

## 204. Herstellung substituierter 2-Amino-3-hydroxypyridine durch nucleophilen Substituentenaustausch an Halogenpyridinen

von Günter Mattern

CIBA-GEIGY AG, Division Agrarchemie, CH-4002 Basel/Schweiz

(13. V. 77)

---

Synthesis of substituted 2-amino-3-hydroxy-pyridines by nucleophilic displacement of a halogene in halopyridines

### Summary

2-Amino-3,5-dihalogeno-pyridines (halogene: chlorine and/or bromine) react with bases in aqueous-alcoholic or in aprotic polar solvents to the corresponding 2-amino-3-hydroxy-5-halogeno-pyridines. In higher alcohols as solvents pyridyl-alkylethers are formed which then undergo ether-cleavage. As a by-product a mono-dehalogenated compound, 2-amino-5-halogeno-pyridine, is formed, but no 2-amino-3-halogeno (or 3-hydroxy)-pyridine could be detected. The formation of 2-amino-5-halogeno-pyridine is dependent on the nature of the leaving group at position 3, on the base, and on the solvent. Copper or its salts accelerate the formation of pyridin-3-ols as well as the dehalogenation of the pyridines at position 3.

No evidence has been found for the formation of a 3,4-pyridine by dehydro-halogenation of the halopyridines or for the formation of 2-amino-3-halogeno-5-hydroxy-pyridines by the ANRORC-mechanism. Hence it is assumed that the above mentioned reactions proceed *via* a radical-anion mechanism.

---

**Einführung.** - Aminopyridinole sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Pharmazeutika, Farbstoffen und Agrarchemikalien (s. z. B. [1]).

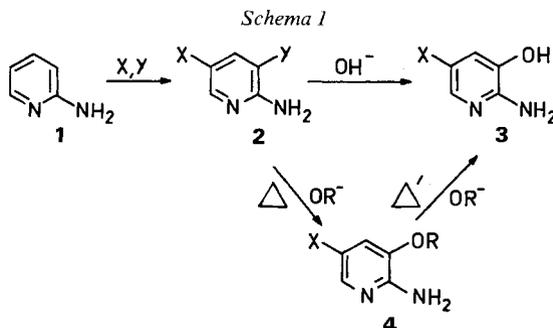
Verbindungen vom Typ des 2-Amino-3-hydroxy-pyridins wurden aus einem 3,5-Dihalogenpyridin hergestellt, indem man letzteres mit Äthylat in ein 3-Äthoxy-5-halogen-pyridin und dieses dann in ein 3-Hydroxy-5-halogen-pyridin überführte und anschliessend in 2-Stellung eine Aminogruppe nach *Tschitschibabin* einführte [2].

Man kann auch vom bekannten [3] 3-Hydroxypyridin ausgehen, das zunächst in 5-Stellung nitriert, dann zur 5-Aminoverbindung reduziert und schliesslich nach *Sandmeyer* zum entsprechenden 3-Hydroxy-5-halogenpyridin umgesetzt wird; in die 2-Stellung wird dann wiederum eine Aminogruppe eingeführt [4].

Hier wird eine Synthese beschrieben, die von 2-Aminopyridin (**1**) ausgeht. Selektive Halogenierung mit Chlor oder Brom in Salzsäure führt zu 2-Amino-3,5-dihalogen-pyridin (**2**), das mittels einer Base zum 2-Amino-3-hydroxy-5-halogen-

pyridin (**3**) reagiert. Halogeniert man dagegen 2-Amino-3-hydroxy-pyridin, so entsteht unter anderem 2-Amino-3-hydroxy-4,5,6-tri-halogen-pyridin [5].

**Reaktionsbedingungen.** - Der direkte Austausch des Halogens in 3-Stellung durch den Hydroxyrest findet im wässrigen oder wässrig-alkoholischen Milieu bei Temperaturen zwischen 100° und 240° statt. Lässt man **2** mit einer Base in Wasser unter Druck reagieren, so erhält man direkt **3**. Arbeitet man dagegen in einem höher siedenden Alkohol, so werden zwischen 100° und 140° zunächst die Äther **4** gebildet, die im gleichen Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen (140-220°) in **3** übergehen; wird die Reaktion von Anfang an bei 160° bis 220° durchgeführt, so entsteht gleich **3**.



Der Halogenaustausch in **2** verläuft mit Brom (Y=Br) unter milderer Bedingungen als mit Chlor (Y=Cl). Gleicher Umsatz unter sonst gleichen Bedingungen wird jeweils mit dem Bromderivat bei 160° bzw. mit dem Chlorderivat bei 175° erreicht; die Äther **4** lassen sich in guten Ausbeuten isolieren, wenn Y=Br ist; **4** lässt sich dann bei höheren Temperaturen leicht in **3** überführen. Wird anstelle von Glykol Methoxyäthanol eingesetzt, dann bleibt die Reaktion auf der Ätherstufe stehen. Erst bei stark erhöhter Temperatur wird in rund 15proz. Ausbeute **3** erhalten.

