

Fungizide Pyridinderivate I: α -Trichlormethyl-3-pyridinmethanole**

Fritz Sauter*, Peter Stanetty,
Wilhelm Sittenthaler und Rudolf Waditschatka

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Wien,
A-1060 Wien, Österreich

(Eingegangen 26. April 1988. Angenommen 20. Mai 1988)

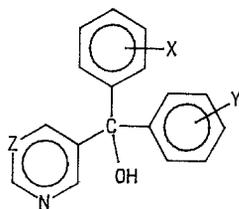
*Fungicidal Pyridine Derivatives I:
 α -Trichloromethyl-3-pyridinemethanols*

The title substances, a new type of compounds with fungicidal activity, were synthesized by addition of trichloromethylithium (and tribromomethylithium resp.) to various 3-pyridyl ketones at -100°C .

(Keywords: Fungicides; Pyridinemethanols; Trichloromethylithium)

Einleitung

Triarylcarbinole der allgemeinen Formel A sind seit vielen Jahren als hochwirksame systematische Fungizide, besonders gegen zahlreiche Mehltauarten, im Getreide-, Obst- und Gemüseanbau in Verwendung [1].



Triarimol (Z = N, X = H, Y = 2,4-Cl₂)
Fenarimol (Z = N, X = 2-Cl, Y = 4-Cl)
Nuarimol (Z = N, X = 2-Cl, Y = 4-F)
Parinol (Z = CH, X = Y = 4-Cl)

A

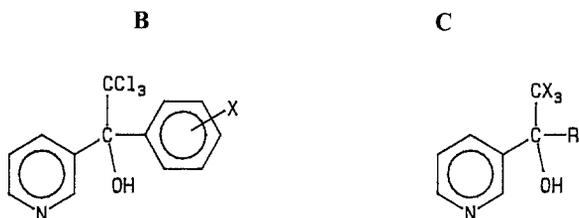
In Fortführung unserer früheren Arbeiten auf dem Gebiet der Arylpyridylketone [2] sowie Pyridylcarbinole [3] haben wir uns auf der Suche nach neuen fungiziden Wirkstrukturen der durch die allgemeine

** Herrn o. Prof. Dr. H. Junek mit besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Formel **B** repräsentierten Substanzklasse zugewandt, in der einer der Arylreste in **A** gegen die ebenfalls stark lipophile Trichlormethylgruppe ersetzt ist.

X = F, Cl, Br

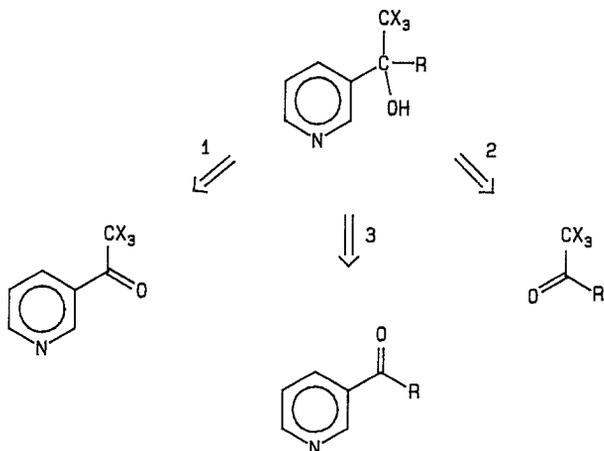
R = H, Alkyl, subst. Ph, Heteroaryl



Die biologischen Testergebnisse der ersten synthetisierten Vertreter bestärkten unsere Vermutung, daß es sich dabei um eine Gruppe von Substanzen mit hoher fungizider Potenz handelt. Um nähere Informationen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erhalten, haben wir eine breitere synthetische Bearbeitung dieser Substanzklasse angeschlossen, wo die Substituenten am α -C-Atom weitgehend variiert wurden (**C**).

Wie im Formelschema 1 angeführt, wurden drei Wege in die Syntheseplanung einbezogen. Während die Wege 1 und 2 nur für die Synthese der angestrebten Pyridinmethanole mit X = F geeignet erscheinen, wurde der Weg 3 als Methode der Wahl zum Aufbau der Zielverbindungen mit X = Cl bzw. Br angesehen.

Schema 1



Die vorliegende erste Arbeit befaßt sich mit dem Aufbau der Titelverbindungen durch Addition von Trichlormethylithium und fallweise von Tribrommethylithium an 3-Pyridylketone.

Ergebnisse und Diskussion

Grundlegende Arbeiten über Dichlor- und Trichlormethylithium, die das Einarbeiten auf diesem Gebiet sehr erleichterten, stammen von Köbrich und Mitarbeitern [4]. Danach läßt sich Trichlormethylithium durch Lithiierung von Chloroform oder durch Metall-Halogen-Austausch aus Tetrachlorkohlenstoff darstellen. Da es sich schon oberhalb von -80°C explosionsartig zersetzt, erfordert seine Handhabung einige Vorsicht, bei sachkundiger Behandlung ist es aber auch in größeren Mengen gefahrlos handhabbar. Wegen seiner besseren Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln sowie der höheren Reaktivität ist es dem Trichlormethylkalium [5], welches aus Chloroform und Kalium-*t*-butylat zugänglich ist, überlegen.

