

ALFRED ROEDIG und KLAUS GROHE

Eine neue Synthese des Perchlorpyridins

Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg

(Eingegangen am 24. September 1964)

Perchlorpyridin ist in einem Zweistufen-Verfahren aus techn. Perchlor-cyclopenten-(1)-on-(3) sehr gut zugänglich und setzt sich mit nucleophilen Agentien besonders leicht in 4-Stellung um.

Die Darstellung von Perchlorpyridin (VII) aus Pyridin und Pyridinderivaten mit Chlor oder Phosphorpentachlorid wird in der älteren Literatur mehrfach erwähnt. Die Ausbeuten sind in allen Fällen¹⁾ mit Ausnahme des neueren vom Tetrachlor-*N*-methyl-pyridon-(2) ausgehenden Verfahrens²⁾ unbefriedigend. Nach Hinweisen auf zwei in Vorbereitung befindliche Veröffentlichungen³⁾ soll VII nunmehr jedoch durch Chlorierung von Pyridin recht gut zugänglich sein.

Wir haben zur Synthese von VII einen grundsätzlich andersartigen Weg beschritten, der in einem Pyridinringschluß des Perchlorpentadiensäureamids II besteht. Erhitzt man nämlich II mit Phosphorpentachlorid nach dem Abklingen der in Benzol schon bei Raumtemperatur und ohne Verdünnungsmittel bei 35–45° ablaufenden Primärreaktion weiter auf 160–180°, so erhält man statt des erwarteten Perchlorpentadiensäurenitrils in 60–70-proz. Ausbeute VII. Ausgangsmaterial der neuen Synthese ist das techn. Perchlorcyclopentenon I, wobei der bisher zur Darstellung von II übliche langwierige Weg über die Carbonsäure und deren Chlorid²⁾, dadurch vermieden werden kann, daß man I mit flüssigem Ammoniak in sehr glatter Reaktion direkt in II überführt⁴⁾.

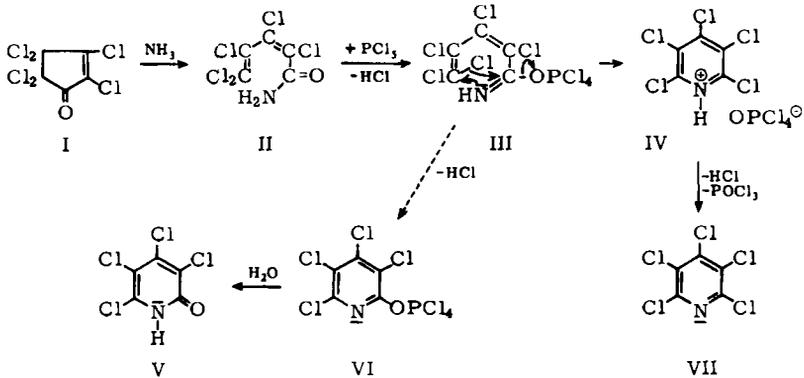
Den Verlauf der Pyridinbildung kann man sich so vorstellen, daß durch Addition von Phosphorpentachlorid an die Carbonylgruppe von II und Dehydrochlorierung zunächst das Zwischenprodukt III gebildet wird, an dem sich dann der Ringschluß unter Chlorwanderung und Abspaltung von Phosphoroxychlorid und Chlorwasserstoff möglicherweise über das Pyridiniumsalz IV vollzieht.

1) W. J. SELL und F. W. DOOTSON, *J. chem. Soc. [London]* **71**, 1082 [1897]; **73**, 441 [1898]; **75**, 986 [1899]; H. J. DEN HERTOEG, J. P. WIBAUT und P. H. VAN DER LEY, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **51**, 387 [1932]; B. BOBRAŃSKI, L. KOCHAŃSKA und A. KOWALESKA, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **71**, 2385 [1938]; J. P. WIBAUT und R. J. NIKOLAI, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **58**, 709 [1939]; O. SCHICKH, A. BINZ und A. SCHULZ, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 2604 [1936].

2) A. ROEDIG und G. MÄRKL, *Liebigs Ann. Chem.* **636**, 1 [1960].

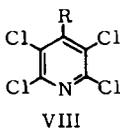
3) R. D. CHAMBERS, J. HUTCHINSON und W. K. R. MUSGRAVE, *Proc. chem. Soc. [London]* **1964**, 83; R. E. BANKS, R. N. HASZELDINE, J. V. LATHAM und I. M. YOUNG, *Chem. and Ind.* **20**, 835 [1964]; s. a. *Nachr. Chem. Techn.* **12**, 263 [1964].