Zoltewicz & Sale [6] konnten bei rund 165° Pyridyl-methyläther mit Methoxid in Methanol oder Dimethylsulfoxid, die geringe Mengen Wasser enthielten, unter Bildung von Pyridinol und Dimethyläther spalten.

Wird 2-Amino-3,5-dihalogen-pyridin mit der vierfachen Menge Natriumcarbonat und einer katalytischen Menge Cu-Pulver ohne Lösungsmittel für 30 Minuten auf 300° erhitzt, so entsteht neben Verharzungsprodukten bis zu 25% das Monodehalogenierungsprodukt **7**. Das Hydroxyderivat wird nur in Spuren gebildet<sup>1)</sup>.

Die Natur der Base ist für die Reaktion **2** → **3** wesentlich (s. *Tabelle 1*). Mit dem schwach basischen Lithiumhydroxid wird nur wenig **3** gebildet. Natriumhydroxid liefert zwar wesentlich mehr **3**, aber auch mehr Nebenprodukte. Die Hydroxide und Acetate der Erdalkalien sowie Hydrogencarbonate und Acetate der Alkalimetalle ändern die Produktverteilung nur wenig. Erst beim Einsatz von Kaliumhydroxid entsteht **3** in guter Ausbeute.

<sup>1)</sup> Dagegen liefert 2-Amino-5-chlor-pyridin-3-sulfonsäure bei gleicher Behandlung weder **3** noch **7**, sondern nur Oxydations- und Zersetzungsprodukte sowie Natriumcyanid.

Die Reaktion im Autoklaven in Wasser bei rund 170° mit Kaliumhydroxid liefert bis zu 70% die Hydroxyverbindung **3** neben wenig **5** und **6**; das Dehalogenierungsprodukt **7** ist nicht vorhanden, dafür sind Amine und Ammoniak sowie Zersetzungsprodukte nachweisbar.

Die Reaktion im wässrig-alkoholischen Milieu bei der gleichen Temperatur liefert ebenfalls bis zu 70% die Verbindung **3**, daneben **5**, **6**, den Äther **4**, das Dehalogenierungsprodukt **7** sowie Zersetzungsprodukte (s. *Schema 2*).

Schema 2

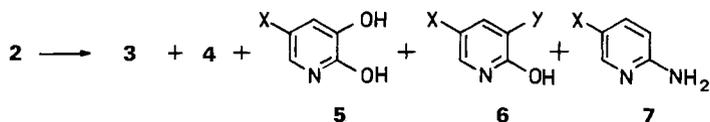


Tabelle 1. Produktverteilung nach 10 Std.; Reaktion von **2** (X=Cl, Y=Br) mit verschiedenen Basen in Glykol bei 175°, Cu-Pulver, Molverhältnis Base: **2**=4:1 (Mittelwerte von 6 Versuchen in %)

Base	Produkte						Bemerkungen	
	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>		
LiOH	5	~15	?	6	-	<5	andere Produkte	
NaOH	7	46	16	3	3	14		
KOH	5	70	3	-	2	10	andere Produkte	
CsOH · H <sub>2</sub> O	5	53	14	3	6	6		
Ca(OH) <sub>2</sub>	30	27	23	<5	<5	6		
Ba(OH) <sub>2</sub>	8	35	?	5	5	5		
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	40	?	6	-	7		
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10	51	~10	?	?	15		
KHCO <sub>3</sub>	-	20	50	-	-	12		
MgO	20	5	15	-	8	<5		
NaOOCCH <sub>3</sub>	10	34	22	-	7	9		1 gelbgefärbtes Produkt

Schwache Basen wie Lithium- und Magnesiumhydroxid geben so in nur geringer Ausbeute **3** neben wenig **7**. In Übereinstimmung mit den Befunden von *Zoltewicz* [7] begünstigen hohe Konzentrationen an Basen oder starke Basen die Bildung von **7** (für Kaliumhydroxid s. *Tabelle 2*).

*Zoltewicz* [7] [8] vermutet, dass bei der Reduktion ein Elektron vom Alkoxid-Anion zum Halogenpyridin gemäss *Schema 1* (Gl. 1) übertragen wird. Das gebildete Radikalanion wird unter Abstraktion des Halogenanions in ein  $\sigma$ -Radikal überführt (s. *Schema 3*, Gl. 2).

