

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

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

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

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

(11. VII. 75)

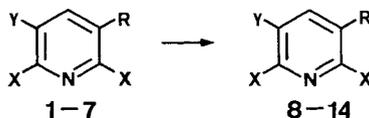
**Halogenated pyridines V. Fluorinated and brominated pyridine compounds.**—*Summary.* Ring chlorinated 3-chloromethyl-pyridines provide a source of new halogenopyridines the fluorination of which is described. Various substituted 2,6-dibromopyridines are prepared from the corresponding dichloro compounds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

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

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

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

Tabelle 1. Fluorierung von Chlorpyridinen



Ausgangsprodukte 1-7	Rea- gens	Reaktions- bedingungen Temp.°/ Dauer in Std.	Reaktionsprodukte 8-14	% Aus- beute	Smp./Sdp. °C/Torr						
X	Y	R	X	Y	R						
<b>1</b>	Cl	H	CCl <sub>3</sub>	SbF <sub>3</sub>	240	<b>8</b>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	62	68-71/12
<b>1</b>	Cl	H	CCl <sub>3</sub>	HF	200/10	<b>8</b>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	53	190/760
<b>2</b>	Cl	Cl	Cl	KF	200/5	<b>9</b>	F	Cl	Cl	76,6	44-45
<b>3</b>	Cl	H	Cl	KF	200/7	<b>10</b>	F	H	Cl	72,4	151/760
<b>4</b>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	KF	200/328	<b>11</b>	F	H	CH <sub>3</sub>	33	155-58/760
<b>5</b>	Cl	Cl	CH <sub>3</sub>	KF	200/34	<b>12</b>	F	Cl	CH <sub>3</sub>	69,4	53-55
<b>6</b>	Cl	H	CF <sub>3</sub>	KF	200/1,5	<b>13</b>	F	H	CF <sub>3</sub>	83-94	128-30/760
<b>7</b>	Br	H	NO <sub>2</sub>	KF	100/20	<b>14</b>	F	H	NO <sub>2</sub>	14	218-20/760

Nachdem es nun gelungen war [1], neue Herstellungsmethoden für isomerenfreie polychlorierte Pyridine zu finden, bietet sich somit auch die Möglichkeit an, aus diesen Verbindungen durch Chloraustausch einheitliche 2,6-difluorierte Chlorpyridine wie z. B. **9** und **10** herzustellen, während man früher meistens Isomergemische erhalten hatte [4] [5]. So haben wir z. B. aus dem symmetrischen Tetrachlorpyridin **2** die 2,6-difluorierte Verbindung **9** in Sulfolan in 76% Ausbeute erhalten bei einer Reaktionsdauer von 5 Std., während sie früher in Diphenylsulfon nur in 35% Ausbeute gebildet wurde [4] [5].

Der Halogenaustausch bei 2,6-Dibrom-3-nitro-pyridin (**7**) mit Kaliumfluorid in Sulfolan ergab nur 14% der Difluorverbindung **14**, während die entsprechende Dichlorverbindung nicht reagierte. Hingegen lässt sich **14** durch Nitrierung von 2,6-Difluorpyridin mit Salpetersäure bei 25° in guter Ausbeute herstellen. Die Oxydation von 2,6-Dichlor-3-trifluormethyl-pyridin mit 30proz. Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure führt mit 51% Ausbeute zum N-Oxid **15**, während sich 2,6-Difluorpyridine nach dieser Methode nicht oxydieren lassen.

**2. Bromierte Pyridine.** – Die Herstellung von 4-Brom- oder 2,6-Dibrom-pyridinen geschieht meistens entweder durch Gasphasenbromierung von Pyridin oder durch Bromierung eines geschmolzenen Pyridiniumsalzes. Hingegen lassen sich Pyridine, die schon andere Kernsubstituenten, wie die Amino- oder die Methoxygruppen tragen, auch unter milderer Bedingungen in Essigsäure direkt mit Brom bromieren [6].