Bedingt durch seine hohe Reaktivität schon bei -100°C konnten sämtliche Additionen unabhängig von der Reaktivität der eingesetzten Carbonylverbindungen unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Nur im Falle des Ketons **2f** verhinderte die voluminöse *t*-Butyl-Gruppe den Angriff an der Carbonylgruppe. Eine Übersicht über die durch Additionsreaktionen mit LiCCl_3 bzw. LiCBr_3 synthetisierten Zielverbindungen gibt das Formelschema 2.

Da alle Titelverbindungen gegen Alkalien mehr oder weniger empfindlich sind, war neben dem genauen Einhalten der Reaktionsbedingungen besondere Sorgfalt bei der Aufarbeitung notwendig. Durch Optimierung konnte festgestellt werden, daß die besten Ergebnisse dann erzielt werden können, wenn das Reaktionsgemisch bei -100°C in angesäuertes Eiswasser eingerührt wurde. Auf diese Weise konnten in Abhängigkeit von strukturellen Merkmalen Ausbeuten bis zu 90% erreicht werden.

Alle beschriebenen Zielverbindungen zeigten im Fungizidscreening fungitoxische Eigenschaften. Sie sind hochwirksam gegen verschiedene Mehлтаusorten, aber auch gegen eine Reihe von Schimmelpilzen. Sie weisen sowohl systematische als auch Kontaktwirkung auf und können somit protektiv und kurativ eingesetzt werden [13]. Als gravierender Nachteil bei ihrer systemischen Applikation in Feldversuchen stellte sich ihre im Sinne der Umweltverträglichkeit durchaus erwünschte, hier leider aber zu rasche Abbaubarkeit im Boden heraus. Dabei führt die auch schon im Labor festgestellte leichte Umkehrbarkeit der Bildungsreaktion zur Zersetzung zu den fungizid völlig unwirksamen 3-Pyridylketonen. Ziel weiterführender Arbeiten war daher die Modifizierung der bisherigen Lead-Moleküle, um unter Erhalt der günstigen biologischen Eigenschaften stabilere Wirkstoffe zu erhalten.

Schema 2

	R	Lit.		X	R
2 a	H		3 a	Cl	H
2 b	CH ₃				
2 c	CH(CH ₃) ₂		3 c	Cl	CH(CH ₃) ₂
2 d	(CH ₂) ₃ CH ₃	[5]	3 d	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃
2 e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂		3 e	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
2 f	C(CH ₃) ₃				
2 g	cyclo-C ₅ H ₉		3 g	Cl	cyclo-C ₅ H ₉
2 h	cyclo-C ₆ H ₁₁		3 h	Cl	cyclo-C ₆ H ₁₁
2 i	<i>Ph</i>		3 i	Cl	<i>Ph</i>
2 j	3-Cl- <i>Ph</i>	[6]	3 j	Cl	3-Cl- <i>Ph</i>
2 k	4-Cl- <i>Ph</i>	[7]	3 k	Cl	4-Cl- <i>Ph</i>
2 l	2,4-Cl ₂ - <i>Ph</i>	[6]	3 l	Cl	2,4-Cl ₂ - <i>Ph</i>
2 m	2,6-Cl ₂ - <i>Ph</i>		3 m	Cl	2,6-Cl ₂ - <i>Ph</i>
2 n	4- <i>Me-Ph</i>	[8]	3 n	Cl	4- <i>Me-Ph</i>
2 o	2,5- <i>Me</i> ₂ - <i>Ph</i>	[6]	3 o	Cl	2,5- <i>Me</i> ₂ - <i>Ph</i>
2 p	2,4,6- <i>Me</i> ₃ - <i>Ph</i>	[9]	3 p	Cl	2,4,6- <i>Me</i> ₃ - <i>Ph</i>
2 q	4- <i>OMe-Ph</i>	[10]	3 q	Cl	4- <i>OMe-Ph</i>
2 r	2- <i>Th</i>	[11]	3 r	Cl	2- <i>Th</i>
2 s	3- <i>Th</i>	[11]	3 s	Cl	3- <i>Th</i>
2 t	2- <i>Fu</i>		3 t	Cl	2- <i>Fu</i>
2 u	3- <i>Py</i>		3 u	Cl	3- <i>Py</i>
2 v	CH ₂ <i>Ph</i>	[12]	3 v	Cl	CH ₂ <i>Ph</i>
			3 w	Br	H
			3 x	Br	CH ₃

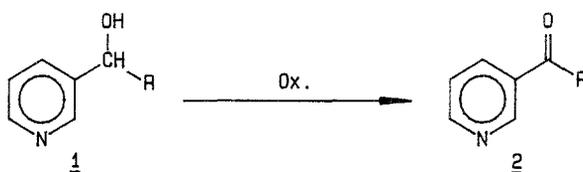


Die als Edukte benötigten 3-Pyridylketone **2** wurden, soweit keine zufriedenstellenden Herstellungsmethoden verfügbar waren, durch Oxidation entsprechender Carbinole **1** erhalten, die ihrerseits durch Addition geeigneter Metallorganyle an Pyridin-3-carboxaldehyd (Weg 1) bzw. von 3-Pyridyllithium an entsprechende Aldehyde (Weg 2) zugänglich waren (s. Schema 3). Als Oxidationsmittel haben sich CrO₃/Pyridin und CrO₃/H₂SO₄ (*Jones-Reagens*) besonders bewährt. Die cyclischen Ketone

4a bzw. **4b** wurden nach *Abramovitch* und *Seng* [14] bzw. *Villani* und Mitarb. [15] hergestellt.