Schema 3

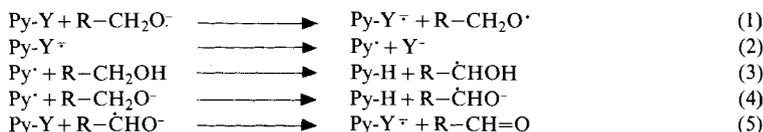


Tabelle 2. Einfluss von Lösungsmittel und Konzentration von KOH auf die Produktverteilung bei der Bildung von **3** und **7** aus je 0,05 mol **2** (X = Cl, Y = Br), 20 Std. bei 135-145° unter Stickstoff umgesetzt

Basenkonz. (mol/l LM <sup>a</sup> )	Lösungsmittel (ml)		Katalysator (mol · 10 <sup>-2</sup> )		<b>3</b> (%)	<b>7</b> (%)
2,1	Glykol	100	Cu	1,5	66 <sup>b</sup> )	9
20,0	Glykol	15	Cu	1,0	< 8	40
8,8	Glykol	25	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,6	34	10
4,5	Glykol	90	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,2	61	8
8,8	ÄCS <sup>c</sup> )	25	Cu	1,5	20 <sup>d</sup> )	10
3,6 <sup>e</sup> )	ÄCS <sup>c</sup> )	100	Cu	1,5	15 <sup>d</sup> )	8
7,1	ÄCS <sup>c</sup> )	100	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,2	25 <sup>d</sup> )	11
1,4	MCS <sup>c</sup> )	50	CuSO <sub>4</sub>	1,0	14 <sup>d</sup> )	8
1,0	DMF <sup>f</sup> )	100	Cu	1,5	8	47
3,0	DMF <sup>f</sup> )	60	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,6	8	51
2,1	Wasser/ÄCS <sup>c</sup> )	20:80	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,2	32	~5
4,4	Wasser/ÄCS <sup>c</sup> )	20:80	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,2	23	~5
4,2	Wasser/ÄCS <sup>c</sup> )	40:10	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,6	25	~5
3,2	Wasser/ÄCS <sup>c</sup> )	50:50	CuSO <sub>4</sub>	0,6	20	~5
2,1	Wasser/Glykol	10:90	½ Cu <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0,6	68	8

a) LM = Lösungsm. bzw. Lösungsmittelgemisch.

b) Äther- und Hydroxyderivat.

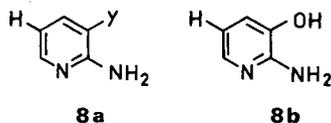
c) ÄCS = Äthylcellosolve, MCS = Methylcellosolve.

d) Äther.

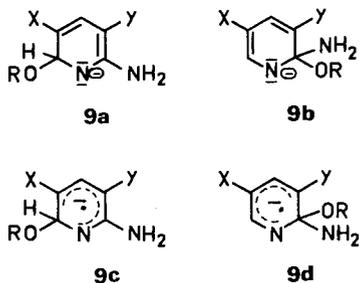
e) 6 Std. bei 160°.

f) DMF = Dimethylformamid.

Letzteres abstrahiert dann entweder vom Alkohol (Gl. 3) oder vom Alkoxid-Anion (Gl. 4) ein Wasserstoffatom unter Bildung von **7**. Über welche Radikale die Reaktion in Dimethylformamid verläuft, konnte nicht abgeklärt werden. Ebenso gibt es keine befriedigende Erklärung dafür, warum das Halogen in 5-Stellung nicht unter Bildung von **8a** oder **8b** eliminiert wird.



Zoltewicz [7] [9] gibt für die Umsetzung von 3-Jodpyridin zu 3-Methoxypyridin und Pyridin mittels Methylat in Methanol einen weiteren möglichen Mechanismus an, der sich auch auf unsere Reaktion übertragen liesse: Danach lagert sich das Alkoxid-Anion reversibel an **2** in 2- oder in 6-Stellung an und bildet einen  $\pi$ -delokalisierten  $\sigma$ -Komplex **9a** oder **9b**, der dann ein Elektron auf ein neues Halogenpyridin unter Bildung eines Radikalanions **9c** oder **9d** überträgt.



Ähnliche  $\sigma$ -Komplexe wurden schon von verschiedenen Autoren beschrieben [9] [10]; zudem sind solche Komplexe gute Elektronendonatoren [11].

*Katalysator.* Wie aus *Tabelle 2* ersichtlich, ist kein wesentlicher Einfluss der Katalysatormenge auf das Reaktionsgeschehen festzustellen. Cu-Salze scheinen die Ätherbildung zu begünstigen, während Cu die Reaktion zum Pyridin-3-ol und zum Dehalogenierungsprodukt **7** führt [12].

*Abgangsgruppe.* Wie zu erwarten und auch von *Zoltewicz et al.* [7] festgestellt, werden unter gleichen Bedingungen die Bromverbindungen schneller dehalogeniert als die entsprechenden Chlorderivate (s. *Tabelle 3*).

