

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

Fritz Sauter*, Peter Stanetty und Wilhelm Sittenthaler

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

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

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

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

Einleitung

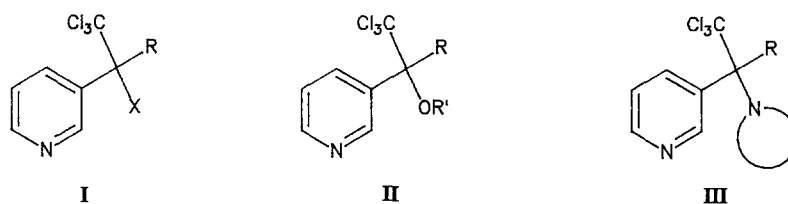
In einer früheren Veröffentlichung über fungizide Pyridinderivate [1] haben wir über die Synthese einer Reihe von α -Trichlormethyl-3-pyridinmethanolen (**I**, $X = OH$) durch Addition von Trichlormethyl-lithium an Alkyl- bzw. (Hetero)Aryl-(3-pyridyl)-ketone berichtet. Dabei war zwar eine fungizid hochwirksame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

Ergebnisse und Diskussion

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

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

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

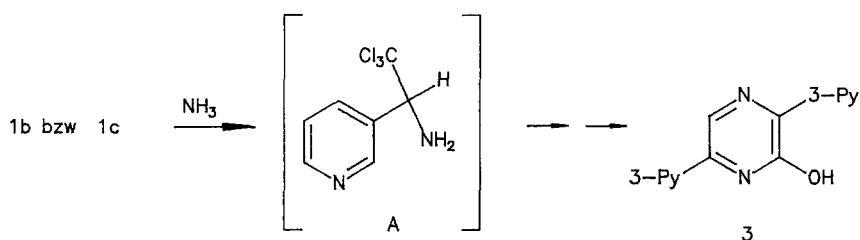


	<i>X</i>	<i>R</i>		<i>X</i>	<i>R</i>
1 a	OH	H	2 a	OH	<i>Ph</i>
1 b	OMs	H	2 b	OAc	<i>Ph</i>
1 c	Cl	H	2 c	Cl	<i>Ph</i>

R = H, Alkyl, Aryl, Heteroaryl

Ausbeute, zugänglich. Auch schon bei der Herstellung der für die beabsichtigten N-Funktionalisierungen angestrebten Chloride **1 c** und **2 c** zeigte sich das differenzierte Verhalten von **1 a** und **2 a**. Während **1 a** mit PCl_5 in trockenem CHCl_3 glatt **1 c** ergab, konnte **2 c** nur durch Umsatz von **2 a** mit SOCl_2 erhalten werden.

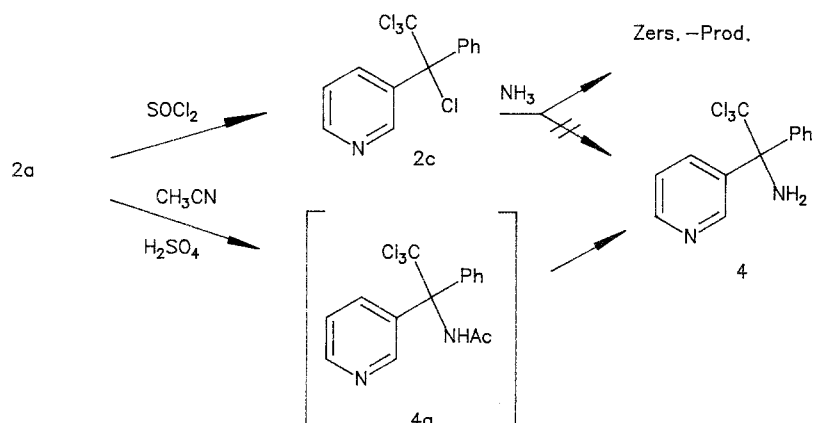
Unterschiedlich war auch das Reaktionsverhalten der Verbindungen **1 c** und **2 c** gegenüber Ammoniak. Während die Umsetzung von **2 c** mit Ammoniak nur Zersetzungsprodukte lieferte, konnten **1 c** wie auch das besser zugängliche Mesylat **1 b** [2] unter forcierten Bedingungen (flüssiger Ammoniak,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