Schema 3

	Weg	R		R
1c	2	CH(CH ₃) ₂	2c	CH(CH ₃) ₂
1e	2	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂
1f	2	C(CH ₃) ₃	2f	C(CH ₃) ₃
1g	2	cyclo-C ₅ H ₉	2g	cyclo-C ₅ H ₉
1h	2	cyclo-C ₆ H ₁₁	2h	cyclo-C ₆ H ₁₁
1m	1	2,6-Cl ₂ -Ph	2m	2,6-Cl ₂ -Ph
1t	1, 2	2-Fu	2t	2-Fu
1u	1	3-Py	2u	3-Py



Experimenteller Teil

Schmp.: Heiztischmikroskop nach *Kofler*, alle Werte sind unkorrigiert. ¹H-NMR-Spektren: Jeol FX 90 Q (90 MHz), wenn nicht anders angegeben, CDCl₃ als Lösungsmittel, *TMS* als interner Standard, δ -Werte in ppm. Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien (Leiter: Dr. *J. Zak*).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 3-Pyridinmethanole 1 aus Pyridin-3-carboxaldehyd (Weg 1)

Zu einer Lösung des in üblicher Weise bereiteten *Grignard*-Reagens (0.50 mol) in 200 ml trockenem Ether wurde unter Rühren eine Lösung von 0.30 mol Pyridin-3-carboxaldehyd in 100 ml Ether getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch eine Stunde nachgerührt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung zersetzt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Destillation oder Umkristallisieren gereinigt.

α -(1-Methyl-ethyl)-3-pyridinmethanol (1c)

Ausbeute: 63%, farbl. Öl, Sdp.: 80–83 °C/0.05 mmHg; C₉H₁₃NO (151.21) ber.: C 71.49, H 8.67, N 9.26; gef.: C 71.40, H 8.74, N 9.05. ¹H-NMR: 8.25–8.45 (m, 2H), 7.6–7.9 (dt, 1H), 7.1–7.4 (dd, 1H), 5.5 (bs, 1H), 4.4 (d, 1H), 1.6–2.3 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.8 (d, 3H).

α -(2-Methyl-propyl)-3-pyridinmethanol (1 e)

Ausbeute: 48.5%, farbl. Öl, Sdp.: 79—81°C/0.04 mmHg; C₁₀H₁₅NO (165.24). ¹H-NMR: 8.2—8.45 (m, 2 H), 7.6—7.75 (dt, 1 H), 7.1—7.35 (dd, 1 H), 5.4 (bs, 1 H), 4.6—4.9 (m, 1 H), 1.3—2.0 (m, 3 H), 0.95 (d, 6 H).

 α -(1,1-Dimethyl-ethyl)-3-pyridinmethanol (1 f)

Ausbeute: 56.5%, hellgelbe Kristalle, Schmp.: 81—83°C (Cyclohexan). C₁₀H₁₅NO (165.24). ¹H-NMR: 8.3—8.5 (m, 2 H), 7.55—7.85 (dt, 1 H), 7.0—7.3 (dd, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 0.9 (s, 9 H).

 α -Cyclopentyl-3-pyridinmethanol (1 g)

Zu einer aus 18.2 g (98 mmol) 1,2-Dibromethan, 2.5 g (100 g Atom) Magnesiumspänen in 50 ml trockenem Ether bereiteten Lösung von MgBr₂ wurde unter kräftigem Rühren 5.2 g (49 mmol) Pyridin-3-carboxaldehyd in 30 ml trockenem Ether getropft und anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Gemisch wurde bei 5°C langsam eine Grignardlösung, bereitet aus 2.7 g (111 mmol) Magnesiumspänen und 16.5 g (111 mmol) Cyclopentylbromid in 40 ml Ether, getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei der gleichen Temperatur gerührt, danach mit gesättigter NH₄Cl-Lösung zersetzt, die wäßrige Phase mit NaCl gesättigt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 3.0 g (37.5%) blaßgelbes Öl, C₁₁H₁₅NO (177.25). ¹H-NMR: 8.25—8.6 (m, 2 H), 7.6—7.9 (dt, 1 H), 7.1—7.4 (dd, 1 H), 4.7 (bs, 1 H), 4.1—4.5 (m, 1 H), 1.0—1.9 (m, 9 H).

 α -Cyclohexyl-3-pyridinmethanol (1 h)

Ausbeute: 79%, farblose Kristalle, Schmp.: 74—75°C (Petrolether). C₁₂H₁₇NO (191.28) ber.: C 75.35, H 8.96, N 7.32; gef.: C 75.35, H 8.93, N 7.29. ¹H-NMR: 8.3—8.55 (m, 2 H), 7.6—7.85 (dt, 1 H), 7.1—7.4 (dd, 1 H), 4.4 (d, 1 H), 4.3 (bs, 1 H), 1.0—2.0 (m, 11 H).

