

- [11] *V. A. Ginsburg, N. F. Privesentseva, N. P. Rodion, S. S. Dubov, S. P. Makarov & A. Ya. Yakoubovitch*, J. gen. Chemistry **30**, 2396 (1960).
- [12] *A. V. Fokin & A. T. Uzin*, J. gen. Chemistry **36**, 1799 (1966).
- [13] *M. P. Petitjean & R. Perrot*, C. r. hebd. séances Acad. Sci. **270**, 37 (1970).
- [14] *J. P. Dumoulard*, Diplôme d'études approfondies. Besançon, juin 1967.
- [15] *P. Tarle*, Bull. Soc. chim. Belge **63**, 525 (1954).
- [16] *J. Jander & R. N. Haszeldine*, J. chem. Soc. **1954**, 921.
- [17] *J. Tuaille*, Thèse Sciences. Besançon 1973.
- [18] *Y. Calvez, J. Tuaille & R. Perrot*, Helv. **57**, 1433–1441 (1974).
- [19] *E. Bamberger*, Ber. deutsch. chem. Ges. **30**, 506 (1897).
- [20] *J. F. Brown*, Abstracts of Papers, 126th Meeting American chemical Society 12–17 Sept. 1954, p. 43–O.
- [21] *W. Steinkopf & M. Kühnel*, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 1323–1330 (1942).
- [22] *J. Tuaille*, Thèse Sciences. Besançon 1973, p. 42.
- [23] *A. Ya. Yakoubovitch & A. Lemke*, Ž. Obšč. Chim. **19**, 649 (1949) [Chem. Abstr. **44**, 1011 (1950)]; *A. Ya. Yakoubovitch, V. A. Šhpanskii & A. L. Lemke*, Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R **96**, 773–776 (1954) [Chem. Abstr. **49**, 8785 (1955)]; Žh. Obšč. Chim. **24**, 2257–2266 (1954) [Chem. Abstr. **50**, 206 (1956)].
- [24] *R. N. Haszeldine*, J. chem. Soc. **1953**, 2075.

20. Halogenierte Pyridine I. Die Herstellung von 3-Halogenmethylpyridinen aus dimerem Acrylnitril

von **Hans Fritz, Claus D. Weis** und **Tammo Winkler**

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

(11. VII. 75)

Halogenated pyridines I. The synthesis of 3-halogenomethyl pyridines from dimeric acrylonitrile. – *Summary.* α -Methyleneglutaronitril, a linear dimerization product of acrylonitrile is a cheap, commercially available starting material for a new synthesis of 3-halogenomethyl-2,6-dihalogeno- or 2,5,6-trihalogenopyridines prepared in two and three step reactions, respectively. The properties of this new class of halogenated pyridines are discussed.

1. Einleitung. – Die 3-Halogenmethyl-pyridine sind wenig beschriebene Verbindungen. Dies ist wohl auf ihre geringe thermische Stabilität und auf ihre umständliche Darstellungsweise zurückzuführen. Insbesondere versagen die direkten Chlorierungsmethoden mit Chlor bei der Methylgruppe am C(3) des Pyridinrings und ebenso ist die Bromierung mit Brom nicht durchführbar.

Beginnend mit dieser ersten Abhandlung einer Publikationsreihe beschreiben wir eine einfache und technisch billige Synthese von 3-Halogenmethyl-2,6-dihalogen- bzw. 2,5,6-trihalogen-pyridinen, die vom α -Methylen-glutaronitril (**1**) ausgeht, das durch katalytische Dimerisation von Acrylnitril erhalten wurde. In den nachfolgenden Veröffentlichungen wird dann auf die verschiedenen Reaktionsweisen der kernhalogenierten 3-Halogenmethyl-pyridine eingegangen, die in einigen Fällen erheblich von denjenigen der im Kern halogenfreien Verbindungen abweichen.

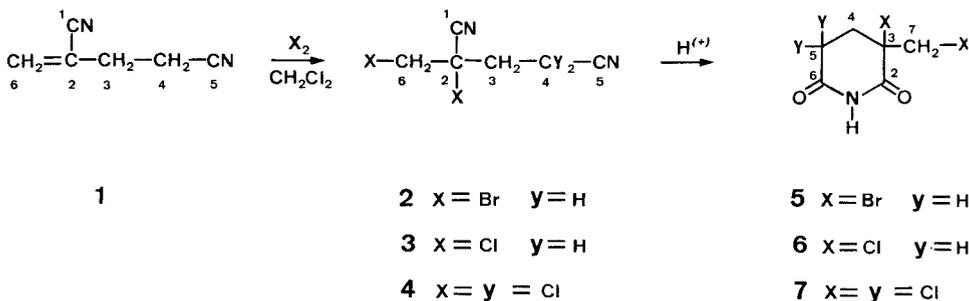
3-Halogenmethyl-pyridine bzw. ihre Hydrohalogenide wurden in den letzten Jahren vereinzelt bei Synthesen eingesetzt. Eine Anzahl von Methoden, die besonders zur Herstellung von 3-Chlormethyl-pyridinen geeignet erscheinen, sind beschrieben worden (siehe namentlich Zusammenfassung [1] der früheren Arbeiten über die Chlorierung von Picolinen zu Chlormethyl-pyridinen). Später wurden durch Umsetzung von N-Halogensuccinimid mit 3-Methylpyridin oder mit 2-Halogen-3-methyl-pyridinen die entsprechend substituierten 3-Halogenmethyl-pyridine hergestellt und als Hydrobromide oder Hydrochloride isoliert [2].

Die Hydrochloride und Hydrobromide der 3-Halogenmethyl-pyridine können, ohne Isolierung der Basen, direkt zu Kondensationsreaktionen benützt werden. Die Darstellung von Chlormethyl-pyridinen aus den entsprechenden Hydroxymethylverbindungen durch Umsatz mit Thionylchlorid wurde zur Synthese von 2,3- und 3,5-Bis-chlormethyl-pyridinen verwendet [3]. Durch Spaltung des (2-Methyl-5-picolyl)-äthers mit Bromwasserstoff wurde 2-Methyl-5-brommethyl-pyridin hergestellt [4].