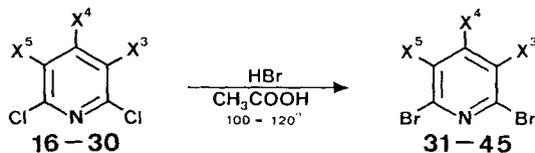
Die Herstellung kernbromierter Pyridine durch Halogenaustausch mit Bromwasserstoff in den 2,4,6-Stellungen von x-Polychlorpyridinen, die synthetisch wesentlich leichter zugänglich sind, ist in der Literatur nicht beschrieben. Es ist indessen von einigen anderen chlorierten Heterocyclen, wie z. B. den Triazinen, bekannt [7], dass es durch Erhitzen ihrer Chlorderivate in Bromwasserstoffsäure oder einer Lösung von Bromwasserstoff in organischen Lösungsmitteln gelingt, die entsprechenden

Tabelle 2. Umhalogenierung der Chlorpyridine zu Brompyridinen

Chlorpyridine		Brompyridine						Rk.-Dauer % in Std./ Temp. [°C] beute	Smp. °C	Analysen							
X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>		C	H	N	Cl	Br		
16	Cl	H	H	Cl	31	Br	H	H	Br	9/110	92	115	Ber. 25,34 Gef. 25,30	1,28 1,41	5,91 5,92	— —	67,43 67,45
17	Cl	Cl	H	Cl	32	Br	Cl	H	Br	14/110	93	70-72	21,10	0,75	5,16	13,05	58,60
18	Cl	Cl	H	Cl	33	Br	Cl	H	Cl	12/110	92	93-95	21,05	0,76	5,08	13,18	57,81
19	Cl	Cl	Cl	Cl	34	Br	Cl	Br	Cl	21/110	72	198-202	19,46	0,48	4,49	23,08	52,23
													15,61	—	3,64	18,44	62,3
													15,68	—	3,68	18,64	62,10
20	Cl	CH <sub>2</sub> Cl	H	Cl	35	Br	CH <sub>2</sub> Br	H	Br	7/110	95	99-101	21,84	1,22	4,24	<0,3	72,64
21	Cl	CH <sub>2</sub> Cl	H	Cl	36	Br	CH <sub>2</sub> Br	H	Cl	11/110	94	73-75	21,95	1,27	4,34	—	72,55
22	Cl	NO <sub>2</sub>	H	Cl	37	Br	NO <sub>2</sub>	H	Br	4/80	82	78	19,89	0,86	3,99	10,00	65,30
23	Cl	NO <sub>2</sub>	H	Cl	38	Br	NO <sub>2</sub>	H	Cl	4/80	92	87-89	21,30	0,71	9,93	<0,3	56,67
													21,54	0,68	9,96	—	56,60
24	Cl	CH <sub>2</sub> Cl	H	NO <sub>2</sub>	39	Br	CH <sub>2</sub> Br	H	NO <sub>2</sub>	6/110	98	72-76	18,99	0,32	8,86	11,21	50,53
													19,19	0,33	8,74	11,31	50,97
													19,22	0,81	7,47	—	63,93
25	Cl	CHO	H	Cl	40	Br	CHO	H	Br	1,5/110	87	125-127	19,70	0,90	7,28	—	65,48
													27,21	1,14	5,29	—	60,33
													27,08	1,11	5,31	—	60,27
26	Cl	CHO	H	Cl	41	Br	CHO	H	Cl	6/110	88	119-122	24,07	0,67	4,84	11,84	53,38
27	Cl	COOH	H	Cl	42	Br	COOH	H	Br	6/110	78	150	24,10	0,72	4,72	12,49	53,19
													25,65	1,08	4,98	—	56,87
													25,44	1,02	4,98	—	57,17
28	Cl	COOH	H	Cl	43	Br	COOH	H	Cl	6/110	82,5	166	22,88	0,64	4,45	11,12	50,74
29	Cl	CF <sub>3</sub>	H	Cl	44	Br	CF <sub>3</sub>	H	Br	4,5/120	83	Sdp. 99°/ 12 Torr	22,91	0,81	4,51	11,42	50,68
													23,64	0,66	4,59	—	52,41
													23,82	0,81	5,02	—	52,38
30	Cl	NH <sub>2</sub>	H	Cl	45	Br	NH <sub>2</sub>	H	Cl	12/110	70,2	175	20,97	1,06	9,78	12,38	55,79
													21,41	1,28	10,02	12,32	55,39

Bromderivate herzustellen. Es gibt auch einige Beispiele der Herstellung von Brompyridinen durch den nucleophilen Austausch einer Nitrogruppe gegen Brom in den 2,4- oder 6-Stellungen des Pyridinringes [8]. Die zuletzt erwähnte Reaktion gelingt jedoch bei chlorierten Pyridinen ohne einen zusätzlich aktivierenden Substituenten nicht ohne weiteres. Auch die umgekehrte Reaktion, Brompyridine mit Salzsäure im Bombenrohr in Chlorpyridine umzuhalogenieren, ist bekannt [9].

