

Alfred Roedig, Klaus Grohe und Dietrich Klatt

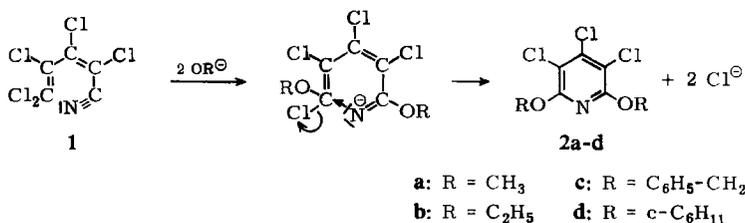
## Synthese von Pyridinderivaten aus Perchlorpentadiensäurenitril und Alkoholaten

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 16. März 1966)

Die Reaktion von Perchlor-pentadien-(1.3)-säure-(5)-nitril (**1**) mit Alkoholaten führt zu 2.6-dialkoxy-substituierten Trichlorpyridinen **2**. Der angeführte Strukturbeweis gilt streng genommen nur für das 3.4.5-Trichlor-2.6-dimethoxy-pyridin.

Wie beim Angriff von Carbanionen aus Grignard-Verbindungen<sup>1)</sup>, so reagiert Perchlor-pentadien-(1.3)-säure-(5)-nitril (**1**) auch mit Alkoholaten unter nucleophiler Substitution eines Chloratoms am C-1 durch das an C-5 gebundene Stickstoffatom zu Pyridinderivaten. Dabei treten aber anders als bei der Grignard-Reaktion zwei Mole des Nucleophils so in die Reaktion ein, daß 2.6-dialkoxy-substituierte Trichlorpyridine **2a–d** entstehen.



Formal werden lediglich 2 Chloratome von **1** gegen Alkoxygruppen ausgetauscht. Die Pyridinnatur der Reaktionsprodukte und die 2.6-Stellung der Alkoxygruppen ergeben sich jedoch einwandfrei aus dem Verhalten von **2a**. Dieses kann mit weiterem Natriummethylat bei 135–140° in das bekannte 3.5-Dichlor-2.4.6-trimethoxy-pyridin<sup>2)</sup> (**3a**) übergeführt werden, was allerdings auch mit einem nachträglichen Ringschluß eines dialkoxy-substituierten Nitrils vereinbar wäre. Daß Perchlorpyridin (**3b**) mit 3 Äquivalenten Natriummethylat bei 125–135° ebenfalls in **3a** übergeht<sup>3)</sup>, besagt in diesem Zusammenhang nicht allzu viel. Entscheidend ist aber, daß man unter geeigneten Bedingungen mit Natriummethylat aus **3b** sowohl ein Monomethoxy- als auch ein mit **2a** nicht identisches Dimethoxyderivat erhalten kann. Im Perchlorpyridin (**3b**) greifen nucleophile Agentien bevorzugt in 4-Stellung an<sup>3)</sup>. Für das Mono-

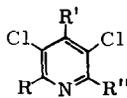
<sup>1)</sup> A. Roedig, K. Grohe, D. Klatt und H.-G. Kleppe, Chem. Ber. 99, 2813 (1966), voranstehend.

<sup>2)</sup> H. J. den Hertog, J. C. M. Schogt, J. de Bruyn und A. de Klerk, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 69, 697 (1950).

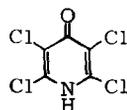
<sup>3)</sup> A. Roedig und K. Grohe, Chem. Ber. 98, 923 (1965).

methoxyderivat läßt sich die Struktur **3c** leicht dadurch beweisen, daß man es mit konz. Salzsäure zu dem bekannten 2,3,5,6-Tetrachlor-pyridon-(4) (**4**) entmethyliert, das auch aus **3b** mit wäßrig-alkoholischer Natronlauge erhältlich ist<sup>4)</sup>.

	R	R'	R''
a	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
b	Cl	Cl	Cl
c	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl
d	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Cl
e	OCH <sub>3</sub>	NH-NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
f	OCH <sub>3</sub>	NH-NHCOCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

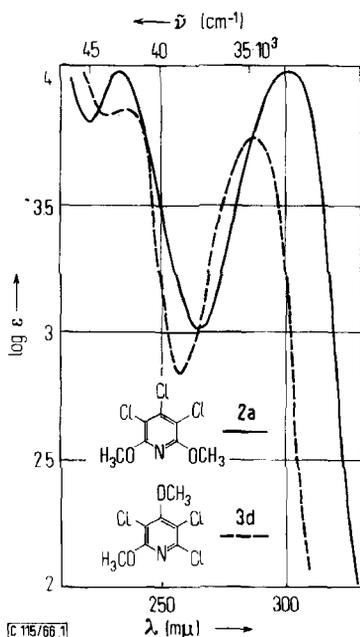


3a-f



4

Daher kann das Dimethoxy-Derivat des Perchlorpyridins nur die 2,4-Verbindung **3d** und das des Nitrils **1** nur die 2,6-Verbindung **2a** sein. Eine offenkettige Struktur des letzteren wird durch den Vergleich seines UV-Spektrums mit dem von **3d** eindeutig widerlegt. Außerdem besitzt **2a** noch ein nucleophil leicht austauschbares Chloratom. Mit Hydrazinhydrat entsteht so **3e**, das seiner Zeretzlichkeit wegen in Form des Acetylderivates **3f** analysiert wurde.