 α -(2,6-Dichlorphenyl)-3-pyridinmethanol (1 m)

Zu einer auf -15°C vorgekühlten Lösung von 53.0 g (0.33 mol) 3-Brompyridin in 350 ml trockenem Ether wurden unter Rühren 158 ml einer 1.51-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan getropft. Nach langsamer Zugabe einer Lösung von 58.0 g (0.33 mol) 2,6-Dichlorbenzaldehyd in 500 ml trockenem Ether wurde das Reaktionsgemisch noch 2 h bei -10°C gerührt. Nach Angleichen auf Raumtemperatur wurden unter Rühren 750 ml 1 *n* HCl zugetropft, die wäßrige Phase abgetrennt, mit 2 *n* NaOH alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft: 48.0 g braunes, zähes Öl, das beim Digerieren mit kaltem Methanol kristallisierte. Ausbeute: 43.1 g (71% d. Th.) gelbliche Kristalle, Schmp.: 96—98°C. C₁₂H₉Cl₂NO (254.12) ber.: C 56.72, H 3.57, N 5.51; gef.: C 57.25, H 3.86, N 5.33. ¹H-NMR: 8.3—8.6 (m, 2 H), 7.6—7.9 (dt, 1 H), 7.0—7.4 (m, 4 H), 6.7 (s, 1 H), 4.7 (bs, 1 H).

 α -(3-Pyridyl)-3-pyridinmethanol (1 u)

8.25 g (52.2 mmol) 3-Brompyridin in 100 ml trockenem Ether wurden bei -70°C mit 32.6 ml einer Butyllithiumlösung (1.6-molar in *n*-Hexan) versetzt. Zu der so hergestellten Lösung von 3-Pyridyllithium wurden 5.0 g (47 mmol) Pyridin-

3-carboxaldehyd in 50 ml trockenem Ether getropft. Danach wurde noch eine Stunde bei -70°C gerührt, mit Wasser hydrolysiert und mit Ether perforiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 6.1 g (70%) oranges, zähes Öl. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.22). $^1\text{H-NMR}$: 8.3—8.6 (m, 4 H), 7.6—7.9 (dt, 2 H), 7.0—7.4 (m, 2 H), 7.1 (bs, 1 H), 5.9 (s, 1 H).

α -(2-Furyl)-3-pyridinmethanol (1 t)

a) über Weg 1: 10.0 g (150 mmol) frisch destilliertes Furan wurden in 135 ml trockenem Ether bei 0°C mit 83 ml einer *n*-Butyllithiumlösung (1.6-molar in *n*-Hexan) metalliert. Zu dieser auf -20°C abgekühlten Lösung wurden 15.7 g (150 mmol) Pyridin-3-carboxaldehyd in 110 ml trockenem Ether getropft. Nach einer Stunde bei -20°C und einer weiteren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 9.8 g (38%) braunes DC-reines Öl, das ohne weitere Reinigung zur Oxidation zu **2 t** eingesetzt wurde.

b) über Weg 2: Eine Lösung von 22.6 g (0.143 mol) 3-Brompyridin in 150 ml trockenem Ether wurde auf -60°C gekühlt, danach unter Rühren mit 91.6 ml einer 1.6-molaren Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt und 1 h gerührt. Danach wurden 13.7 g (0.143 mol) Furan-2-carboxaldehyd in 100 ml trockenem Ether zugetropft und noch 1 h bei -25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0°C mit Wasser hydrolysiert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft: 10.8 g (41%) braunes Öl, das direkt zu **2 t** oxidiert wurde. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{NO}_2$ (175.19). $^1\text{H-NMR}$: 8.2—8.6 (m, 2 H), 7.7—8.0 (dt, 1 H), 7.1—7.4 (m, 2 H), 6.1—6.5 (m, 3 H), 5.85 (s, 1 H).

2-Methyl-1-(3-pyridyl)-propanon (2 c)

Eine Lösung von 20.0 g (200 mmol) CrO_3 in 20 ml Wasser wurde unter Eiskühlung und Rühren zu 200 ml Pyridin getropft. Nach der Zugabe von 10.0 g (66.1 mmol) **1 c** in 40 ml Pyridin wurde das Reaktionsgemisch 100 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Wasser gegossen, über Hyflo filtriert und ausgeethert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Feinvakuum destilliert. Ausbeute: 8.0 g (82%), gelbliches Öl, Sdp.: $65\text{--}68^{\circ}\text{C}/0.05\text{ mmHg}$. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ (149.19) ber.: C 72.46, H 7.43, N 9.39; gef.: C 72.37, H 7.65, N 9.20. $^1\text{H-NMR}$: 9.25 (d, 1 H), 8.75—8.9 (dd, 1 H), 8.2—8.45 (dt, 1 H), 7.35—7.65 (dd, 1 H), 3.6 (h, 1 H), 1.25 (d, 6 H).

1-(3-Pyridyl)-pentanon (2 d)

In eine heftig gerührte Lösung von 12.2 g (75 mmol) **1 d** und 3.66 g (37 mmol) wasserfreier H_3PO_4 in 200 ml trockenem *DMSO* wurden 46.2 g (224 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid langsam eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde 10 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend auf Wasser gegossen, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausbeute: 9.54 g (78.8%), farbloses Öl, Sdp.: $74\text{--}78^{\circ}\text{C}/0.03\text{ mmHg}$. $^1\text{H-NMR}$: 9.15 (d, 1 H), 8.65—8.85 (dd, 1 H), 8.1—8.35 (dt, 1 H), 7.25—7.55 (dd, 1 H), 3.0 (t, 2 H), 0.8—2.0 (m, 7 H).