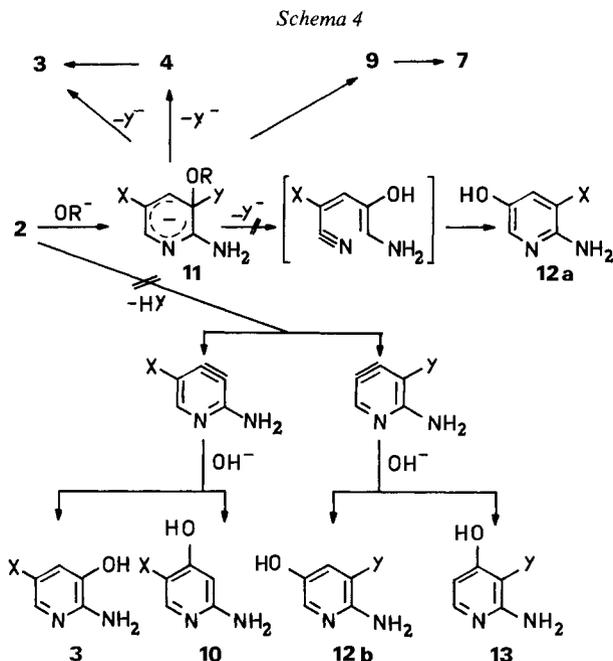
*Tabelle 3. Produktverteilung (in % Ausbeute) von 3 und 7 in Abhängigkeit von der Abgangsgruppe in 2 nach 5 Std. Reaktion in Glykol bei 175°, N<sub>2</sub>-Atmosphäre, Molverhältnis Base: 2 = 4:1*

<b>2</b>	X=Y=Cl	X=Y=Br	X=Cl, Y=Br	X=Br, Y=Cl
<b>3</b>	70	57	63	44
<b>7</b>	8	10	11	8

**Diskussion.** - In einer Reihe neuerer Arbeiten werden nucleophile Substitutionsreaktionen an Heterocyclen beschrieben, die entweder über einen  $A_E$ -Mechanismus [13], über eine  $E_A$ -Reaktionsfolge [14], einen «ANRORC»-Mechanismus [15] oder aber über eine Radikalreaktion [7] [8] [16] [18] [19] verlaufen. Bei der Radikalreaktion kann unter geeigneten Bedingungen eine reduktive Dehalogenierung auftreten. Während der Mechanismus der Halogenierungsreaktion von 2-Aminopyridin bekannt ist [20], ist die nucleophile Substitution an Heterocyclen noch nicht eingehend bearbeitet worden [21]. So gibt es keine zufriedenstellende Erklärung dafür, dass bei 3,5-Dihalogenpyridinen das Halogen in 3-Stellung gegen den Hydroxy- bzw. Alkoxyrest und gegen Wasserstoff ausgetauscht wird, aber nicht dasjenige in 5-Stellung. Normalerweise sind nach *Kornblum* [16] Elektronentransfer-Substitutionsreaktionen recht unempfindlich gegenüber sterischen Einflüssen.

Für die Reaktion in Wasser lässt sich ein  $S_N2(Ar)$ -Mechanismus annehmen. Auch in diesem Falle wird nur in der 3-Stellung das Halogen gegen den Hydroxyrest ausgetauscht, nur Spuren von 2-Pyridonen sind nachweisbar [17].

Für die Reaktion in alkoholischen oder aprotischen Lösungsmitteln können wir bedingt einen  $S_N2(Ar)$ -Mechanismus postulieren. Hier lässt sich als Zwischenstufe ein Pyridylanion **11** formulieren, das unter Eliminierung des Halogens in 3-Stellung zu **3** bzw. zum Äther **4** stabilisiert wird:



4-Hydroxypyridinderivate wie **10** oder **13** konnten nicht nachgewiesen werden. Da auch die auf Heterine bekannte Nachweisreaktion mit Furan negativ verlief, ist die EA-Reaktionsfolge über ein 3,4- (bzw. 4,5-)-Didehydropyridin auszuschliessen. Auch die Möglichkeit eines «ANRORC»-Mechanismus (Addition eines Nucleophils, Ringöffnung bei gleichzeitiger Eliminierung des Halogens und nachfolgender Ringschluss) lässt sich hier ausschliessen, da kein **12** gefunden wurde.

