

Alfred Roedig, Klaus Grohe, Dietrich Klatt und Hans-Georg Kleppe

Synthese von Pyridinderivaten aus Perchlorpentadiensäurenitril und Grignard-Verbindungen

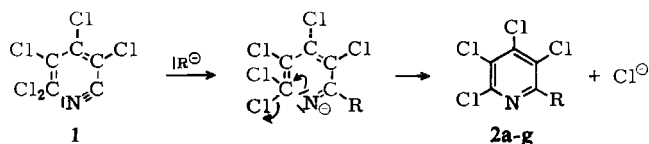
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 16. März 1966)

In 2-Stellung alkyl- oder arylsubstituierte Tetrachlorpyridine **2** werden aus Perchlorpentadien-(1.3)-säure-(5)-nitril **1** und Grignard-Verbindungen synthetisiert. Die Oxydation des 2-Methyl- und des 2-Phenyl-Derivates liefert Tetrachlor- α -picolinsäure **4**.

Kürzlich berichteten wir über eine neue Synthese des Perchlorpyridins aus Perchlorpentadien-(1.3)-säure-(5)-amid und Phosphorpentachlorid¹⁾, der, wie sich jetzt deutlicher abzeichnet, ein allgemeiner gültiges Prinzip der Pyridinbildung zu Grunde liegt. Der wesentliche, zum Ringschluß führende Reaktionsschritt besteht hierbei ebenso wie bei den mehrfach beobachteten Cyclisierungen δ -halogensubstituierter Pentadiensäureamide zu α -Pyridonen²⁾ und der nachfolgend beschriebenen Synthese in der nucleophilen Verdrängung eines Halogenatoms vom C-1 der konjugiert ungesättigten Fünfkohlenstoffkette durch das am C-5 gebundene Stickstoffatom.

Perchlorpentadien-(1.3)-säure-(5)-nitril (**1**), das aus dem Perchlorpentadien-(1.3)-säure-(5)-amid mit Phosphoroxychlorid in über 90-proz. Ausb. erhältlich ist, reagiert, sobald es dem Angriff bestimmter nucleophiler und zugleich stark basischer Agenzien ausgesetzt wird, eindeutig in diesem Sinne^{3,4)}. Bei der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf **1** erhielten wir keine Spur des erwarteten Perchlorbutadienylphenylketons, dessen Synthese uns für die Aufklärung des anomalen Verlaufes der AlCl_3 -katalysierten Reaktion von Perchlorpentadien-(1.3)-säure-(5)-chlorid und



a: R = C₆H₅
b: R = C₆H₄-CH₃(*p*)
c: R = C₆H₄-F(*p*)
d: R = C₆H₄-OCH₃(*p*)

e: R = α -Naphthyl
f: R = α -Thienyl
g: R = CH₃

1) A. Roedig und K. Grohe, Chem. Ber. **98**, 923 (1965).

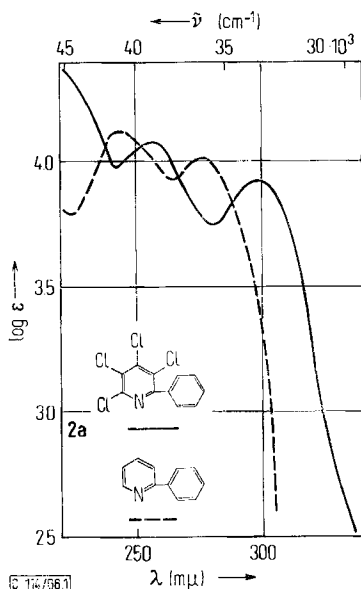
2) A. Roedig und G. Märkl, Liebigs Ann. Chem. **636**, 1 (1960); **659**, 1 (1962); A. Roedig, G. Märkl, H.-G. Kleppe, W. Ruch und H. Schaller, Liebigs Ann. Chem. **692**, 83 (1966).

3) s. die nachfolgende Mitteil.: A. Roedig, K. Grohe und D. Klatt, Chem. Ber. **99**, 2818 (1966).

4) Der von R. R. Schmidt, Chem. Ber. **98**, 3892 (1965), beschriebene neue Pyridinringschluß von acylamino-substituierten Pentadien-(1.3)-säure-(5)-nitrilen unterscheidet sich im Mechanismus dadurch, daß hier die Nitrilgruppe vom Amidstickstoff nucleophil angegriffen wird.