3-Methyl-1-(3-pyridyl)-butanon (2e)

Eine Lösung von 11.1 g (68 mmol) **1e** in 170 ml Aceton wurde unter Rühren bei 25 °C mit 40 ml einer nach [16] bereiteten Chromsäurelösung (*Jones*-Reagens) versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wurde das überschüssige Oxidationsmittel durch Zugabe von 20 ml Isopropanol vernichtet, das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen, mit K_2CO_3 alkalisch gestellt und mehrmals ausgeethert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 8.24 g (75%), farbloses Öl, DC-rein (2,4-Dinitrophenylhydrazon), Schmp.: 155–157 °C (Ethanol). 1H -NMR: 9.15 (d, 1H), 8.65–8.85 (dd, 1H), 8.1–8.35 (dt, 1H), 7.25–7.55 (dd, 1H), 2.85 (d, 2H), 1.9–2.6 (m, 1H), 1.0 (d, 6H).

2,2-Dimethyl-1-(3-pyridyl)-propanon (2f)

Ansatz: 6.7 g (41 mmol) **1f**, 20 ml *Jones*-Reagens [16], 90 ml Aceton. Durchführung wie bei **2e**; Ausbeute: 4.58 g (70%), farbloses Öl, Sdp.: 60–63 °C/0.02 mmHg (Kugelrohrdestillation). 1H -NMR: 9.0–9.15 (m, 1H), 8.7–8.9 (dd, 1H), 7.95–8.2 (dt, 1H), 7.25–7.55 (dd, 1H), 1.35 (s, 9H).

Cyclopentyl-(3-pyridyl)-methanon (2g)

Ansatz: 3.0 g (18.2 mmol) **1g**, 10 ml *Jones*-Reagens [16], 40 ml Aceton. Durchführung wie bei **2e**, wegen Wasserlöslichkeit des Produktes Perforation notwendig. Ausbeute: 1.26 g (42.5%), farbloses Öl, Sdp.: 65–68 °C/0.07 mmHg (Kugelrohrdestillation). 1H -NMR: 9.2 (d, 1H), 8.7–8.85 (dd, 1H), 8.15–8.4 (dt, 1H), 7.3–7.6 (dd, 1H), 3.4–3.9 (m, 1H), 1.6–2.15 (m, 8H).

Cyclohexyl-(3-pyridyl)-methanon (2h)

Ansatz: 27.0 g (141 mmol) **1h**, 43.0 g (430 mmol) CrO_3 , 400 ml Pyridin, 40 ml Wasser; Durchführung wie bei **2c**. Ausbeute: 20.0 g (75%), blaßgelbes Öl, Sdp.: 107–111 °C/0.08 mmHg. $C_{12}H_{13}NO$ (189.26). 1H -NMR: 9.2 (d, 1H), 8.7–8.9 (dd, 1H), 8.1–8.3 (dt, 1H), 7.25–7.6 (dd, 1H), 3.0–3.5 (m, 1H), 1.0–2.2 (m, 10H).

2,6-Dichlorphenyl-(3-pyridyl)-methanon (2m)

Ansatz: 40.0 g (157.4 mmol) **1m**, 51 g (510 mmol) CrO_3 , 650 ml Pyridin, 50 ml Wasser; Durchführung wie bei **2c**. Ausbeute: 24.0 g (60%), gelbliche Kristalle, Schmp.: 95–98 °C. $C_{12}H_7Cl_2NO$ (252.10) ber.: C 57.17, H 2.80, N 5.56; gef.: C 57.31, H 2.94, N 5.53.

2-Furyl-3-pyridyl-methanon (2t)

Ansatz: 11.0 g (62.8 mmol) **1t**, 28 g (280 mmol) CrO_3 , 350 ml Pyridin, 30 ml Wasser. Durchführung wie bei **2c**. Ausbeute: 2.1 g (19.3%), farblose Kristalle, Schmp.: 62–63 °C; $C_{10}H_7NO_2$ (173.17) ber.: C 69.36, H 4.07, N 8.09; gef.: C 69.69, H 4.13, N 8.09.

Bis-(3-pyridyl)-methanon (2u)

Ansatz: 5.3 g (28 mmol) **1u**, 14 ml *Jones*-Reagens [16], 65 ml Aceton. Durchführung wie bei **2e**. Ausbeute: 2.5 g (48%), farblose Kristalle, Schmp.: 110–115 °C (Petrolether). 1H -NMR: 9.05 (d, 2H), 8.75–8.95 (dd, 2H), 8.0–8.25 (dt, 2H), 7.3–7.6 (dd, 2H).

α -Trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3a)

Eine Lösung von 32.0 g (298.8 mmol) Pyridin-3-carboxaldehyd in 150 ml Chloroform wurde unter Rühren bei 0–5 °C tropfenweise mit einer Lösung von 59.0 g (525.75 mmol) *KOtBu* in 400 ml trockenem *tert.* Butanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 3 h bei 0 °C gerührt, danach das Reaktionsgemisch in kalte verdünnte Schwefelsäure eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene dunkle Öl konnte durch Methanol zum Kristallisieren gebracht werden. Ausbeute: 36.8 g (54.4%), gelbliche Kristalle, Schmp.: 136–139 °C (Methanol). $\text{C}_7\text{H}_6\text{Cl}_3\text{NO}$ (226.49) ber.: C 37.12, H 2.67, N 6.18; gef.: C 36.85, H 2.62, N 6.16. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 8.8 (d, 1 H), 8.25–8.5 (dd, 1 H), 7.75–7.95 (dt, 1 H), 7.05–7.35 (dd, 1 H), 7.1 (bs, 1 H), 5.1 (s, 1 H).

