

Hetarine, XVI¹⁾

Seitenkettencyclisierung bei 3,4-Dehydropyridin-Derivaten

Thomas Kauffmann* und Heinz Fischer

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster, D-4400 Münster, Orléans-Ring 23

Eingegangen am 12. September 1972

Einwirkung von Lithiumamiden in trockenen inerten Lösungsmitteln auf 3-(2-Aminoäthyl)-5-brompyridin sowie auf 3-Benzoylamino-5-brompyridin führte zu 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin (**3**) (56%) bzw. 2-Phenyloxazolo[4,5-*c*]pyridin (**6**) (8%). Die Cyclisierungsschritte bei diesen Umsetzungen sind die ersten an heterocyclischen Arinen beobachteten intramolekularen Basenadditions-Reaktionen. — Das benötigte 3-(2-Aminoäthyl)-5-brompyridin wurde über 5 rein isolierte Zwischenstufen aus 5-Bromnicotinsäure-äthylester synthetisiert.

Hetarynes, XVI¹⁾

Side Chain Cyclisation in 3,4-Dehydropyridine Derivatives

The reaction of lithium amides in dry inert solvents on 3-(2-aminoethyl)-5-bromopyridine as well as on 3-benzoylamino-5-bromopyridine resulted in the formation of 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridine (**3**) (56%) and 2-phenyloxazolo[4,5-*c*]pyridine (**6**) (8%), respectively. The cyclisation steps in these reactions are the first intramolecular addition reactions of bases that have been noticed at heterocyclic arynes. The required 3-(2-aminoethyl)-5-bromopyridine was synthesized starting from ethyl 5-bromonicotinate *via* five intermediate stages which were isolated in pure form.

Arine addieren leicht Nucleophile. Ist das Nucleophil Teil einer Seitenkette, die am Arin-System haftet, führt die intramolekulare Addition zum Ringschluß. Solche Cyclisierungen gelangen erstmals Huisgen und König²⁾ an Dehydrobenzol-Derivaten. Inzwischen ist eine Vielzahl analoger Reaktionen bei carbocyclischen Arinen mit geeigneten Seitenketten bekannt geworden³⁾.

Die Übertragung dieses Prinzips auf Hetarine könnte neue heterocyclische Systeme erschließen. Über erste Reaktionen dieser Art, die aber zu bereits bekannten Verbindungen führten, haben wir kürzlich in knapper Form berichtet¹⁾ und geben jetzt eine ausführliche Darstellung.

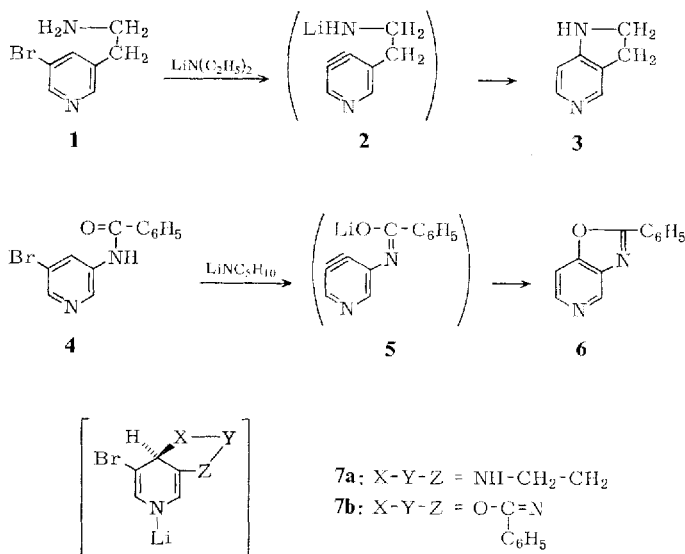
¹⁾ XV. Mitteil.: Th. Kauffmann und R. Wirthwein, Angew. Chem. **83**, 21 (1971); Angew. Chem. internat. Edit. **10**, 20 (1971).

²⁾ R. Huisgen und H. König, Angew. Chem. **69**, 268 (1957); Chem. Ber. **92**, 203 (1959).

³⁾ Vgl. R. W. Hoffmann, Dehydrobenzene and Cycloalkynes, S. 150–164, Verlag Chemie, Weinheim und Academic Press, New York 1967.

