

suche, spezielle zinnorganische Gruppen, z. B. Phenyl-, Diphenyl- und Triphenylzinn-Reste, gemeinsam oder nebeneinander zu bestimmen [154, 155].

Gemische niederer Zinntetraalkyle [156] und Alkylzinnchloride [39, 157] können sehr gut durch Gaschromatographie an Säulen mit Siliconöl oder Siliconfett getrennt werden (Abb. 2).

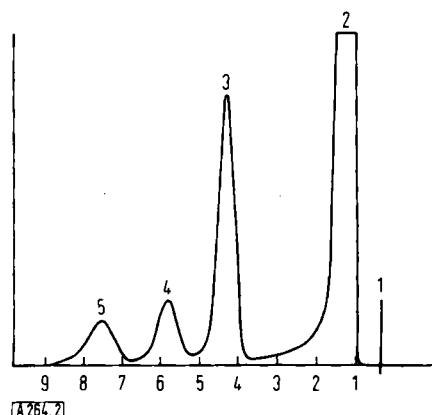


Abb. 2. Gaschromatographische Trennung der Äthylzinnchloride bei 140 °C. 2-m-Säule mit Siliconöl/Sterchamol [39].

1: Start — 2: Benzol — 3: $C_2H_5SnCl_3$ — 4: $(C_2H_5)_3SnCl$ — 5: $(C_2H_5)_2SnCl_2$

Abszisse: Zeit [min]

[154] R. Bock, S. Gorbach u. H. Oeser, Angew. Chem. 70, 272 (1958).

[155] K. Bürger, Z. Lebensmittel-Unters. u. -Forsch. 114, 1 (1961).

[156] G. Schomburg (Mülheim/Ruhr), persönliche Mitteilung.

[157] W. P. Neumann et al., unveröffentlicht.

[158] H. D. Kaesz, Z. R. Phillips u. F. G. A. Stone, Chem. and Ind. 45, 1409 (1959).

Auch Säulenfüllungen mit Phthalsäure-diisodecylester sind für manche Trennungen geeignet [158]. Bisher liegen nur wenige weitere Angaben vor [159]. Man wird bei Anwendung der Gaschromatographie allerdings auf thermische und durch das Säulenmedium katalysierte Veränderungen der Organozinn-Verbindungen achten müssen, z. B. bei den Phenylzinnhalogeniden [157]. Zur Trennung dieser Verbindungen eignet sich gut die Papierchromatographie [160], die auch zur Analyse von anderen Zinnalkyl-Verbindungen benutzt wurde [159, 161], ebenso wie die Dünnschicht-Chromatographie [162]. Die Infrarot-Spektrometrie erlaubt die Untersuchung einiger spezieller Probleme (z. B. [163]) und wird besonders bei der Bestimmung von Organozinn-hydriden gute Dienste leisten [76, 91]. Die Sn-H-Absorptionen im Bereich von 1800 bis 1880 cm^{-1} (siehe Tabelle 1) sind stets scharf, sehr intensiv und werden meist auch in komplizierten Gemischen nicht durch andere Absorptionen beeinträchtigt. Proben mit wenig Hydrid können unter Luftausschluß ohne Störung gemessen werden, solche mit hohem Hydrid-Gehalt verdünnt man mit Cyclohexan, da sich das Organozinnhydrid sonst an den Metallteilen der Meßzelle zersetzen kann.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. K. Ziegler, sei für die stete Förderung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen herzlich gedankt.

Eingegangen am 16. April 1962

[A 264]

[159] J. Franc, M. Wurst, Collect. czechoslov. chem. Commun. 25, 701 (1960); dieselben u. V. Moudry, ibid. 26, 1313 (1961).

[160] W. P. Neumann u. H. Weller, unveröffentlicht.

[161] R. Barbieri, U. Belluco u. G. Tagliavini, Ann. Chimica 48, 940 (1958); O. A. Reutow, O. A. Ptizyna u. M. F. Turtshinskij, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 139, 146 (1961); J. Gasparič u. A. Cee, J. Chromatogr. 8, 393 (1962).

[162] K. Bürger, Z. anal. Chem. 192, 280 (1963).

[163] E. Friebe u. H. Kelker, Z. anal. Chem. 192, 267 (1963).

In der Seitenkette halogenierte Methylpyridine und Methylchinoline

VON DR. W. MATHES UND DR. H. SCHÜLY

WISSENSCHAFTLICHES LABORATORIUM DER DR. F. RASCHIG GMBH.,
LUDWIGSHAFEN AM RHEIN

Bisher waren nur 2- und 4-Trihalogenmethylpyridine und -chinoline durch direkte Halogenierung mit freiem Halogen leicht zugänglich. Die besonders wichtigen und sehr reaktionsfähigen Monohalogenmethyl-Verbindungen mußten, von Ausnahmen abgesehen, auf Umwegen dargestellt werden. In dieser Arbeit wird ein Verfahren beschrieben, das die direkte Monochlorierung von 2-Methylgruppen im technischen Maßstab ermöglicht. Außerdem wird ein Überblick über die Darstellungsmethoden und Eigenschaften von Halogenmethylpyridinen und -chinolinen gegeben.