 α -Tribrommethyl-3-pyridinmethanol (3w)

Eine Lösung von 12.8 g (119.5 mmol) Pyridin-3-carboxaldehyd in 150 ml Bromoform wurde bei 0–5 °C tropfenweise mit einer Lösung von 23.6 g (210.3 mmol) *KOtBu* in 160 ml trockenem *tert.* Butanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde noch 3 h bei 0 °C gerührt und danach wie **3a** aufgearbeitet. Ausbeute: 12.8 g (29.8%), beige Kristalle, Schmp.: 162–164 °C (Methanol). $\text{C}_7\text{H}_6\text{Br}_3\text{NO}$ (358.87) ber.: C 23.36, H 1.68, N 3.89; gef.: C 23.57, H 1.74, N 3.92. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.05 (d, 1 H), 8.4–8.6 (dd, 1 H), 8.05–8.35 (dt, 1 H), 7.2–7.45 (dd, 1 H), 6.9 (bs, 1 H), 2.05 (s, 3 H).

Allgemeine Vorschrift für die Addition von Trichlormethylolithium an Aldehyde und Ketone

Zu einem auf –110 °C abgekühlten Gemisch von 15 ml trockenem Chloroform, 50 ml trockenem Ether und 200 ml trockenem *THF* wurden unter Inertgasatmosphäre 70 ml einer 1.6-molaren *n*-Butyllithiumlösung in *n*-Hexan getropft. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h bei –110 °C gerührt und danach eine Lösung von 0.1 mol Aldehyd bzw. Keton in 30 ml Chloroform zugetropft. Nach weiteren 3 h bei der gleichen Temperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 500 ml Eiswasser, dem vorher 8 ml conc. H_2SO_4 zugesetzt wurden, gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Neutralisieren mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung wurde erneut mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft und umkristallisiert.

 α -Trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3a)

Ausbeute: 66%, beige Kristalle, Schmp.: 140–141 °C (*PE/EtOAc*).

 α -(1-Methyl-ethyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3c)

Ausbeute: 56%, beige Kristalle, Schmp.: 122–125 °C (*PE/EtOAc*). $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}$ (268.57) ber.: C 44.72, H 4.50, N 5.22; gef.: C 45.33, H 4.29, N 5.37. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.15 (d, 1 H), 8.55–8.75 (dd, 1 H), 8.1–8.35 (dt, 1 H), 7.2–7.5 (dd, 1 H), 5.15 (bs, 1 H), 2.7–3.25 (m, 1 H), 1.3 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H).

 α -Butyl- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3d)

Ausbeute: 37%, beige Kristalle, Schmp.: 125–126 °C (*MeOH/Et_2O*). $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{NO}$ (282.60) ber.: C 46.75, H 4.99, N 4.96; gef.: C 47.00, H 5.02, N 4.99. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 9.0 (d, 1 H), 8.5–8.8 (dd, 1 H), 7.95–8.3 (dt, 1 H), 7.2–7.5 (dd, 1 H), 4.3 (bs, 1 H), 1.9–3.0 (m, 2 H), 0.6–1.6 (m, 7 H).

α -(2-Methyl-propyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3e)

Ausbeute: 81%, farblose Kristalle, Schmp.: 149—151 °C (Cyclohexan/*Et*₂O/*EtOAc* = 10/10/1). C₁₁H₁₄Cl₃NO (282.60) ber.: C 46.75, H 4.99, N 4.96; gef.: C 46.97, H 5.05, N 5.08. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): 9.0 (d, 1 H), 8.5—8.65 (dd, 1 H), 8.0—8.3 (dt, 1 H), 7.2—7.5 (dd, 1 H), 6.25 (bs, 1 H), 1.4—2.8 (m, 3 H), 0.9 (d, 3 H), 0.7 (d, 3 H).

 α -Cyclopentyl- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3g)

Ausbeute: 80%, farblose Kristalle, Schmp.: 138—140 °C (Ether). C₁₂H₁₄Cl₃NO (294.61) ber.: C 48.92, H 4.79, N 4.75; gef.: C 48.83, H 4.76, N 4.77. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): 9.1 (d, 1 H), 8.5—8.7 (dd, 1 H), 8.05—8.3 (dt, 1 H), 7.2—7.5 (dd, 1 H), 4.05 (bs, 1 H), 2.8—3.4 (m, 1 H), 1.1—2.2 (m, 8 H).

 α -Cyclohexyl- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3h)

Ausbeute: 65%, beige Kristalle, Schmp.: 184—186 °C (Methanol). C₁₃H₁₆Cl₃NO (308.64) ber.: C 50.59, H 5.23, N 4.54; gef.: C 50.64, H 5.26, N 4.68. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): 9.1 (d, 1 H), 8.5—8.7 (dd, 1 H), 8.05—8.3 (dt, 1 H), 7.2—7.5 (dd, 1 H), 5.2 (bs, 1 H), 2.8—3.4 (m, 1 H), 1.1—2.2 (m, 1 OH).