4) G. GEIGER, *Diplomarb. Univ. Würzburg* 1963. Mit Ammoniakgas in benzolischer Lösung bei 0° geht I in ein Isomeres von II über, dessen Konstitution nicht einwandfrei geklärt ist. s. a. TH. ZINCKE und A. ROHDE, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **23**, 2200 [1890]; *Liebigs Ann. Chem.* **299**, 367 [1897].

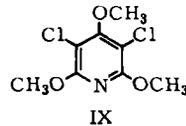


Für das intermediäre Auftreten eines thermolabilen Zwischenproduktes (möglicherweise auch das Imidchlorid) spricht die Tatsache, daß eine nach Beendigung der Primärreaktion durchgeführte Hydrolyse nur unverändertes Amid II liefert. Der Ring bildet sich erst bei wesentlich höherer Temperatur in stark exothermer Reaktion. Als Nebenprodukt tritt zu etwa 15–20% das Perchlor-pyridon-(2) (V) auf, das sich aber von VII mühelos abtrennen läßt. Bekanntlich erfährt II bei 170–180°, was etwa der Temperatur der Sekundärreaktion entspricht, eine rein thermische Dehydrochlorierung zu V²⁾. Da aber mit einem Überschuß von Phosphorpentachlorid die Ausbeute an VII nicht ansteigt, sondern das Mengenverhältnis V : VII annähernd konstant bleibt, halten wir es für wahrscheinlicher, daß V aus III auf dem Nebenwege über VI und dessen Hydrolyse bei der Aufarbeitung entstanden ist.

In VII sind die basischen Eigenschaften des Pyridinkernes durch die Chlorsubstitution vollständig unterdrückt. Es gelingt weder ein Hydrochlorid noch ein Pikrat herzustellen. Übereinstimmend mit dem Verhalten des Perfluorpyridins³⁾ greifen nucleophile Agentien bevorzugt in 4-Stellung an. Die Halogenatome der 2- und 6-Stellung sind etwas schwerer beweglich. Nach H. J. DEN HERTOGE und Mitarbb.⁵⁾ führt die Reaktion mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge zum Perchlor-pyridon-(4). W. J. SELL und F. W. DOOTSON⁶⁾ stellten zwar keine nennenswerten Unterschiede in der Austauschbarkeit des 4- und der 2- bzw. 6-Chloratome gegenüber wäßrig-alkoholischem Ammoniak fest. Wir konnten aber mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak nur die Bildung von 2.3.5.6-Tetrachlor-4-amino-pyridin (VIIIa) beobachten. Auch mit Hydrazinhydrat und Morpholin erhielten wir unter entsprechend milden Bedingungen nur die 4-Aminoderivate VIII b⁷⁾ und VIII d, während die Umsetzung mit Natrium-methylat bei 130° erwartungsgemäß zum Austausch sämtlicher reaktiver Chloratome führte (IX).



- a: R = NH₂
 b: R = NH-NH₂
 c: R = NH-NH-COCH₃
 d: R =
 e: R = CH₂-CO₂H



⁵⁾ H. J. DEN HERTOGE, J. MAAS, C. R. KOLDER und W. P. COMBÉ, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **74**, 63 [1953].

⁶⁾ *J. chem. Soc. [London]* **73**, 777 [1898]; **77**, 771 [1900].

⁷⁾ VIII b ist leicht zersetzlich, es wurde daher in Form des Acetylderivates VIII c zur Analyse gebracht.

Besonders bemerkenswert ist die Möglichkeit zur glatten Einführung der Pyridylgruppe in eine β -Dicarbonylverbindung nach der bei Alkylierungen üblichen Arbeitsweise⁸⁾. Ausgehend von Malonsäure-diäthylester stellten wir die [2.3.5.6-Tetrachlorpyridyl-(4)]-essigsäure (VIIIe) in 55-proz. Gesamtausbeute her.

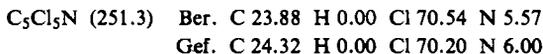
Abschließend sei darauf hingewiesen, daß beim Arbeiten mit Perchlorpyridin äußerste Vorsicht geboten ist, da diese Substanz außerordentlich stark hautreizend wirkt.