I. Cyclisierung von 3-(2-Aminoäthyl)-5-brompyridin (1) und 3-Benzoylamino-5-brompyridin (4)

Die Umsetzung von 3 Äquiv. Phenyllithium und 1.25 Äquiv. Diäthylamin in Äther bei 34°⁴⁾ mit 3-(2-Aminoäthyl)-5-brompyridin (1) führte in 56proz. Ausb. zu 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]pyridin (3)⁶⁾. Analog entstand bei der Einwirkung von überschüssigem Lithiumpiperidid in Dimethoxyäthan⁷⁾ bei 70°⁴⁾ auf 4⁸⁾ in 8proz. Ausb. 2-Phenylloxazolo[4,5-*c*]pyridin (6)⁹⁾. Die geringe Ausbeute bei letzterem Versuch ist z. T. darauf zurückzuführen, daß 6 unter den Reaktionsbedingungen nicht beständig ist (siehe Versuchsteil). Da der Ringschluß in beiden Fällen eine Cine-Substitution darstellt, darf ein EA-Mechanismus über die 3,4-Dehydropyridin-Derivate 2 bzw. 5 angenommen werden. Nicht völlig auszuschließen ist ein anomaler Additions-Eliminierungs-Mechanismus (AE_a)¹⁾ über die Zwischenstufe 7a bzw. 7b. Wahrscheinlich ist dieser Mechanismus nicht, denn bei allen näher untersuchten Cine-Substitutionen an 3-Halogenpyridin ist reiner EA-Mechanismus festgestellt worden¹⁰⁾.



⁴⁾ Es sind Bedingungen angegeben, die sich bei einer Reihe von Versuchen⁵⁾, darunter auch Umsetzungen mit Kaliumamid in flüssigem Ammoniak, als die günstigsten erwiesen. Bei der Umsetzung von 4 mit Lithiumdiäthylamid oder -diisopropylamid statt Lithiumpiperidid entstand 6 in 0 bzw. 5proz. Ausbeute.

⁵⁾ H. Fischer, Dissertation Univ. Münster, voraussichtlich 1973.

⁶⁾ L. N. Yakhontov, V. A. Azimov und E. I. Lapan, Tetrahedron Letters [London] **1969**, 1909.

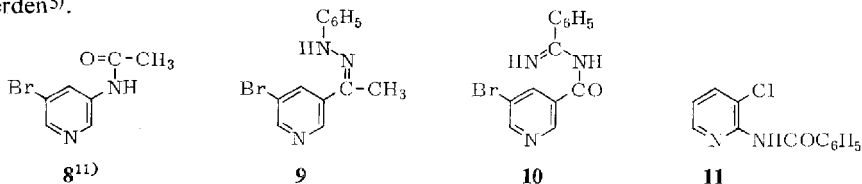
⁷⁾ „Dimethoxyäthan“ bedeutet in dieser Arbeit stets 1,2-Dimethoxyäthan. — In l. c.¹⁾ wurde irrtümlich „in siedendem Äther“ statt „in Dimethoxyäthan bei 70°“ angegeben.

⁸⁾ T. Batkowsky, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] **41**, 729 (1967), C. A. **67** 82061r (1967).

⁹⁾ J. Fraser und E. Tittensor, J. chem. Soc. [London] **1956**, 1781.

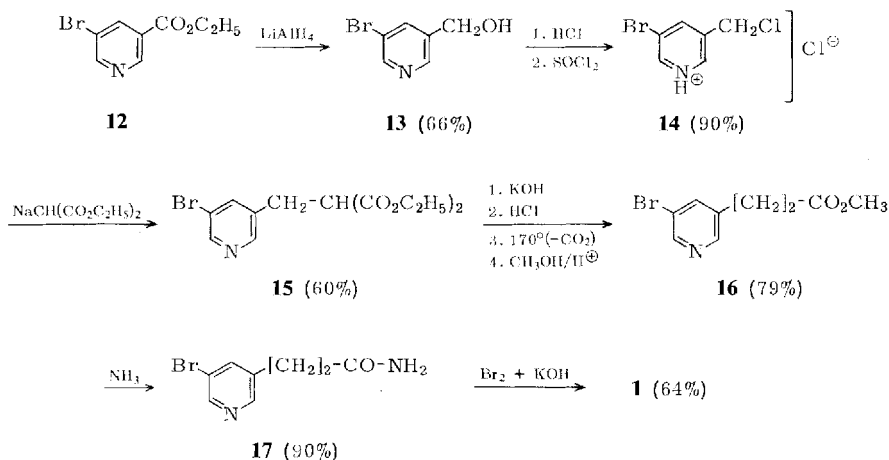
¹⁰⁾ Vgl. Th. Kauffmann und F.-P. Boettcher, Angew. Chem. **73**, 65 (1961); Chem. Ber. **95**, 1528 (1962); M. J. Pieterse und H. J. den Hertog, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **80**, 1376 (1961); Th. Kauffmann, R. Nürnberg und R. Wirthwein, Chem. Ber. **102**, 1161 (1969).