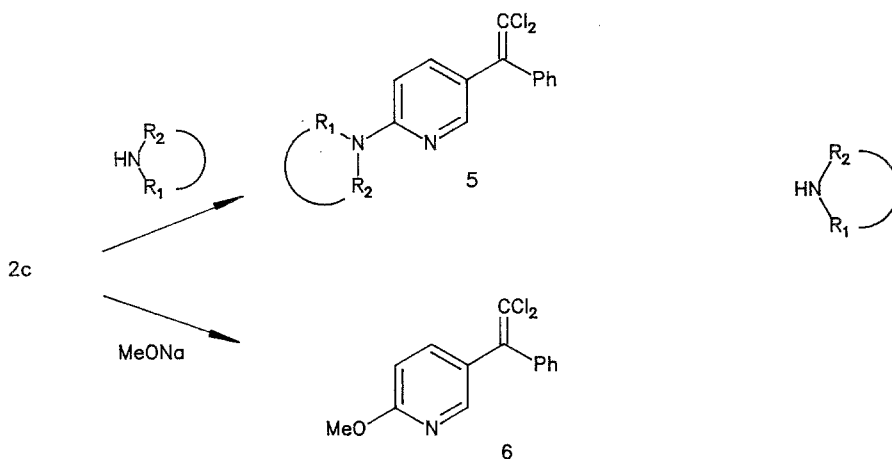
Das auf direktem Wege aus **2 c** nicht erhältliche Amin **4** konnte dagegen durch eine Ritter-Reaktion aus **2 a** in guter Ausbeute erhalten werden. Im Gegensatz zu Kaluszyner [3], der bei der Umsetzung von 1,1-Diphenyl-2,2,2-trichlorethanol unter vergleichbaren Bedingungen das entsprechende als sehr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

Sowohl diese Ritter-Reaktion, als auch die oben beschriebenen Umsetzungen von **2 a** mit SOCl_2 und **2 c** mit Silberacetat weisen auf die starke Tendenz dieses Substanztyps hin, normalen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen auszuweichen.

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



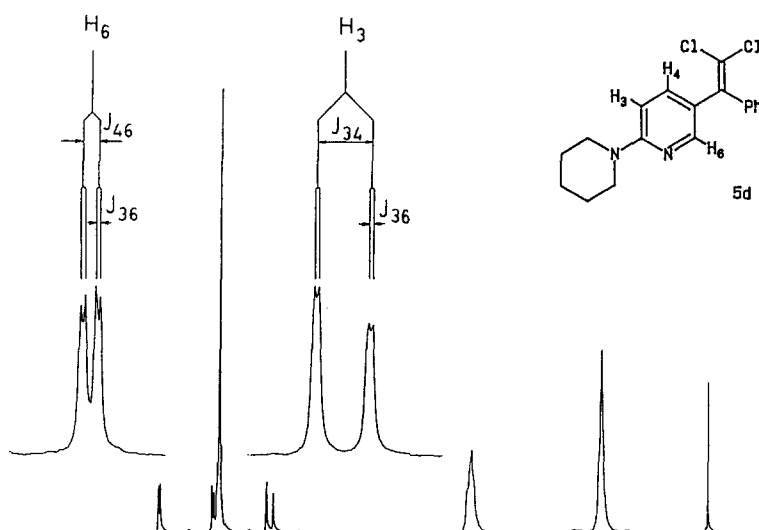
1c – möglicherweise unter intermediärer Bildung carbenoider Zwischenstufen durch α -Eliminierung – nur Zersetzungsprodukte ergaben, konnten an **2c** mit großen Aminüberschüssen wohldefinierte Umsetzungen erreicht werden: dabei wurden jedoch durchwegs in 6-Stellung substituierte Pyridinderivate (**5a–f**)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