 α -Phenyl- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3i)

Ausbeute: 57%, beige Kristalle, Schmp.: 154—156 °C (Methanol). C₁₃H₁₀Cl₃NO (302.59) ber.: C 51.60, H 3.33, N 4.63; gef.: C 51.33, H 3.46, N 4.55. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 8.6 (d, 1 H), 8.1—8.3 (dd, 1 H), 7.8—8.0 (dt, 1 H), 7.4—7.7 (m, 2 H), 6.9—7.4 (m, 4 H).

 α -(3-Chlor-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3j)

Ausbeute: 45.2%, farblose Kristalle, Schmp.: 179.5—180.5 °C (Methylenchlorid). C₁₃H₉Cl₄NO (337.04) ber.: C 46.33, H 2.69, N 4.16; gef.: C 46.37, H 2.82, N 4.09. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 8.6 (d, 1 H), 8.15—8.35 (dd, 1 H), 7.7—7.95 (ddd, 1 H), 7.3—7.7 (m, 3 H), 6.9—7.25 (m, 3 H).

 α -(4-Chlor-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3k)

Ausbeute: 65%, farblose Kristalle, Schmp.: 176—178 °C (CHCl₃). C₁₃H₁₀Cl₄NO (337.04) ber.: C 46.33, H 2.69, N 4.15; gef.: C 46.05, H 2.77, N 4.10. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 8.6 (d, 1 H), 8.2—8.4 (dd, 1 H), 7.75—7.95 (ddd, 1 H), 7.4—7.6 (d, 2 H), 7.0—7.2 (d, 2 H), 7.0—7.2 (m, 1 H).

 α -(2,4-Dichlor-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3l)

Ausbeute: 50%, farblose Kristalle, Schmp.: 198—200 °C (Benzol). C₁₃H₈Cl₂NO (371.48) ber.: C 42.03, H 2.17, N 3.77; gef.: C 42.54, H 2.41, N 3.71. ¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 8.45 (d, 1 H), 8.2—8.35 (dd, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.65—7.85 (m, 1 H), 7.05—7.35 (m, 2 H).

 α -(2,6-Dichlor-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3m)

Ausbeute: 30%, gelbe Kristalle, Schmp.: 183—185 °C (Methanol). C₁₃H₈Cl₂NO (371.48) ber.: C 42.03, H 2.16, N 3.77; gef.: C 42.20, H 2.30, N 3.81.

α -(4-Methyl-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3n)

Ausbeute: 41.3%, farblose Nadeln, Schmp.: 167—168 °C (Methanol). $C_{14}H_{12}Cl_3NO$ (316.61) ber.: C 53.11, H 3.82, N 4.42; gef.: C 53.35, H 3.87, N 4.38. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 8.65 (d, 1 H), 8.15—8.3 (dd, 1 H), 7.75—8.0 (dt, 1 H), 7.3—7.55 (d, 2 H), 6.8—7.3 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H).

 α -(2,5-Dimethyl-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3o)

Ausbeute: 27.2%, beige Kristalle, Schmp.: 191—193 °C (Methanol). $C_{15}H_{14}Cl_3NO$ (330.64) ber.: C 54.49, H 4.27, N 4.24; gef.: C 54.58, H 4.30, N 4.30. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): δ = 8.45 (d, 1 H), 8.15—8.3 (dd, 1 H), 7.9 (s, 1 H), 7.6—7.8 (dt, 1 H), 6.9—7.2 (dd, 1 H), 6.75—7.0 (m, 2 H), 2.3 (s, 3 H), 1.8 (s, 3 H).

 α -Trichlormethyl- α -(2,4,6-trimethylphenyl)-3-pyridinmethanol (3p)

Ausbeute: 91%, graue Kristalle, Schmp.: 169—171 °C (CH_2Cl_2). $C_{16}H_{16}Cl_3NO$ (344.67) ber.: C 55.76, H 4.68, N 4.06; gef.: C 55.60, H 4.75, N 3.96.

 α -(4-Methoxy-phenyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3q)

Ausbeute: 41%, beige Kristalle, Schmp.: 172—174 °C (Benzol). $C_{14}H_{12}Cl_3NO_2$ (332.62) ber.: C 50.56, H 3.64, N 4.21; gef.: C 50.63, H 3.70, N 4.23. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 8.9 (d, 1 H), 8.4—8.6 (dd, 1 H), 7.95—8.2 (dt, 1 H), 7.6—7.8 (m, 2 H), 7.25 (d, 2 H), 6.85 (d, 2 H), 3.8 (s, 3 H).

 α -(2-Thienyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3r)

Ausbeute: 53%, farblose Kristalle, Schmp.: 138.5—139.5 °C ($PE/EtOAc$ = 1/1). $C_{11}H_8Cl_3NOS$ (308.62) ber.: C 42.82, H 2.61, N 4.54; gef.: C 42.72, H 2.64, N 4.58.

 α -(3-Thienyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3s)

Ausbeute: 52%, beige Kristalle, Schmp.: 133—135 °C. Säulenchromatographie ($PE/EtOAc$ = 1/2). $C_{11}H_8Cl_3NOS$ (308.62) ber.: C 42.81, H 2.61, N 4.54; gef.: C 43.02, H 2.64, N 4.44. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 8.45—8.6 (m, 1 H), 8.1—8.35 (m, 1 H), 7.7—7.95 (ddd, 1 H), 7.5—7.65 (m, 1 H), 6.9—7.2 (m, 3 H), 4.9 (bs, 1 H).