Führt man die Halogenaustauschreaktion mit Chlorpyridinen jedoch bei 110–120 in einer essigsäuren Lösung aus, die zuvor mit Bromwasserstoffgas gesättigt wurde und leitet während der gesamten Reaktionsdauer kontinuierlich gasförmigen Bromwasserstoff durch die Reaktionslösung, so kann man ganz allgemein 2,6-Dichlorpyridine verschiedener Substitutionsart in die entsprechenden 2,6-Dibromverbindungen überführen (Tabelle 2). Auch die 3-Chlormethylgruppen werden unter diesen Bedingungen in 3-Brommethylgruppen übergeführt. Das Beispiel der Umwandlung von **16** zeigt insbesondere, dass auch ein Chloratom in 4-Stellung des Pyridinringes sich leicht umhalogenieren lässt.



Die Austauschreaktionen verlaufen allgemein mit guten bis sehr guten Ausbeuten und die Brompyridine fallen in hoher Reinheit an, so dass eine verlustreiche Trennung von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial entfällt. Die Tabelle 2 zeigt eine Reihe der nach dieser Methode hergestellten 2,6-Dibrompyridine. Mit dieser Methode lassen sich insbesondere Brom-Chlor-Pyridine mit eindeutiger Lage der verschiedenen Halogenatome sehr einfach herstellen, denn wie die Umsetzungen der Verbindungen **17**, **18**, **19**, **21**, **23**, **26**, **28** und **30** mit Bromwasserstoff zeigen, werden am Pyridinring stets nur die Chloratome in den 2,6-Stellungen gegen Brom ausgetauscht.

Die Methode erwies sich auch als sehr vorteilhaft, um einfach zu 2,6-dibromierter Pyridin-3-aldehyden und Pyridin-3-carbonsäuren zu gelangen.

Die Reaktion ist vermutlich eine Gleichgewichtsreaktion, die durch die Protonierung des Kernstickstoffes unterstützt wird und dann als nucleophile Substitutionsreaktion abläuft.

Partielle Bromierungsprodukte konnten nie isoliert werden, sondern auch bei unvollständiger Umsetzung der 2,6-Dichlorpyridine wurden stets nur Gemische der entsprechenden 2,6-Dibrompyridine und des Ausgangsmaterials isoliert. 2-Chlorpyridin lässt sich nach dieser Methode nicht mit Bromwasserstoff zu 2-Brompyridin umsetzen.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines:* Siehe unter [1a]. Die  $^{19}\text{F}$ -NMR.-Spektren wurden in  $\text{CDCl}_3$  mit  $\text{CCl}_3\text{F}$  als internem Standard aufgenommen (chem. Verschiebungen in ppm).

**Fluorierte Derivate** (Tabelle 1 und **15**). – 2,6-Dichlor-3-trifluormethyl-pyridin (**8**). – A. Zu 266 g (1 mol) 2,6-Dichlor-3-trichlormethyl-pyridin [1b] gibt man 5 g  $\text{SbF}_3$  und erhitzt unter Rühren rasch auf Rückflusstemperatur (240°). Dann gibt man portionsweise pro Min. je 10 g  $\text{SbF}_3$  hinzu. Gesamtmenge: 191 g (1,065 mol)  $\text{SbF}_3$ . Man erhitzt noch 15 Min. unter Rückfluss und destilliert das entstandene Produkt bei 760 Torr ab. Das Destillat wird mit 2 l Äther verdünnt, die Ätherlösung

mit einer Lösung von 1 kg Weinsäure in 4 l Wasser gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Verdampfen des Äthers und Destillation bei  $68\text{--}71^\circ/12$  Torr gibt 138,4 g (64%).  $n_D^{20} = 1,4824$ . – IR. (fl): 1600, 1564 (Pyridin), 1151, 1122. – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 268 (3800). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,17 ( $d \times q$ ,  $J = 8,5/0,5$ , H–C(4)); 7,59 ( $d \times q$ ,  $J = 8,5/0,7$ , H–C(5)). Die Signale zeigen neben der Dublett-aufspaltung ( $J_{4,5} = 8,5$ ) noch eine Aufspaltung in Quartette mit *ca.* 0,5–0,7 Hz wegen der Kopplung mit der  $\text{CF}_3$ -Gruppe.

