

# Seitenkettenchlorierungen von N-Heterocyclen mit Trichlorisocyanursäure (TCC)

Günter E. Jeromin\*, Winfried Orth, Bernd Rapp und Wolfgang Weiß

Chemische Fabrik Weyl GmbH,  
Sandhofer Straße 96, D-6800 Mannheim 31

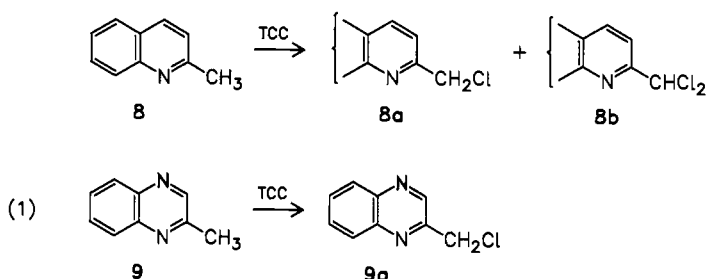
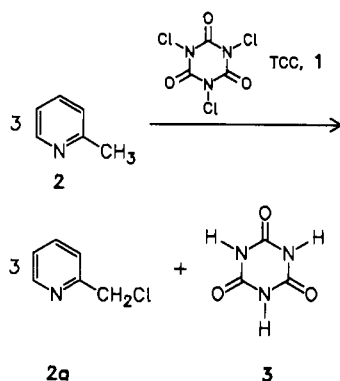
Eingegangen am 3. November 1986

## Side Chain Chlorinations of N-Heterocyclic Compounds by Trichloroisocyanuric Acid (TCC)

N-Heterocyclic compounds such as 2-methylpyridines, 2-methylquinoline, and 2-methylquinoxaline react with trichloroisocyanuric acid (TCC) without the addition of an initiator to provide the corresponding chloromethyl derivatives in good yields.

Bekanntlich lassen sich Methylpyridine oder Methylchinoline durch Chlor nur sehr schwer in der Seitenkette chlorieren. Der entstehende Chlorwasserstoff führt rasch zu einer Hemmung der Reaktion.

In flüssiger Phase gelingt die Chlorierung nur, wenn man den Chlorwasserstoff mit einer Base, wie beispielsweise Natriumcarbonat, abfängt<sup>1)</sup>.



Als bisher unbekannte Verbindung wurde von uns erstmals das 2-(Chlormethyl)chinoxalin (9a) aus 2-Methylchinoxalin (9) durch Chlorierung mit TCC in 75% Ausbeute erhalten. Es kristallisiert in gelben Nadeln, die sich beim Schmelzen unter teilweiser Bildung einer dunkelblauen Substanz zersetzen.

Wir haben versucht, die Chlorierung nicht mit Chlor, sondern mit einem Chloramin- bzw. Chloramidderivat durchzuführen. Hierbei waren die Versuchsergebnisse mit den Chlorierungsmitteln Chloramin-T, N-Chlorsuccinimid, N,N',N''-Trichlormelamin sowie

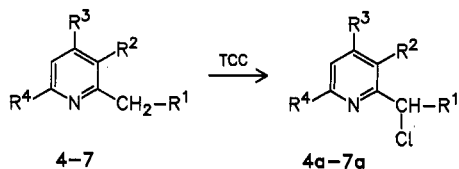
Die Chlorierungsreaktion verläuft allgemein derart, daß zunächst hauptsächlich Monochlorierung in der Seitenkette erfolgt und anschließend Di- und Trichlorierung der bereits chlorierten und damit aktivierten Methylgruppe. Bevorzugt werden Alkylgruppen in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoffatom chloriert.  $\beta$ - und  $\gamma$ -Alkylgruppen werden kaum angegriffen, ebenso haben wir Kernchlorierungen nicht feststellen können.

Bemerkenswerterweise beeinflusst die Zugabe eines Radikalbildners die Reaktion nicht, was auf einen elektrophilen Charakter dieser Chlorierung ähnlich wie bei der Ketonchlorierung<sup>5)</sup>, schließen läßt. Dagegen ist es oftmals hilfreich, ein Carbonsäureamid, wie Dimethylformamid, Acetamid oder Benzamid hinzuzufügen. Dies kann ein Anspringen der Reaktion erleichtern.