I. Halogenierung von Methylpyridinen und -chinolinen mit elementarem Chlor und Brom

Während in der Benzolreihe die Chlorierung und Bromierung von Methylgruppen in den meisten Fällen sehr übersichtlich verläuft und man z. B. aus Toluol je nach den Versuchsbedingungen die Mono-, Di- oder Trihalogenmethyl-Verbindung darstellen kann, sind Halogenierungen von Methylgruppen in der Pyridin- und

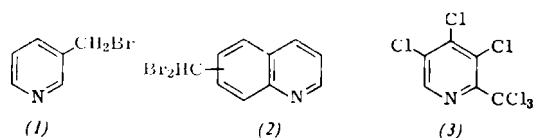
Chinolinreihe mit Schwierigkeiten verbunden. Bei diesen Verbindungen hängt die Reaktionsfähigkeit der Methylgruppen von ihrer Stellung zum Stickstoff des Ringes ab.

1. Bekannte Verfahren

Dehnel [1] erhitzte 3-Methylpyridin in konz. Salzsäure mit Brom im Einschlußrohr auf 150 °C und erhielt das sehr zersetzliche 3-Brommethylpyridin (I), das er aber nicht rein dar-

[1] E. Dehnel, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 3498 (1900).

stellte. *Drahowzal* [2] modifizierte dieses Verfahren und erhielt aus 2-Methylpyridin in Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von konz. Schwefelsäure bei 160 °C im Einschlußrohr 2-Brommethylpyridin, das er aber auch nicht isolierte.



Durch Umlagerung der Hydrobromid-Perbromide bei höheren Temperaturen lassen sich aus Methylchinolinen, welche die Methylgruppe an C-5, C-6, C-7 oder C-8, d. h. nicht im stickstoffhaltigen Ring, tragen, Mono- und Dihalogenmethylverbindungen (2) darstellen [3–5].

Sell [6] erhielt aus dem Hydrochlorid von 2-Methylpyridin bei 105 bis 110 °C 2-(Trichlormethyl)-3,4,5-trichlorpyridin (3) neben 2-(Trichlormethyl)-3,5-dichlorpyridin. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen *McBee*, *Hass* und *Hodnett* [7], die 2-Methylpyridin, 2,4-Lutidin, 2,6-Lutidin und 2,4,6-Kollidin in Gegenwart von etwas Wasser bei steigender Temperatur (50 auf 180 °C) chlorierten. Es wurden alle Methylgruppen (in o- und p-Stellung zum Stickstoff des Pyridinringes) zu Trichlormethylgruppen chloriert. Außer diesen Trichlormethylpyridinen waren in den Reaktionsgemischen auch verschieden stark kernchlorierte Trichlormethylverbindungen vom Typ (3) vorhanden. Die Bildung dieser kernchlorierten Nebenprodukte kann man vermeiden, wenn man in Eisessig unter Zusatz von Alkaliacetat halogeniert. Dieses Verfahren wurde zuerst von *Königs* [8] auf die Bromierung von 8-Nitro-4-methylchinolin angewendet. *Hammick* et al. [9–12] haben es weiter ausgebaut. Das Alkaliacetat dient zum Abfangen der entstehenden Halogenwasserstoffsäure [9], eventuell wirkt es aber auch katalytisch [12].

Nach diesem Verfahren erhält man aus 2-Methylchinolin in nahezu quantitativer Ausbeute das 2-Tribrommethylchinolin [9]. Die entsprechende Chlorverbindung läßt sich ebenfalls, aber mit geringerer Ausbeute darstellen [9]. Auch auf substituierte 2-Methylchinoline, z. B. die 5-, 6- oder 7-Chlor-2-methylchinoline, kann dieses Verfahren angewendet werden [13,14]; es versagt aber bei 3- und 4-Methylchinolinen. Beim 2,3- und 2,4-Dimethylchinolin reagieren nur die Methylgruppen an

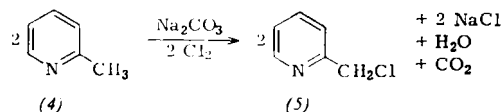
C-2, und es entstehen 2-Tribrommethyl-3-methyl- [15] und 2-Tribrommethyl-4-methylchinolin [12]. Ist der Stickstoff quaterniert, wie beim N-Methyl-4-methylchinoliniumjodid, so wird auch die Methylgruppe an C-4 angegriffen, und es bildet sich N-Methyl-4-tribrommethylchinoliniumbromid [12]. 2-Methylpyridin wird zu 25 % [11] und 4-Methylpyridin zu 37 % [12] in die Trichlormethylverbindungen umgewandelt.

Bei den Methylpyridinen versagt die Bromierung in allen Fällen, die Chlorierung bei Methylgruppen an C-3. Mono- und Dihalogenmethylverbindungen lassen sich nach diesem Verfahren nicht darstellen [9–12]. Lediglich bei einigen substituierten 2-Methylchinolinen, z. B. beim 8-Nitro-2-methylpyridin, ist auch die Dibrommethyl-Verbindung zu fassen [10].