Benzol⁵⁾ von großem Nutzen gewesen wäre. Die Zusammensetzung des Reaktionsproduktes $C_{11}H_5Cl_4N$ deutete vielmehr auf ein phenylsubstituiertes Tetrachlorpyridin **2a** hin. Andere Grignard-Verbindungen reagierten entsprechend unter Bildung der Pyridinderivate **2b–g**.

Um das Nitril möglichst weitgehend umzusetzen, ist ein Überschuß an Grignard-Reagenz erforderlich. Dennoch bleiben bei der notwendigerweise tiefen Reaktions-temperatur (-60°) erhebliche Mengen unverändert, so daß die Ausbeute an den Pyridinderivaten maximal 50% beträgt. Daß in **2a** ein phenylsubstituiertes Pyridinderivat vorliegt, zeigt der Vergleich seines UV-Spektrums mit dem des 2-Phenylpyridins.



UV-Spektren von **2a** ——— und 2-Phenylpyridin - - - in $4.5 \cdot 10^{-5}$ m methanolischer Lösung

Infolge der Chlorsubstitution sind die Maxima bei **2a** $\lambda = 258$ m μ ($\log \epsilon = 4.08$) und $\lambda = 298$ m μ ($\log \epsilon = 3.92$) gegenüber denen der chlorfreien Verbindung $\lambda = 244$ m μ ($\log \epsilon = 4.12$) und $\lambda = 276$ m μ ($\log \epsilon = 4.01$)⁶⁾ etwas ins Langwellige verschoben.

Um die 2-Stellung der Reste R in den Pyridinderivaten **2** zu beweisen, wurde zunächst versucht, in dem Phenylderivat **2a** die beweglichen Chloratome der 4- und 6-Stellung reduktiv zu eliminieren und durch saure Permanganatoxydation des so erhältlichen 3,5-Dichlor-2-phenylpyridins (**3**) die bekannte 3,5-Dichlor- α -picolinsäure⁷⁾ zu erhalten. Die Reduktion **2a** \rightarrow **3** gelang mit Jodwasserstoff/Eisessig in Anlehnung an das am 2,6-Dichlor-4-methyl-3-äthylpyridin erprobte Verfahren⁸⁾. Die Oxydation

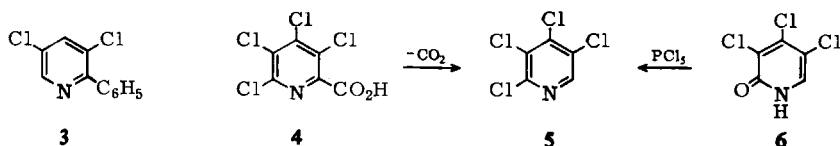
⁵⁾ A. Roedig, G. Märkl und V. Schaal, Chem. Ber. **95**, 2844 (1962).

⁶⁾ Lit.-Werte: $\lambda = 245.5$ m μ ($\log \epsilon = 4.10$) und $\lambda = 275.5$ m μ ($\log \epsilon = 4.05$); A. E. Gil-lam, D. H. Hey und A. Lambert, J. chem. Soc. [London] **1941**, 364.

⁷⁾ W. J. Sell, J. chem. Soc. [London] **93**, 1994 (1908).

⁸⁾ L. Ruzicka und V. Fornasir, Helv. chim. Acta **2**, 338 (1919).

von **3** mit Kaliumpermanganat und $2n$ H_2SO_4 in Eisessig lieferte jedoch nicht die erwartete Picolinsäure, sondern Benzoesäure. Dieses Ergebnis ist insofern etwas überraschend, als nach den klassischen Untersuchungen von *A. E. Tschitschibabin*⁹⁾ α - und γ -Phenylpyridine bei der Permanganatoxydation in saurer Lösung Pyridin-carbonsäuren und nur in neutraler bzw. alkalischer Lösung vornehmlich Benzoesäure liefern sollen. Während also **3** sich nicht in diese Regel einfügt, ergab **2a** unter den bei **3** angewandten Bedingungen eine Carbonsäure $C_6HCl_4NO_2$, deren Analyse eindeutig für eine oxydative Zerstörung des Phenylkernes spricht.



Die gleiche Säure entsteht daher auch bei der Oxydation des Methylderivates **2g**. Daß es sich um die noch unbekannte 3.4.5.6-Tetrachlor- α -picolinsäure (**4**) handelt, wurde durch Decarboxylierung zu 2.3.4.5-Tetrachlor-pyridin (**5**)¹⁰⁾ gezeigt, das in guter Ausbeute auch aus dem 3.4.5-Trichlor-pyridon-(2) (**6**) und Phosphorpentachlorid erhältlich ist.