 α -(2-Furyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3t)

Ausbeute: 78%, beige Kristalle, Schmp.: 119—125 °C. Säulenchromatographie ($PE/EtOAc$ = 1/2). $C_{11}H_8Cl_3NO_2$ (292.55) ber.: C 45.16, H 2.76, N 4.79; gef.: C 45.39, H 2.78, N 4.81.

 α -(3-Pyridyl)- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3u)

Ausbeute: 72.4%, beige Kristalle, Schmp.: 176.5—178.5 °C (Benzol). $C_{12}H_9Cl_3N_2O$ (303.58) ber.: C 47.48, H 2.99, N 9.23; gef.: C 47.44, H 3.01, N 9.10. 1H -NMR ($DMSO-d_6$): 8.6—8.8 (m, 2 H), 8.2—8.5 (m, 2 H), 7.8—8.0 (d, 2 H), 7.0—7.3 (m, 3 H).

 α -Phenylmethyl- α -trichlormethyl-3-pyridinmethanol (3v)

Ausbeute: 50.2%, farblose Kristalle, Schmp.: 170—172 °C ($MeOH$). $C_{14}H_{11}Cl_3NO$ (316.62) ber.: C 53.11, H 3.50, N 4.42; gef.: C 53.24, H 3.93, N 4.36.

α-Methyl-*α*-tribrommethyl-3-pyridinmethanol (3x)

Ausbeute: 83%, beige Kristalle, Schmp.: 178—180 °C (*Et*₂O/*Me*OH).
 C₈H₈Br₃NO (373.87) ber.: C 25.70, H 2.16, N 3.75; gef.: C 25.90, H 2.15, N 3.74.
¹H-NMR (*DMSO-d*₆): 9.05 (d, 1 H), 8.4—8.6 (dd, 1 H), 8.1—8.3 (dt, 1 H), 7.2—7.5 (dd, 1 H), 6.95 (bs, 1 H), 2.05 (s, 3 H).

5-Trichlormethyl-[5H]-indeno[1,2-*b*]pyridin-5-ol (5a)

Ausbeute: 51.8%, farblose Kristalle, Schmp.: 190—191 °C (Isopropanol).
 C₁₃H₈Cl₃NO (306.57) ber.: C 51.95, H 2.68, N 4.66; gef.: C 51.90, H 2.71, N 4.63.
¹H-NMR (*DMSO-d*₆): 8.1—8.25 (dd, 1 H), 7.9—8.1 (dd, 1 H), 7.6—7.85 (m, 2 H), 7.15—7.4 (m, 2 H), 6.85—7.0 (dd, 1 H), 4.6 (bs, 1 H).

5-Trichlormethyl-[5H]-benzopyrano[2,3-*b*]pyridin-5-ol (5b)

Ausbeute: 79%, farblose Kristalle, Schmp.: 202—204 °C (*Et*OH).
 C₁₃H₈Cl₃NO₂ (316.57) ber.: C 49.32, H 2.55, N 4.42; gef.: C 49.54, H 2.60, N 4.50.
¹H-NMR (*DMSO-d*₆): 8.25—8.55 (m, 2 H), 7.9—8.15 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.0—7.5 (m, 4 H).

Dank

Wir danken der Pflanzenschutzmittel-Abteilung des Consortiums für elektrochemische Industrie, München, und insbesondere Herrn Dir. Dr. F. Müller für die Ausführung des biologischen Screenings.

Literatur

- [1] *Worthing CR* (1983) Pesticide Manual, 7th Ed. The British Crop Protection Council, Croydon, Great Britain.
- [2] *Sauter F, Stanetty P, Mesbah A* (1976) *Monatsh Chem* 107: 1449
- [3] *Sauter F, Stanetty P, Macka W, Mesbah A* (1976) *Monatsh Chem* 107: 495
- [4] *Köbrich G, Flory H, Fischer RH* (1966) *Chem Ber* 99: 1793
- [5] *Harris GH* (1951) *J Amer Chem Soc* 73: 3959
- [6] *Sauter F, Stanetty P, Mesbah A* (1977) *J Chem Res (S)* 186
- [7] *Cavallini G, Molla E, Grumelli E, Grossa I* (1958) *Farmaco Ed. Sci.* 12: 853
- [8] *Halla O* (1911) *Monatsh Chem* 32: 747
- [9] *Fuson RC, Miller JJ* (1957) *J Amer Chem Soc* 79: 3477
- [10] *Wolffenstein R, Hartwich F* (1915) *Chem Ber* 48: 2043
- [11] *Hardtman G* (1969) *J Med Chem* 12: 1093
- [12] *Villani FJ*, US Pat 3, 357.986
- [13] *Sauter F, Stanetty P, Sittenthaler W*, DE 3, 150.138
- [14] *Abramovitch RA, Seng GC* (1960) *Can J Chem* 38: 761
- [15] *Villani FJ, Mann TA, Wefer EA, Hannon J, Larca LL, Landon MJ, Spivak W, Vashi D, Tozzi S, Danko G, del Prado M, Lutz R* (1974) *J Med Chem* 18: 1
- [16] *Eisenbraun EJ* (1965) *Org Synth* 45: 77