Beim Arbeiten in höher siedenden Alkoholen oder aprotischen, polaren Lösungsmitteln wird das Dehalogenierungsprodukt **7** gebildet. Wie aus *Schema 1* ersichtlich, lässt sich dieser Reaktionsablauf<sup>2)</sup> hier nur über ein Pyridyl-Radikal-anion **9c** erklären. Als Donatoren dienen möglicherweise der Alkohol oder – im Falle von Dimethylformamid als Lösungsmittel – das Pyridin selbst, das dabei di- bzw. polymerisiert wird. Wenn die Reaktion in Glykol in Gegenwart eines Radikalinitiators wie Azoisobutyronitril durchgeführt wird, ändert sich die Produktverteilung **3** zu **7** nur wenig. Jedoch hemmen 1,1-Diphenyläthylen und 2,6-Di-*t*-butylphenol die Bildung von **7**. Dagegen erhöht ein Zusatz von Natriumdithionit die Ausbeute an **7** um mehr als 1/3. Die Produktverteilung ändert sich wenig, wenn statt an der Luft unter gereinigtem Stickstoff (Lösungsmittel ebenfalls von gelöstem Sauerstoff befreit) gearbeitet wird. Hingegen liegt die Ausbeute in Gegenwart von Luftsauerstoff etwas tiefer. Dies lässt sich wohl durch die teilweise Zerstörung von **3** durch Oxydation erklären.

<sup>2)</sup> Von *Kim & Bunnett* [19] als S<sub>RN</sub>1-Mechanismus postuliert.

## Experimenteller Teil

Mikroanalysen und Spektren stammen aus unseren Abteilungen für Elementaranalyse (Dr. H. Wagner) und Spektroskopie (Prof. Dr. H. Fritz). Für die Durchführung der experimentellen Arbeiten danke ich Herrn W. Zwahlen und für wertvolle Hinweise Herrn Dr. W. Traber. Schmelzpunkte wurden mit der *Tottoli*-Apparatur (*Büchi*) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die elementaranalytischen Werte für C, H, Halogen und N der schon bekannten Verbindungen liegen innerhalb der Fehlergrenze von ca.  $\pm 0,3\%$ .

1. **2-Amino-3,5-dihalogen-pyridine.** - 1.1. *2-Amino-3,5-dichlor-pyridin* (**2**, X=Y=Cl). In eine Lösung von 37,6 g (0,4 mol) 2-Aminopyridin **1** und 160 ml konz. Salzsäure leitet man im Verlauf von 30 Min. 30 g (0,42 mol) Chlor unter leichter Kühlung ein, erwärmt dann auf 50-60° und leitet nochmals 60 g (0,84 mol) Chlor innerhalb 6 Std. ein. Dann giesst man auf Eis, eliminiert den Chlorüberschuss mit Hydrogensulfit und fügt eine Lösung von 95 g Natriumhydroxid in 190 ml Wasser hinzu, worauf sich **2** abscheidet. Man filtriert ab, wäscht mit Eiswasser und trocknet bei RT. i.V.: 58,7 g (90%) **2** (X=Y=Cl), Smp. 77-79° (Lit. [22]: 80-81°).

1.2. *2-Amino-3-brom-5-chlor-pyridin* (**2**, X=Cl, Y=Br). Man leitet in eine Lösung von 37,6 g (0,4 mol) **1** in 160 ml konz. Salzsäure unter leichter Kühlung 30 g (0,42 mol) Chlor innerhalb 45 Min. ein, versetzt mit einer Lösung von 53 g (0,45 mol) Kaliumbromid in 50 ml Wasser und leitet innerhalb 1 Std. bei ca. 35° weitere 30 g (0,42 mol) Chlor ein, wobei zuletzt eine hellgelbe Fällung auftritt; nach 30 Min. weiterem Rühren giesst man auf Eis, eliminiert mit Hydrogensulfit den Chlorüberschuss und neutralisiert die Lösung unter Eiskühlung mit 95 g Natriumhydroxid, gelöst in 190 ml Wasser. Der beigefarbene Niederschlag wird abfiltriert, mit Eiswasser salzfrei gewaschen und bei 30-40° i.V. getrocknet: 74,6 g (90%) **2** (X=Cl, Y=Br), Smp. 83-84° (Lit. [23]: 85°).

1.3. *2-Amino-3,5-dibrom-pyridin* (**2**, X=Y=Br). Nach *Tschüschibabin & Kirssanow* [24] hergestellt.

1.4. *2-Amino-3-chlor-5-brom-pyridin* (**2**, X=Br, Y=Cl). Man leitet in eine Lösung von 25 g (0,145 mol) 2-Amino-5-brom-pyridin in 70 ml konz. Salzsäure bei rund 50° während 8 Std. langsam Chlor ein, giesst dann auf Eis, eliminiert das überschüssige Chlor mit Hydrogensulfit und stellt unter Eiszugabe bei 15° mit 30proz. Natronlauge auf pH 8. Nach 1 Std. Rühren wird der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und nach Trocknen aus Cyclohexan umkristallisiert: 28,5 g (95,4%) weisse Nadeln von **2** (X=Br, Y=Cl), Smp. 94-96°.