Außer **1** und **4** wurden auch die Pyridin-Derivate **8–11** in inerten Lösungsmitteln mit den Lithiumverbindungen sekundärer Amine umgesetzt. Aus den in diesen Fällen sehr komplexen Reaktionsgemischen konnten keine Cyclisierungsprodukte isoliert werden⁵⁾.



II. Darstellung der Ausgangssubstanzen

Von den Pyridin-Derivaten, die zu Cyclisierungsreaktionen eingesetzt wurden, waren die Verbindungen **1**, **9**, **10** und **11** noch unbekannt. Was die Synthese von **9**, **10** und **11** betrifft, mag der Hinweis auf die Vorschriften im Versuchsteil genügen. Mehr Mühe bereitete die Darstellung von **1**, die nach Scheitern anderer Syntheseveruche⁵⁾ schließlich auf dem formulierten Weg gelang, bei dem die noch nicht beschriebenen Verbindungen **13–17** in reiner Form isoliert wurden. Die Gesamtausbeute betrug 16,3%, bezogen auf die bequem zugängliche Ausgangsverbindung **12**¹²⁾.



Die Reduktion **12** \rightarrow **13** gelingt nur dann gut, wenn man die Alanat-Suspension unter starker Kühlung der Lösung des Esters zufügt. Bei umgekehrtem Zutropfverfahren werden infolge zeitweiligen Überschusses des Alanats neben der Estergruppe auch der Pyridinkern und die C—Br-Bindung reaktiv angegriffen. — Die dem Hydrochlorid **14** zugrundeliegende freie Base zersetzt sich bei Raumtemperatur spontan, verhält sich also ähnlich wie 3-(Chlormethyl)pyridin¹³⁾.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen sowie dem Fonds der Chemischen Industrie.

¹¹⁾ R. Graf, J. prakt. Chem. [2] **138**, 244 (1933).

¹²⁾ J. Kuthan, E. Janečková und M. Havel, Collect. czechoslov. chem. Commun. **29**, 143 (1964).

¹³⁾ W. Mathes und H. Schüly, Angew. Chem. **75**, 235 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. **2**, 144 (1963).

Experimenteller Teil

1. Synthese und Ringschluß des 3-(2-Aminoäthyl)-5-brompyridins (1)

a) *5-Brom-3-(hydroxymethyl)pyridin (13)*: In die gerührte Lösung von 12.5 g (50 mmol) 5-Bromnicotinsäure-äthylester¹²⁾ in 250 ml trockenem Äther wurde bei -10° mit Stickstoff eine gekühlte Suspension von 2.4 g (63 mmol) Lithiumalanat in 150 ml trockenem Äther innerhalb von 10 min gedrückt, wobei ein gelber Niederschlag entstand. Es wurde noch 5 min bei -10° gerührt und dann mit 8 ml Wasser hydrolysiert, wobei der gelbe Niederschlag in Lösung ging und Aluminiumhydroxid ausfiel. Der abfiltrierte Niederschlag wurde zweimal mit heißem Methanol extrahiert, indem man jeweils mit 75 ml Methanol verrührte, die entstandene Suspension mit Kohlendioxid sättigte und nach kurzem Erhitzen den Niederschlag abfiltrierte. Anschließend wurden die vereinigten Methanollösungen eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Äther aufgenommen. Aus den vereinigten, mit Kaliumcarbonat getrockneten äther. Lösungen erhielt man durch Eindampfen ein braunes Öl, dessen fraktionierte Destillation i. Hochvak. 6.2 g (66%) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp. $117-120^{\circ}/0.05$ Torr ergab, die im Kühlschrank erstarrte. Aus einem gekühlten 1:1-Gemisch von Äther und Petroläther ($30-60^{\circ}$) erhielt man **13** als farblose Kristalle vom konst. Schmp. 27° .