Die Ausbeute der Chlorierungsreaktion hängt in hohem Maße von der Stabilität der Produkte ab. Die meisten der  $\alpha$ -(Chlormethyl)pyridine beispielsweise sind leicht zersetzliche Flüssigkeiten, so daß es sich empfiehlt, sie in Form ihrer Hydrochloride zu isolieren, wie beispielsweise 2a · HCl, 4a · HCl.

Die folgenden experimentellen Beispiele sind mit Ausnahme von 2a in ihren Ausbeuten nicht optimiert.

Schema 1



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	
4	H	CH <sub>3</sub>	H	H	2,3-Lutidin
5	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2,6-Lutidin
6	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2,4,6-Collidin
7	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Ethylpyridin

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 298. — UV-Spektren: Perkin-Elmer 551. — NMR-Spektren: Perkin-Elmer R-24 (60 MHz), Varian XL 200 (200 MHz). — Massenspektren: GC/Massenspektrometer Hewlett-Packard 5995 A. — Elementaranalysen: Carlo-Erba 1106. — Schmelzpunkte: Büchi 510, nach Tottoli, unkorrigiert. — TCC = Trichlorisocyanursäure (mindestens 90% verfügbares Chlor, Granulat).

**2-(Chlormethyl)pyridin (2a):** Die Lösung von 200 mg (2.15 mol) 2-Methylpyridin (**2**) und 7.0 g (0.06 mol) Benzamid in 750 ml Chloroform wird bis zum Rückfluß erhitzt und portionsweise 270 g (1.16 mol) TCC innerhalb von 5 h zugefügt. Zur Vervollständigung der Reaktion rührt man noch 5 h unter Rückfluß nach und läßt dann abkühlen. Um die ausgefallene Cyanursäure in Lösung zu bringen, versetzt man die Mischung unter Rühren zunächst mit 1200 ml Wasser und anschließend mit 400 ml 50proz. Kalilauge. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase nochmals mit 250 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformphasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Chloroform wird vorsichtig bei 30°C im Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand i. Wasserstrahlvak. destilliert. Nach einem geringen Vorlauf destilliert **2a**, das instabil ist und sich rasch rot färbt. Ausb. 181 g (66%). Sdp. 77–82°C/15 Torr (Lit.<sup>1)</sup> 73–76°C/10 Torr). — <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):  $\delta = 4.7$  (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7.1–7.9 (m; 3H, arom. H), 8.5–8.8 (m; 1H, arom. H). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 129 (31), 127 ( $\text{M}^+$ , 100), 92 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ , 42).

**2-(Chlormethyl)pyridin-hydrochlorid (2a · HCl):** 200 g (2.15 mol) 2-Methylpyridin und 14 g (0.19 mol) Dimethylformamid werden in 750 ml Chloroform gelöst, zum Rückfluß erhitzt und 300 g (1.29 mol) TCC ohne Heizung innerhalb von 50 min portionsweise zugegeben. Die Reaktion hält sich während der Zugabe von selbst unter Rückfluß. Anschließend rührt man noch 2 h unter Rückfluß nach. Nach dem Abkühlen saugt man von der ausgefallenen Cyanursäure ab und wäscht die Chloroformlösung mit 100 ml 5proz. Natronlauge. Die Phasen werden getrennt, die Chloroformphase mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Jetzt leitet man in die Chloroformlösung 100 g (2.74 mol) trockenen Chlorwasserstoff ein. Danach destilliert man das Chloroform i. Vak. ab und versetzt den Rückstand mit 250 ml trockenem Aceton. Man rührt die Mischung gründlich durch und saugt das ausgefallene Hydrochlorid ab. Es wird mit wenig Aceton nachgewaschen und getrocknet. Ausb. 185 g (52%). Aus der Mutterlauge kristallisieren beim Abkühlen im Kühlschrank nochmals 42 g (12%). Gesamtausb. 227 g (64%). Schmp. 122–123°C (Isopropylalkohol) (Lit.<sup>1)</sup> 127°C). — <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 4.86$  (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 8.05 (t, 1H, arom. H), 8.19 (d, 1H, arom. H), 8.6–8.7 (t, 1H, arom. H), 8.83 (d, 1H, arom. H). — UV (Methanol):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 207 nm (3.79), 257 (sh, 3.57), 262 (3.63), 266 (sh, 3.55). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 130 (3.3), 129 (32, 130 – H), 128 (10.8,  $\text{M}^+$ ), 127 (100,  $\text{M}^+ - \text{H}$ ), 92 (65,  $\text{M}^+ - \text{HCl}$ ).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{ClN} \cdot \text{HCl}$  (164.0) Ber. C 43.93 H 4.30 Cl 43.23 N 8.54  
Gef. C 44.20 H 4.40 Cl 42.80 N 8.70