2. **2-Amino-3-hydroxy(alkoxy)-5-halogen-pyridine.** - 2.1. *2-Amino-3-hydroxy-5-brom-pyridin* (**3**, X=Br). Eine Mischung aus 5 g (0,024 mol) **2** (X=Br, Y=Cl), 20 g (0,36 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 3 g (0,022 mol) Diäthylenglykol-dimethyläther, 0,3 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mol) Cu-Pulver und 40 g (0,65 mol) Glykol wird unter Stickstoff 7 Std. bei 170-175° gerührt. Nach dem Abkühlen wird die dunkle Lösung mit konz. Salzsäure neutralisiert, mit NaCl gesättigt und 2mal warm mit Essigester/Tetrahydrofuran 9:1 extrahiert. Die organische Schicht wird mit Sole ausgeschüttelt, über Hyflo filtriert, getrocknet und mit Aktivkohle gereinigt. Die klare gelbe Lösung wird bis fast zur Trockne eingeeengt und über eine kurze Kieselgelsäule mit Essigester/Cyclohexan 2:1 chromatographiert: 2,1 g (44,1%) **3** (X=Br), Smp. 204-207°.

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O (189,01) Ber. C 31,8 H 2,7 N 14,8 Br 42,3% Gef. C 32,1 H 2,7 N 14,9 Br 41,9%

2.2. *2-Amino-3-hydroxy-5-chlorpyridin* (**3**, X=Cl). - 2.2.1. *Direkt aus 2*. 2.2.1.1. *In Wasser*, aus **2** (X=Cl, Y=Br). Man rührt im Autoklaven eine Mischung von 12 g (0,214 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 200 ml Wasser, 10,4 g (0,05 mol) **2** (X=Cl, Y=Br) und 0,5 g ( $7,9 \cdot 10^{-3}$  mol) Cu-Pulver unter Stickstoff 10 Std. bei 170° und neutralisiert dann mit konz. Salzsäure. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und noch feucht 2mal mit Essigester ausgekocht. Die org. Phasen werden vereinigt, mit Aktivkohle gereinigt, getrocknet und eingedampft: 5,1 g (70,6%) **3** (X=Cl), Smp. 198-201°.

C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O (144,54) Ber. C 41,6 H 3,5 Cl 24,6 N 19,4% Gef. C 41,7 H 3,6 Cl 24,3 N 19,3%

2.2.1.2. *In Glykol*, aus **2** (X=Y=Cl). Man rührt eine Mischung aus 25,2 g (0,143 mol) **2** (X=Y=Cl), 160 g (2,58 mol) Glykol, 40 g (0,71 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 1 g (0,016 mol) Cu-Pulver und 3 g (0,022 mol) Diäthylenglykol-dimethyläther unter Stickstoff 5 Std. bei 160°, neutralisiert mit konz. Salzsäure, sättigt mit NaCl und extrahiert 2mal warm mit Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden über Hyflo filtriert, getrocknet, mit Aktivkohle gereinigt und eingedampft: 14,3 g (69,3%) **3** (X=Cl), Smp. 198-201°.

2.2.2. *Über 4* (X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). 2.2.2.1. *2-Amino-3-(β-hydroxy-äthoxy)-5-chlor-pyridin* (**4**, X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH). Man rührt eine Mischung aus 20,7 g (0,1 mol) **2** (X=Cl, Y=Br), 100 g

(2,58 mol) Glykol, 60 g (0,73 mol) wasserfreiem Natriumacetat, 3 g (0,015 mol) Kupfer(II)acetat und 3 g (0,022 mol) Diäthylenglykol-dimethyläther unter Stickstoff 10 Std. bei 135–140°, giesst dann auf Eis, neutralisiert mit konz. Salzsäure, sättigt mit NaCl und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten org. Auszüge werden über Hyflo und Aktivkohle filtriert, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert: 8,1 g (43%) **4** (X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), Smp. 145–146°. (Daneben werden 4,3 g (29%) **3** (X=Cl) erhalten).

C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 44,6	H 4,8	Cl 18,8	N 14,9	O 17,0%
(188,61)	Gef. „ 44,5	„ 4,8	„ 18,8	„ 14,7	„ 17,3%

Man rührt eine Mischung aus 5,2 g (0,025 mol) **2** (X=Cl, Y=Br), 50 g (1,29 mol) Glykol, 6 g (0,1 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 0,5 g (3,1 · 10<sup>-3</sup> mol) wasserfreiem Kupfersulfat und 1 g (7,4 · 10<sup>-3</sup> mol) Diäthylenglykol-dimethyläther unter Stickstoff 2 Std. bei 140–145°, giesst dann auf Eis und arbeitet, wie im vorstehenden Beispiel beschrieben, auf: 4 g (85%) **4** (X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), Smp. 145–146°.