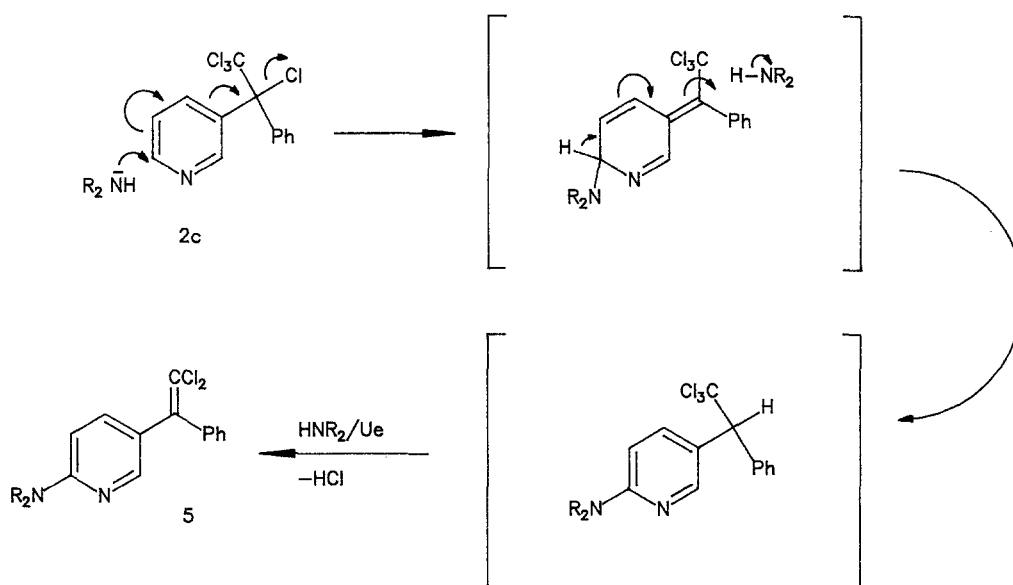
- 5a** NMe_2
5b NHCH_2Ph
5c pyrrolidino
5d piperidino
5e morpholino
5f imidazolo

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

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



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



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

Experimenteller Teil

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

falls nicht anders angeführt. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien. Alle Lösungsmittel für die SC wurden vorher destilliert; Kieselgel 60, Merck 9 385; für die DC wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck 5 554 verwendet.

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

Zu einer Lösung von 1.5 g (4.4 mmol) **1 a** in trockenem CHCl₃ wurden 1.8 g (8.8 mmol) PCl₅ zugesetzt und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde auf Wasser gegossen und mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit PE zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 0.6 g (48%) **1 c** (Base); Hydrochlorid: beige, sehr hygroskopische Kristalle. Schmp. 180–184°C. C₇H₆Cl₅N (281.4). Ber. C 29.88, H 2.15, N 4.98; gef. C 29.83, H 2.29, N 4.83.

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

11.2 g (31 mmol) **2 a** und 12.0 g (72 mmol) Silberacetat wurden in 100 ml Eisessig 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Eisessigs wurde der Rückstand mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene dunkelbraune Öl wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (250 g Kieselgel, Eluens PE/EE 1 : 2). Ausbeute: 4.9 g (42%) beige Kristalle, Schmp. 86–88°C. C₁₅H₁₂Cl₃NO₂ (344.63). Ber. C 52.28, H 3.51, N 4.06; gef. C 52.40, H 3.45, N 4.09. ¹H-NMR: δ = 2.25 (s, 3 H, CH₃), 7.15–7.95 (m, 6 H), 8.0–8.3 (dt, 1 H, H-4), 8.65 (dd, 1 H, H-6), 9.05 (d, 1 H, H-2).

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

9.0 g (30 mmol) **2 a** wurden mit 80 ml frisch destilliertem SOCl₂ 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen SOCl₂ wurde der zähe Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: 8.4 g (88%) brauner Feststoff, der aus PE umkristallisiert wurde. Ausbeute: 8.2 g (85%) beige Kristalle, Schmp. 91–93°C. C₁₃H₉Cl₄N (321.03). Ber. C 48.64, H 2.83, N 4.36; gef. C 48.57, H 2.86, N 4.37. ¹H-NMR: δ = 7.1–7.5 (m, 4 H), 7.5–7.9 (m, 2 H), 8.05 (dt, 1 H, H-4), 8.55 (dd, 1 H, H-6), 8.9 (d, 1 H, H-2).