$\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}$	Ber. C 33,36	H 0,93	Cl 32,83	F 26,39	N 6,48%
(216,00)	Gef. ,, 33,41	,, 1,05	,, 33,11	,, 26,19	,, 6,58%

B. Eine Lösung von 176,5 g (0,665 mol) 2,6-Dichlor-3-trichlormethyl-pyridin in 400 g (20 mol) Fluorwasserstoff wird im *Monel*-Autoklaven 10 Std. auf  $200^\circ$  erhitzt. Die Lösung lässt man in 8 l Eiswasser laufen und neutralisiert mit konz. Natronlauge. Das Produkt wird mit Wasserdampf destilliert, das im Destillat abgeschiedene Öl (103 g) in Äther aufgenommen und die wässrige Phase auch mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und destilliert, Sdp.  $190\text{--}195^\circ/760$  Torr, 90 g (63%) Produkt. IR.-Spektrum identisch mit demjenigen des nach A gewonnenen Produktes.

2,6-Difluor-3-chlor-pyridin (10). Eine Lösung von 3,6 g (0,02 mol) 2,3,6-Trichlorpyridin [1b] in 200 ml Sulfolan wird mit 5 g Kaliumfluorid 7 Std. auf  $200^\circ$  erhitzt. Dann wird das Produkt mit Wasserdampf destilliert, in Äther aufgenommen und destilliert, 2,1 g (72,4%), Sdp.  $151^\circ/760$  Torr. – IR. (KBr): u.a. 1605, 1579 (Pyridin), 1449, 1418, 994, 981, 731, 677. – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 265,5 (3900).

$\text{C}_5\text{H}_2\text{ClF}_2\text{N}$	Ber. C 40,16	H 1,35	Cl 23,71	F 25,41	N 9,37%
(149,53)	Gef. ,, 40,08	,, 1,35	,, 23,81	,, 25,50	,, 9,35%

2,6-Difluor-3,5-dichlor-pyridin (9). Eine Lösung von 21,7 g (0,1 mol) 2,3,5,6-Tetrachlorpyridin [1b] in 100 ml Sulfolan wird mit 25,0 g (0,43 mol) Kaliumfluorid 5 Std. auf  $180\text{--}200^\circ$  erhitzt. Dann wird 9 mit Wasserdampf herausdestilliert. Filtration und Sublimation bei  $70^\circ/12$  Torr, 14,1 g (76,6%), Smp.  $44\text{--}45^\circ$  (Lit.:  $45\text{--}46^\circ$  [4]). – IR. (KBr): u.a. 1588 (Pyridin), 1440, 1103, 760, 725. – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 211 (5460), 276 (4890).

2,6-Difluor-3-methyl-pyridin (11). Herstellung analog 9 aus 9,7 g (0,06 mol) 2,6-Dichlor-3-methyl-pyridin [1b] und 15 g Kaliumfluorid in 60 ml Sulfolan bei  $200^\circ/328$  Std. Ausbeute 2,5 g (33%), Sdp.  $155\text{--}158^\circ/760$  Torr. – IR. (fl): u.a. 1613, 1592, 1466, 1178, 1105, 833, 735, 727.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_2\text{N}$	Ber. C 55,81	H 3,90	F 29,43	N 10,85%
(129,11)	Gef. ,, 55,47	,, 3,95	,, 29,21	,, 10,65%

2,6-Difluor-3-methyl-5-chlor-pyridin (12). Herstellung analog 9 aus 11,8 g (0,06 mol) 2,5,6-Trichlor-3-methyl-pyridin [1b] und 15 g Kaliumfluorid in 60 ml Sulfolan bei  $200^\circ/34$  Std. Ausbeute 6,8 g (69,4%), Smp.  $53\text{--}55^\circ$  (Subl.). Das Produkt ist sehr flüchtig. – IR. (KBr): u.a. 1613, 1592, 1453, 1176, 1051, 919, 826, 729. – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 270,5 (4500). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,72 (*t*, br.,  $J = 8$ ); 2,28 (*m*, CH).