2. Neues Verfahren zur direkten Chlorierung von 2-Methylgruppen [*]

2-Chlormethylpyridine und -chinoline waren bisher durch direkte Chlorierung der Methylverbindungen nicht zugänglich. Bei Versuchen, 2-Methylpyridin in Tetrachlorkohlenstoff bei etwa 60 °C zu chlorieren, tritt zunächst eine Reaktion ein, die aber nach Aufnahme von etwa einem Drittel der Chlormenge, die zur Monochlormethyl-Verbindung führen würde, zum Stillstand kommt. Bei der Aufarbeitung wurden neben Ausgangsmaterial, das als Hydrochlorid vorlag, und teerartigen Produkten nur kleine Mengen 2-Chlormethylpyridin gefunden. 2-Methylpyridin-hydrochlorid wird unter den gleichen Bedingungen fast nicht chloriert, auch nicht bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Vermutlich erschwert die Salzbildung mit der bei der Reaktion entstehenden Salzsäure die Chlorierung der 2-Methylgruppe. Erzwingt man die Reaktion durch Anwendung höherer Temperatur, so wird die primär entstehende Monochlormethyl-Verbindung bis zur Trichlormethyl-Stufe weiterchloriert. Außerdem wird der Kern teilweise chloriert. Bei der Chlorierung in Eisessig (siehe oben) wird die bei der Reaktion entstehende Salzsäure zwar durch Alkaliacetat abgefangen, doch führt bereits die geringe Acidität der Essigsäure dazu, daß man ausschließlich Trichlormethylverbindungen erhält.

Wir haben 2-Methylpyridin (4) in einem neutralen Lösungsmittel unter Zusatz von säurebindenden Stoffen wie wasserfreier Soda bei etwa 60 °C chloriert und erhielten in 65-proz. Ausbeute 2-Chlormethylpyridine (5) neben kleinen Mengen Di- und Trichlormethylpyridin.



Bei der Reaktion werden ungefähr 2,5 Mol Chlor/Mol Methylpyridin aufgenommen. Der große Überschuß an Chlor wird teilweise durch die Soda in Verbindung mit dem bei der Reaktion entstehenden Wasser, teilweise durch Überchlorierung und für Nebenreaktionen verbraucht. Die Überchlorierung hat sich aber als

[15] *B. R. Brown*, *J. chem. Soc. (London)* 1949, 2577.

[*] Das Verfahren ist Gegenstand in- und ausländischer Patentanmeldungen.

[2] *F. Drahowzal*, *Mh. Chem.* 82, 794 (1951).

[3] *J. Howitz* u. *W. Schwenk*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 38, 1280 (1905).

[4] *J. Howitz* u. *P. Nöther*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 39, 2705 (1906).

[5] *J. Howitz* u. *J. Philipp*, *Liebigs Ann. Chem.* 396, 23 (1913).

[6] *W. J. Sell*, *J. chem. Soc. (London)* 87, 799 (1905).

[7] *E. T. McBee*, *H. B. Hass* u. *E. M. Hodnett*, *Ind. Engng. Chem.* 39, 389 (1947).

[8] *W. Königs*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 31, 2364 (1898).

[9] *D. L. Hammick*, *J. chem. Soc. (London)* 1923, 2882.

[10] *D. L. Hammick*, *J. chem. Soc. (London)* 1926, 1302.

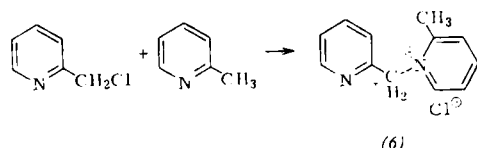
[11] *P. Dyson* u. *D. L. Hammick*, *J. chem. Soc. (London)* 1939, 781.

[12] *B. R. Brown*, *D. L. Hammick* u. *B. H. Thewlis*, *J. chem. Soc. (London)* 1951, 1145.

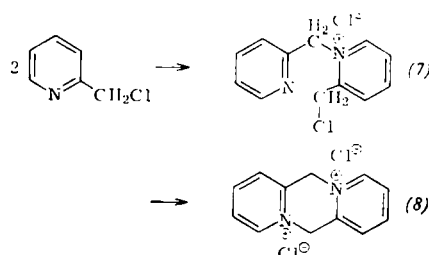
[13] *G. B. Bachman* u. *D. Micucci*, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 2381 (1948).

[14] *A. M. Spivey* u. *F. H. S. Curd*, *J. chem. Soc. (London)* 1949, 2656.

zweckmäßig erwiesen: Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial stört nämlich die Aufarbeitung, da 2-Methylpyridin und 2-Chlormethylpyridin infolge der Zersetzlichkeit der 2-Chlormethyl-Verbindung nicht oder nur schwer durch fraktionierte Destillation getrennt werden können. Außerdem erhöht sich bei unvollständigem Umsatz die Menge des teerartigen Rückstandes. Wahrscheinlich reagiert während der Aufarbeitung 2-Methylpyridin mit 2-Chlormethylpyridin zu Verbindungen vom Typ (6), die sich bei der Neutralisation weiter umwandeln.



