt werden<sup>[70]</sup>, da sich Kaliumamid bekanntlich leicht an C-4 des Pyridin-Systems anlagert, wenn C-2 und C-6 anders als mit Wasserstoff substituiert sind. Daß einer der Substituenten in diesen Positionen auch Halogen sein kann, zeigen die an 2-Halogen-pyridinen und -chinolinen beobachteten Ringumwandlungen



gen<sup>[27, 69, 71]</sup>, die durch Anlagerung des Amid-Ions in 4-Position eingeleitet werden: z. B. konkurriert bei der Einwirkung von  $\text{KNH}_2$ /flüss.  $\text{NH}_3$  auf 2-Brom-6-phenoxypyridin mit der Substitution zu (72) („normal“) und

(74) („tele“) die Ringumwandlung zum Pyrimidin-Derivat (75). Es erscheint plausibel, für Tele-Substitution und Ringumwandlung die gemeinsame Zwischenstufe (73) anzunehmen.

Das intermediäre Auftreten von 2,6-Didehydropyridin und seinen Methylderivaten [z. B. (78)] wurde als Ursache für den überraschenden Befund in Betracht gezogen<sup>[3]</sup>, daß 2-Chlor-pyridin und dessen 3- und 5-Methyl-derivat bei der Umsetzung mit Lithium-piperidid/Piperidin (Äther,  $35^\circ\text{C}$ ) verharzen und nur in ganz geringem Maße das entsprechende 2-Piperidino-pyridin liefern<sup>[3]</sup>, während das 6-Methylderivat<sup>[3]</sup> zu 75 % und 2-Chlor-chinolin<sup>[26]</sup> zu 95 % in die 2-Piperidinoverbindung übergehen. Da inzwischen nachgewiesen wurde<sup>[72]</sup>, daß unter gleichen Reaktionsbedingungen die Tele-Substitutionen (76)  $\rightarrow$  (80) und (77)  $\rightarrow$  (79) nicht stattfinden, und da nach EHT-Berechnungen 2,6-Didehydropyridin das energiereichste aller Didehydropyridine ist<sup>[5]</sup>, haben 2,6-Didehydropyridin-Zwischenstufen bei den obengenannten Verharzungsreaktionen nur noch geringe Wahrscheinlichkeit.



Meinen an diesen Untersuchungen beteiligten wissenschaftlichen Mitarbeitern J. Albrecht, H. Fischer, K. Forberger, Dr. R. Nürnberg, Dr. A. Risberg, Dr. M. Schönfelder, R. Stabba, Dr. K. Udluft und Dr. R. Wirthwein sowie den technischen Assistentinnen H. Abshagen-Schrecken, J. Schulz und M. Vestweber statte ich meinen aufrichtigen Dank ab. T. K. – Unsere Untersuchungen genossen finanzielle Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Landesamt für Forschung (Land Nordrhein-Westfalen) sowie durch den Fonds der Chemischen Industrie. Wir danken für diese sehr wertvolle Hilfe.

[70] Th. Kauffmann, Diskussionsbemerkung im Org.-chem. Kolloquium der Universität Münster, 1969. – Es müßte dann angenommen werden, daß  $\text{KNH}_2$  den zu (70) führenden  $\text{AE}_a$ -Mechanismus katalysiert.

[71] H. J. den Hertog, H. C. van der Plas, M. J. Pieterse u. J. W. Streef, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 84, 1569 (1965); J. W. Streef u. H. J. den Hertog, ibid. 88, 1391 (1969).

[72] Th. Kauffmann u. M. Vestweber, unveröffentlichte Versuche, 1965.