$\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_2\text{N}$	Ber. C 44,06	H 2,44	Cl 21,68	F 23,23	N 8,56%
(163,56)	Gef. ,, 44,10	,, 2,41	,, 21,57	,, 23,18	,, 8,55%

2,6-Difluor-3-trifluormethyl-pyridin (13). Eine Suspension von 23,2 g (0,4 mol) getrocknetem Kaliumfluorid und 21,6 g (0,1 mol) 8 in 70 ml Sulfolan wird unter Rühren im Ölbad von  $200\text{--}220^\circ$  erhitzt. Der Reaktionskolben trägt eine 10-cm-*Vigreux*-Kolonnen mit absteigendem Kühler. Nach etwa 45 Min. wird die Mischung dunkelbraun und bei  $125\text{--}130^\circ$  destillieren 8,7 g 13 über. Dann treibt man aus der viskosen Mischung noch weitere 8,3 g durch Erhitzen mit freier Flamme über. Das Produkt wird nochmals destilliert,  $128\text{--}130^\circ/760$  Torr, 15,2–17,0 g (83–94%). Leicht flüchtige farblose Flüssigkeit,  $n_D^{20} = 1,3918$ . – IR. (fl.) u.a. 1626, 1611 (Pyridin), 1490, 1150 ( $\text{CF}_3$ ). – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 253,  $\epsilon$  konnte wegen der grossen Flüchtigkeit von 13 nicht genau bestimmt werden. – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,24 (*q*, br.,  $J = 8$ ,  $\text{H}_A$ ); 7,04 (*d+d*,  $J = 2,5+8$ ,  $\text{H}_B$ ). –  $^{19}\text{F}$ -NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,78 ( $\text{H}_A$ ); 7,20 ( $\text{H}_B$ );  $F_A = -56,21$ ;  $F_B = -64,82$ ;  $J(\text{H}_A, \text{H}_B) = 8,5$ ;  $J(\text{H}_A, F_A) = 6,5$ ;  $J(\text{H}_B, F_A) = 3,3$ ;  $J(\text{H}_A, F_B) = 8,8$ ;  $J(\text{H}_B, F_B) = 0$ ;  $J(F_A, F_B) = 6,5$ .

$\text{C}_6\text{H}_3\text{F}_5\text{N}$	Ber. C 39,36	H 1,10	F 51,89	N 7,65%
(183,08)	Gef. ,, 39,08	,, 1,05	,, 51,91	,, 7,95%

**2,6-Difluor-3-nitro-pyridin (14).** – *A.* Zu einer Mischung von 125 ml konz. Schwefelsäure und 75 ml Salpetersäure (100proz.) gibt man bei 25° unter Kühlung 37,5 g (0,25 mol) 2,6-Difluorpyridin. Nach 23 Std. giesst man die Lösung auf Eis und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird mit NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen. Aufarbeitung und Destillation, Sdp. 218–220°/760 Torr, 31,4 g (78,5%). – IR. (fl.): 1618, 1600, 1542, 1468, 1352, 1318. – UV. (CH<sub>3</sub>OH): 270,5 (60), 235 (4500). – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 8,78 (*d* × *t*, *J* = 6,5/8,5, H–C(4)); 7,20 (*d* × *d*, *J* = 3,5/8,5, H–C(5)). – <sup>19</sup>F–NMR. (CDCl<sub>3</sub>): F<sub>A</sub> = – 56,21; F<sub>B</sub> = – 64,82. Halbwertsbreite ohne <sup>14</sup>N-Entkopplung: F<sub>A</sub>: 21 Hz, F<sub>B</sub>: 24 Hz, J(F<sub>A</sub>, F<sub>B</sub>) = 6,5; J(F<sub>B</sub>, H<sub>B</sub>) = 0; J(F<sub>B</sub>, H<sub>A</sub>) = 8,8; J(F<sub>A</sub>, H<sub>A</sub>) = 6,5; J(F<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>) = 3,3.