2-Halogenmethylpyridin und Pyridin bilden entsprechende Salze [16,17]. Auch mit sich selbst kann das 2-Chlormethylpyridin reagieren, doch entsteht das Salz (7) in diesem Fall erheblich schwerer, da der Ringstickstoff des 2-Chlormethylpyridins wesentlich weniger basisch ist als der des 2-Methylpyridins. Man kann sogar



mehrkernige Verbindungen (8) erhalten [18]. Diese unerwünschten Nebenreaktionen, die in neutralem oder schwach alkalischem Medium auftreten, werden durch höhere Temperaturen stark begünstigt. Daher ist die Einhaltung einer nicht zu hohen Temperatur bei der Chlorierung von 2-Methylpyridin besonders wichtig. Auch das Lösungsmittel erschwert durch Verdünnung die Salzbildung. Außerdem erleichtert es die Abführung der Reaktionswärme und ermöglicht eine gute Durchmischung der reagierenden Stoffe mit dem säurebindenden Zusatz. Als Lösungsmittel kommen neutrale Flüssigkeiten wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Trichloräthylen in Frage, die bei der Reaktionstemperatur weder mit Chlor noch mit den chlorierten Verbindungen reagieren. Die Monochlormethyl-Verbindung läßt sich von den als Nebenprodukte entstehenden Di- und Trichlormethyl-Verbindungen auf Grund ihrer verschiedenen Basizität abtrennen. Mit 2 N Salzsäure wird aus der Lösung in Tetrachlorkohlenstoff fast ausschließlich das Monochlormethylpyridin extrahiert. Aus dem Rückstand kann man mit konz. Salzsäure die Dichlormethyl-Verbindung entfernen. Zurück bleiben die Trichlormethyl-Verbindung und sonstige Nebenprodukte.

[16] F. Kröhnke u. K. F. Gross, Chem. Ber. 92, 22, 34 (1959).

[17] B. R. Brown u. J. Humphreys, J. chem. Soc. (London) 1959, 2040.

[18] V. Boekelheide u. W. Feely, J. Amer. chem. Soc. 80, 2220 (1958).

Darstellung von 2-Chlormethylpyridin

279 g (= 3 Mol) 2-Methylpyridin werden in 1500 ml CCl_4 gelöst, mit 600 g wasserfreier Soda versetzt und unter Rühren auf 60 °C erhitzt. Dann wird ein konstanter Chlorstrom eingeleitet (in 1 Std. 88 g = 1,24 Mol). Am Einleitungsrohr bilden sich manchmal Kristalle, die es verstopfen können. Durch Kühlen mit einem Wasserbad von etwa 45 °C wird die Temperatur im Reaktionsgefäß auf 60 °C gehalten. Die Einleitungsdauer beträgt 6 Stunden (528 g Cl_2 = 7,5 Mol). Gegen Ende der Reaktion wird das Gemisch dickflüssiger und schäumt etwas. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird es unter starkem Rühren mit 3000 ml Wasser versetzt. Dabei gehen die anorganischen Salze in Lösung. Der pH-Wert der wässrigen Phase liegt zwischen 6 und 8 und wird durch Zugabe von 50 bis 100 ml 2 N NaOH auf 8 bis 9 gebracht. Nach nochmaliger guter Durchmischung wird die CCl_4 -Phase abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml CCl_4 extrahiert. Die vereinten CCl_4 -Lösungen werden einmal mit 400 ml 5 N HCl und zweimal mit je 200 ml 2 N HCl extrahiert. Die HCl-Lösungen (1040 ml) werden mit einer Lösung von 200 g Soda in 500 ml Wasser neutralisiert (pH = 6 bis 7). Das sich dabei abscheidende gelbbraune Öl (etwa 240 ml) wird abgetrennt, die wässrige Phase mit weiterer Sodalösung auf pH = 8 gebracht und dreimal mit 100 ml Benzol extrahiert. Das abgeschiedene Öl und die Benzol-extrakte werden vereint, mit Na_2SO_4 getrocknet und bei Raumtemperatur im Vakuum (Wasserstrahlpumpe) vom Benzol befreit. Aus dem Rückstand erhält man durch Destillation bei 1,5 Torr nach einem geringen Vorlauf bei einer Siedetemperatur von 45–47 °C 249 g (= 65 %) 2-Chlormethylpyridin als farbloses Destillat (n_D^{20} = 1,5365; Pikrat: Fp = 149–150 °C), das sich schnell rot färbt und unmittelbar verwendet werden muß.

Aus der CCl_4 -Lösung erhält man etwa 5 % 2-Dichlormethylpyridin (K_p = 62–64 °C/1,2 Torr; n_D^{20} = 1,5530; Pikrat: Fp = 117–118 °C) durch Extraktion mit konz. HCl, Neutralisation der salzsäuren Lösung und Extraktion des sich abscheidenden Öls mit CHCl_3 .