2. Halogenaddition an α -Methylglutarnitril (1) (*Schema 1*). – Die Addition von Chlor oder Brom an die Doppelbindung erfolgt sowohl in Lösung, wie auch ohne Lösungsmittel, sehr langsam. Wird dagegen eine Lösung von **1** in halogenierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform oder Methylenchlorid mit UV.-Licht schwach bestrahlt, so erfolgt die Reaktion leicht und quantitativ. Man erhält dabei die Dichlor (**3**)-, bzw. Dibrom (**2**)-Additionsverbindungen (1,2-Dihalogen-2,4-dicyano-butane). Die Dichlorverbindung ist im Hochvakuum destillierbar; sie spaltet jedoch bereits beim Versuch der Destillation bei 12 Torr leicht Chlorwasserstoff ab und liefert dabei hauptsächlich unbekannte Zersetzungsprodukte. Während die Chloranlagerung in inerten Lösungsmitteln ohne Katalysator für präparative Zwecke zu langsam ist, verläuft sie z.B. in Pyridin unter Verbrauch von einem Mol-Äquivalent Chlor exotherm, jedoch ist die Aufarbeitung wegen der Abtrennung polymerer Nebenprodukte umständlich und verlustreich, so dass die Ausbeute an reinem **3** nur 73% beträgt. Auch in Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel verläuft die Chlorierung von **1** ohne Katalysator; indessen ist die Aufarbeitung verhältnismässig zeitraubend. Die Dibromverbindung **2** wird durch Bromanlagerung an **1** in einer Chloroformlösung unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie oben gebildet und nach der Entfernung des Lösungsmittels beinahe quantitativ in hoher Reinheit kristallin erhalten [5]. Ein Pa-

Schema 1

Die Bezifferung von **1–4** dient nur zur Bezeichnung der Signale im ^{13}C -NMR.-Spektrum (Tabelle 2)

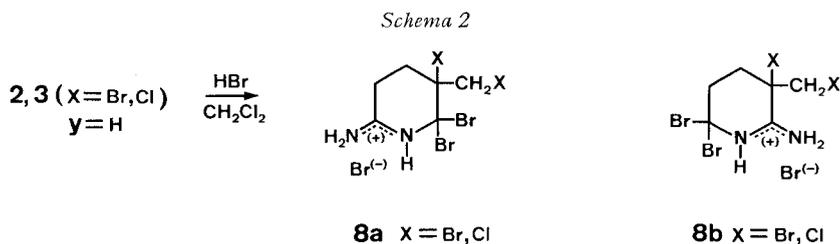


tent [5] erwähnt auch die Herstellung einer Diiodverbindung, die sich jedoch nach den dortigen Angaben nicht herstellen liess.

In Gegenwart katalytischer Mengen Iod erfolgt bei erhöhter Temperatur nicht nur die Chloranlagerung an die Doppelbindung von **1**, sondern auch α -Chlorierung findet statt, wobei in 73,4% Ausbeute die Tetrachlorverbindung **4** gebildet wird, die sich von der begleitenden Dichlorverbindung **3** durch Destillation abtrennen lässt. Beim Versuch, **1** ebenfalls über die Stufe von **2** hinaus zu einer Tetrabromverbindung zu bromieren, trat heftige Zersetzung ein.

3. Substituierte Glutarimide. – Die Verseifung und Cyclisierung der halogenierten Dinitrile **2–4** in einer Mischung von Essigsäure und 70proz. Schwefelsäure führt in 85–87% Ausbeute zu den in 3-Stellung disubstituierten Glutarimiden **5–7**, die sich in hoher Reinheit kristallin aus den mit Wasser verdünnten Reaktionslösungen abscheiden.

Die cyclisierende Verseifung von **3** kann auch mit konz. Salzsäure oder 50proz. Schwefelsäure durchgeführt werden, jedoch führt ein Zusatz von Essigsäure zu reineren Endprodukten. Insbesondere die Synthese von **6** kann dahingehend vereinfacht werden, dass das undestillierte Rohprodukt **3**, das bei der UV.-beschleunigten Chlorierung von **1** entsteht, nach der Entfernung des Lösungsmittels ohne weitere Reinigung cyclisiert wird. Die Cyclisierung der beiden 1,3-ständigen Nitrilgruppen von **2** und **3** kann auch nach der Methode von *Johnson et al.* [6] [7] mit Bromwasserstoff in einer Lösung von **2** oder **3** in Methylenechlorid ausgeführt werden. Dabei lassen sich die kristallinen Produkte **8a** bzw. **8b** fassen, denen aufgrund der spektroskopischen und der analytischen Daten in Analogie zu den von *Johnson et al.* [6] isolierten Produkten vermutlich die im *Schema 2* angeführten Strukturen zukommen.



Bei längerem Erhitzen der wässrigen Lösungen der Salze **8a** bzw. **8b** werden diese quantitativ zu den cyclischen Imiden **5** bzw. **6** hydrolysiert.

Einen Hinweis auf die Struktur von **8** (X = Cl) als **8a** (X = Cl) erhält man durch eine partielle Hydrolyse, die sich entweder in Lösungen von wässrigem Ammoniak, Triäthylamin in Wasser oder in bedeutend besserer Ausbeute in wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung bei 25° ausführen lässt. Dabei bildet sich nämlich aus **8** (X = Cl) zunächst ein partielles Hydrolyseprodukt **9**, das durch längeres Erhitzen in Wasser schliesslich in das Glutarimidderivat **6** übergeht.

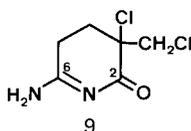
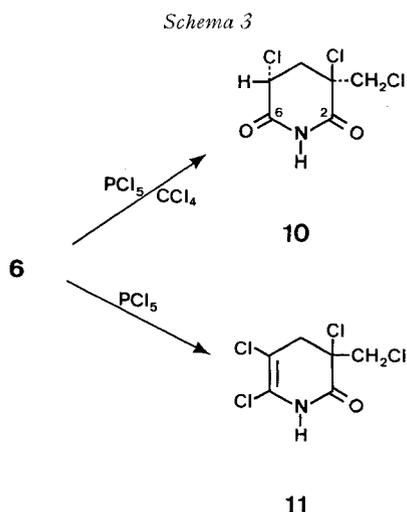


Tabelle 1: Carbonyl-Streckschwingungen im IR. der Verbindungen 5–7 und 9–11

Verbindung, in	ν (C=O)
5 KBr	1725, 1680
6 Nujol	1725, 1690
7 Nujol	1750 <i>sh</i> , 1720
9 KBr	1641
10 Nujol	1740 <i>sh</i> , 1720
11 Nujol	1700

Damit ist auch die Struktur des Produktes **8a** (X = Cl), das bei der Cyclisierung nach der *Johnson*-Methode zunächst gebildet wird, insoweit aufgeklärt, als sich aus der Ausbeute an **9** bei der schwach alkalischen Teilhydrolyse von **8a** (X = Cl) schliessen lässt, dass selbst wenn **8** ein Gemisch aus den Strukturisomeren **8a** und **8b** sein sollte, das erstere zu wenigstens 60% in der angegebenen Struktur vorliegt. Dies ist einer der seltenen Fälle, in denen über die Struktur des Primärproduktes einer *Johnson*-Cyclisierung von Dinitrilen eine sichere Aussage möglich ist. Über Verbindungen von ähnlichem Strukturtyp haben *Duquette & Johnson* berichtet [6]. Die IR.-Spektren, sowohl des von *Johnson et al.* beschriebenen Produktes wie auch von **8a** (X = Cl), stimmen in der Lage der Hauptabsorptionsbanden weitgehend überein. Für die Darstellung grösserer Mengen von **5** und **6** ist jedoch die einfachere Cyclisierung von **2** bzw. **3** mit Essigsäure und verdünnter Schwefelsäure vorzuziehen.

