

## 23. Halogenierte Pyridine IV. Kernchlorierte Pyridin-3-carbonsäuren

von Francis Mutterer und Claus D. Weis

Division Kunststoffe-Additive und Farbstoffe-Chemikalien der Ciba-Geigy AG, Basel

(11. VII. 75)

**Halogenated pyridines IV. Nuclear chlorinated pyridine-3-carboxylic acids.** – *Summary.* Chlorinated pyridine-3-carboxylic acids (nicotinic acids) are readily accessible by oxidation of nuclear chlorinated 3-chloromethyl-pyridines. The catalytic oxidation procedures proved to be by far the best ones of the methods tested.

**1. Einleitung.** – In einer vorhergehenden Veröffentlichung wurden neue und einfache Synthesen von 2,6-Dichlor- und 2,5,6-Trichlor-3-chlormethyl-pyridin, die von  $\alpha$ -Methylenglutarnitril ausgehen, beschrieben [1]. Die beiden neuen kernchlorierten 3-Chlormethyl-pyridine **1** und **2** bieten sich als geeignete Ausgangsprodukte an zur einfachen und bequemen Darstellung von 2,6-Dichlor- und 2,5,6-Trichlor-pyridin-3-carbonsäure (**5** bzw. **6**), die somit nun in grösserem Maßstab zugänglich sind.

Die erstere der beiden Säuren wurde bereits 1898 durch Umsetzung von Isaconit-säure-triäthylester mit Ammoniak zu 2,6-Dihydroxynicotinsäure-äthylester und dessen Chlorierung mit Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid erhalten [2]. Auf die mögliche Bildung der zweiten erwähnten Säure (**6**) wurde bei der Carboxylierung des Reaktionsproduktes von Pentachlorpyridin mit Lithiumaluminiumchlorid geschlossen [3]. Die Decarboxylierung und die Hydrolyse der Chloratome von **6** geht jedoch nicht so leicht vonstatten, wie man aus der angeführten Arbeit schliessen könnte.

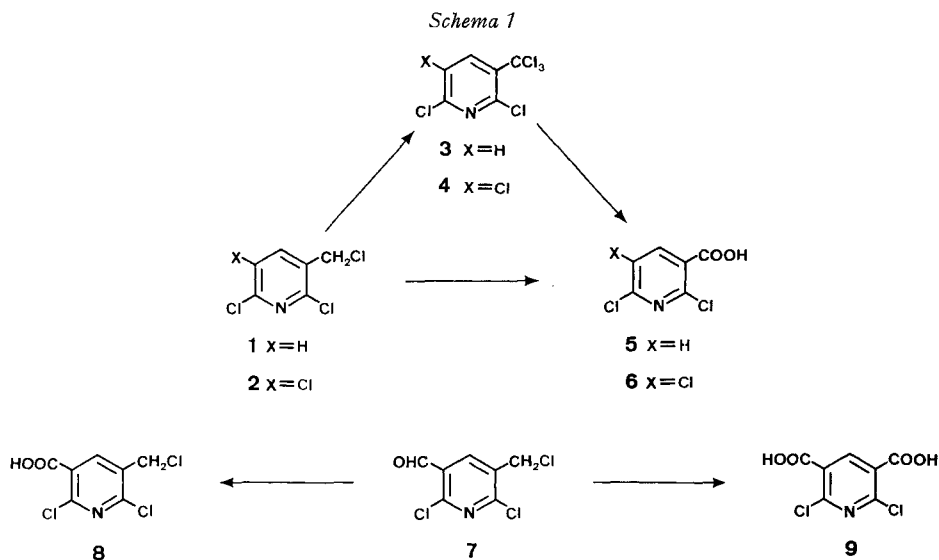
Über die Oxydation von weiter substituierten 3-Alkyl- und 3,5-Dialkylpyridinen zu den entsprechenden Pyridin-3-carbonsäuren bzw. Pyridin-3,5-dicarbonsäuren liegt eine ausgedehnte Literatur vor [4]; dagegen ist über die direkte Oxydation der Chlormethyl-Seitengruppen von Heterocyclen nichts bekannt.

In der vorliegenden Arbeit wird ausser der Oxydation der beiden 3-Chlormethyl-pyridine **1** und **2** auch noch die selektive Oxydation der beiden funktionellen Gruppen – nämlich der Chlormethyl- und der Aldehydgruppe – des Pyridinaldehyds **7** beschrieben, der durch eine Abwandlung der Grundsynthese von **1** bzw. **2** hergestellt wurde [5].

**2. Chlorierte Pyridin-3-carbonsäuren.** – Im *Schema 1* sind die von uns untersuchten Methoden zur Herstellung von chlorierten Pyridin-3-carbonsäuren (Nicotinsäuren) zusammengestellt.