Nach der Extraktion der Dichlormethyl-Verbindung befinden sich im CCl_4 -Rückstand noch kleine Mengen 2-Trichlormethylpyridin (K_p = 76–80 °C/1,2 Torr; n_D^{20} = 1,5620; kein Pikrat) und Produkte unbekannter Zusammensetzung. Die Trichlormethyl-Verbindung läßt sich aus der neutralisierten CCl_4 -Lösung durch Eindampfen und fraktionierte Destillation des Rückstandes gewinnen.

Darstellung von 2-Chlormethylchinolin

429,5 g (= 3 Mol) 2-Methylchinolin werden in 1000 ml CCl_4 gelöst, mit 300 g wasserfreier Soda versetzt und wie 2-Methylpyridin chloriert. Nur reichen hier 4 Mol Chlor (= 284 g) zur vollständigen Chlorierung aus. Nach Beendigung der Reaktion versetzt man das abgekühlte Gemisch unter Rühren mit 1250 ml 2 N HCl. Dabei entwickelt sich anfangs CO_2 aus nicht verbrauchter Soda. Nach guter Durchmischung wird die wässrige Phase abgetrennt und die CCl_4 -Lösung noch dreimal mit je 250 ml 2 N HCl extrahiert. Die vereinigten HCl-Lösungen werden mit wenig Aktivkohle versetzt, filtriert und mit konz. Sodalösung neutralisiert (pH = 7 bis 8). Das ausgefallene 2-Chlormethylchinolin wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Man erhält 458 g = 86 % Ausbeute. Dieses schwach gelbbraun gefärbte Rohprodukt (Fp = 53–54 °C; Pikrat: Fp = 165–169 °C) kann ohne weitere Reinigung verwendet werden. Sowohl das Rohprodukt als auch die aus Petroläther umkristallisierte Verbindung (Fp = 56,5–57,5 °C; Pikrat: Fp = 171–172 °C) verfärben sich bei der Lagerung.

Die CCl_4 -Lösung wird zur Entfernung von HCl-Resten mit Sodalösung ausgeschüttelt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Eindampfen bei 30 Torr hinterbleibt ein dunkelbrauner Rückstand, der beim Abkühlen kristallisiert. Der Kristallkuchen wird aus Isopropylalkohol umkristallisiert. Man erhält 24 g = 4 % 2-Dichlormethylchinolin (Fp = 82–83 °C; Pikrat: Fp = 118–119 °C).

Tabelle 1. Durch Chlorierung in Tetrachlorkohlenstoff unter Zusatz von Soda dargestellte Verbindungen

	Kp [°C/Torr]	Fp [°C]	n_D^{20}	Ausb. [%]	Pikrat Fp [°C]	Hydrochlorid Fp [°C]	Lit.
2-Chlormethylpyridin	45–47/1,5 73–76/10		1,5365	65	149–150 152–153 142–143	128 128–129 127	[27] [38] [20] [19]
2-Dichlormethylpyridin	62–64/1,2 90–92/15–16		1,5530	[a]	117–118		[11]
2-Trichlormethylpyridin	76–80/1,2 112–115/15 125–126/25	–10	1,5620 1,5596 [b]	[a]			[11] [7]
2-Chlormethyl-3-methylpyridin	59–61/1,4		1,5407	64	146–146,5	157	
2-Chlormethyl-4-methylpyridin	51–52/0,9		1,5326	44	159–160		
2-Chlormethyl-6-methylpyridin	46/1,1 118–120/65 45–50/4		1,5315	57	160–161 162–164 161–162	155–156	[39] [20]
2-Chlormethyl-4,6-dimethylpyridin	68–70/1,4		1,5290	55	126–128		
2-Chlormethylchinolin		56,5–57,5 54 54–55		86	171–172 172 168–169	190–192 (Zers.)	[12] [21]
2-Dichlormethylchinolin		82–83 82		[a]	118–119		[12]

[a] Nebenprodukt; [b] n_D^{25}

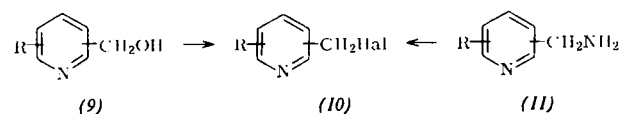
Die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen wurden gleichfalls nach dem für 2-Chlormethylpyridin beschriebenen Verfahren dargestellt.

Dieses Chlorierungsverfahren läßt sich auf zahlreiche Pyridin- und Chinolin-Verbindungen, die eine Methylgruppe an C-2 tragen, anwenden. In Tabelle 1 sind Monochlormethyl-Verbindungen aufgeführt, die auf diese Weise dargestellt wurden. Besonders günstig verläuft die Reaktion beim Chinaldin, das mit 86 % Ausbeute in die Monochlormethyl-Verbindung übergeführt werden kann. Methylgruppen an C-3 und C-4 werden nicht oder nur sehr geringfügig angegriffen. Beim 2,6-Lutidin und 2,4,6-Kollidin könnte man erwarten, daß die beiden zum Ringstickstoff α -ständigen Methylgruppen chloriert werden. Das ist aber nicht der Fall. Sobald eine dieser Methylgruppen zur Monochlormethylgruppe reagiert hat, läßt sich die zweite Methylgruppe unter diesen Bedingungen nicht mehr chlorieren.