UV-Spektren von 3,4,5-Trichlor-2,6-dimethoxy-pyridin (**2a**) — und von 3,5,6-Trichlor-2,4-dimethoxy-pyridin (**3d**) - - - in  $9.0 \cdot 10^{-5}$  m methanolischer Lösung

Da die Reaktion von **1** mit Alkoholaten zu 2,6-Dialkoxy-pyridinen führt, kann der Eintritt der zweiten Alkoxygruppe nicht nach der Pyridinbildung erfolgt sein. In diesem

<sup>4)</sup> H. J. den Hertog, J. Maas, C. R. Kolder und W. P. Combé, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **74**, 63 (1955).

Fall müßte das reaktionsfähige Chloratom der 4-Stellung substituiert werden. Vermutlich tauscht also **1**, das als ein vinyloges Chlorcyan aufgefaßt werden kann, zunächst ein Chloratom am C-1 gegen eine Alkoxygruppe aus, worauf dann der Ring-schluß durch Angriff des zweiten Alkoholat-Ions auf eine Nitrilgruppe ausgelöst wird.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, dem *Fonds der Chemie* und den *Farbenfabriken Bayer AG*, Leverkusen, für die Unterstützung unserer Arbeiten.

### Beschreibung der Versuche

**3.4.5-Trichlor-2.6-dimethoxy-pyridin (2a)**: Zur frisch hergestellten Lösung von 1.25 g (54 mg-Atom) *Natrium* in 30 ccm absol. *Methanol* läßt man bei Raumtemperatur rasch die Lösung von 5.0 g (20 mMol) **1** in 25 ccm absol. *Methanol* tropfen. Unter schwacher Erwärmung und Grünfärbung scheidet sich NaCl ab. Nach 2 Stdn. bei Raumtemperatur und 1 stdg. Sieden wird heiß filtriert, mit wenig absol. *Methanol* nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird mehrmals aus *Methanol* umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 140–141°. Rohausb. 3.2 g (66%).

$C_7H_6Cl_3NO_2$  (242.4) Ber. C 34.67 H 2.50 N 5.78 Gef. C 34.48 H 2.39 N 5.98

**3.4.5-Trichlor-2.6-diäthoxy-pyridin (2b)**: Die Lösungen von 2.00 g (87 mg-Atom) *Natrium* in 60 ccm absol. *Äthanol* und von 8.75 g (35 mMol) **1** in 30 ccm absol. *Äthanol* werden vermischt, 2 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man filtriert kalt, entfernt das Lösungsmittel i. Vak., nimmt den Rückstand in Äther auf und wäscht mehrmals mit Wasser. Nach Trocknen mit  $Na_2SO_4$  wird der Äther abgedampft. Schmp. der farblosen, langen Nadeln (mehrmals aus *Äthanol*) 105–106°. Rohausb. 7.6 g (80%).

$C_9H_{10}Cl_3NO_2$  (270.5) Ber. C 39.96 H 3.70 N 5.18 Gef. C 40.09 H 3.91 N 5.32

**3.4.5-Trichlor-2.6-dibenzoyloxy-pyridin (2c)**: Zu der Lösung von 2.00 g (87 mg-Atom) *Natrium* in 10.2 g (94 mMol) absol. *Benzylalkohol* und 30 ccm absol. *Benzol* werden bei Raumtemperatur 8.75 g (35 mMol) **1** in 20 ccm absol. *Benzol* unter Rühren zugetropft. Nach 30 Min. Rühren wird eine weitere Stde. zum Sieden erhitzt. Man engt i. Vak. ein, nimmt in Äther auf, wäscht mit Wasser und trocknet über  $Na_2SO_4$ . Der nach Abziehen des Äthers erhaltene Rückstand kristallisiert beim Anreiben. Ausb. 3.7 g (27%) farblose, verfilzte Nadelchen (mehrmals aus *Äthanol* unter Zusatz von Aktivkohle). Schmp. 98–99°.

$C_{19}H_{14}Cl_3NO_2$  (394.7) Ber. C 57.81 H 3.57 Cl 26.95 N 3.55  
Gef. C 57.78 H 3.77 Cl 27.04 N 3.55

**3.4.5-Trichlor-2.6-dicyclohexyloxy-pyridin (2d)**: Zu einer Lösung von 2.00 g (87 mg-Atom) *Natrium* in 50 ccm absol. *Cyclohexanol* werden bei Raumtemperatur unter Rühren 8.75 g (35 mMol) **1** in 20 ccm absol. *Benzol* zugetropft. Nach 1 stdg. Rühren wird eine weitere Stde. zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung und Reinigung wie bei **2c**. Ausb. 3.3 g (25%) farblose Nadeln. Schmp. 122–123°.