Während beim Erhitzen von **6** in einer Lösung von Phosphorpentachlorid in Tetrachlorkohlenstoff **10** in 30% Ausbeute gebildet wird, führt seine Behandlung mit Phosphorpentachlorid ohne Lösungsmittel in 78–84% Ausbeute zu dem chlorierten 3,4-Dihydropyridinderivat **11** (*Schema 3*).



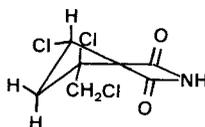
Die Strukturen der Verbindungen **5–7** und **9–11** wurden aus den IR.- (Tab. 1), ¹H-NMR.- (exper. Teil) und ¹³C-NMR.-Spektren (Tab. 2) abgeleitet. Die Carbonylbanden im IR.-Spektrum sind bei den Verbindungen **7** und **10** leicht nach höheren Frequenzen verschoben, was mit der α -Stellung von Chlor relativ zur Carbonylgruppe

Tabelle 2. $^{13}\text{C-NMR-}^a\text{-Daten}^a$

Verbindung	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	Weitreichende Kopplungen
1	117,42	119,30	30,30	16,10	117,91	133,56		
3	115,48	58,64	34,63	13,50	117,47	48,85		
4	114,68	54,40	52,62 [139; 140]	63,60	114,23	50,13 [158,5]		$^3J_{\text{C(3),H(6)}} = ^3J_{\text{C(6),H(3)}} = ^4J_{\text{C(4),H(6)^e}} = 1$
5^{b)}		167,55	57,28	30,36	29,90	171,18	35,98	
6^{b)}		167,51	64,25	28,77	28,37	171,33	47,56 [157]	
7		165,67	60,87	47,26 [132,5; 143]	75,98	162,97	48,02 [159; 161]	$^3J_{\text{C(4),H(7)}} = 6 \text{ u. } 3; ^3J_{\text{C(7),H(4)}} = 3 \text{ u. } 1$
9		174,58 ^{d)}	65,20	30,00	22,75	173,87 ^{d)}	50,28	
10		166,86 ^{d)}	63,36	39,31 [133; 141] [150]	51,43	166,02 ^{d)}	46,66 [158]	$^2J_{\text{C(5),H(4)}} = ^3J_{\text{C(6),NH}} = 6$ $^3J_{\text{C(4),H(7)}} = ^2J_{\text{C(4),H(5)}} = 4$
11^{b)}		163,43	63,76	40,61 [131; 140]	105,78	122,15	46,83 [157]	$^3J_{\text{C(4),H(7)}} = 4$
14^{c)}		149,23 ^{d)}	131,44	143,21	124,14	149,03 ^{d)}	42,01	
16^{b)}		149,12	132,78	142,76	123,78	147,95	42,19	Aromatenring
		167,11	65,87	28,78	27,43	170,31	48,15	Glutarimiding

^{a)} Chemische Verschiebungen in CDCl_3 ($\delta_{\text{rms}} = 0$), soweit nicht anders angegeben; $^1J_{\text{C,H}}$ in eckigen Klammern (Genauigkeit $\pm 0,5$ Hz). ^{b)} In $\text{CDCl}_3/(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ 3:1. ^{c)} In $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. ^{d)} Zuordnung unsicher. ^{e)} Kopplung nur mit einem der beiden H an C(6).

im Einklang ist. Die ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren bilden ein in sich geschlossenes System von Daten, das mit den angegebenen Strukturen gut vereinbar ist. Die Zuordnung der ^{13}C -NMR.-Signale wurde durch «off-resonance» Entkopplungsexperimente und entkoppelte Spektren gesichert. Die stereochemische Anordnung von **10**

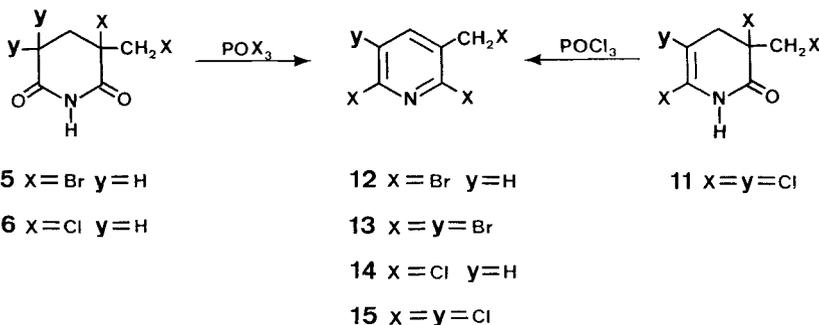
**10a**

ergibt sich aus dem Protonenspektrum und wird durch **10a** veranschaulicht. H an C(5) steht nämlich axial in der Halbsesselform des Glutarimidrings ($^3J_{4,5} = 11,5$ bzw. 6,5 Hz). Ausserdem ist die chemische Verschiebung der CH_2Cl -Protonen in **7** (4,25 und 3,91 ppm) und **10** (4,29 und 3,93 ppm) gleich. Stünde nun die CH_2Cl -Gruppe axial, so müsste der Austausch eines axialen Cl-Atoms in 5-Stellung gegen ein H-Atom eine Verschiebung nach höherem Feld verursachen [8]. Daher steht die CH_2Cl -Gruppe erwartungsgemäss in beiden Verbindungen äquatorial, was auch die Stereochemie von **10** festlegt.

4. 3-Halogenmethyl-pyridine (Schema 4). – Die Aromatisierung der 3,3'-disubstituierten Glutarimide **5** und **6** gelingt durch Umsetzung mit den entsprechenden Phosphoroxihalogeniden bei $100\text{--}180^\circ$ unter Dehydratisierung der Dicarbonsäure-imidfunktion und gleichzeitiger Halogenwasserstoffabspaltung an den C(3)- bzw. C(4)-Ringatomen; in entsprechender Weise wird das tetrachlorierte Dihydropyridon **11** mittels Phosphoroxychlorid zu **15** aromatisiert.