IR (Film): 3220 cm^{-1} (OH, breit).

NMR (CCl_4): $\tau = 1.65$ und 1.74 (d, 6-H und 2-H, $J_{\alpha\gamma} \sim 2$ Hz); 2.22 (t, 4-H); 4.87 (s, OH); 5.45 (s, CH_2).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$ (188.0) Ber. C 38.33 H 3.14 N 7.45 Gef. C 38.02 H 3.30 N 7.30

Monopikrat: Schmp. 148° (Äthanol).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrNO}[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$ (417.1) Ber. C 34.55 H 2.18 N 13.43

Gef. C 34.69 H 2.16 N 13.49

b) *5-Brom-3-(chlormethyl)pyridin-hydrochlorid (14)*: In die Lösung von 56.4 g (0.3 mol) 5-Brom-3-(hydroxymethyl)pyridin (**13**) in 300 ml trockenem Äther wurde Chlorwasserstoff eingeleitet, bis kein weiterer Niederschlag ausfiel. Das Hydrochlorid wurde scharf abgesaugt und auf einmal in 150 ml frisch destilliertes, auf -10° gekühltes Thionylchlorid eingetragen. Man ließ auf Raumtemp. erwärmen und erhitze dann 1.5 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wurde der gelblichen Lösung unter Rühren 500 ml trockenes Benzol zugefügt, wobei **14** ausfiel, das nach dem Absaugen mehrmals mit trockenem Benzol gewaschen wurde¹⁴⁾; Ausb. 65.5 g (90%) Nadeln vom Zers.-P. $136-138^{\circ}$ (aus absol. Äthanol).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{BrClN}[\text{Cl}]$ (242.9) Ber. C 29.66 H 2.49 N 5.77 Gef. C 29.52 H 2.19 N 5.82

Die daraus als Öl erhaltene freie Base zersetzte sich bei Raumtemp. spontan unter Erwärmung zu dunkelbraunen harzigen Produkten.

c) *1,1-Bis(äthoxycarbonyl)-2-(5-brom-3-pyridyl)äthan (15)*: In eine heiße Lösung von 5.75 g Natrium (0.25 mol) in 200 ml absol. Äthanol ließ man 40.0 g (0.25 mol) Malonsäure-diäthylester zutropfen. Dann wurden bei 70° unter Rühren innerhalb von 3 h 24.3 g (100 mmol) **14** in kleinen Portionen eingetragen. Nach weiterem 5 stdg. Erhitzen destillierte man den Alkohol i. Vak. unter Rühren ab und hydrolysierte mit 50 ml Eiswasser. Es wurde 3 mal mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Einengen des äther. Extrakts auf 150 ml wurde dieser 3 mal mit 80 ml 3 N HCl ausgezogen. Die vereinigten salzsauren Phasen wurden nochmals mit 30 ml Äther extrahiert und unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, dann wurde

¹⁴⁾ **14** und die freie Base verursachen auf der Haut starkes Brennen; die unbeständige freie Base reizt zusätzlich Schleimhäute und Augen.

3 mal mit 100 ml Äther ausgeschüttelt. Eindampfen des getrockneten Extrakts und Vak.-Destillation des Rohproduktes (29.8 g) lieferten 19.8 g (60%) **15** vom Sdp. 131–134°/0.005 Torr; n_D^{20} 1.5135.

IR (Film): 1740 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): τ = 1.47 und 1.59 (d, 6-H und 2-H, $J_{\text{xy}} \sim 2$ Hz); 2.26 (t, 4-H); 5.82 (q, Ester- CH_2 , J = 7 Hz); 6.17–6.46 (m, CH); 6.65–6.90 (m, CH_2); 8.78 (t, CH_3 , J = 7 Hz).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ (330.2) Ber. C 47.29 H 4.88 N 4.24 Gef. C 47.23 H 5.13 N 4.45

Monopikrat: Schmp. 105° (Äthanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrNO}_4[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$ (559.3) Ber. C 40.80 H 3.42 N 10.02