II. Verfahren zur indirekten Synthese

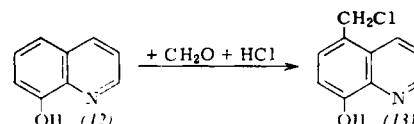
Da in der Seitenkette halogenierte Methylpyridine und -chinoline nur in einigen Fällen vorteilhaft durch direkte Halogenierung der Methylgruppen dargestellt werden können, sind zahlreiche Versuche unternommen worden, diese interessanten Verbindungen auf anderen We-

gen zu gewinnen. Am bekanntesten ist die Halogenierung der Hydroxymethyl-Verbindungen (9) mit Thionylchlorid [22, 23], Phosphorhalogeniden [12, 24, 25] oder Halogenwasserstoffsäure [17, 26]. Sie führt zu den Monohalogenmethylpyridinen und -chinolinen (10), ist allgemein anwendbar und verläuft fast immer mit



sehr hohen Ausbeuten. Ebenfalls zu den Monohalogenmethyl-Derivaten (10) gelangt man durch Umsetzung von Aminomethylpyridinen (11) mit NaNO_2 in Salzsäure [27].

Die Chlormethylierung ist bei unsubstituierten Pyridinen und Chinolinen bis jetzt nicht gelungen. Sie tritt ein,



[19] E. Maruszevska-Wieczorkowska u. J. Michalski, *Roczniki Chem.* 31, 543 (1957); *Chem. Zbl.* 1959, 9896.

[20] W. Baker, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie u. D. A. M. Watkins, *J. chem. Soc. (London)* 1958, 3594.

[21] V. Carelli, M. Cardellini u. F. Liberatore, *Ann. Chimica* 49, 709 (1959); *Chem. Zbl.* 1961, 12449.

[22] H. S. Mosher u. J. E. Tessieri, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 4925 (1951).

[23] K. Winterfeld u. K. Flick, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges.* 289/61, 448 (1956).

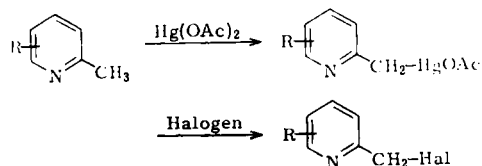
[24] Schw. Pat. 251 023 u. 251 026 (beide 4. Juni 1946), F. Hoffmann-La Roche, *Chem. Zbl.* 1950, I, 1883.

[25] T. Kametani, K. Fukumoto u. Y. Nomura, *Chem. pharmac. Bull. (Tokyo)* 6, 467 (1958); *Chem. Zbl.* 1962, 2352.

[26] R. A. Barnes u. H. M. Fales, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 3830 (1953).

[27] J. Overhoff, J. Boeke u. A. Gorter, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 55, 293 (1936).

wenn am Benzolkern des Chinolins bestimmte Substituenten stehen, z. B. beim 8-Hydroxychinolin (12) [28,29]. Nach Ukai [30] erhält man Monohalogenmethyl-Verbindungen, wenn man Methylpyridine mit Quecksilberacetat umsetzt. Die zunächst entstehende Additionsverbindung lagert sich zum Quecksilbermethyl-Derivat um, und dieses wird halogeniert. Das Verfahren scheint auf Methylgruppen an C-2 beschränkt zu sein.



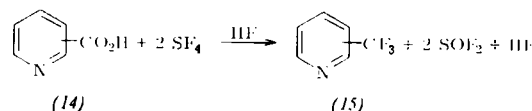
Walker [31] erhielt durch Bromierung mit N-Bromsuccinimid aus 2-Äthylpyridin in guter Ausbeute 2-(1-Bromäthyl)-pyridin. Über die Anwendung des N-Bromsuccinimids auf Methylpyridine und -chinoline berichtet Buu-Hoi [32], allerdings ohne experimentelle Angaben zu machen. Bei der Umsetzung von 8-Methylchinolin mit diesem Bromierungsmittel [33] erhält man ohne Schwierigkeiten das 8-Brommethylchinolin neben geringen Mengen 8-Dibrommethylchinolin und aus Lepidin das sehr zersetzliche 4-Brommethylchinolin [34]. Dagegen entsteht aus 2,6-Lutidin auf diese Weise nur in 2-proz. Ausbeute das 2,6-Bis-(brommethyl)-pyridin [26]. Aus Trihalogenmethyl-Verbindungen lassen sich die Di- und die Monohalogenmethyl-Verbindungen durch Reduktion mit Zinn in Salzsäure [10–12] oder durch Kochen mit Tetralin, Xylol, Mesitylen oder Cyclohexen darstellen [35,36].

Campbell und Teague [37] vermuten, daß 2-Brommethylpyridin bei der Reaktion von 2-Picolylolithium mit Brom zu 1,2-Di-[pyrid-2-yl]-äthan als Zwischenprodukt auftritt. Mit sehr geringer Ausbeute (1 %) erhielten Barnes und Fales [26] aus 2,6-Lutidin mit Phenyllithium und Brom das 2,6-Bis-(brommethyl)-pyridin.