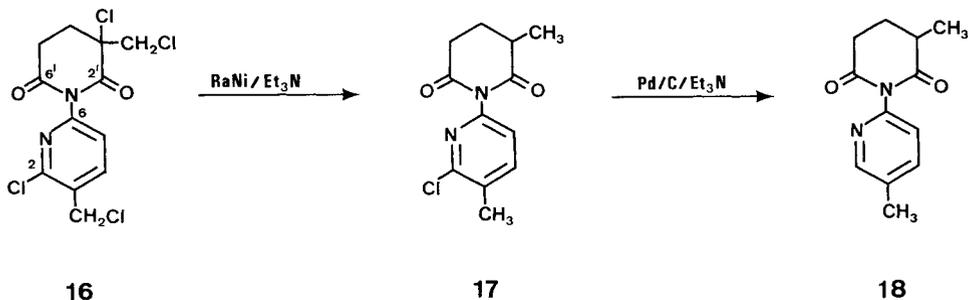
Beim Erhitzen von **6** mit Phosphoroxychlorid auf 160° wird 2,6-Dichlor-3-chlormethyl-pyridin (**14**) in 68–74% Ausbeute gebildet. Nach Zusatz von Wasser fällt **14** kristallin an und kann durch Sublimation oder (bei grösseren Ansätzen vorteilhafter) durch Destillation gereinigt werden.

Schema 4

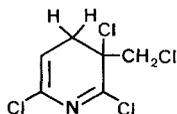


Aus dem Sublimationsrückstand von **14** kann durch Extraktion mit Methanol in 12,4% Ausbeute eine kristalline Verbindung gewonnen werden, der aufgrund der spektroskopischen Daten die Struktur **16** zukommt (Schema 5).

Schema 5



Die Bildung von **16** scheint durch die Annahme erklärlich, dass das zunächst bei der Chlorierung mit Phosphoroxychlorid sich bildende Produkt **19** mit unverändertem **6** reagiert, bevor es durch Dehydrochlorierung aromatisiert wird, denn in **14** ist

**19**

dann das Chlor der 3-Chlormethylgruppe die reaktionsfähigste Stelle. Eine partielle Entchlorierung von **16** mit *Raney*-Nickel in Gegenwart von Triäthylamin ergab **17**, das sich mittels Wasserstoff und Palladiumkohle zu **18** dehalogenieren lässt. Dadurch ist die Ringverknüpfung, nämlich N(1')–C(6), aufgrund der Kopplungskonstanten im Pyridinring eindeutig festgelegt.

Die Halogenwasserstoffabspaltung an C(3) und C(4) des 3,4-Dihydropyridinproduktes **19** und seine damit verbundene Aromatisierung zum Pyridinsystem ist vermutlich der Reaktionsschritt, der nur bei höherer Temperatur abläuft; er erfolgt noch nicht bei Rückflusstemperatur des Phosphoroxychlorids; auch eine Zugabe der sonst benützten basischen Katalysatoren [9] gibt nur Anlass zur Bildung dunkel gefärbter Nebenprodukte. Die vorteilhafteste Reaktionstemperatur ist 160–180°, jedoch ist das Rohprodukt, das man bei 180° erhält, durch begleitende Zersetzungsprodukte dunkler gefärbt als das, welches bei niedriger Reaktionstemperatur anfällt. Die chlorierende Aromatisierung von Verbindungen, denen das Strukturgerüst des sechsgliedrigen Dicarbonsäureimids zugrunde liegt, kann auch mit anderen Reagentien ausgeführt werden, jedoch entstehen dabei weniger reine Produkte oder die Ausbeute ist erheblich herabgesetzt. So reagiert z. B. **6** mit Phosgen in Gegenwart katalytischer Mengen Dimethylformamid bei 150° unter Bildung von **14** in 58% und mit Phenylphosphonsäurechlorid [10] in nur 42% Ausbeute.

Offenbar scheint dies jedoch nicht die einzige cyclisierende Aromatisierung zu sein, zu der das 2-Chlor-2-chlormethyl-glutarnitril (**3**) fähig ist. In einer Patentschrift wird beschrieben, dass die Cyclisierung von **3** in Gegenwart von *Lewis*-Säuren unter Chlorwasserstoffabspaltung zu 3-Cyanopyridin führen soll [11].

Die Aromatisierung von **5** mit Phosphoroxybromid verläuft bereits bei 100° mit präparativ brauchbarer Geschwindigkeit und kann daher im offenen Gefäß ausgeführt werden. Das kristalline Rohprodukt ist aufgrund seines ¹H-NMR.-Spektrums ein 1:1-Gemisch von 2,6-Dibrom- und 2,5,6-Tribrom-3-brommethyl-pyridin **12** bzw. **13**, von denen das erstere wegen seiner Schwerlöslichkeit in Cyclohexan leicht rein erhalten wird, während **13** sich durch Umkristallisation nicht rein darstellen lässt.

Die Doppelbindung des ringdichlorierten Dihydropyridons **11**, die durch die Chlorierung des Glutarimids **6** in den Ring eingeführt wurde, erleichtert die unter Chlorwasserstoffabspaltung verlaufende nachfolgende Aromatisierung von **11** erheblich, so dass diese in Phosphoroxychlorid besonders glatt verläuft und in 92–95% Ausbeute zu 2,5,6-Trichlor-3-chlormethylpyridin **15** führt. Hingegen wird **7** beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 180° unverändert zurückgewonnen.

5. Diskussion. – 3-Halogenmethyl-2,6-dihalogen-pyridine erwiesen sich als thermisch sehr stabile Verbindungen. So lassen sich z. B. die 3-Chlormethyl-2,6-dichlor- und 2,5,6-trichlor-pyridine **14** und **15** bei Normaldruck bei 275° bzw. 295° ohne Zersetzung destillieren.

2-Chlormethyl- und 4-Chlormethyl-pyridin lassen sich zwar im Vakuum unzerlegt destillieren, erstarren jedoch beim Aufbewahren innerhalb einiger Tage zu einem Kristallbrei von selbst-quaternisiertem Produkt. Im Gegensatz dazu ist 3-Chlormethyl-pyridin nicht destillierbar, und es wird berichtet, dass bereits beim Stehen bei Raumtemperatur eine heftig verlaufende Eigenquaternisierung eintritt, die bisweilen zur Detonation führt [1] [12]. 3-Brommethyl- und 3-Iodmethyl-pyridin sind unbekannt und ihre Stabilität als freie Basen dürfte entsprechend dem Chloranalogen sehr gering sein.