Gef. C 40.74 H 3.47 N 10.15

d) 3-(5-Brom-3-pyridyl)propionsäure-methylester (**16**): 17.2 g (52 mmol) **15** in 35 ml Äthanol wurden zur Verseifung mit einer Lösung von 10.2 g Kaliumhydroxid (3.5 Äquivv.) in 15 ml Wasser versetzt. Man erwärmte 3 h unter Rückfluß, versetzte die Lösung mit überschüss. konz. Salzsäure und dampfte zur Trockne ein. Zur Decarboxylierung wurde der Rückstand im Ölbad auf 170° erwärmt. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung wurde noch 30 min im Wasserstrahlvak. bei 170° gehalten. Zur Veresterung des Decarboxylierungsproduktes wurde mit 50 ml absol. Methanol und 20 ml konz. Schwefelsäure unter Rühren 4 h zum Sieden erhitzt. Dann wurde unter Kühlung mit Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gemacht und mit Äther (3×100 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat und Abziehen des Lösungsmittels erhielt man durch Destillation 10.0 g (79%) eines farblosen Öls, das in Nadeln vom Schmp. 33° erstarrte. Umkristallisieren aus Petroläther (30–60°) erhöhte den Schmp. nicht.

IR (Film): 1740 cm^{-1} (C=O).

NMR (CDCl_3): τ = 1.51–1.68 (m, 6-H und 2-H); 2.37–2.52 (m, 4-H); 6.33 (s, CH_3); 6.84–7.56 (m, CH_2 – CH_2).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ (244.1) Ber. C 44.28 H 4.13 N 5.74 Gef. C 43.95 H 4.08 N 5.79

Pikrat: Schmp. 105° (Äthanol).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrNO}_2[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$ (473.2) Ber. C 38.07 H 2.77 N 11.84

Gef. C 37.92 H 2.66 N 11.94

e) 3-(5-Brom-3-pyridyl)propionsäure-amid (**17**): 9.75 g (40 mmol) **16** wurden 10 h bei Raumtemp. mit 30 ml konz. Ammoniak gerührt und nach Abdampfen von überschüss. Ammoniak aus Äthanol/Benzol (1:1) umkristallisiert: 8.25 g (90%) farblose Kristalle vom konst. Schmp. 137°.

IR (KBr): 3300, 3150, 1680 cm^{-1} (CONH_2).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ (229.1) Ber. C 41.94 H 3.96 N 12.24 Gef. C 42.03 H 4.21 N 12.19

Monopikrat: Schmp. 148° (Äthanol).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$ (458.2) Ber. C 36.70 H 2.64 N 15.28

Gef. C 36.76 H 2.71 N 15.16

f) 3-(2-Aminoäthyl)-5-brompyridin (**1**): 8.02 g (35 mmol) **17** und 30 ml Wasser wurden in der Kälte mit einer Hypobromit-Lösung aus 2 ml Brom und 12 g Kaliumhydroxid in 40 ml Wasser versetzt. Dann wurde 1 h auf dem Dampfbad erhitzt, wobei Dunkelfärbung eintrat. Nach dem Abkühlen wurde mit viel Kaliumhydroxid versetzt und 3 mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhielt man durch Vak.-Destillation (Kugelrohr) 4.50 g (64%) **1** als wasserklare hygroskopische Flüssigkeit vom Sdp. 90–100°/0.1 Torr; n_D^{20} 1.5806.

IR (Film): 3350, 3280 cm^{-1} (NH_2).

NMR (CDCl_3): $\tau = 1.49$ und 1.63 (d, 6-H und 2-H, $J_{\alpha\gamma} \sim 2$ Hz); 2.31 (t, 4-H); 6.83 – 7.50 (m, CH_2 – CH_2); 8.78 (s, NH_2).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_2$ (201.1) Ber. C 41.81 H 4.51 N 13.94 Gef. C 42.42 H 4.62 N 13.72

Dipikrat: Schmp. 178 – 179° (Äthanol).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{BrN}_2[\text{C}_{12}\text{H}_4\text{N}_6\text{O}_{14}]$ (659.3) Ber. C 34.61 H 2.29 N 17.00