**2-(Chlormethyl)-3-methylpyridin-hydrochlorid (4a · HCl):** 214.3 g (2.0 mol) 2,3-Dimethylpyridin und 800 ml Chloroform werden in einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Dosiereinrichtung vorgelegt und zum Rückfluß erhitzt. Anschließend gibt man portionsweise innerhalb von 5 h 260 g (1.12 mol) TCC hinzu und rührt noch 1 h unter Rückfluß nach. Nach dem Abkühlen saugt man die ausgefallenen Isocyanursäure ab und wäscht die Chloroformlösung mit 100 ml 5proz. Kalilauge. Um nicht umgesetztes 2,3-Dimethylpyridin zu entfernen, rührt man die organische Phase zunächst mit 100 ml 3proz. Salzsäure aus, trennt die Phasen und rührt

anschließend das Produkt mit 500 ml 15proz. Salzsäure aus. Die salzsaure wäßrige Phase wird abgetrennt und im Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der feste Rückstand wird mit 300 ml Aceton versetzt und abgesaugt. Man erhält zunächst 170 g (48%) Rohprodukt, das man aus 300 ml Isopropylalkohol umkristallisiert. Ausb. 150 g (42%). Schmp. 159°C (aus Isopropylalkohol) (Lit.<sup>1)</sup> Schmp. 157°C). — <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 2.63$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.93 (s, 1H, NH), 5.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 7.98 (t, 1H, arom. H), 8.5 (d, 1H, arom. H), 8.65 (d, 1H, arom. H).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN} \cdot \text{HCl}$  (178.1) Ber. C 47.22 H 5.09 Cl 39.8 N 7.87  
Gef. C 47.20 H 5.10 Cl 40.2 N 7.90

**2-(Chlormethyl)-6-methylpyridin (5a):** Darstellung analog der von **2a** (2-mol-Ansatz). Nach dem Abziehen des Chloroforms wird der Rückstand i. Ölpumpenvak. destilliert. Ausb. 242 g (85%), Sdp. 72–97°C/7 Torr. Dieses Rohprodukt ist ein Gemisch aus hauptsächlich **5a** und dichlorierten 2,6-Dimethylpyridinen. Es wird in 250 ml Chloroform gelöst und **5a** mit 500 ml 10proz. Salzsäure extrahiert (DC-Kontrolle; Kieselgel, Essigester/Heptan, 3:2). Die saure wäßrige Phase wird mit 300 ml Essigester überschichtet, mit 25proz. Natronlauge alkalisiert und ausgeschüttelt. Nach nochmaligem Ausschütteln mit 300 ml Essigester werden die vereinigten Essigesterphasen mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand (206 g) wird erneut destilliert. Ausb. 114 g (40%), Sdp. 72–75°C/7 Torr (Lit.<sup>1)</sup> 45–50°C/4 Torr). — <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.55$  (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.6 (t, 1H). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 143 (29), 141 (100,  $\text{M}^+$ ), 106 (58,  $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ).