2.2.2.2. *2-Amino-3-hydroxy-5-chlor-pyridin* (**3**, X=Cl). Man erhitzt eine Mischung aus 2 g (0,011 mol) **4** (X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 10 g (0,18 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 20 g (0,32 mol) Glykol, 0,8 g (0,013 mol) Cu-Pulver und 0,3 g (0,0022 mol) Diäthylenglykol-dimethyläther unter Stickstoff für 2 Std. auf 160–180°, giesst dann auf Eis, neutralisiert mit konz. Salzsäure, sättigt mit NaCl und zieht mit warmen Essigester aus. Die vereinigten org. Phasen werden über Hyflo filtriert, getrocknet und bis fast zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wird mit Cyclohexan/Essigester 1:2 über Kieselgel chromatographiert: 0,8 g (52,2%) **3** (X=Cl), Smp. 204–207°.

2.3. *2-Amino-3-(β-methoxyäthoxy)-5-chlor-pyridin* (**4**, X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>). Man rührt eine Mischung aus 15 g (0,072 mol) **2** (X=Cl, Y=Br), 30 g (0,53 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 250 g (3,3 mol) Äthylenglykolmonomethyläther, 3 g (0,0176 mol) Kupfer(I)chlorid 4 Std. bei 125°, giesst dann auf Eis, neutralisiert mit konz. Salzsäure, sättigt mit NaCl und extrahiert mit Methyläthylketon. Die vereinigten org. Phasen werden über Hyflo filtriert, getrocknet und eingedampft. Die 7 g brauner, klebriger Rückstand werden an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:1 chromatographiert: 2,1 g (14%) **4** (X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), Smp. 65–68°.

C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (202,64) Ber. C 47,4 H 5,5 Cl 17,5 N 13,8% Gef. C 47,7 H 5,6 Cl 17,3 N 13,8%

2.4. *2-Amino-3-(β-äthoxyäthoxy)-5-chlor-pyridin* (**4**, X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Man rührt ein Gemisch aus 15 g (0,072 mol) **2** (X=Cl, Y=Br), 30 g (0,53 mol) 85proz. Kaliumhydroxid, 3 g (0,03 mol) Kupfer(I)chlorid und 250 g (2,77 mol) 2-Äthoxyäthanol unter leichtem Stickstoffstrom 5 Std. bei 145°, engt nach Abkühlen ein, versetzt mit wenig Wasser, stellt mit konz. Salzsäure auf pH 8 und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet, an Aktivkohle gereinigt und eingedampft. Der ölige Rückstand (10,5 g) wird mit 50 ml 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und 2mal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem üblichen Aufarbeiten der org. Phase werden die 7 g Öl in 100 ml warmen Cyclohexan aufgenommen. Die Lösung wird mit Kristallen von 2-Amino-5-chlor-pyridin (**7**) angeimpft, bei ca. 35° filtriert, dann nochmals angeimpft und bei RT. filtriert: 1,3 g (14%) **7**. Nach Stehen des Filtrats über Nacht bei RT. wird das gebildete Kristallisat abfiltriert, die Mutterlauge eingengt und mit dem abfiltrierten Kristallisat angeimpft: 2,5 g (16%) **4** (X=Cl, R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), Smp. 65–67°.

C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 49,89	H 6,05	Cl 16,36	N 12,93%
(216,67)	Gef. „ 49,74	„ 5,85	„ 16,53	„ 13,10%

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Rüfenacht, H. Kristinsson & G. Mattern, *Helv.* 59, 1593 (1976).
- [2] A. Marcinkow & E. Plazek, *Roczniki Chem.* 16, 136 (1936) [*Chem. Zentr.* 1936, II, 1167; *Chem. Abstr.* 31, 2216-3 (1937)]; H. J. den Hertog, F. R. Schepman, J. de Bruyn & G. J. Thyse, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 69, 1281 (1950); H. J. den Hertog & J. de Bruyn, *ibid.* 70, 185 (1951).
- [3] N. Clauson-Kaas & N. Elming (*Saladin & Holmblad AS*), DT-Patent 1.134.378 (9.8.1962) [*Chem. Abstr.* 58, P. 1348f (1963)].