Die Arbeit wurde durch Mittel der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE wesentlich gefördert. Ganz besonderen Dank schulden wir der HOOKER CHEMICAL CORPORATION, Niagara Falls, New York, für die Überlassung von Perchlor-cyclopentenon.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Perchlorpentadien-(1.3)-säure-(5)-amid (II)*⁴⁾: Zu der gut gerührten und auf -50° abgekühlten Mischung von 450 ccm flüssigem Ammoniak und 600 ccm Äther werden 400 g I allmählich zugetropft. Nach 1 Stde. läßt man das überschüss. Ammoniak absieden und dampft den Äther, nachdem das Gemisch Raumtemperatur angenommen hat, mitsamt darin gelöstem Ammoniak vollständig ab. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Durch Umkristallisation aus Benzin ($50-70^\circ$) oder Äthanol erhält man 325 g (87%) farblose Kristalle vom Schmp. $111-112^\circ$ (Lit.²⁾: Schmp. $111-112^\circ$.

*Perchlorpyridin (VII)*⁹⁾: 538 g (2.0 Mol) II in 500 ccm absol. Benzol werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 458 g (2.2 Mol) PCl_5 verrührt, wobei unter merklicher Abkühlung eine sofortige HCl-Entwicklung einsetzt. Nachdem innerhalb von 3–4 Stdn. vollständige Lösung eingetreten ist, erwärmt man 6 Stdn. unter Rückfluß und destilliert anschließend das Benzol ab. Als dann wird die Mischung allmählich stärker, zuletzt auf $160-180^\circ$ erhitzt, wobei plötzlich die stark exotherme Sekundärreaktion einsetzt, so daß die Heizquelle entfernt werden muß. Nach dem Abklingen der heftigen, unter $POCl_3$ -Entwicklung ablaufenden Reaktion erhitzt man die dunkelbraune Lösung noch $1/2$ Stde. weiter, gießt nach dem Abkühlen auf Eis und saugt den hellbraunen Niederschlag unter Waschen mit Wasser ab. Schmp. der farblosen glitzernden Blättchen $125-126^\circ$ (nach mehrfacher Umkristallisation aus Äthanol). Ausb. 314 g (67%).



Durch Eindampfen der alkoholischen Mutterlauge erhält man 70–80 g rohes, noch gelbes *Perchlorpyridon-(2)* (V). Schmp. der farblosen Nadeln $224-225^\circ$ (nach Sublimation bei $170-180^\circ/0.04$ Torr und mehrmaliger Umkristallisation aus wäßr. Äthanol).

2.3.5.6-Tetrachlor-4-amino-pyridin (VIIIa): In eine auf -50° gekühlte Mischung von 150 ccm absol. Äther, 50 ccm flüssigem Ammoniak und 10 g (40 mMol) VII werden unter kräftigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 9.3 g (240 mMol) Natriumamid portionsweise eingetragen. Nach 18stdg. Rühren bei -50° zersetzt man das überschüss. Natriumamid durch

⁸⁾ Vgl. Organicum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 3. Aufl., S. 445, Berlin 1964.

⁹⁾ Bei der Darstellung ist darauf zu achten, daß nichts von den Lösungen auf die Haut gebracht wird, da sich sonst stark juckende, schwer heilende Ekzeme bilden können.

allmähliche Zugabe von 12.8 g krist. Ammoniumchlorid. Man läßt das Ammoniak bei Raumtemperatur abdestillieren, versetzt die dunkelbraune Lösung mit 100 ccm 1 *n* NaOH und äthert aus. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers i. Vak. bleibt ein schwarzer Rückstand, aus dem sich bei 150–180°/9 Torr farblose Kristalle heraussublimieren lassen. Ausb. 3.8 g (41%). Schmp. 220–221° (nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol). Lit.⁶⁾: Schmp. 214–215°.

$C_5H_2Cl_4N_2$ (231.8) Ber. C 25.89 H 0.87 Cl 61.15 N 12.08
Gef. C 25.95 H 0.78 Cl 61.67 N 12.16

2.3.5.6-Tetrachlor-4-hydrazino-pyridin (VIIIb): 6.0 g (24 mMol) VII in 50 ccm Äthanol werden mit 7.2 g (140 mMol) Hydrazinhydrat 4 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Aus der klaren gelben Lösung scheidet sich im Verlauf von 1–2 Stdn. ein gelblicher Niederschlag ab, den man nach dem Erkalten und Verdünnen mit 50 ccm Wasser absaugt, gut mit Wasser auswäscht und trocknet. Rohausb. 4.6 g vom Zers.-P. 152–156°. Die Substanz ist in Äther, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol sehr schwer, in Petroläther (90–110°) und Äthanol mäßig löslich. Beim Erwärmen der Lösungen zersetzt sie sich rasch.