Gef. C 34.35 H 2.36 N 17.11

g) *2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin* (3): Der siedenden Lösung von 2.01 g **1** (10 mmol) und 0.91 g Diäthylamin (12.5 mmol) in 400 ml Äther ließ man innerhalb von 5 min 30 mmol Phenyllithium in 60 ml Äther zutropfen, wobei ein farbloser Niederschlag auftrat. Nach 25 stdg. Erhitzen unter Rückfluß hatten sich ca. 95% des eingesetzten **1** umgesetzt (Dünnschichtchromatogramm). Nach Hydrolyse mit 30 ml 2 N HCl wurde die Ätherphase noch 3 mal mit je 30 ml 2 N HCl ausgeschüttelt. Aus den mit Kaliumcarbonat alkalisch gemachten Auszügen wurden durch Ausäthern und Eindampfen der getrockneten Ätherextrakte 1.30 g eines basischen Öles gewonnen, das dünnschicht- und gaschromatographischen Untersuchungen zufolge aus 6 Substanzen bestand. Durch Säulenchromatographie (150 g Al_2O_3 nach Brockmann, Akt.-Stufe II–III, Benzol/Chloroform [2:1]) konnten 675 mg (56%) **3** isoliert werden: aus Äther farblose Kristalle vom konst. Schmp. 104 – 105° (Lit.⁶⁾; 102 – 103°).

NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\tau = 5.54$ (s, breit, NH); andere Signale sind bereits in Lit.⁶ angegeben und wurden bestätigt.

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2$ (120.2) Ber. C 69.97 H 6.71 N 23.32

Gef. C 70.06 H 6.44 N 23.51 Mol.-Masse 120 (massenspektrometr.)

Monopikrat: Schmp. 187° (Äthanol).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$ (349.3) Ber. C 44.70 H 3.17 N 20.05 Gef. C 44.68 H 3.17 N 20.24

2. Ringschluß von 3-Benzoylamino-5-brompyridin zu 2-Phenyloxazolo[4,5-c]pyridin (6)

a) *3-Benzoylamino-5-brompyridin* (4): Diese in Lit.⁸⁾ erwähnte Verbindung wurde durch Umsetzung von 3-Amino-5-brompyridin¹¹⁾ mit einem Moläquivalent Benzoylchlorid in Benzol bei 20° in 87% Ausb. erhalten. Aus Benzol farblose Kristalle vom konst. Schmp. 134° (Lit.-Schmp.⁸⁾ 130°).

Pikrat: Schmp. 194° (Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{O}[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$ (506.3) Ber. C 42.71 H 2.39 N 13.83

Gef. C 42.47 H 2.27 N 13.72

b) *Cyclisierung zu 2-Phenyloxazolo[4,5-c]pyridin* (6): Einer Lösung von 30 mmol (8.31 g) **4** in 250 ml Dimethoxyäthan ließ man bei 70° eine äther. Lösung von 120 mmol Lithiumpiperidid innerhalb von 2 h zutropfen. Dann wurde noch 20 h unter Rückfluß erhitzt. Der zunächst braunrote, harzige Niederschlag war schließlich gelb und kristallin. Nach der Hydrolyse mit 80 ml Wasser¹⁵⁾ wurde die äther. Phase 3 mal mit 30 ml 2 N HCl ausgezogen und die saure Phase wie bei 1. g) auf Basen aufgearbeitet. Aus dem öligen Rohprodukt (0.9 g), das dünnschichtchromatographischen Untersuchungen zufolge aus 4 Substanzen bestand, erhielt man durch Säulenchromatographie (100 g Al_2O_3 nach Brockmann, Akt.-Stufe II–III; Benzol) 470 mg (8%) chromatographisch reines **6**, das nach Umkristallisieren aus Spezial-

¹⁵⁾ Vorher wurde Dimethoxyäthan im Stickstoffstrom unter schwachem Vakuum abdestilliert und durch die gleiche Menge Äther ersetzt.

benzin (60–90°) bei 122–123.5° schmolz (Lit.-Schmp.⁹⁾ 123.5–124.5°). Die Konstitution ist durch Vergleich (Misch-Schmp., IR) mit einer authentischen Vergleichssubstanz⁹⁾ eindeutig gesichert.

c) *Stabilitätsprüfung am Cyclisierungsprodukt 6*: Zu 0.49 g (2.5 mmol) **6** in 40 ml Dimethoxyäthan gab man 10 mmol einer äther. Lithiumpiperidid-Lösung, wobei ein gelber Niederschlag ausfiel. Nach 22stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurde wie bei 2.b) hydrolysiert und aufgearbeitet, wobei die wäßr. Phase zusätzlich noch mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. In dem öligen basischen Rohprodukt (0.78 g), das aus mehreren konstitutionell noch nicht geklärten Verbindungen bestand, konnte dünnschichtchromatographisch keine Ausgangsverbindung **6** nachgewiesen werden.