*A.* Die Oxydation der 3-Chlormethylgruppen von **1** und **2** mit Kaliumpermanganat in neutraler, wässriger Lösung bei 95° führt in 70% Ausbeute zu **5** bzw. 34% Ausbeute zu **6**.

Auch die Aldehydgruppe von **7** wird mit dem gleichen Reagens in wässriger Lösung bei 50° selektiv, unter Erhaltung der 3-Chlormethylgruppe, zur Carboxylgruppe



in **8** oxydiert, während bei einer weiteren Erhöhung der Temperatur auf 95° die Oxydation ohne Differenzierung der funktionellen Gruppen direkt zur chlorierten Dicarbonsäure **9** [6] weiterschreitet.

B. Weiterhin lassen sich **5** bzw. **6** auch in zwei Stufen herstellen, wenn, wie bereits früher beschrieben [5], die 3-Chlormethylverbindungen **1** bzw. **2** durch Chlorierung bei erhöhter Temperatur in die 3-Trichlormethylverbindungen **3** bzw. **4** übergeführt und die 3-Trichlormethylgruppen mit 95proz. Schwefelsäure hydrolysiert werden, wobei die chlorierten Pyridin-3-carbonsäuren **5** und **6** fast quantitativ entstehen.

C. Die für die Synthesen in technischem Maßstab sehr bewährte Oxydation von Methylseitenketten am Pyridinring zu Carboxylgruppen mit verdünnter Salpetersäure unter Druck gelingt bei den vorstehend erwähnten 3-Chlormethyl-pyridinen **1** und **2** nicht. Hingegen hat sich, besonders zur Darstellung grösserer Mengen der Carbonsäuren **5** und **6**, die Oxydation von **1** und **2** mit 100proz. Salpetersäure in schwefelsaurer Lösung in Gegenwart eines Kupfersulfat-Quecksilbernitrat-Katalysators bewährt.

Der Zeit-Temperaturverlauf der Oxydation von **1** zur Carbonsäure zeigt, dass die Reaktion nach einer anfänglichen Induktionsperiode innerhalb einer kurzen Zeitspanne stark exotherm verläuft. Nachdem etwa 60% des Ausgangsmaterials zum Säuregemisch zugegeben waren, setzte plötzlich die stark exotherme Reaktion ein.

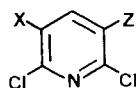
Bei der Oxydation von **1** erhält man mit dem Katalysatorsystem Kupfersulfat-Quecksilbernitrat wesentlich höhere Ausbeuten als mit anderen Katalysatoren (siehe Tabelle 1).

Auch bei der Herstellung von **6** aus **2** durchläuft die Reaktion einen stark exothermen Bereich, in dem vermutlich die Oxydation des 2,5,6-Trichlornicotinaldehyds (**10**) [7], der sich als erste Zwischenstufe bildet, einsetzt. Bei Kilogramm-Ansätzen zur Herstellung von **6** (und auch von **5**) musste für eine gute Abführung der Reaktionswärme Sorge getragen werden.

Tabelle 1. *Katalytische Oxydation von 1*

| Katalysator                          | Säuren   | Temp. °C | % Ausbeute |
|--------------------------------------|--|----------|------------|
| CuSO <sub>4</sub> /HgNO <sub>3</sub> | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                   | 120–140  | 75         |
| SeO <sub>2</sub>                     | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                   | 180      | 15         |
| SeO <sub>2</sub>                     | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /HNO <sub>3</sub> | 150      | 30         |
| V <sub>2</sub> O <sub>5</sub>        | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /HNO <sub>3</sub> | 150      | 25         |

Wie bei den meisten katalytisch gelenkten Salpetersäureoxydationen zu Carbonsäuren liess sich auch hier die Methode nicht zu einer präparativen Herstellungsmethode für den Aldehyd **10** gestalten.

Tabelle 2. *Derivate der chlorierten Pyridincarbonsäuren 5 und 6*

11–19

| Nr.       | X  | Z                                | % Ausbeute |
|-----------|----|----------------------------------|------------|
| <b>11</b> | H  | COCl                             | 88,2       |
| <b>12</b> | H  | NCO                              | 59         |
| <b>13</b> | H  | NHCONH <sub>2</sub>              | 61,6       |
| <b>14</b> | H  | COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 90         |
| <b>15</b> | H  | CONHNH <sub>2</sub>              | 75         |
| <b>16</b> | Cl | COCl                             | 96         |
| <b>17</b> | Cl | NCO                              | 95         |
| <b>18</b> | Cl | NHCONH <sub>2</sub>              | 93         |
| <b>19</b> | Cl | CONHNH <sub>2</sub>              | 23         |