- [4] *H. L. Yale & J. F. Sheehan (Squibb & Sons)*, DT-OLS 2.245.363 (22.3.1970) [Chem. Abstr. 78, 159,648 z (1973)].
- [5] *K. O. Alt, E. Christen & C. D. Weis*, J. heterocycl. Chemistry 12, 775 (1975); auch *K. M. Dyumaev & L. D. Smirnov*, Usp. Chim. 44, 1788 (1975) [Chem. Abstr. 84, 42,658 k (1976)].
- [6] *J. A. Zoltewicz & A. A. Sale*, J. org. Chemistry 35, 3462 (1970).
- [7] *J. A. Zoltewicz, T. M. Oestreich & A. A. Sale*, J. Amer. chem. Soc. 97, 5889 (1975).
- [8] *J. A. Zoltewicz & T. M. Oestreich*, J. Amer. chem. Soc. 95, 6863 (1973); *J. A. Zoltewicz* 'New Directions in Aromatic Nucleophilic Substitution' in: Topics in Current Chemistry 59, 33-64, Springer-Verlag, Berlin 1975.
- [9] *J. A. Zoltewicz & L. S. Helmick*, J. Amer. chem. Soc. 94, 682 (1972); *J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, T. M. Oestreich, R. W. King & P. E. Kandetzki*, J. org. Chemistry 38, 1947 (1973).
- [10] *G. Illuminati & F. Stegel*, Tetrahedron Letters 1968, 4169; *P. Bemporad, G. Illuminati & F. Stegel*, J. Amer. chem. Soc. 91, 6742 (1969); *M. J. Strauss*, Chem. Reviews 70, 667 (1970); *E. Bunzel & J. G. K. Webb*, Tetrahedron Letters 1976, 4417; *D. J. Girdler & R. K. Norris*, *ibid.* 1975, 2375; *C. F. Bernasconi & H. Zollinger*, Helv. 50, 3 (1967).
- [11] *G. A. Russell, E. G. Janzen & E. T. Strom*, J. Amer. chem. Soc. 86, 1807 (1964); *G. A. Russell, R. K. Norris & E. J. Panek*, *ibid.* 93, 5839 (1971); *N. Kornblum & R. C. Kerber*, *ibid.* 88, 5660 (1966).
- [12] *R. G. R. Bacon & H. A. O. Hill*, Quartl. Reviews, Chem. Soc. 19, 95 (1965); *B. Echevin & St. J. Teichner*, Bull. Soc. chim. France 1975, 1487.
- [13] *H. J. den Hertog, H. Boer, J. W. Streef, F. C. A. Vekemans & W. J. van Zoest*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 93, 195 (1974); *G. M. Sanders, M. van Dijk & H. J. den Hertog*, *ibid.* 93, 198 (1974); *H. N. M. van der Lans, H. J. den Hertog & A. Veldhuizen*, Tetrahedron Letters 1971, 1875.
- [14] *Th. Kauffmann*, Angew. Chem. 77, 557 (1965), Angew. Chem. Int. Ed. 4, 543 (1965); *H. J. den Hertog & H. C. van der Plas*, in: Adv. heterocycl. Chemistry 4, 121 (1965); *W. J. van Zoest & H. J. den Hertog*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 93, 166 (1974); *J. A. Zoltewicz & A. A. Sale*, J. org. Chemistry 36, 1455 (1971).
- [15] *J. de Valk & H. C. van der Plas*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 90, 1239 (1971); *R. Peereboom, H. C. van der Plas & A. Koudijs*, *ibid.* 93, 58 (1974).
- [16] *N. Kornblum*, Angew. Chem. 87, 797 (1975), Angew. Chem. Int. Ed. 14, 734 (1975).
- [17] *P. Tomasik & A. Wosczyk*, Tetrahedron Letters 1977, 2193.
- [18] *F. Pietra*, Quartl. Reviews, Chem. Soc. 23, 504 (1969); *J. V. Hay & J. F. Wolfe*, J. Amer. chem. Soc. 97, 3702 (1975); *H. Lund & J. Simonet*, J. electroanalytical Chemistry and interfacial Electrochemistry 65, 205 (1975).
- [19] *J. K. Kim & J. F. Bunnett*, J. Amer. chem. Soc. 92, 7463 (1970).
- [20] *J. T. Groves & K. W. Ma*, J. Amer. chem. Soc. 96, 6527 (1974); *R. A. Abramovitch & J. G. Saha*, in: Adv. heterocycl. Chemistry 6, 246 (1966).
- [21] *R. G. Shepherd & J. F. Fedrick*, in: Adv. heterocycl. Chemistry 4, 181, 262ff. (1965).
- [22] *A. E. Tschischibabin & A. F. Egerow*, J. Russ. phys.-chem. Ges. 60, 683 (1928) [Chem. Abstr. 23, 2182 (1929)].
- [23] *P. J. Brignell, P. E. Jones & A. R. Katritzky*, J. chem. Soc. B, 1970, 117.
- [24] *A. E. Tschischibabin & A. W. Kirssanow*, Ber. deutsch. chem. Ges. 61, 1236 (1928).