Auch die im Kern in den 2,6-Stellungen halogenierten 3-Brommethyl- und 3-Iodmethyl-pyridine erweisen sich als durchaus stabile Verbindungen²⁾, die weder beim Aufbewahren noch beim Erhitzen bis zum Schmelzpunkt Neigung zur Zersetzung zeigen. Die Verbindungen **14** und **15** lösen sich in konzentrierter Schwefelsäure und werden beim Verdünnen unverändert zurückerhalten. Der Dampfdruck der kristallinen Verbindungen genügt bereits (insbesondere von **15**), um unangenehme Augenreizungen hervorzurufen, und eine Anzahl von Personen erlitt bei der direkten Berührung mit **14** bzw. **15** starke Hautschwellungen und Entzündungen. Die kernchlorierten 3-Chlormethyl-pyridine zeigen damit ähnliche, wenn auch vielfach verstärkte physiologische Eigenschaften, wie die im Kern nicht halogenierten Chlormethylpyridine [12] [13].

Der einfache Zugang zu kernchlorierten 3-Halogenmethyl-pyridinen gestattet nun eine Anzahl neuer, teilweise bisher unbekannter Pyridinsysteme herzustellen, über die in den nachfolgenden Arbeiten berichtet wird.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. sind nicht korrigiert.

UV.- bzw. IR.-Spektren wurden mit den folgenden Geräten registriert: UV.: *Beckman ACTA V* oder *DK-2A*, IR.: *Perkin Elmer 157*. UV. (Lösungsmittel): Maximum mit Wellenlänge in nm (Extinktion ϵ). IR. (Aufnahmetechnik): Wellenzahl in cm^{-1} .

²⁾ Mitteilung in Vorbereitung.

Die ^1H -NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian* T-60 bzw. HA-100 D, die ^{13}C -NMR.-Spektren auf einem XL-100-15-Spektrometer (Probentemperatur 32°) aufgenommen. ^1H -NMR.-Beschreibung: NMR. (Lösungsmittel:) δ -Wert in ppm (Tetramethylsilan intern = 0 ppm)/Multiplizität, *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *b* = breit (Kopplungskonstanten in Hz), Interpretation.

MS.: Masse des Ions *m/e* (Interpretation). Abkürzungen: i.V. = im Vakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur, GC. = Gas-Chromatograph, Gas-Chromatogramm.

1,2-Dibrom-2,4-dicyano-butan (2). In eine Lösung von 318,3 g (3 mol) **1** in 1000 ml Methylenchlorid werden unter Rühren und zeitweisem Kühlen in Gegenwart einer extern angebrachten UV.-Lampe (s. unter **3**) innerhalb 2 Std. 479,5 g (3 mol) Brom getropft. Dann bestrahlt man noch 30 Min., entfernt das Lösungsmittel und kristallisiert den kristallinen Rückstand (779,0 g, 97%) aus Benzol, Smp. $51\text{--}52^\circ$. – IR. (KBr): u.a. 2261 (CN). – NMR. (CDCl_3): 4,02 und 3,78 (*AB*, *J* = 11, CH_2Br); 2,1–3,0 (*m*, CH_2CH_2).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{Br}_2\text{N}_2$	Ber. C 27,09	H 2,27	Br 60,09	N 10,53%
(255,96)	Gef. ,, 27,03	,, 2,20	,, 60,18	,, 10,59%

1,2-Dichlor-2,4-dicyano-butan (3). – *A. Herstellung in Chloroform.* Unter Bestrahlung mit einer extern angebrachten UV.-Lampe (*Philips* 57205 E/99 HRR 125 Watt) werden innerhalb 7 Std. in eine siedende Lösung von 530 g (5 mol) **1** in 3750 ml CHCl_3 1300 g trockenes Chlor (18,3 mol) eingeleitet. Dann wird 20 Min. Stickstoff durch die Lösung geleitet, um überschüssiges Chlor und HCl zu entfernen. Das CHCl_3 wird i.V. abdestilliert und der Rückstand über eine *Vigreux*-Kolonnen bei $130\text{--}133^\circ/1,5$ Torr destilliert (841,0 g, 95%). $n_D^{20} = 1,4883$. – IR. (fl.): u.a. 2263 (CN). – NMR. (CDCl_3): 4,06 und 3,90 (*AB*, *J* = 12, CH_2Cl); 2,2–3,0 (*m*, CH_2CH_2).

$\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$	Ber. C 40,70	H 3,42	Cl 40,05	N 15,82%
(177,04)	Gef. ,, 40,43	,, 3,43	,, 40,18	,, 15,87%

B. Herstellung in POCl_3 . In eine Lösung von 106 g (1 mol) **1** in 500 ml POCl_3 werden bei $20\text{--}30^\circ$ unter Rühren innerhalb 5,5 Std. 280 g (3,94 mol) Chlor eingeleitet. Das POCl_3 wird im RV. entfernt und das Produkt fraktioniert, Sdp. $107\text{--}117^\circ/0,3$ Torr, 150,2 g (85%). – IR.-Spektrum identisch mit dem des in CHCl_3 hergestellten Produktes.

1,2,4,4'-Tetrachlor-2,4-dicyano-butan (4). Man versetzt 212 g (2 mol) **1** mit 1 g Iod und leitet beginnend bei 80° (Innentemp.) innerhalb 10 Std. unter Rühren 750 g (10,5 mol) Chlor ein. Die Temp. wird in den ersten 5 Std. zwischen $80\text{--}90^\circ$ gehalten, dann pro Std. um je 10° gesteigert. Das Rohprodukt wird bei $100^\circ/12$ Torr von HCl befreit und bei $117\text{--}130^\circ/1,5$ Torr destilliert. Das erstarre Destillat (361 g; 73,9%) wird aus Cyclohexan umkristallisiert, Smp. $52\text{--}53^\circ$. – IR. (KBr): 2260 (CN) (sehr schwach). – NMR. (CDCl_3): 4,12 und 3,98 (*AB*, *J* = 12, CH_2Cl); 3,54 und 3,24 (*AB*, *J* = 16, CH_2CCl_2). – MS.: 209 ($M^+ - \text{Cl}$), 173, 157, 136.