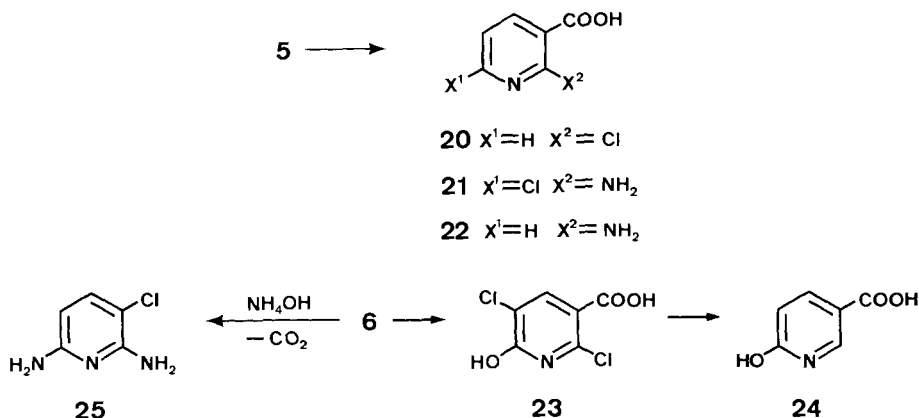
**3. Derivate von 5.** – Die Tabelle 2 zeigt eine Reihe der aus der Carbonsäure **5** hergestellten Derivate. Das Isocyanat **12** trimerisiert sich bereits beim Umkristallisieren aus Cyclohexan zu etwa 10%, vermutlich zu einem Cyanursäurederivat. Das Carbonsäurehydrazid **13** lässt sich aus dem Säurechlorid nur bei –30° herstellen, da schon bei 25° oder auch beim Versuch, es aus dem Carbonsäureester **14** zu erhalten, weitergehende Substitution unter Beteiligung der kernständigen Chloratome eintritt.

Die Herstellung der 2,6-Dibrom- aus der 2,6-Dichlor-nicotinsäure durch den nucleophilen Austausch der Chloratome in Essigsäure mit Bromwasserstoff wird in der nachfolgenden Arbeit beschrieben [8].

Die Hydrolyse von **5** in saurem wie auch in alkalischem Medium ist vor kurzem in zwei Patentschriften erwähnt worden und stellt eine gute präparative Methode zur Herstellung der beiden isomeren 2-Chlor-6-hydroxy- und 6-Chlor-2-hydroxy-nicotinsäuren dar [9].

Die partielle Reduktion von **5** mit Palladium an Kohle ergibt 2-Chlornicotinsäure (**20**).

Beim Erhitzen von **5** mit wässrigem Ammoniak auf 130° erhält man die Amino-carbonsäure **21**, die sich mit Palladium zu **22** enthalogenieren lässt.



**4. Derivate von 6.** - In Tabelle 2 sind auch die aus **6** hergestellten Carbonsäure-derivate **16-19** aufgeführt. Auch bei dieser Säure lässt sich mit Bromwasserstoff in essigsaurer Lösung ein nucleophiler Austausch der Chloratome gegen Brom ausschliesslich in den 2,6-Stellungen des Pyridinringes erzielen, und man gelangt so z. B. in einfacher Weise zu einer Pyridincarbonsäure mit zwei verschiedenen Halogenatomen am Ring [8].

Die alkalische Hydrolyse von **6** in 20proz. Natronlauge liefert die chlorierte 6-Hydroxynicotinsäure (**23**), deren Struktur nach Dechlorierung mit Palladiumkohle zu **24**, identifiziert durch Vergleich mit einer bekannten Probe von **24** [10], gesichert ist.

Die Umsetzung von **6** mit Ammoniak ist - bereits bei Raumtemperatur - stets von Decarboxylierung begleitet, die bei 130° quantitativ verläuft und somit eine gute präparative Möglichkeit bietet, das 2,6-Diamino-3-chlorpyridin (**25**) herzustellen, das direkt aus der Reaktionslösung in hoher Reinheit abfiltriert werden kann.

### Experimenteller Teil

Allgemeines, siehe [1].

**2,6-Dichlornicotinsäure (5).** - A. *Katalytische Oxydation.* Eine Lösung von 100 g (0,51 mol) 2,6-Dichlor-3-chlormethyl-pyridin (**1**), 5 g Quecksilbernitrat und 2,5 g Kupfersulfat-pentahydrat in 500 g 97proz. Schwefelsäure werden in einem 2,5-l-Kolben unter kräftigem Rühren auf 120° erwärmt, dann tropft man 190 ml (280 g) 100proz. Salpetersäure ( $d = 1,52$ ) innerhalb 3,5 Std. zu. Während der ersten Stunden schäumt die Lösung stark. Die Innentemperatur muss zwischen 120° und 150° (jedoch nicht höher) gehalten werden. Nach beendeter Säurezugabe wird das abgekühlte Gemisch unter Rühren auf 600 g Eis gegossen. Nach 1/2 Std. wird die ausgefallene Säure abfiltriert, abgepresst, in 500 ml Wasser aufgeschlämmt und durch Zugabe von  $Na_2CO_3$  (bis pH 10) in Lösung gebracht. Die etwas trübe Lösung wird filtriert und mit konz. Salzsäure stark angesäuert. Die wieder ausgefallene Säure wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 68-72 g (71-74%) analysenreine Säure, Smp. 146-148°, nach Umkristallisieren aus Wasser Smp. 147° (Lit.: 147° [2]). - IR. (KBr): u.a. 1738, 1588, 1552. - UV. ( $CH_3OH$ ): 228,5 (4700), 273,5 (8300).