C <sub>5</sub> H <sub>2</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 37,51	H 1,26	F 23,74	N 17,50%
(160,08)	Gef. „ 37,48	„ 1,40	„ 23,67	„ 17,45%

*B.* Eine Lösung von 12 g (0,043 mol) 2,6-Dibrom-3-nitro-pyridin in 60 ml Sulfolan erhitzt man mit 9,9 g (0,17 mol) Kaliumfluorid 20 Std. auf 100°. Das Produkt wird mit Wasserdampf destilliert und aus dem Destillat mit Äther extrahiert. Aufarbeitung und Destillation wie unter *A* gibt 1 g (14,7%) **14**, das durch Vergleich seines IR.-Spektrums mit dem nach *A* hergestellten Produkt identifiziert wurde.

**2,6-Dichlor-3-trifluormethyl-pyridin-N-oxid (15).** Eine Lösung von 17,3 g (0,08 mol) **8** in 240 ml Trifluoressigsäure wird auf 75° erwärmt und innerhalb 8 Std. mit 24 ml 30proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> versetzt. Die Lösung wird i.V. eingedampft. Die klebrigen Kristalle (14,1 g) werden 2mal bei 120°/0,001 Torr sublimiert, 9,4 g (50,7%), Smp. 109–111°. – IR. (KBr): u.a. 1589, 1561 (Pyridin), 1183, 1150, 1177 (CF<sub>3</sub>-Banden).

C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> NO	Ber. C 31,06	H 0,87	Cl 30,57	F 24,57	N 6,04%
(232,00)	Gef. „ 30,96	„ 1,12	„ 30,29	„ 24,55	„ 6,07%

**Einige bromierte Derivate** (Tabelle 2 mit Elementaranalysen). – **2,6-Dibrompyridin (31).** In eine Lösung von 7,4 g (0,05 mol) 2,6-Dichlorpyridin in 100 ml Essigsäure leitet man bei 110° 9 Std. Bromwasserstoff ein. Dann giesst man auf Eis und filtriert 10,9 g (92%) ab, Smp. 115° [10]. Das Produkt enthält weniger als 0,3% Chlor.

**2,6-Dibrom-5-chlor-3-brommethyl-pyridin (36).** In eine Lösung von 23,2 g (0,1 mol) 2,5,6-Trichlor-3-chlormethyl-pyridin [1a] in 200 ml Essigsäure leitet man bei 110° 15 Std. HBr ein. Dann giesst man auf 400 g Eis, filtriert ab und wäscht mit Wasser: 35,8 g (98,4%), Smp. 73–75° (Methyläthylketon).

**2,6-Dibromnicotinsäure (42).** In eine Lösung von 28,8 g (0,15 mol) 2,6-Dichlornicotinsäure in 300 ml mit HBr ges. Essigsäure leitet man 4 Std. bei 110° und dann 2 Std. bei 120° HBr ein. Nach Eindampfen im RV. versetzt man den Rückstand mit 300 ml Benzol, dampft dieses ab und kristallisiert den Rückstand (41 g) aus 1 l Wasser um: 34 g (81%), Smp. 148–149°.

**2,6-Dibrom-3-brommethyl-5-nitro-pyridin (39).** In eine Lösung von 12,2 g (0,05 mol) 2,6-Dichlor-3-chlormethyl-5-nitro-pyridin in 100 ml Essigsäure leitet man bei 110° während 6,5 Std. HBr ein. Die braune Lösung wird ganz langsam auf 600 ml Eiswasser gegossen und **39** abfiltriert: 17,6 g (94%), Smp. 70° (Benzol).