$\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_4\text{N}_2$	Ber. C 29,30	H 1,64	Cl 57,67	N 11,39%
(245,94)	Gef. ,, 29,59	,, 1,74	,, 57,95	,, 11,48%

3-Brom-3-brommethyl-glutarimid (5). Eine Lösung von 53,2 g (0,2 mol) **2** in 28 g 78proz. Schwefelsäure und 120 ml Essigsäure wird 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird langsam unter Rühren in 500 ml Eiswasser gegossen, die Kristalle nach 24 Std. abfiltriert und mit Wasser gewaschen, 44,6 g (78,2%), Smp. 113° (aus Äthanol). – IR. (KBr): u.a. 1725, 1680. – NMR. ($\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,2 (*s*, NH); 4,36 und 4,00 (*AB*, *J* = 11, CH_2Br); 2,0–3,0 (*m*, CH_2CH_2).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_2$	Ber. C 25,29	H 2,48	Br 56,09	N 4,91%
(284,96)	Gef. ,, 25,35	,, 2,55	,, 56,06	,, 4,99%

3-Chlor-3-chlormethyl-glutarimid (6). – *A.* Eine Lösung von 177,0 g (1,0 mol) **3** in 600 ml Essigsäure und 140,0 g (1,1 mol) 78proz. Schwefelsäure wird unter Rühren 2 Std. gekocht. Die abgekühlte Mischung wird in 1 l Eiswasser gegossen. Nach 3 Std. werden die Kristalle abfiltriert, mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet; 174,3 g (89,1%), Smp. 134° (Wasser). (Bei der Verwendung von rohem, undestilliertem **3** erhielt man kristallines **6** in 76–82% Ausbeute, Smp. $131\text{--}132^\circ$). – IR. (KBr): u.a. 1705, 1675 (CONH). – NMR. ($\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 11,1 (*s*, NH); 4,28 und 3,95 (*AB*, *J* = 11,5, CH_2Cl); 2,0–3,1 (*m*, CH_2CH_2).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$	Ber. C 36,76	H 3,60	Cl 36,17	N 7,15%
(196,04)	Gef. ,, 36,69	,, 3,62	,, 36,08	,, 7,30%

B. Eine Lösung von 21 g (0,05 mol) **8a** (**X** = **Cl**) in 200 ml Wasser wird 60 Min. zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird im RV. eingedampft und der Rückstand (9,9 g, 100%) aus heissem Wasser umkristallisiert, Smp. 131–132°. – IR.-Spektrum identisch mit dem des nach A hergestellten Produktes.

3,3,5-Trichlor-5-chlormethyl-glutarimid (**7**). Eine Lösung von 49,2 g (0,2 mol) **4** in 28,0 g 78proz. Schwefelsäure und 120 ml Essigsäure wird 3 Std. zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert, 377 g (71,2%), Smp. 116–118° (CCl₄). – IR. (KBr): 1708 (CONH). – NMR. (CDCl₃+ (CD₃)₂SO): 12,1 (s, NH); 4,25 und 3,91 (AB, J = 11, CH₂Cl); 3,61 und 3,37 (AB, J = 16, Ring-CH₂).

C ₆ H ₅ Cl ₄ NO ₂	Ber. C 27,21	H 1,90	Cl 53,53	N 5,29%
(264,94)	Gef. „ 27,40	„ 2,01	„ 53,28	„ 5,60%

6-Amino-2,2-dibrom-3-chlor-3-chlormethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridiniumbromid (**8**, **X** = **Cl**). Eine Lösung von 250 g (1,41 mol) **3** in 2,5 l Methylenchlorid wird bei –10° mit trockenem Bromwasserstoff gesättigt. Nach 2,5 Std. Stehen bei –5 bis –10° ergibt Filtration unter Feuchtigkeitsausschluss, Auswaschen mit CH₂Cl₂ und Trocknen im Vakuum bei 50° 524 g (89%) Titelprodukt. Zers. ab 180°. – IR. (KBr): u.a. 3250, 3120, 2890, 2780, 1670, 1608, 1492, 1388, 1190.

C ₆ H ₉ Br ₃ Cl ₂ N ₂	Ber. C 17,16	H 2,16	Br 57,11	Cl 16,89	N 6,67%
(419,81)	Gef. „ 17,41	„ 2,20	„ 56,89	„ 17,20	„ 7,01%

6-Amino-2,2,3-tribrom-3-brommethyl-2,3,4,5-tetrahydro-pyridiniumbromid (**8**, **X** = **Br**). Eine Lösung von 53,2 g (0,2 mol) **2** in 500 ml Methylenchlorid wird bei 0° mit HBr gesättigt, 2,5 Std. bei 0° stehen gelassen und weiterbehandelt wie für **8a** (**X** = **Cl**). Ausbeute 85 g (83,8%), Smp. 124–127° (Zers.). – IR. (KBr): u.a. 3250, 3100, 2881, 2720, 1670, 1590, 1496, 1382, 1186.

C ₆ H ₉ Br ₅ N ₂	Ber. C 14,16	H 1,78	Br 78,54	N 5,50%
(508,70)	Gef. „ 14,50	„ 2,21	„ 77,76	„ 5,72%

6-Amino-3-chlor-3-chlormethyl-4,5-dihydro-pyridon-(2) (**9**). – A. Zu einer Lösung von 25 ml Wasser und 43 ml Triäthylamin gibt man bei 20–30° 42 g (0,1 mol) **8** (**X** = **Cl**). Die abgeschiedenen Kristalle werden nach 20 Std. abfiltriert und mit Wasser gewaschen, 9,1 g (45,5%), Smp. 184° (Zers.) (Acetonitril). – IR. (KBr): u.a. 3310, 3255, 2942, 1641, 1510, 1320, 1236. – NMR. ((CD₃)₂SO): 8,4 (s, NH₂); 4,18 und 4,04 (AB, J = 11,5, CH₂Cl); 2,1–2,8 (m, CH₂CH₂).

C ₆ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	Ber. C 36,94	H 4,13	Cl 36,36	N 14,37%
(195,05)	Gef. „ 37,00	„ 4,21	„ 36,22	„ 14,27%

B. In eine Lösung von 42 g (0,1 mol) **8** (**X** = **Cl**) in 80 ml Eiswasser trägt man 23 g Natriumhydrogencarbonat ein und rührt 30 Min. Man erhält nach Filtration 13,2 g (60%) Produkt, Smp. 184° (Zers.). IR.-Spektrum identisch mit dem des nach A hergestellten Produktes.

3,5-Dichlor-3-chlormethyl-glutarimid (**10**). Eine Suspension von 9,8 g (0,05 mol) **6** und 40,7 g (0,195 mol) PCl₅ wird in 100 ml CCl₄ 45 Min. gekocht. Dann entfernt man das Lösungsmittel im RV., giesst den Rückstand auf Eis und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers verbleibt ein hellrotes Öl, das beim Stehen kristallisiert, 11,5 g, Smp. 108°, nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther, 4,0 g (34,8%). (Die Mutterlauge enthält **11**, das durch Vergleich seines IR.-Spektrums mit der unten beschriebenen Verbindung identifiziert wurde). – IR. (KBr): u.a. 3205, 3125, 1739. – NMR. (CDCl₃+ (CD₃)₂SO): 11,6 (s, NH); 4,97 (d×d, J = 11,5 und 6,5, CH); 4,29 und 3,93 (AB, J = 11,5, CH₂Cl); 2,97 (d×d, J = 15 und 11,5, Ring-CH₂); 2,78 (d×d, J = 15 und 6,5, Ring-CH₂).