Die Frage, ob **1** unter der Wirkung andersartig erzeugter Carbanionen gleichsinnig unter Pyridinbildung zu reagieren vermag, wird noch geprüft. Die Untersuchungen sollen auch auf andere δ -halogensubstituierte Pentadiensäurenitrile ausgedehnt werden.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* für Sachmittel sowie der *Hooker Chemical Corporation*, Niagara Falls (New York), für die kostenlose Überlassung von Perchlor-cyclopentenon.

Beschreibung der Versuche

Perchlor-pentadien-(1.3)-säure-(5)-nitril (**1**)¹¹⁾: 236 g (0.87 Mol) *Perchlor-pentadien-(1.3)-säure-(5)-amid*¹⁾ und 102 g (0.67 Mol) *Phosphoroxychlorid* werden gut vermischt und unter Feuchtigkeitsausschluß 2–3 Stdn. auf 100° erhitzt. Dann gießt man das rote Reaktionsgemisch auf Eis, läßt ca. 15 Min. bei Raumtemperatur stehen und extrahiert mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers i. Vak. wird der Rückstand destilliert. Man erhält 202 g (92%) *Nitril 1* vom Sdp._{0,2} 75° , das sich in der eisgekühlten Vorlage verfestigt; farblose Kristalle vom Schmp. $45-46^\circ$ nach mehrmaliger Umkristallisation aus wenig Petroläther.

C_5Cl_5N (251.3) Ber. C 23.88 H 0.00 N 5.57 Gef. C 24.08 H 0.25 N 5.53

3.4.5.6-Tetrachlor-2-phenyl-pyridin (**2a**): 18.0 g (0.07 Mol) *Nitril 1* in 200 ccm absol. Äther werden bei -60° tropfenweise mit der Grignard-Lösung aus 22.5 g (0.14 Mol) *Brombenzol* und 4.5 g *Magnesium* in 80 ccm absol. Äther unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß versetzt. Man rührt noch 1 Stde. bei -60° und nach Entfernen des Kältebades so lange weiter, bis Raumtemperatur erreicht ist. Dann gießt man das Reaktionsgemisch auf Eis, dem etwa

⁹⁾ *A. E. Tschitschibabin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1373 (1904).

¹⁰⁾ *W. J. Sell* und *F. W. Dootson*, J. chem. Soc. [London] **73**, 440 (1898).

¹¹⁾ erstmalig dargestellt aus Perchlor-pentadien-(1.3)-säure-(5)-amid mit P_2O_5 durch *G. Märkl*, Dissertat., Univ. Würzburg 1957.

30 ccm verd. Schwefelsäure zugesetzt sind, äthert rasch aus, neutralisiert die ätherische Phase mit 5-proz. NaHCO_3 -Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Nach dem Abziehen des Äthers i. Vak. bleibt ein schwarzer Rückstand, aus dem sich durch Sublimation bei $100^\circ/0.4$ Torr (Badtemp.) 10.4 g (49.3%) rohes **2a** gewinnen lassen. Schmp. der farblosen Kristalle 113.5 bis 114° nach mehrmaliger Umkristallisation aus Äthanol oder Benzin.

$\text{C}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_4\text{N}$ (293.0) Ber. C 45.09 H 1.72 Cl 48.41 N 4.78

Gef. C 45.29 H 1.70 Cl 48.20 N 4.99

3.4.5.6-Tetrachlor-2-[p-tolyl]-pyridin (2b): Wie zuvor aus 18.0 g (0.07 Mol) Nitril **1** und der Grignard-Lösung aus 18.45 g (0.11 Mol) *p*-Brom-toluol und 3.0 g Magnesium in 60 ccm absol. Äther. Nach üblicher Aufarbeitung werden 9.3 g nicht umgesetztes Nitril **1** durch Destillation entfernt (Sdp._{0.05} $57-61^\circ$), und der verbleibende, feste Rückstand wird bei $80-110^\circ/0.02$ Torr (Badtemp.) sublimiert. Die gelblichen Kristalle werden mehrmals aus Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Schmp. der farblosen, verfilzten Nadeln bei $107-107.5^\circ$. Rohausb. 4.3 g (40.6%, bez. auf verbrauchtes Nitril **1**).