|                  |              |        |          |         |
|------------------|--------------|--------|----------|---------|
| $C_6H_3Cl_2NO_2$ | Ber. C 37,53 | H 1,57 | Cl 36,93 | N 7,30% |
| (192,00)         | Gef. „ 37,21 | „ 1,52 | „ 36,66  | „ 7,24% |

*B. Oxydation mit Kaliumpermanganat.* Eine Suspension von 78,8 g (0,4 mol) **1** in einer Lösung von 152 g (0,5 mol)  $\text{KMnO}_4$  in 5 l Wasser wird 2,5 Std. gekocht. Das  $\text{MnO}_2$  wird nach Erkalten abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wird im RV. eingedampft und der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Nach Ansäuern mit konz. Salzsäure wird die Säure mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit wenig Wasser gewaschen und der Äther verdampft. Man erhält 50,7 g (66%) **5**, Smp. 145–147° (Identifizierung durch spektrometrischen Vergleich mit der nach *A* hergestellten Probe).

*C. Herstellung aus 2,6-Dichlor-3-trichlormethyl-pyridin.* Eine Lösung von 53 g (0,2 mol) 2,6-Dichlor-3-trichlormethyl-pyridin (**3**) in 53 g 92proz. Schwefelsäure wird unter Rühren auf 100° erhitzt. Nach 40 Min. lässt die HCl-Entwicklung nach. Man tropft nun innerhalb 2,5 Std. 24 g 50proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  hinzu. Die Reaktion ist beendet, wenn sich kein HCl mehr entwickelt. Das erkaltete Gemisch wird auf Eiswasser gegossen, das ausgefallene Produkt in 600 ml Äther aufgenommen und die wässrige Phase 3mal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft, Ausbeute 38,3 g (100%), Smp. 143–145° (Identifizierung wie bei *B*).

*2,5,6-Trichlor-pyridin-3-carbonsäure (6).* – *A. Katalytische Oxydation.* Eine Lösung von 115,5 g (0,5 mol) 2,5,6-Trichlor-3-chlormethyl-pyridin (**2**), 5 g Quecksilbernitrat und 2,5 g Kupfersulfat-pentahydrat in 500 g 97proz. Schwefelsäure wird in einem 2,5-l-Kolben unter starkem Rühren auf 110° erwärmt. Dann werden 150 ml (230 g) 100proz. Salpetersäure ( $d = 1,52$ ) innerhalb 1,5 Std. zugetropft, wobei während der ersten 0,75 Std. die Reaktion nicht exotherm abläuft. Nach 50–60 Min. (etwa 100 ml  $\text{HNO}_3$  sind eingetroppt) wird die braune Lösung dunkel und die Reaktion wird exotherm. Sobald die Innentemperatur 120° erreicht, wird die Heizquelle entfernt und durch Eiswasserkühlung ersetzt. Bei 125–130° wird der Kolben so gekühlt, dass die Innentemperatur 130–140° nicht übersteigt. Nach weiteren 10–15 Min. beginnt die Temperatur zu sinken, man ersetzt das Kühlbad wieder durch ein Heizbad und hält die Temperatur oberhalb 110°. Nach 1,5 Std. (gesamtes  $\text{HNO}_3$  zugegeben) wird abgekühlt, auf 800 g Eis gegossen und solange gerührt, bis die schäumende Entwicklung nitroser Gase beendet ist. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt, abgepresst und bei 40°/12 Torr getrocknet. Man erhält 90 g (79,5%) **6** ( $X = \text{Cl}$ ), Smp. 164–168°. Das Rohprodukt ist für die meisten Umsetzungen rein genug. 142 g Rohprodukt aus 5,5 l Wasser umkristallisiert, ergeben 122 g (86%) reine Säure, Smp. 168°. Zur Analyse wurde eine Probe sublimiert. – IR. (KBr): 1695, 1551, 1533. – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 228,5 (9600), 284 (4920).

|  |              |        |          |         |
|--|--------------|--------|----------|---------|
| $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{NO}_2$ | Ber. C 31,82 | H 0,89 | Cl 46,97 | N 6,19% |
| (226,46)                                     | Gef. „ 31,55 | „ 1,09 | „ 46,74  | „ 6,29% |

*B. Oxydation mit Kaliumpermanganat.* Eine Suspension von 46,2 g (0,2 mol) **2** in einer Lösung von 76,0 g (0,48 mol) Kaliumpermanganat in 2,5 l Wasser wird unter Rühren 6,5 Std. gekocht. Das  $\text{MnO}_2$  wird von der kalten Lösung abfiltriert und mit 1 l Wasser gewaschen. Das Filtrat wird im RV. eingedampft. Dann gibt man 250 ml Wasser hinzu, filtriert und säuert mit konz. Salzsäure/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1 stark an. Die ausgefallene Säure wird abfiltriert, 15,5 g (34,2%), Smp. 158–161° ( $\text{H}_2\text{O}$ ). Die IR.-Spektren der nach Methoden *A* bzw. *B* hergestellten Produkte sind identisch.