Auch Methylpyridin-N-oxyde eignen sich zur Darstellung der Monochlormethyl-Verbindungen. Sie entstehen nach Matsumura [38] aus 2-Methylpyridin-N-oxyd mit p-Toluolsulfonylchlorid in guter Ausbeute, nach Kato [39] mit Phosphoroxychlorid als Nebenpro-

dukt in geringer Menge. Kato [39] erhielt bei der Umsetzung von 2,6-Lutidin-N-oxyd mit POCl_3 kleine Mengen 2-Chlormethyl-6-methylpyridin. Offensichtlich ist auch diese Reaktion auf Methylgruppen an C-2 beschränkt.

Aus 1,3-Butadien oder 1,3-Pentadien und Trifluoracetonitril können nach Janz und Mitarbeiter [40] 2-Trifluormethylpyridine dargestellt werden. Zu Verbindungen des gleichen Typs (15) kommt man auch nach Raasch [41] durch Umsetzung der Carbonsäuren (14) mit Schwefeltetrafluorid in Fluorwasserstoff. Diese Reaktion gelang mit 2-, 3- und 4-Pyridincarbonsäure und mit 2-Chinolincarbonsäure. Eine weitere Möglichkeit,



Trifluormethylpyridine zu erhalten, ist die Umsetzung der Trichlormethylpyridine mit Flußsäure im Autoklaven [7,42].

Die Jodverbindungen ließen sich lediglich in der Chinolinreihe in einigen Fällen isolieren. So erhält man nach Howitz [4,43] aus 8-Brommethylchinolin mit Methyljodid und aus 5-Nitro-8-brommethylchinolin mit KJ die entsprechenden Jodverbindungen.

III. Eigenschaften, Reaktionen und Verwendung

Die Beständigkeit der bisher bekannten Halogenmethylpyridine und -chinoline nimmt in der Richtung $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{J}$ ab. Auch die Zahl der Halogenatome in der Halogenmethylgruppe beeinflusst die Beständigkeit. Sie fällt von den Tri- über die Di- zu den Monohalogenmethyl-Verbindungen ab. Überlagert wird diese Erscheinung durch den Einfluß der Stellung der halogenierten Methylgruppe zum Stickstoff des Ringes sowie durch weitere Substituenten.

Trihalogenmethyl-Verbindungen sind meistens recht beständig und lassen sich lagern, ohne daß wesentliche Zersetzung eintritt. Ihre Basizität ist nur äußerst gering. Sie geben keine Pikrate und keine isolierbaren Hydrochloride. Durch saure Hydrolyse erhält man leicht Carbonsäuren. Trichlormethylpyridine wurden für die Unkrautbekämpfung vorgeschlagen [44], und 2-Chlor-6-(trichlormethyl)-pyridin als Zusatz zu Düngemitteln, da es den Verlust von Stickstoff durch Bakterien hemmt [45].

[28] Q. Fernando, W. L. W. Ludekens u. K. Gnanasoorian, *Analytica chim. Acta* 14, 297 (1956); *Chem. Zbl.* 1959, 13794.

[29] J. H. Burckhalter u. R. J. Leib, *J. org. Chemistry* 26, 4078 (1961).

[30] T. Ukai, *J. pharmac. Soc. Japan* 51, 73 (1931); *Chem. Zbl.* 1931, II, 2330.

[31] B. H. Walker, *J. org. Chemistry* 25, 1047 (1960).

[32] N. P. Buu-Hoi, *Liebigs Ann. Chem.* 556, 1 (1944).

[33] B. Prijs, R. Gall, R. Hinderling u. H. Erlenmeyer, *Helv. chim. Acta* 37, 90 (1954).

[34] K. N. Campbell, J. F. Ackerman u. B. K. Campbell, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 2905 (1949).

[35] B. R. Brown u. D. L. Hammick, *J. chem. Soc. (London)* 1950, 628.

[36] B. R. Brown, J. O. Grice, D. L. Hammick u. B. H. Thewlis, *J. chem. Soc. (London)* 1951, 1149.

[37] P. G. Campbell u. P. C. Teague, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1371 (1954).

[38] E. Matsumura, *J. chem. Soc. Japan* 74, 363 (1953); *Chem. Abstr.* 48, 6442 (1954).

[39] T. Kato, *J. pharmac. Soc. Japan* 75, 1236, 1239 (1955); *Chem. Abstr.* 50, 8665 (1956).

[40] G. J. Janz u. M. A. de Crecente, *J. org. Chemistry* 23, 765 (1958).

[41] M. S. Raasch, *J. org. Chemistry* 27, 1406 (1962).

[42] US.-Pat. 2516402 (4. Sept. 1945), *Purdue Res. Found. Erf.*: E. T. McBee u. E. M. Hodnett, *Chem. Zbl.* 1951, I, 1527.

[43] J. Howitz, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 35, 1273 (1902).