$\text{C}_7\text{H}_8\text{ClN}$  (141.6) Ber. Cl 25.03 Gef. Cl 25.33

**2-(Chlormethyl)-4,6-dimethylpyridin (6a):** Die Lösung von 121.2 g (1.0 mol) 2,4,6-Trimethylpyridin in 400 ml Chloroform wird zum Rückfluß erhitzt und innerhalb von 4 h portionsweise 100 g (0.43 mol) TCC hinzugefügt. Man rührt noch 1 h unter Rückfluß nach und läßt dann abkühlen. Die ausgefallene Isocyanursäure saugt man ab und rührt die Chloroformlösung mit 280 ml 10proz. Salzsäure aus, dabei wird das Produkt und Ausgangsmaterial extrahiert. Die saure wäßrige Phase überschichtet man mit 250 ml Essigester, alkalisiert die Mischung mit 25proz. Natronlauge, rührt das Produkt aus, trennt die Phasen und wiederholt die Ausrührung mit 200 ml Essigester. Die vereinigten und getrockneten Essigesterphasen werden im Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand i. Ölpumpenvak. destilliert. Im Vorlauf erhält man 31 g (25%, 0.26 mol) Collidin zurück. Ausb. an **6a** 48 g (41%, bezogen auf 0.74 mol umgesetztes Collidin). Sdp. 65–71°C/1 Torr (Lit.<sup>1)</sup> 68–70°C/1.4 Torr). — MS (70 eV):  $m/z$  (%) = 157 (37), 155 (100,  $\text{M}^+$ ), 120 (33,  $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}$  (155.6) Ber. C 61.74 H 6.48 Cl 22.78 N 9.00  
Gef. C 61.9 H 6.5 Cl 22.78 N 9.2

**2-(1-Chlorethyl)pyridin (7a):** Die Lösung von 107.2 g (1.0 mol) 2-Ethylpyridin in 400 ml 1,2-Dichlorethan wird zum Rückfluß erhitzt und innerhalb von 5 h 150 g (0.65 mol) TCC portionsweise zugegeben. Man rührt noch 2 h unter Rückfluß nach, läßt abkühlen und saugt die ausgefallene Isocyanursäure ab. Die Chloroformlösung wäscht man anschließend mit 50 ml 5proz. Kalilauge, trocknet über  $\text{MgSO}_4$  und engt im Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb. 53.5 g (38%), Sdp. 45–50°C/0.5 Torr. Zwecks Reinigung löst man dieses Rohprodukt in 150 ml Chloroform und extrahiert mit 150 ml 10proz. Salzsäure **7a** sowie nicht umgesetztes 2-Ethylpyridin. Mit 25proz. Natronlauge alkalisiert man die saure Lösung bis pH 4 und extrahiert **7a** mit 150 ml Essigester. Nach Abdampfen des Essigesters hinterbleiben 35.5 g (25%) zersetzliches **7a**. Alkalisiert man die wäßrige Phase und extrahiert erneut mit Essigester, so erhält

man nach Aufarbeitung 9.0 g (8%) unumgesetztes 2-Ethylpyridin zurück. — <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.9 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 5.2 (q, 1H, CHCl), 7.1–8.7 (m, 4H, arom. H).

C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN (141.6) Ber. Cl 25.04 Gef. Cl 25.73

2-(Dichlormethyl)chinolin (**8b**): 143.2 g (1.0 mol) 2-Methylchinolin werden in 350 ml Chloroform gelöst, auf 60°C erhitzt und portionsweise innerhalb von 2 h 83 g (0.36 mol) TCC zugegeben. Man rührt noch 45 min bei 60°C nach und läßt abkühlen. Um die ausgefallene Isocyanursäure zu lösen, versetzt man das Chloroform mit 700 ml Wasser und 200 ml 50proz. Kalilauge, rührt die Mischung so lange kräftig durch, bis zwei klare Schichten entstanden sind, und trennt dann die Phasen. Die wäßrige Schicht wird noch zweimal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen überschichtet man mit 350 ml 10proz. Salzsäure und rührt das basischere 2-(Chlormethyl)chinolin (**8a**) und nicht umgesetztes 2-Methylchinolin aus. Die saure wäßrige Schicht wird zwecks Gewinnung von **8a** abgetrennt, die Chloroformphase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Es verbleiben 52 g (24%) rohes **8b**. Nach Umkristallisation aus Isopropylalkohol Ausb. 16 g (7.5%) **8b**. Schmp. 81°C (Lit.<sup>1)</sup> 82°C). — <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.95 (s, 1H, CHCl<sub>2</sub>), 7.3–8.4 (m, 6H, arom. H). — MS (70 eV): m/z (%) = 214 (2), 213 (16, 214 – H), 212 (3, M<sup>+</sup>), 211 (24, M<sup>+</sup> – H), 178 (32, 214 – Cl), 176 (100, M<sup>+</sup> – Cl), 141 (12, M<sup>+</sup> – 2 Cl).