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$ (307.0) Ber. C 46.94 H 2.31 Cl 46.20 N 4.56

Gef. C 47.09 H 2.57 Cl 45.55 N 4.75

3.4.5.6-Tetrachlor-2-[p-fluor-phenyl]-pyridin (2c): Wie zuvor aus 18.0 g (0.07 Mol) Nitril **1** und der Grignard-Lösung aus 25.0 g (0.14 Mol) *p*-Fluor-brombenzol und 3.4 g Magnesium in 80 ccm absol. Äther. Aus dem nach Entfernung des Äthers verbleibenden Rückstand lassen sich bei $125^\circ/0.15$ Torr (Badtemp.) 6.2 g (27.8%) **2c** heraussublimieren. Schmp. der farblosen Kristalle nach Umkristallisation aus Äthanol $141-142^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_4\text{Cl}_4\text{FN}$ (311.0) Ber. C 42.48 H 1.30 Cl 45.60 F 6.11 N 4.50

Gef. C 42.29 H 1.38 Cl 45.84 F 6.17 N 4.36

3.4.5.6-Tetrachlor-2-[p-methoxy-phenyl]-pyridin (2d): Wie zuvor aus 18.0 g (0.07 Mol) Nitril **1** und der Grignard-Lösung aus 26.8 g (0.14 Mol) *p*-Brom-anisol und 3.4 g Magnesium. Aus dem Rückstand werden bei $130^\circ/0.07$ Torr (Badtemp.) 6.9 g (29.9%) gelbliche Kristalle heraussublimiert. Schmp. der farblosen, verfilzten Kristalle nach mehrmaliger Umkristallisation aus Äthanol $138.5-139.5^\circ$.

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO}$ (323.0) Ber. C 44.62 H 2.19 Cl 43.91 N 4.34

Gef. C 44.83 H 2.31 Cl 42.86 N 4.58

3.4.5.6-Tetrachlor-2-[α -naphthyl]-pyridin (2e): Wie zuvor aus 18.0 g (0.07 Mol) Nitril **1** und der Grignard-Lösung von 14.8 g (0.07 Mol) α -Brom-naphthalin und 2.0 g Magnesium. Nach üblicher Aufarbeitung werden etwa 9 g nicht umgesetztes Nitril **1** abdestilliert (Sdp._{0.06} $57-64^\circ$). Der Rückstand wird bei $125-130^\circ/0.02$ Torr (Badtemp.) sublimiert, wobei 5.1 g (41.5%, bez. auf verbrauchtes **1**) rohes **2e** erhalten werden. Schmp. der farblosen Kristalle nach wiederholter Umkristallisation aus Äthanol $141.5-142.5^\circ$.

$\text{C}_{15}\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$ (343.1) Ber. C 52.51 H 2.06 Cl 41.34 N 4.08

Gef. C 52.77 H 2.24 Cl 40.81 N 4.06

3.4.5.6-Tetrachlor-2-[α -thienyl]-pyridin (2f): Wie zuvor aus 18.0 g (0.07 Mol) Nitril **1** und der Grignard-Lösung von 23.4 g (0.14 Mol) α -Brom-thiophen und 3.4 g Magnesium. Reinigung durch Sublimation bei $80-140^\circ/0.2$ Torr (Badtemp.) und mehrmalige Umkristallisation aus Äthanol. Farblose Kristalle vom Schmp. $106-106.5^\circ$, Rohausb. 8.8 g (41.1%).

$\text{C}_9\text{H}_3\text{Cl}_4\text{NS}$ (299.0) Ber. C 36.13 H 1.01 Cl 47.41 N 4.68 S 10.72

Gef. C 36.13 H 1.17 Cl 46.42 N 4.91 S 10.94

3.4.5.6-Tetrachlor-2-methyl-pyridin (2g): Aus 36.0 g (0.14 Mol) Nitril **1** in 200 ccm absol. Äther mit der Grignard-Lösung aus 61.2 g (0.42 Mol) Methyljodid und 14.0 g Magnesium in

120 ccm absol. Äther bei -30° und $3\frac{1}{2}$ stdg. Nachrühren bei dieser Temperatur. Die Reinigung durch Sublimation des Rückstandes bei $120-140^{\circ}/0.02$ Torr (Badtemp.) ergibt 13.4 g (40.2%) rohes **2g**. Schmp. der farblosen Kristalle nach mehrmaliger Umkristallisation aus Äthanol/Wasser $93-94^{\circ}$.