$C_{17}H_{22}Cl_3NO_2$  (378.8) Ber. C 53.90 H 5.86 Cl 28.09 N 3.70  
Gef. C 53.72 H 6.00 Cl 28.23 N 3.72

**3.5-Dichlor-2.4.6-trimethoxy-pyridin (3a)**: 1.6 g (6.6 mMol) **2a** werden mit einer Lösung von 0.3 g (13 mg-Atom) *Natrium* in 6 ccm absol. *Methanol* 6 Stdn. im Rohr auf 135° erhitzt. Man nimmt in Äther auf, filtriert, wäscht die Lösung mit 0.5*n* NaOH und Wasser und trocknet über  $Na_2SO_4$ . Mehrmalige Umkristallisation der nach Entfernen des Äthers erhaltenen rohen Kristallmasse aus *Methanol* ergibt 250 mg (16%) farblose Nadeln vom Schmp. und Misch-Schmp.<sup>3)</sup> 93–94°.

2.3.5.6-Tetrachlor-4-methoxy-pyridin (3c): Zu 10.0 g (40 mMol) **3b** in 10 ccm absol. Methanol tropft man unter Rühren eine frisch bereitete Lösung von 0.92 g (40 mg-Atom) Natrium in 20 ccm absol. Methanol und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. nimmt man den Rückstand in Äther und Wasser auf, wäscht die Ätherlösung und trocknet sie. Rohausb. 7.2 g (73%) nach Abziehen des Äthers i. Vak.; Schmp. der farblosen, langen Nadeln 117–119° (mehrmals aus Methanol).

$C_6H_3Cl_4NO$  (246.9) Ber. C 29.17 H 1.22 Cl 57.44 N 5.67  
Gef. C 29.37 H 0.94 Cl 57.10 N 5.84

2.3.5.6-Tetrachlor-pyridon-(4) (4): 0.7 g **3c** werden mit 20 ccm konz. Salzsäure 5 Stdn. im Rohr auf 170° erhitzt. Die farblosen, harten Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und mehrmals aus Methanol umkristallisiert. Reinausb. 0.5 g (75%). Schmp. und Misch-Schmp. mit einer authent. Probe<sup>4)</sup> 232–233°.

3.5.6-Trichlor-2.4-dimethoxy-pyridin (3d)

a) aus Perchlorpyridin (**3b**): 2.4 g (10 mMol) **3b** werden zu einer frisch bereiteten Lösung von 0.46 g (20 mg-Atom) Natrium in 30 ccm absol. Methanol gegeben und 22 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Aufarbeitung wie bei **3c**. Rohausb. 2.2 g (95%). Durch wiederholte Umkristallisation werden farblose Kristalle vom Schmp. 124.5–125.5° erhalten.

$C_7H_6Cl_3NO_2$  (242.3) Ber. C 34.67 H 2.50 Cl 43.88 N 5.78  
Gef. C 34.47 H 2.67 Cl 43.24 N 5.86

b) aus 2.3.5.6-Tetrachlor-4-methoxy-pyridin (**3c**): Die Lösung von 0.24 g (10 mg-Atom) Natrium in 100 ccm absol. Methanol wird mit 2.5 g (10 mMol) **3c** 4 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Aufarbeitung wie zuvor. Rohausb. 2.2 g (82%). Farblose Kristalle vom Schmp. 124–125° (aus Methanol).

3.5-Dichlor-2.6-dimethoxy-4-[2-acetyl-hydrazino]-pyridin (3f): 5 g **2a** und 20 g Hydrazinhydrat werden in 50 ccm Methanol 22 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den hellbraunen Rückstand in Äther und Wasser auf und trocknet die Ätherlösung. Rohausb. an **3e** 3.2 g (65%) nach Abziehen des Äthers i. Vak. Die aus Methanol/Wasser erhaltenen gelblichen, pyridinähnlich riechenden Kristalle vom Zers.-P. 129–132° färben sich allmählich dunkel.

3 g rohes **3e** werden in 15 ccm Acetanhydrid gelöst. Die hellrote Lösung erstarrt nach einigen Min. Nach Wasserzugabe wird abgesaugt und mehrmals aus Benzol sowie aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert. Schmp. der farblosen harten Nadeln 201.5–202.5° (Zers.). Rohausb. 2.2 g (62%).

$C_9H_{11}Cl_2N_3O_3$  (280.1) Ber. C 38.59 H 3.96 Cl 25.32 N 15.01  
Gef. C 38.79 H 3.95 Cl 25.41 N 15.21

[115/66]