N-Acetyl-*N'*-[2.3.5.6-tetrachlor-pyridyl-(4)]-hydrazin (VIIIc): 2.0 g (8 mMol) rohes VIIIb werden unter Selbsterwärmung in 10 ccm Acetanhydrid gelöst und einige Minuten auf 50° gehalten. Die durch Wasserzugabe abgeschiedenen Kristalle werden mehrmals aus 40-proz. Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. der langen, farblosen Nadeln 235–236.5° (Zers.). Rohausb. 1.4 g (60%).

$C_7H_5Cl_4N_3O$ (288.9) Ber. C 29.10 H 1.75 Cl 49.08 N 14.54
Gef. C 29.21 H 1.62 Cl 49.02 N 14.92

2.3.5.6-Tetrachlor-4-morpholino-pyridin (VIII d): 7.0 g (28 mMol) VII werden mit 7.5 g (86 mMol) frisch dest. Morpholin in 50 ccm Dioxan 36 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei sich ein rotbraunes, beim Erkalten teilweise erstarrendes Öl abscheidet. Nach Zugabe von Wasser wird ausgeäthert, die Ätherlösung mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers bleiben hellbraune Kristalle zurück; nach wiederholtem Umkristallisieren aus 96-proz. Äthanol Schmp. 84.5–85.5°. Rohausb. 7.8 g (92%).

$C_9H_8Cl_4N_2O$ (301.9) Ber. C 35.79 H 2.67 Cl 46.96 N 9.28
Gef. C 36.05 H 2.77 Cl 46.70 N 9.48

3.5-Dichlor-2.4.6-trimethoxy-pyridin (IX): Eine im Bombenrohr bereitete Lösung von 1.1 g (48 mg-Atome) Natrium in 12 ccm absol. Methanol wird unter Eiskühlung und Fernhaltung von Feuchtigkeit portionsweise mit 3.75 g (15 mMol) VII versetzt. Nach 8–9stdg. Erhitzen im geschlossenen Rohr auf 125–135° wird das Reaktionsgemisch mit Äther verdünnt, vom Natriumchlorid abgesaugt und i. Vak. zur Trockne verdampft. Rohausb. 2.85 g (80%). Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über neutralem Al_2O_3 (Woelm, Akt.-St. I) aus ätherischer Lösung. Das noch schwach gelbe Produkt fällt nach mehrmaliger Umkristallisation aus Methanol in langen, farblosen Nadeln vom Schmp. 93–94° an.

$C_8H_9Cl_2NO_3$ (238.1) Ber. C 40.37 H 3.81 Cl 29.79 N 5.89
Gef. C 40.76 H 3.86 Cl 29.21 N 6.21

[2.3.5.6-Tetrachlor-pyridyl-(4)]-essigsäure (VIII e): Zu der Lösung von 5.5 g (240 mg-Atome) Natrium in 100 ccm absol. Äthanol werden 38.8 g (240 mMol) Malonsäure-diäthylester langsam zugetropft. Nach Zugabe von 20 g (80 mMol) VII wird 20 Stdn. zum Sieden erhitzt, wobei der zunächst gebildete voluminöse Niederschlag in Lösung geht und Natriumchlorid abgeschieden wird. Man filtriert, destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und äthert nach

Wassergabe aus. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers sowie des überschüss. Malonesters i. Vak. bleibt ein zähes nicht kristallisierendes Öl zurück, das man in 80-proz. Schwefelsäure vorsichtig bis zum kurzen Aufsieden erhitzt. Die erkaltete Lösung wird auf Eis gegossen, worauf sich bald farblose Kristalle abscheiden. Rohausb. 12 g (55%). Zers.-P. 178—180° (nach mehrmaliger Umkristallisation aus Petroläther (50—70°)).

$C_7H_3Cl_4NO_2$ (274.9) Ber. C 30.68 H 1.10 Cl 51.58 N 5.09

Gef. C 31.29 H 1.36 Cl 51.67 N 5.36