*C. Herstellung aus 2,5,6-Trichlor-3-trichlormethyl-pyridin.* Zu einer auf 110° erhitzten Suspension von 6 g (0,02 mol) 2,5,6-Trichlor-3-trichlormethyl-pyridin (**4**) in 5,3 g 92proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  wird langsam 1,3 g 50proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getropft. Nach 3,5 Std. gießt man auf Eiswasser und filtriert 3,5 g Produkt ab. Dieses wird in 8,8 ml 2 N NaOH gelöst, mit Kohle entfärbt und mit 1 N HCl angesäuert, 2,2 g (49%), Smp. 164–166°. Die IR.-Spektren der nach Methode *A* bzw. *C* hergestellten Produkte sind identisch.

*2,6-Dichlor-3-chlormethyl-pyridin-5-carbonsäure (8).* In eine 55° warme Suspension von 33,6 g (0,15 mol) **7** in 150 ml Wasser tropft man unter Rühren innerhalb 2,5 Std. eine Lösung von 37,5 g (0,237 mol)  $\text{KMnO}_4$  in 550 ml Wasser, rührt noch  $\frac{1}{2}$  Std., filtriert das  $\text{MnO}_2$  ab und wäscht es mit Wasser aus. Das farblose Filtrat wird i.V. auf 150 ml eingedampft und unter Kühlung mit konz. Salzsäure angesäuert. Filtration gibt 24,8 g (68,9%), Smp. 159–162° (aus  $\text{H}_2\text{O}$ ). – IR. (KBr): u.a. 1728, 1606, 1548.

|  |              |        |          |         |
|--|--------------|--------|----------|---------|
| $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_3\text{NO}$ | Ber. C 34,96 | H 1,68 | Cl 44,23 | N 5,84% |
| (240,47)                                   | Gef. „ 35,00 | „ 1,71 | „ 44,61  | „ 6,16% |

*2,6-Dichlor-pyridin-3,5-dicarbonssäure* (**9**). In die 55° warme Suspension von 22,4 g (0,1 mol) 2,6-Dichlor-5-chlormethyl-pyridin-3-aldehyd in 100 ml Wasser tropft man unter gutem Röhren innerhalb 2 Std. eine Lösung von 63 g (0,50 mol)  $\text{KMnO}_4$  in 600 ml Wasser und kocht dann 2 Std. Das  $\text{MnO}_2$  wird heiss abfiltriert und mit 200 ml Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und mit Salzsäure angesäuert, 16,4 g (69,5%), Smp. 230° (Zers.) (aus  $\text{H}_2\text{O}$ ). (Lit. [6]).

*2,6-Dichlor-pyridin-3-carbonsäurechlorid* (**11**). Eine Suspension von 28,8 g (0,15 mol) **5**, 24 g (0,2 mol) Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid in 150 ml Benzol wird 1,5 Std. gekocht. Das Benzol wird entfernt und der Rückstand destilliert, 72–74°/0,01 Torr, 27,8 g (88,2%),  $n_D^{20} = 1,5944$ .

|  |      |         |        |          |         |
|--|------|---------|--------|----------|---------|
| $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{NO}$ | Ber. | C 34,24 | H 0,96 | Cl 50,54 | N 6,66% |
| (210,46)                                   | Gef. | „ 34,21 | „ 1,00 | „ 50,51  | „ 6,82% |

*2,6-Dichlor-pyrid-3-yl-isocyanat* (**12**). In eine Lösung von 9,5 g (0,145 mol) Natriumazid in 150 ml Aceton/Wasser 1:1 werden bei 0° innerhalb 2 Min. 10,5 g (0,05 mol) **11** eingetragen. Nach 1 Std. Röhren extrahiert man 2mal mit je 100 ml eiskaltem Benzol, trockenet den Extrakt und kocht ihn 30 Min. Das Benzol wird entfernt und der wachsartige Rückstand (8,7 g) aus 90 ml Cyclohexan umkristallisiert, Smp. 86°, 5,6 g (59%). - IR. (Nujol): 2279, 1561, 1515.