C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N (212.1) Ber. Cl 33.43 Gef. Cl 33.02

2-(Chlormethyl)chinolin (**8a**): Die saure wäßrige Phase aus der vorangehenden Vorschrift wird mit 300 ml Essigester überschichtet, mit 50proz. Natronlauge auf pH 3 gebracht und die Phasen kräftig gerührt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wäßrige Phase nochmals mit 100 ml Essigester ausgerührt, die vereinigten Essigesterphasen getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Ausb. 95 g (53%), Schmp. 53°C (Lit.<sup>1)</sup> 54°C). Aus der sauren wäßrigen Phase kann man nach Alkalisieren und Extrahieren mit Essigester 23 g (16%) unverbrauchtes 2-Methylchinolin zurückgewinnen. Ausb., berechnet auf umgesetztes Chinaldin, 64%. — <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.3–8.3 (m, 6H, arom. H). — MS (70 eV): m/z (%) = 179 (34), 177 (100, M<sup>+</sup>), 142 (96, M<sup>+</sup> – Cl).

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN (177.6) Ber. Cl 19.96 Gef. Cl 19.87

2-(Chlormethyl)chinoxalin (**9a**): 72.1 g (0.5 mol) 2-Methylchinoxalin werden in 250 ml Chloroform gelöst und zum Rückfluß erhitzt. Jetzt gibt man unter Rühren innerhalb von 1.5 h 52.0 g (0.22 mol) TCC portionsweise hinzu und rührt noch 30 min nach. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 350 ml Eis/Wasser und alkalisiert unter Kühlung bei 5–10°C mit 65 ml 50proz. Kalilauge. Die Phasen werden anschließend getrennt, die Wasserphase nochmals mit 100 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten Chloroformphasen getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Als Rückstand hinterbleiben 88 g (98%) Rohprodukt, das aus 70 ml n-Hexan umkristallisiert wird. Ausb. 67 g (75%) gelbe Kristalle, Schmp. 45–46°C (Zers.). — UV (Methanol): λ<sub>max</sub> (lg ε) = 204 nm (4.33), 236 (4.52), 317 (3.81). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.9 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 7.6–8.3 (m, 4H, arom. H), 9.1 (s, 1H, Pyrazin-H). — MS (70 eV): m/z (%) = 180 (21), 178 (63, M<sup>+</sup>), 143 (100, M<sup>+</sup> – Cl).

C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub> (178.6) Ber. C 60.52 H 3.95 Cl 19.85 N 15.68  
Gef. C 59.90 H 3.80 Cl 19.97 N 15.50

#### CAS-Registry-Nummern

**2**: 109-06-8 / **2a**: 4377-33-7 / **2a**·HCl: 6959-47-3 / **4a**·HCl: 4370-22-3 / **5a**: 3099-29-4 / **6a**: 4472-55-3 / **7a**: 10445-92-8 / **8a**: 4377-41-7 / **8b**: 91-63-4 / **9a**: 106435-53-4 / TCC: 87-90-1 / 2,3-Dimethylpyridin: 586-61-9 / 2,6-Dimethylpyridin: 108-48-5 / 2,4,6-Triethylpyridin: 108-75-8 / 2-Ethylpyridin: 100-71-0 / 2-Methylchinolin: 91-63-4 / 2-Methylchinoxalin: 7251-61-8

- 1) W. Mathes, H. Schüly, *Angew. Chem.* **75** (1963) 235; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2** (1963) 144, weitere Literaturzitate siehe dort.
- 2) Weitere Chlorierungen mit TCC siehe: K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Liebigs Ann. Chem.* **551** (1942) 80.
- 3) W. P. Duncan, G. D. Strate, B. G. Adcock, *Org. Prep. Proced. Int.* **3** (1971) 149.
- 4) A. J. Mura, jr., D. A. Bennett, Th. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4433.
- 5) G. A. Hiegel, K. B. Peyton, *Synth. Commun.* **15** (1985) 385.

[278/86]