$C_6H_3Cl_4N$ (230.9) Ber. C 31.20 H 1.31 Cl 61.42 N 6.06
Gef. C 31.22 H 1.24 Cl 61.18 N 6.26

3.5-Dichlor-2-phenyl-pyridin (3): 3.0 g (0.01 Mol) **2a** werden mit 12.4 g 57-proz. Jodwasserstoffsäure (0.05 Mol) und 6 ccm Eisessig 8 Stdn. im Bombenrohr auf $215-220^{\circ}$ erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Äther aufgenommen, erst mit schwefliger Säure und dann mit $NaHCO_3$ -Lösung ausgeschüttelt und über Na_2SO_4 getrocknet. Der nach dem Abziehen des Äthers i. Vak. verbleibende Rückstand wird mehrmals aus 80-proz. Methanol umkristallisiert. Schmp. der farblosen Kristalle 48° , Rohausb. 1.5 g (65%).

$C_{11}H_7Cl_2N$ (224.1) Ber. C 58.95 H 3.15 Cl 31.65 N 6.25
Gef. C 58.74 H 3.46 Cl 31.47 N 6.17

Oxydation von 3 zu Benzoessäure: 1.8 g **3** in 60 ccm Eisessig werden 4 Stdn. mit 7 g konz. H_2SO_4 , einigen ccm Wasser und 9 g $KMnO_4$ bei 85° gerührt. Man filtriert noch heiß und entfernt die Hauptmenge des Eisessigs i. Vak. Anschließend wird die *Benzoessäure* mit Äther extrahiert. Ausb. 0.25 g (26%), Schmp. $121-122^{\circ}$ nach Umkristallisation aus Wasser.

3.4.5.6-Tetrachlor- α -picolinsäure (4)

a) aus **3.4.5.6-Tetrachlor-2-phenyl-pyridin (2a)**: Zu 2.3 g (8 mMol) **2a** in 60 ccm Eisessig gibt man 7 g konz. H_2SO_4 in 10 ccm Wasser und anschließend bei 85° unter Rühren portionsweise 9 g $KMnO_4$ zu. Man rührt noch 4 Stdn. bei dieser Temperatur, filtriert heiß ab und engt i. Vak. stark ein. Anschließend wird mit $NaHCO_3$ neutralisiert und mit Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung gewinnt man 1 g **2a** zurück. Nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase mit verd. Salzsäure und erneuter Ätherextraktion sind 0.6 g (51.7%, bez. auf verbrauchtes **2a**) **4** erhältlich. Zers.-P. der farblosen Kristalle nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser $173-174^{\circ}$.

$C_6HCl_4NO_2$ (260.9) Ber. C 27.62 H 0.39 Cl 54.35 N 5.37
Gef. C 27.79 H 0.45 Cl 54.29 N 5.28

b) aus **3.4.5.6-Tetrachlor-2-methyl-pyridin (2g)**: Zu 1.0 g **2g** in 30 ccm Eisessig werden 4 g konz. H_2SO_4 und etwas Wasser gegeben. Unter Rühren läßt man bei 85° 6 g $KMnO_4$ in 50–60 ccm Eisessig zutropfen. Aufarbeitung wie zuvor. Ausb. 0.2 g (36.1%, bez. auf verbrauchtes **2g**), Zers.-P. $173-174^{\circ}$.

2.3.4.5-Tetrachlor-pyridin (5)

a) aus **3.4.5.6-Tetrachlor- α -picolinsäure (4)**: 0.4 g (1.5 mMol) *Säure 4* werden in 5 ccm Glycerin 15 Min. lang auf $190-200^{\circ}$ erhitzt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Der beim Abdampfen der getrockneten Ätherlösung verbleibende, bräunliche Rückstand wird bei $70-80^{\circ}/12$ Torr (Badtemp.) sublimiert. Schmp. der farblosen Kristalle $20-22^{\circ}$. Lit.¹⁰⁾: Schmp. $21-22^{\circ}$. Ausb. fast quantitativ.

b) aus **3.4.5-Trichlor-pyridon-(2) (6)**¹²⁾: 1.2 g **6** (6.1 mMol) und 2.4 g *Phosphorpentachlorid* (11 mMol) werden im Bombenrohr $3\frac{1}{2}$ Stdn. auf 170° erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers bleiben 1.2 g (92.3%) fast farbloses **5**, das durch Destillation weiter gereinigt werden kann. Schmp. $20-22^{\circ}$.

¹²⁾ A. Roedig und G. Märkl, Liebigs Ann. Chem. **659**, 1 (1962), und zwar S. 14.