|   |      |         |        |          |          |
|---|------|---------|--------|----------|----------|
| $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ | Ber. | C 38,12 | H 1,07 | Cl 37,52 | N 14,82% |
| (189,01)  | Gef. | „ 37,96 | „ 1,16 | „ 37,41  | „ 14,48% |

*N-(2,6-Dichlor-pyrid-3-yl)-harnstoff* (**13**). Eine Lösung von 1,2 g (0,0064 mol) **12** in 25 ml Tetrahydrofuran wird mit 1 ml konz.  $\text{NH}_4\text{OH}$ -Lösung versetzt, 60 Min. gekocht und zur Trockene eingedampft, 0,8 g (61,6%), Smp. 219–220° ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

|   |      |         |        |          |          |
|---|------|---------|--------|----------|----------|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ | Ber. | C 34,98 | H 2,45 | Cl 34,42 | N 20,40% |
| (206,04)  | Gef. | „ 35,41 | „ 2,41 | „ 34,40  | „ 20,35% |

*2,6-Dichlorpyridin-3-carbonsäure-äthylester* (**14**). Eine Suspension von 38,4 g (0,2 mol) **5** in 115 ml Thionylchlorid wird 3 Std. auf 50° erhitzt. Dann werden flüchtige Produkte nach Zusatz von Benzol (3mal je 100 ml) abdestilliert. 45 g rohes Säurechlorid kocht man 2 Std. mit 160 ml Äthanol. Flüchtige Produkte werden i.V. entfernt. Der Rückstand wird mit 150 ml Äthanol und dann unter Röhren langsam mit 800 ml Wasser versetzt. Filtration gibt 39,8 g (96%), Smp. 49–50° (Äthanol/Wasser).

|  |      |         |        |          |         |
|--|------|---------|--------|----------|---------|
| $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$ | Ber. | C 43,66 | H 3,21 | Cl 32,22 | N 6,37% |
| (220,06)                                     | Gef. | „ 43,61 | „ 3,30 | „ 32,18  | „ 6,61% |

*2,6-Dichlorpyridin-3-carbonsäurehydrazid* (**15**). Zu einer auf – 30° gekühlten und kräftig gerührten Suspension von 80,0 g Hydrazinhydrat in 500 ml Toluol tropft man eine Lösung von 45 g **11** in 250 ml Toluol, rührt noch 30 Min. bei – 30°, lässt dann auf 25° erwärmen, giesst die Lösung unter Röhren auf 500 ml Eiswasser, filtriert das Produkt ab und kristallisiert aus 400 ml siedendem Acetonitril um: 31,0 g (75,5%), Smp. 171–173°.

|   |      |         |        |          |          |
|---|------|---------|--------|----------|----------|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ | Ber. | C 34,98 | H 2,45 | Cl 34,42 | N 20,40% |
| (206,03)  | Gef. | „ 34,78 | „ 2,61 | „ 33,95  | „ 20,85% |

*2,5,6-Trichlorpyridin-3-carbonsäurechlorid* (**16**). Eine Suspension von 77,8 g (0,343 mol) **6**, 71,4 g (0,6 mol) Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid in 150 ml Benzol wird 2,5 Std. gekocht. Das Benzol wird entfernt und der Rückstand destilliert, Sdp. 87–88°/0,15 Torr, Smp. 38–39°, 80,7 g (96%). - IR. (fl.): 1792, 1570, 1515.

|  |      |         |        |          |         |
|--|------|---------|--------|----------|---------|
| $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_4\text{NO}$ | Ber. | C 29,42 | H 0,41 | Cl 57,91 | N 5,72% |
| (244,90)                                   | Gef. | „ 29,61 | „ 0,30 | „ 58,11  | „ 5,84% |

*2,5,6-Trichlorpyrid-3-yl-isocyanat* (**17**). Darstellung analog **12**. Ausbeute 14,5 g (65,0%), Smp. 64–65° (Cyclohexan). - IR. (KBr): 2299 (NCO), 1582, 1499.

|  |      |         |        |          |          |
|--|------|---------|--------|----------|----------|
| $\text{C}_6\text{HCl}_3\text{N}_2\text{O}$ | Ber. | C 32,25 | H 0,45 | Cl 47,60 | N 12,54% |
| (223,46)                                   | Gef. | „ 32,02 | „ 0,51 | „ 47,71  | „ 12,51% |

*N-(2,5,6-Trichlorpyrid-3-yl)-harnstoff* (**18**). Herstellung analog **13**. Smp. 211–212° (Zers.) ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

|   |      |         |        |          |          |
|---|------|---------|--------|----------|----------|
| $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ | Ber. | C 29,67 | H 1,68 | Cl 44,23 | N 17,48% |
| (240,48)  | Gef. | „ 30,02 | „ 1,72 | „ 44,40  | „ 17,63% |