**2,6-Dibrom-nicotinaldehyd (40).** In 100 ml mit HBr ges. Essigsäure trägt man bei 110° 8,8 g (0,05 mol) 2,6-Dichlor-pyridin-3-aldehyd ein und leitet bei dieser Temp. 1,5 Std. HBr hindurch. Dann wird überschüssiges HBr durch N<sub>2</sub> verdrängt (15 Min.) und die Lösung auf 300 g Eis gegossen, 11,5 g (87%), Smp. 125–126,5° (CH<sub>3</sub>CN, Aktivkohle). – IR. (KBr): u.a. 1700, 1563, 1541.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *H. Fritz, C. D. Weis & T. Winkler*, Teil I, *Helv. 59*, 179 (1976); b) *U. Horn, F. Mutterer & C. D. Weis*, Teil II, *Helv. 59*, 190 (1976); c) *U. Horn, F. Mutterer & C. D. Weis*, Teil III, *Helv. 59*, 211 (1976).
- [2] *E. T. Mc Bee, H. B. Haas & E. M. Hodnett*, *Ind. Eng. Chemistry 39*, 389 (1947); *J. Hamer, W. J. Link, A. Jurgevic & T. L. Vigo*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas 81*, 1058 (1962).
- [3] *M. M. Boudakian*, *J. heterocycl. Chemistry 5*, 683 (1968).
- [4] *G. C. Finger, L. D. Starr, D. R. Dickinson, H. S. Gutowski & J. Hamer*, *J. org. Chemistry 28*, 1666 (1963); *Imp. Chem. Ind., Niederl. Pat. 69*, 1550 3 (1969).

- [5] *R. D. Chambers, J. Hutschinson & W. K. R. Musgrave*, J. chem. Soc. 1964, 3573.  
 [6] *A. Weissberger*, Pyridine and Its Derivatives, ed. by *E. Klingsberg*, Part II, S. 130 (1961).  
 [7] *A. Roedig & H. Ziegler*, Houben-Weyl, Bd. 514, 356; *American Cyanamid*, Schw. Pat. 297, 409 (1951).  
 [8] *H. J. Den Hertog, F. R. Schepman, J. de Bruyn & G. J. E. Thyse*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 69, 1281 (1950); *H. J. Den Hertog & B. Mulder*, *ibid.* 67, 957 (1948); *R. F. Evans & H. C. Brown*, J. org. Chemistry 27, 1665 (1962).  
 [9] *H. J. Den Hertog & J. de Bruyn*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 70, 182 (1951); *H. J. Den Hertog*, *ibid.* 64, 85 (1945); *H. J. Den Hertog, J. C. M. Schopf, J. de Bruyn & A. de Klerk*, *ibid.* 69, 673 (1950).

## 25. Ermittlung von Bildungskurven nach *J. Bjerrum* mittels differenzieller Dampfdruckosmometrie

von **Norbert N. L. Kirsch** und **Wilhelm Simon**

Laboratorium für Organische Chemie

Eidgenössische Technische Hochschule, 8006 Zürich, Universitätsstrasse 16

(15. X. 75)

**Determination of Bjerrum Formation Curves by Differential Vapour Pressure Osmometry.** – *Summary.* A differential vapour pressure osmometry method for the determination of *Bjerrum* formation curves is described. This technique allows the determination of formation constants in nonaqueous solvent systems.

**1. Einleitung.** – Die Bestimmung von Komplexbildungskonstanten elektro-neutraler Liganden [1–3] vor allem mit Alkali- und Erdalkali-Ionen ist infolge des Fehlens klassischer Observablen wie der Wasserstoffionenaktivität sowie geeigneter Chromophore [4] insbesondere in nichtwässrigen Lösungsmitteln oft erschwert. Da in homogenen Komplexbildungsreaktionen vom Typ



M: Metallion; L: Elektroneutraler Ligand

eine Änderung der Teilchenzahl erfolgt, ist die Messung kolligativer Eigenschaften für das Studium derartiger Reaktionen angezeigt [5–7]. Die Einführung hochempfindlicher Dampfdruckosmometer [8] bietet die Möglichkeit, Reaktionen vom Typ (1) in verschiedenen Lösungsmitteln bei Konzentrationen über  $10^{-4}$  mol · kg<sup>-1</sup> mittels kolligativer Eigenschaften zu verfolgen.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine dampfdruckosmometrische Differentialtechnik zur Ermittlung der durchschnittlichen Ligandenanzahl  $\bar{n}$  pro Metallion

$$\bar{n} = \frac{L_T - [L]}{M_T} \quad (2)$$

$L_T$ : Totale Ligandkonzentration

$M_T$ : Totale Metallionenkonzentration

[L]: Konzentration des freien Liganden