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

In einem 50 ml-Stahlautoklaven wurden bei –45°C 15 ml flüssiger Ammoniak vorgelegt, mit 5.0 g (22 mmol) **1 b** versetzt, verschlossen und 3 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach wurde der Autoklav wieder abgekühlt, geöffnet und der Inhalt zwischen CH₂Cl₂ und gesättigter NaHCO₃-Lösung verteilt. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Ausbeute: 2.0 g (40%) gelbliche Kristalle, Schmp. 202–204°C. C₁₄H₁₀N₄O (250.26). Ber. C 67.19, H 4.03, N 22.39; gef. C 66.92, H 4.01, N 22.16.

α-Phenyl-α-trichlormethyl-3-pyridinmethanamin Hydrochlorid (4)

Eine Lösung von 9.8 g (32 mmol) **2 a** in 40 ml konz. H₂SO₄ wurde bei Raumtemperatur zu 8.5 ml (161 mmol) CH₃CN getropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde das Reaktionsgemisch 48 h gerührt, anschließend mit Wasser verdünnt, mit Na₂CO₃ alkalisch gestellt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das erhaltene zähe Öl wurde in trockenem Ether aufgenommen, durch Einleiten von HCl-Gas das Hydrochlorid gefällt und dieses aus CHCl₃ umkristallisiert. Ausbeute 6.0 g (62%) farblose Kristalle, Schmp. 170–172°C. C₁₃H₁₁Cl₃N₂ (301.60). Ber. C 51.77, H 3.68, N 9.29; gef. C 51.86, H 3.73, N 9.11. ¹H-NMR: δ = 2.85 (bs, 2 H, NH₂), 7.0–7.4 (m, 6 H), 7.95 (ddd, 1 H, H-4), 8.45 (dd, 1 H, H-6), 8.85 (d, 1 H, H-2).

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

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

Pyridinderivate 5 (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

39 mmol **2c** wurden in 400 mmol überschüssigem Amin 8 h am Wasserbad erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch oder durch Umkristallisieren von nicht umgesetztem **2c** getrennt. Die experimentellen Daten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

¹H-NMR-Daten:

5a: δ = 3.05 [s, 6H, N(CH₃)₂], 6.4 (d, 1H, H-5), 7.3 (dd, 1H, H-4), 7.3 (s, 5H, arom. H), 8.15 (d, 1H, H-2).

5b: δ = 4.4 (d, 2H, NCH₂), 5.25 (bt, 1H, NH), 6.2 (d, 1H, H-5), 7.15 (dt, 1H, H-4), 7.2 (s, 5H, arom. H), 7.95 (d, 1H, H-2).

5c: δ = 2.0 (m, 4H, CH₂), 3.5 (m, 4H, NCH₂), 6.35 (d, 1H, H-5), 7.4 (m_z, 6H, arom. H und H-4), 8.22 (d, 1H, H-2).

5d: δ = 1.6 (m, 6H, CH₂), 3.45 (m, 4H, NCH₂), 6.42 (dd, 1H, H-5), 7.15 (s, 5H, arom. H), 7.2 (dd, 1H, H-4), 8.0 (dd, 1H, H-2).

5e: δ = 3.55 (m, 4H, NCH₂), 3.85 (m, 4H, OCH₂), 6.62 (dd, 1H, H-5), 7.35 (m, 5H, arom. H), 7.45 (dd, 1H, H-4), 8.25 (dd, 1H, H-2).

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

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

In einer NaOCH₃-Lösung, hergestellt aus 1.3 g (56.5 mgAtom) Na in 35 ml trockenem MeOH, wurden 1.5 g (46.7 mmol) **2c** 41 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene braune Öl wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (30 g Kieselgel, Eluens PE/EE 1 : 1). Ausbeute 0.52 g (40%) gelbliche Kristalle, Schmp. 60–62°C. C₁₄H₁₁Cl₂NO (280.15). Ber. C 60.02, H 3.96, N 5.00; gef. C 60.69, H 4.27, N 4.71. ¹H-NMR: δ = 4.0 (s, 3H, OCH₃), 6.75 (dd, 1H, H-5), 7.38 (s, 5H, arom. H), 7.5 (dd, 1H, H-4), 8.25 (dd, 1H, H-2).

Literatur

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

Eingegangen 23. Januar 1991. Angenommen 14. Februar 1991