3. Weitere substituierte Halogenpyridine

a) *3-Acetyl-5-brompyridin-phenylhydrazon (9)*: 8.0 g (40 mmol) 3-Acetyl-5-brompyridin¹⁶⁾, 160 ml Äthanol, 5.0 ml (50 mmol) Phenylhydrazin und 0.5 ml Eisessig wurden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurden unter Rühren 100 ml Wasser zugegeben, wobei das Hydrazon auskristallisierte. Durch Abnutschen, Waschen mit 2N Essigsäure und anschließend mit wäßr. Äthanol sowie Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 10.4 g (89%) **9** vom konst. Schmp. 117°.

$C_{13}H_{12}BrN_3$ (290.2) Ber. C 53.81 H 4.17 N 14.48 Gef. C 53.85 H 4.23 N 14.48

b) *N-(5-Bromnicotinoyl)benzamidin (10)*: In die Lösung von 6.0 g (50 mmol) Benzamidin in 200 ml trockenem Benzol ließ man unter Rühren 50 mmol einer benzolischen Lösung (100 ml) von 5-Bromnicotinsäure-chlorid¹⁷⁾ innerhalb von 10 min eintropfen, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Nach 1stdg. Rühren bei Raumtemp. wurde unter Eiskühlung mit 2N NaOH alkalisch gemacht. Nach Trennung der Phasen wurde die wäßrige mit Chloroform ausgeschüttelt. Eindampfen der vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen und Umkristallisieren des kristallinen Rückstandes aus Benzol ergaben 11.6 g (76%) farblose Kristalle vom konst. Schmp. 181–182°.

$C_{13}H_{10}BrN_3O$ (304.2) Ber. C 51.33 H 3.31 N 13.82 Gef. C 51.87 H 3.30 N 13.98

c) *2-Benzoylamino-3-chlorpyridin (11)*: Die Darstellung aus 2-Amino-3-chlorpyridin gelang nur über die Dibenzoylverbindung¹⁸⁾ (s.u.): 6.73 g (20 mmol) 3-Chlor-2-(dibenzoylamino)-pyridin wurden mit 1.0 g Natriumcarbonat in 200 ml 70proz. Äthanol 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde wie bei 3.b) aufgearbeitet. Umkristallisieren des Rückstandes aus Äthanol/Spezialbenzin (60–90°) [1:1] ergab 2.53 g (54%) **11** vom konst. Schmp. 99–100°.

NMR (CDCl₃): τ = 1.2 (s, sehr breit, NH); 1.25–1.45 (m, 6-H); 1.75–2.85 (sonstige arom. H).

$C_{12}H_9ClN_2O$ (232.7) Ber. C 61.95 H 3.90 N 12.04 Gef. C 61.37 H 3.85 N 11.93

d) *3-Chlor-2-(dibenzoylamino)pyridin*: 5.12 g (40 mmol) 2-Amino-3-chlorpyridin¹⁹⁾, 150 mmol 2N NaOH und 14.04 g (100 mmol) Benzoylchlorid wurden geschüttelt, bis nach

¹⁶⁾ G. B. Bachmann und D. D. Micucci, J. Amer. chem. Soc. **70**, 2381 (1948).

¹⁷⁾ W. Czuba, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **82**, 988 (1963).

¹⁸⁾ Vgl. die analogen Verhältnisse bei der Benzoylierung von 2-Aminopyridinen durch E. H. Huntress und H. C. Walter, J. org. Chemistry **13**, 735 (1948).

¹⁹⁾ H. J. den Hertog, J. C. M. Schogt, J. de Bruyn und A. de Klerk, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **69**, 673 (1950).

ca. 30 min der Säurechlorid-Geruch verschwunden war. Abfiltrieren des Niederschlags, Waschen mit Wasser und Umkristallisieren aus Äthanol ergaben 8.76 g (65%) Kristalle vom konst. Schmp. 224—225°.

$C_{19}H_{13}ClN_2O_2$ (336.8) Ber. C 67.76 H 3.89 N 8.32 Gef. C 67.81 H 3.86 N 8.31

4. Analytische Methoden

IR-Spektren: Infracord 137 (Perkin-Elmer). 1H -NMR-Spektren: Varian A 56/60 und Varian HA 100 (TMS-Signal = 10 τ , Abkürzungen s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multiplett). Massenspektren: MAT SM 1-B (Varian). Schmp. im Röhrchen, nicht korrigiert.

[346/72]