C ₆ H ₆ Cl ₃ NO ₂	Ber. C 31,26	H 2,62	Cl 46,15	N 6,08%
(230,49)	Gef. „ 31,42	„ 2,71	„ 46,08	„ 6,22%

3,5,6-Trichlor-3-chlormethyl-3,4-dihydro-pyridon (**11**). Eine im Mixer hergestellte Mischung von 196 g (1 mol) **6** und 800 g (3,83 mol) Phosphorpentachlorid wird in einem 3-l-Kolben unter Rühren in ein Ölbad von 85° getaucht. Nach 30 Min. erreicht die Innentemp. 60° und die HCl-Entwicklung beginnt. Nach weiteren 15 Min. setzt bei 70–71° die Verflüssigung des Gemisches ein. Nach weiteren 8 Min. bei 70° Innentemp. entfernt man das Heizbad und rührt noch 10 Min., wobei die Temp. auf 55° absinkt. Die flüssige Mischung wird unter Rühren langsam auf 1,7 kg Eis gegossen. Man rührt 2 Std., filtriert die Suspension ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet bei 40° über P₂O₅, 189,5 g (76%), Smp. 140–42° (CHCl₃/Petroläther). – IR. (KBr): u.a. 3208,

3115, 1720, 1669 (C=C). – UV. (CH₃OH): 266,5 (3700). – NMR. (CDCl₃ + (CD₃)₂SO): 10,7 (*s*, NH); 4,19 und 3,89 (*A B*, *J* = 11,5, CH₂Cl); 3,48 und 2,88 (*A B*, *J* = 18, Ring-CH₂).

C₆H₅Cl₄NO Ber. C 28,95 H 2,02 Cl 56,97 N 5,63%
 (248,94) Gef. ,, 28,91 ,, 2,10 ,, 56,78 ,, 5,71%

2,6-Dibrom-3-brommethyl-pyridin (12). Eine Mischung von 199 g (0,7 mol) **5** und 1000 g (3,49 mol) POBr₃ wird im Ölbad von 100° 4 Std. gerührt. Nach Abkühlen auf ca. 80° giesst man die Mischung unter Rühren in ca. 5 l Eiswasser. Der Niederschlag wird abfiltriert, in 2 l Äther aufgelöst und die Lösung 3mal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit MgSO₄ wird der Äther verdampft. Der kristalline Rückstand besteht aus etwa 45 mol-% **12** und 55 mol-% **13**. Das Rohprodukt wird in 1 l siedendem Cyclohexan gelöst. Die heiss filtrierte Lösung ergibt nach Abkühlen 95,0 g (41,2%) **12**, Smp. 99–101°. – IR. (KBr): u.a. 1575, 1540, 1420, 1451, 1213, 1122, 1058, 847, 833, 745. – UV. (CH₃OH): 236 (9400), 279 (5600). – NMR. (CDCl₃) **12**: 7,63 (*d*, *J* = 8, H an C(4)); 7,47 (*d*, *J* = 8, H an C(5)); 4,51 (*s*, CH₂Br); **13**: (im Rohprodukt): 7,94 (*s*, H an C(4)); 4,43 (*s*, CH₂Br).

C₆H₄Br₃N Ber. C 21,85 H 1,22 Br 72,68 N 4,25%
 (329,85) Gef. ,, 21,90 ,, 1,31 ,, 72,38 ,, 4,35%

2,6-Dichlor-3-chlormethyl-pyridin (14). Eine Suspension von 588,0 g (3 mol) **6** in 3 l Phosphoroxychlorid wird in einem 6-l-Tantalautoklaven 3 Std. auf 160° erhitzt. Die braune Lösung wird im RV. von POCl₃ befreit. Der heisse ölige Rückstand wird unter kräftigem Rühren sehr langsam in eine Mischung von Eis/Wasser (3 kg) eingegossen und gerührt bis die Substanz körnig ist (2–6 Std.). Das Produkt wird abfiltriert, 2mal in Wasser aufgeschlämmt, je eine Std. gerührt, mit Wasser neutral gewaschen und bei 40° getrocknet, 556,2 g. Sublimation bei 80–95°/1 Torr liefert 409,2 (69,3%) Kristalle, Smp. 82° (CH₃OH). Bei der Destillation, Sdp. 143–146°/14 Torr, eines Ansatzes gleicher Grösse beträgt die Ausbeute 62–64,2%. – IR. (KBr): u.a. 1575, 1549, 1424, 1142, 1068, 908, 854, 844, 758, 720, 681. – UV. (CH₃OH): 222,5 (9400), 272,5 (4600). – NMR. (CDCl₃): 7,80 (*d*, *J* = 8,5, H an C(4)); 7,28 (*d*, *J* = 8,5, H an C(5)); 4,68 (*s*, CH₂).

C₆H₄Cl₃N Ber. C 36,68 H 2,05 Cl 54,14 N 7,13%
 (196,47) Gef. ,, 36,71 ,, 2,12 ,, 53,98 ,, 7,20%

2,5,6-Trichlor-3-chlormethyl-pyridin (15). Eine Mischung von 893 g (3,58 mol) **11** und 3,6 l POCl₃ wird in einem Autoklaven 3 Std. auf 180° erhitzt. Das Gemisch wird im RV. von POCl₃ befreit, der Rückstand langsam in ein Eis/Wassergemisch eingetragen und 2 Std. gerührt. Der ölige Niederschlag wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, über P₂O₅ getrocknet und destilliert, Sdp. 113–115°/0,5 Torr (767 g; 92,8%). – IR. (Nujol): u.a. 1586, 1538, 1390, 1352, 1178, 1098, 943, 753, 728, 671. – UV. (CH₃OH): 228 (10,300), 282,5 (5000). – NMR. (CDCl₃): 8,00 (*s*, H an C(4)); 4,70 (*s*, CH₂Cl).