*2,5,6-Trichlorpyridin-3-carbonsäurehydrazid (19)*. Herstellung analog **15**. Smp. 158–159° (Zers.) (CH<sub>3</sub>CN). C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O Ber. C 30,12 H 1,68 Cl 44,45 N 17,56%  
(239,24) Gef. ,, 30,05 ,, 1,74 ,, 44,29 ,, 17,60%

*2-Chlorpyridin-3-carbonsäure (20)*. Eine Lösung von 1,92 g (0,01 mol) **5** in 20 ml 1 N Natronlauge und 20 ml Wasser wird mit 0,1 g 5proz. Pd/C bis zum Stillstand hydriert. Die filtrierte Lösung wird mit konz. Salzsäure/H<sub>2</sub>O 1:1 auf pH 3 angesäuert und die ausgefallene Säure von der eiskalten Lösung abfiltriert, 0,5 g. Das Filtrat wird i.V. eingedampft und der Rückstand mit siedendem Äther extrahiert. Verdampfen der Ätherlösung liefert noch 0,35 g. Gesamtausbeute 0,85 g (54,2%), Smp. 185° (Zers.) (aus Wasser) (Lit.: Smp. 193° [11]). – NMR. ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO). 8,58 (2 × *d*, *J* = 2 und 5, H–C(6)); 8,25 (2 × *d*, *J* = 2 und 7,5, H–C(4)); 7,50 (2 × *d*, *J* = 5 und 7,5, H–C(5)).

*2-Amino-6-chlor-nicotinsäure (21)*. Eine Lösung von 19,2 g (0,1 mol) **5** in 100 ml 25proz. wässrigem Ammoniak wird im Autoklaven 4 Std. auf 130° erhitzt. Die Lösung wird im RV. eingedampft, der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst und die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Dann extrahiert man die Lösung 3mal mit insgesamt 200 ml Äther, wäscht die ätherische Lösung mit wenig Wasser und trocknet sie mit Magnesiumsulfat. Nach dem Verdampfen des Äthers verbleiben 12,9 g (81,5%), Smp. 202–204° (Zers.). Aus Aceton weisse Kristalle, Smp. 217° (Zers.). – IR. (Nujol): 3425, 3280, 1700, 1640, 1583, 1560. – UV. (CH<sub>3</sub>OH): 249 (9700), 3255 (7440).

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 41,76 H 2,92 Cl 20,55 N 16,23%  
(172,57) Gef. ,, 41,60 ,, 2,93 ,, 20,31 ,, 15,87%

*2-Aminopyridin-3-carbonsäure (22)*. Eine Lösung von 1,72 g (0,01 mol) 2-Amino-6-chlorpyridin-3-carbonsäure in 20 ml 1 N NaOH wird mit 0,2 g 5proz. Pd/C bis zum Stillstand hydriert. Die filtrierte Lösung wird i.V. eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure/H<sub>2</sub>O 1:1 neutralisiert. Die abgeschiedene Säure wird abfiltriert und mit wenig Wasser gewaschen, 1,1 g (79,7%), Smp. 310° (Zers.) (H<sub>2</sub>O). – NMR. (NaOD): 8,16 (*m*, *J* = 2); 6,88 (*d* × *d*, *J* = 5,8, ABX für 3 vic. H).

C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (138,13) Ber. C 52,18 H 4,38 N 20,28% Gef. C 51,91 H 4,42 N 20,27%

*Alkalische Hydrolyse von 6 zu 2,5-Dichlor-6-hydroxy-pyridin-3-carbonsäure (23)*. Eine Lösung von 37,5 g (0,166 mol) **6** in 225 ml 20proz. Natronlauge wird auf 80° erwärmt. Nach etwa 30 Min. fällt ein gelber Niederschlag aus, den man durch Zugabe von 250 ml H<sub>2</sub>O auflöst. Nach 2 Std. giesst man die Lösung auf 750 ml Eiswasser und säuert mit konz. Salzsäure/H<sub>2</sub>O 1:1 auf pH 1 an. Filtration gibt 31,5 g (91,5%), Smp. 270° (Zers.) (Acetonitril/Wasser 1:1). – IR. (KBr): u.a. 3571, 3472, 1701, 1639, 1613.

C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> Ber. C 34,65 H 1,45 Cl 34,09 N 6,73%  
(208,00) Gef. ,, 34,76 ,, 1,26 ,, 34,20 ,, 6,39%

*6-Hydroxynicotinsäure (24)*. Eine Lösung von 2,08 g (0,01 mol) **23** in 30 ml 1 N NaOH und 20 ml H<sub>2</sub>O wird in Gegenwart von 0,2 g 5proz. Pd/C hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird mit konz. Salzsäure/H<sub>2</sub>O 1:1 angesäuert, 1,1 g (79,2%), Smp. 300° (Zers.) (Wasser) (Lit. 304° (Zers.) [10]).