[44] US.-Pat. 2679453 (10. Okt. 1952), *Erf.*: Ch. H. Brett u. E. M. Hodnett, *Chem. Zbl.* 1955, 4680.

[45] *Chem. Engng. News* 40, [12] 56 (1962).

Dihalogenmethyl-Verbindungen sind nicht sehr beständig. Beim Aufbewahren färben sie sich oft dunkelbraun und verharzen in vielen Fällen. Eine schwache Basizität ist vorhanden. Sie bilden Pikrate und Hydrochloride und lassen sich mit konz. Salzsäure aus organischen Lösungsmitteln extrahieren. Gegen saure Hydrolyse sind die Dihalogenmethyl-Verbindungen sehr beständig. Bei der Behandlung mit Alkali erhält man nur rotbraune, harzige Zersetzungsprodukte. Dagegen lassen sie sich mit Silbernitrat recht leicht in die Aldehyde überführen.

Die Monohalogenmethyl-Verbindungen reagieren mit zahlreichen Substanzen (Beispiele siehe Tabelle 2). Die Produkte sind vor allem für die pharmazeutische Industrie von großem Interesse.

Tabelle 2. Reaktionen von Monohalogenmethyl-Derivaten des Pyridins und Chinolins

$$\text{R}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_2\text{Cl} + \text{X} \rightarrow \text{R}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{CH}_2\text{Y}$$

X	Y	X	Y
ROH	—OR	RCO ₂ Na	—O ₂ CR
RNH ₂	—NHR	RSO ₂ Na	—SO ₂ R
R ₂ NH	—NR ₂		
NaCN	—CN $\begin{smallmatrix} \nearrow -\text{CO}_2\text{H} \\ \searrow -\text{CO}_2\text{R} \end{smallmatrix}$	NaCH(CO ₂ R) ₂	—CH(CO ₂ R) ₂
NH ₄ SCN	—SCN	NaCH $\begin{smallmatrix} \nearrow \text{CO}-\text{CH}_3 \\ \searrow \text{CO}_2\text{R} \end{smallmatrix}$	—CH $\begin{smallmatrix} \nearrow \text{CO}-\text{CH}_3 \\ \searrow \text{CO}_2\text{R} \end{smallmatrix}$
RSH	—SR		—CH ₂ —CO—CH ₃ ←
S=C(NH ₂) ₂	—S—C(NH)—NH ₂ ↓ —SH		—CH ₂ —CO ₂ H ←
		Na/Xylol	Dimerisierung

Die Monohalogenmethyl-Verbindungen sind gegen saure Hydrolyse sehr beständig. Alkalische Verseifung führt zu intensiv rotbraunen, harzähnlichen Produkten unbekannter Zusammensetzung. Die Monohalogenmethyl-Verbindungen reagieren basisch, ohne allerdings die Basizität der Methylpyridine und -chinoline zu erreichen. Ihre Salze (z. B. Hydrochloride) sind sehr stabil und lassen sich ohne Zersetzung lagern. Die freien Basen dagegen zersetzen sich leicht, wobei die Brommethyl-Verbindungen noch wesentlich unbeständiger sind als die Chlormethyl-Derivate. Im allgemeinen lassen sie sich nicht destillieren und können nur gelöst verwendet werden. Lediglich Verbindungen mit der Chlormethylgruppe an C-2 sind unter schonenden Be-

dingungen destillierbar. Aber auch bei ihnen muß bei größeren Mengen mit Dünnschichtverdampfern gearbeitet werden. Das farblose Destillat wird schon nach kurzer Zeit intensiv rot und erstarrt innerhalb weniger Tage zu einem roten Kristallbrei. Alkylgruppen am Pyridinkern erhöhen die Stabilität dieser Basen etwas. Auch die Chinolin-Derivate sind etwas beständiger. Das 2,6-Bis-(chlormethyl)-pyridin besitzt auch in Form der Base eine beträchtliche Stabilität. Im Gegensatz zu den 2-Chlormethylpyridinen sind die 3- und 4-Chlormethylpyridine nicht destillierbar. Beim Versuch, Lösungen dieser Verbindungeneinzudampfen, entsteht ein Kristallbrei, der vermutlich aus Verbindungen vom Typ (7) und Folgeprodukten besteht. Diese Salzbildung ist exotherm und kann äußerst heftig verlaufen. So reagiert z. B.

freies 3-Chlormethylpyridin, das man aus seinem Hydrochlorid in Wasser durch Neutralisation mit Soda und Abtrennen des sich abscheidenden Öls herstellt, beim Stehen bei Zimmertemperatur mit sich selbst unter Wärmeentwicklung bis zur heftigen Verpuffung.

Die Halogenmethyl-Verbindungen verursachen auf der Haut ein starkes Brennen, das nach einiger Zeit abklingt. Die freien Basen, besonders in Verbindung mit Lösungsmitteln, reizen außerdem stark die Schleimhäute und Augen. Beim Arbeiten mit großen Mengen ist es daher vorteilhaft, nicht die Halogenmethyl-Verbindungen, sondern erst ihre Folgeprodukte zu isolieren.

Eingegangen am 14. August 1962 [A 271]