C₆H₃Cl₄N Ber. C 31,21 H 1,31 Cl 61,42 N 6,07%
 (230,92) Gef. ,, 31,33 ,, 1,40 ,, 61,62 ,, 6,13%

2-Chlor-6-(3'-chlor-3'-chlormethyl-glutarimid-1'-yl)-3-chlormethyl-pyridin (16). Die Sublimationsrückstände von 3 Ansätzen der Darstellung von **14** der oben genannten Grösse (1764 g, 9 mol) wurden vereinigt, mit 3,2 l Methanol 5 Tage bei 25° gerührt und dann filtriert, 116 g (7,2%), Smp. 142–143° (Zers.) (CH₃OH). – IR. (KBr): u.a. 1750, 1694, 1580, 1440, 1262, 1198, 1078. – NMR. ((CD₃)₂SO): 8,17 (*d*, *J* = 8, H an C(4)); 7,36 (*d*, *J* = 8, H an C(5)); 4,79 (*s*, CH₂Cl an Pyridinring); 4,35 und 4,08 (*A B*, *J* = 11,5, CH₂Cl an Glutarimidring); 2,1–3,2 (*m*, CH₂CH₂). – MS.: u.a. 354 (*m/e*, Basis-Pik), 326 (*M* – CO), 291 (326 – Cl), 255, 203, 167.

C₁₂H₁₀Cl₄N₂O₂ Ber. C 40,48 H 2,83 Cl 39,83 N 7,87%
 (356,04) Gef. ,, 41,09 ,, 3,02 ,, 39,78 ,, 8,01%

Partielle Dechlorierung von 16: 2-Chlor-3-methyl-6-(3'-methyl-glutarimid-1'-yl)-pyridin (17). Eine Lösung von 2,9 g (0,0081 mol) **16** und 1,7 g (0,008 mol) Triäthylamin in 30 ml Äthanol wird in Gegenwart von 3 g Raney-Nickel hydriert. Der Alkohol wird entfernt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser werden 1,7 g Kristalle abfiltriert. Sublimation gibt 1,05 g (61,8%), Smp. 171–74°. – IR. (KBr): u.a. 1700, 1688, (Imid), 1583, 1562 (Pyridin). – NMR. ((CD₃)₂SO): 7,92 (*d*, *J* = 8, H an C(4)); 7,25 (*d*, *J* = 8, H an C(5)); 2,5–3,1 (*m*, H an C(3') und C(5')); 2,35 (*s*, CH₃ an C(3)); 1,6–2,3 (*m*, H an C(4')); 1,18 (*d*, *J* = 7, CH₃ an C(3')).

C₁₂H₁₃ClN₂O₂ Ber. C 57,04 H 5,18 Cl 14,03 N 11,09%
 (252,70) Gef. ,, 57,31 ,, 5,40 ,, 14,22 ,, 10,89%

2-(3'-Methylglutarimid-1'-yl)-5-methyl-pyridin (**18**). Eine Lösung von 0,65 g (0,0026 mol) **17** in 12 ml Äthanol und 0,26 g Triäthylamin wird mit 5proz. Pd/C reduziert. Nach Entfernung des Alkohols und Zugabe von 8 ml Wasser werden nach 24 Std. 0,3 g **18** abfiltriert. Smp. 118° (H₂O). – IR. (KBr): u.a. 1736, 1689, 1592, 1580, 1202, 1179. – NMR. ((CD₃)₂SO): 8,36 (*d*, *J* = 2, H an C(6)); 7,72 (*d* × *d*, *J* = 8 und 2, H an C(4)); 7,15 (*d*, *J* = 8, H an C(3)); 2,5–3,1 (*m*, H an C(3') und C(5')); 2,35 (*s*, CH₃ an C(5)); 1,6–2,3 (*m*, H an C(4')); 1,25 (*d*, *J* = 7, CH₃ an C(3')).

C₁₂H₁₄N₂O₂ (218,25) Ber. C 66,03 H 6,47 N 12,83% Gef. C 66,14 H 6,44 N 12,81%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Weissberger & E. C. Taylor*, 'Pyridine and its Derivatives', ed. by *R. A. Abramovitch*, Suppl. Part II, S. 462, John Wiley & Sons, New York 1974.
- [2] *P. T. Sullivan, S. J. Norton & C. B. Sullivan*, *J. medicin. Chemistry* 1971, 211, 557; *W. Kneubühler & W. Jenny*, *Chimia* 27, 277 (1973); *Stauffer Chem. Corp.*, USP. 3704236-S.
- [3] *W. L. F. Armarego, B. A. Molloy & S. C. Sharma*, *J. chem. Soc., Perkin Transactions I*, 1972, 2485; *N. E. Sternstrom*, *Acta pharm. suec.* 1972, 221.
- [4] *J. Bruhin & W. Jenny*, *Chimia* 25, 308 (1971).
- [5] *Merck & Co.*, NLP. 711, 6918 (1970).
- [6] *L. G. Duquette & F. Johnson*, *Tetrahedron* 23, 4517 (1967).
- [7] *A. I. Meyers & J. C. Sircar*, 'Additions to the Cyano Group to form Heterocycles', in *The Chemistry of the Cyano Group*, ed. *Zvi Rapoport*, Interscience, New York 1970, p. 380.
- [8] *W. Arnold, W. Meister & G. Englert*, *Helv.* 57, 1559 (1974).
- [9] *Badische Anilin- und Sodafabrik*, DBP. 220, 6506 (1973).
- [10] *J. J. Plattner, R. D. Gless & H. Rapoport*, *J. Amer. chem. Soc.* 94, 8613 (1972).
- [11] *Merck & Co., Inc.*, USP 364 4380-S.
- [12] *W. Mathes & H. Schuly*, *Angew. Chem.* 75, 235 (1963).
- [13] *R. L. Bixler & C. Niemann*, *J. org. Chemistry* 23, 575 (1958).

21. Halogenierte Pyridine II. Reaktionen der 3-Halogenmethyl-pyridine

von **Ulrich Horn, Francis Mutterer** und **Claus D. Weis**

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

(11. VII. 75)

Halogenated pyridines II. Reactions of 3-halogenomethyl-pyridines. – Summary.

The facile synthesis of 3-halogenomethyl-pyridines provides an easy access to a variety of new 2,6-di- and 2,5,6-trihalogenated pyridines with various functional groups in the 3-position of the pyridine ring. Substitution reactions of the 3-halogenomethyl groups, their *Friedel-Crafts* reactions, and nitrations of the halogenated pyridine ring are reported.

1. Einleitung. – In einer vorangehenden Mitteilung [1] wurden neue Synthesen von 2,6-dihalogenierten (**1**) und 2,5,6-trihalogenierten (**2**) 3-Halogenmethyl-pyridinen, die von α -Methylglutarnitril ausgehen, beschrieben.

Die vorliegende Mitteilung befasst sich insbesondere mit verschiedenartigen Substitutionsreaktionen der 3-Halogenmethylgruppen von **1** und **2**, ihren *Friedel-Crafts*-Reaktionen, der katalytischen Reduktion der 3-Chlormethylgruppen sowie Nitrierungen am Pyridinring.