*2,6-Diamino-3-chlor-pyridin (25)*. Eine Lösung von 113,2 g (0,5 mol) **6** in 700 ml 25proz. wässrigem Ammoniak wird im Autoklaven 12 Std. auf 160° erhitzt. Das kristalline Produkt wird abfiltriert (57,3 g; 80%), Smp. 176° (CH<sub>3</sub>CN). – IR. (KBr): 3436, 3345, 3175, 1639, 1603, 1575, 1466, 1445, 794.

C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN Ber. C 41,82 H 4,21 Cl 24,69 N 29,27%  
(143,57) Gef. ,, 41,82 ,, 4,20 ,, 24,71 ,, 28,98%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Iritz, C. D. Weis & T. Winkler, Teil I, Helv. 59, 179 (1976).
- [2] M. Guthzeit & L. Laska, J. prakt. Chem. [2] 58, 403 (1898).
- [3] F. Binns, S. M. Roberts & H. Sushitzky, Chem. Commun. 1969, 1211.
- [4] D. Dietrich, Synthesis 1972, 631 (weitere Literatur siehe dort); A. Weissberger & E. C. Taylor, in 'Pyridine and its Derivatives, Supplement Part III', ed. by R. A. Abramovitch, John Wiley & Sons, New York 1973, S. 268.

- [5] *U. Horn, F. Mutterer & C. D. Weis*, Teil II, *Helv.* 59, 190 (1976).  
[6] *M. Guthzeit & O. Dressel*, *Liebigs Ann. Chem.* 262, 89, 126 (1899).  
[7] *U. Horn, F. Mutterer & C. D. Weis*, Teil III, *Helv.* 59, 211 (1976).  
[8] *F. Mutterer & C. D. Weis*, Teil V, *Helv.* 59, 229 (1976).  
[9] *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG.*, DOS 2, 157, 334 (1972); DOS 2, 157, 289 (1972).  
[10] *W. Koenigs & R. Geigy*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 17, 589 (1884).  
[11] *O. Seide*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 57, 1802 (1924).

## 24. Halogenierte Pyridine V. Fluorierte und bromierte Pyridinverbindungen

von **Francis Mutterer** und **Claus D. Weis**

Division Kunststoffe-Additive und Farbstoffe-Chemikalien der Ciba-Geigy AG, Basel

(11. VII. 75)

**Halogenated pyridines V. Fluorinated and brominated pyridine compounds.**—*Summary.* Ring chlorinated 3-chloromethyl-pyridines provide a source of new halogenopyridines the fluorination of which is described. Various substituted 2,6-dibromopyridines are prepared from the corresponding dichloro compounds by halogen displacement with hydrogen bromide in acetic acid at elevated temperatures.

**Einleitung.** – Die neue einfache und synthetisch eindeutige Herstellungsmethode von isomerenfreien Halogenpyridinen [1b] erlaubt nun auch Chlorfluorpyridine herzustellen, bei denen die Fluoratome stets nur die 2,6-Stellungen des Pyridinkerns besetzen. Weiter wird eine neue Umhalogenierungsmethode für die Pyridinreihe beschrieben, die erlaubt, die leicht zugänglichen Chlorpyridine, über die in früheren Mitteilungen [1] berichtet wurde, in besonders einfacher Weise in die entsprechenden Brompyridine überzuführen.

**1. Fluorierte Pyridine.** – Die selektive Fluorierung der 3-Trichlormethylgruppe von **1** [1] gelingt leicht durch Kochen mit Antimontrifluorid oder durch Erhitzen mit Fluorwasserstoff auf 200° im Autoklaven, wobei in beiden Fällen **8** [2] gebildet wird (Tabelle 1).

Der Austausch der beiden Chloratome in den 2,6-Stellungen des Pyridinringes durch Fluoratome hingegen wird nach der üblichen Methode mit Kaliumfluorid in Sulfolan ausgeführt. Während der Chlor-Fluor-Austausch in aprotischen Lösungsmitteln bei 2,6-Dichlorpyridin [3] oder auch bei den beiden chlorierten 3-Methylpyridinen **4** bzw. **5** sehr langsam vonstatten geht, wird er durch benachbarte Chlorsubstituenten in den 3,5-Stellungen, wie z.B. in 2,3,5-Trichlor- (**3**) und 2,3,5,6-Tetrachlorpyridin (**2**) oder auch besonders durch eine 3-Trifluormethylgruppe ganz erheblich erleichtert, so dass z.B. der Chlor-Fluor-Austausch in **6** bereits nach 1,5 Std. beendet ist, während bei Pyridinverbindungen ohne aktivierende Gruppe der Austausch in den 2,6-Stellungen unter vergleichbaren Bedingungen 3–21 Tage dauert [4] [5]. Allerdings ist bei solchen Vergleichen hinsichtlich Reaktionsdauer und Ausbeute Vorsicht geboten, da diese Art der Fluorierung stark vom Lösungsmittel und der Vorbehandlung des Kaliumfluorids abhängen kann.