

Wirtschaftspatent

Ertellt gemäÙ 5 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0154 538

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D213/61  
C 07 D213/78

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) WP C 07 D/ 214 677

(22) 30.07.79

(44) 31.03.82

- (71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR;DD;  
(72) SCHROETTER, EBERHARD,DR.RER.NAT. DIPL.-CHEM.;SCHICK, HANS,DR.SC.NAT. DIPL.-CHEM.;  
NIEDRICH, HARTMUT,PROF. DR.SC.NAT. DIPL.-CHEM.;OEHME, PETER,PROF. DR.MED.HABIL.;DD;  
PIESCHE, LOTHAR,DR.RER.NAT. DIPL.-CHEM.;DD;  
(73) siehe (72)  
(74) ADW DER DDR, ZI FUER ORGANISCHE CHEMIE, BUERO FUER PATENT- UND NEUERERWESEN,  
1199 BERLIN, RUDOWER CHAUSSEE 5

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG SUBSTITUIERTER 2,4- UND 2,6- DIHALOGEN-PYRIDINE

(57)Substituierte Dihalogenpyridine sind insbesondere als Zwischenprodukte fuer die Herstellung von 5-substituierten Pyridin-2-carbonsauren mit blutdrucksenkender Wirkung von Interesse. Die bisher bekannten Verfahren zu ihrer Herstellung werden als Druckreaktionen in Gegenwart basischer Stickstoffverbindungen ausgefuehrt.GemaeÙ dem Ziel der Erfindung, mittels einer technisch einfachen und oekonomischen Synthesemethode derartige Verbindungen mit der allgemeinen Formel I,in der X sowie Y in 4- oder 6-Stellung Chlor oder Brom und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in 3,5-, 3,6- oder 5,6- sowie 3,4-Stellung gleiche oder verschiedene Substituenten der Reihe Wasserstoff,Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkynyl, Aralkyl, Aryl, Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Carboxyl und Carbalkoxy bedeuten, in hoher Ausbeute herzustellen, werden Verbindungen der allgemeinen Formel II,in der R<sup>3</sup> in 4-oder 6-Stellung Hydroxyl bedeutet und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die genannte Bedeutung besitzen,mit Phosphoroxihalogeniden erfindungsgemaeÙ in Gegenwart von Hydrohalogeniden sekundaerer oder tertiaerer Amine oder der Halogenide quartaerer Ammoniumbasen drucklos umgesetzt. -Formel I und II-

214677 -1-

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung substituierter 2,4- und 2,6-Dihalogenpyridine

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter Dihalogenpyridine. Diese Verbindungen sind Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Sie eignen sich insbesondere für die Darstellung von 5-substituierten Pyridin-2-carbonsäuren, die sich durch eine intensive und langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung auszeichnen. Die Herstellung solcher Pyridin-2-carbonsäuren über substituierte Dihalogenpyridine hat wegen der erheblichen Mängel der bekannten Synthese dieser Zwischenprodukte bisher keine praktische Bedeutung erlangt.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, aus Pyrid-2-onen und Pyrid-4-onen durch Einwirkung von Halogenierungsmitteln, insbesondere Phosphorhalogeniden, Halogenpyridine darzustellen (E. Klingsberg, Pyridin und seine Derivate, Interscience Publishers, Inc., New York 1960, Teil II, S. 326 bis 334 und S. 646 bis 651; R.A. Abramovitch, Pyridin und seine Derivate, Verlag John Wiley and Sons, Inc., New York - London - Sydney - Toronto 1974, Ergänzungsband Teil 2, S. 407 bis 488, und Ergänzungsband Teil 3, S. 784 bis 793). Die Überführung dieser Pyridone in die entsprechenden Halogenverbindungen verläuft, abgesehen

von speziellen Fällen starker sterischer Behinderung, meist in guten Ausbeuten.

Als Halogenierungsmittel sind eine Reihe von Verbindungen wie Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid, Phosphoroxybromid, Phosphor-pentabromid, Phenylphosphonsäuredichlorid, Thionylchlorid oder Phosgen geeignet. Die Umsetzung der 4-Hydroxy- und 6-Hydroxy-pyrid-2-one mit diesen Halogenierungsmitteln zu den entsprechenden Dihalogenpyridinen bereitet hingegen Schwierigkeiten.

Ferner ist bekannt, die Reaktion zwischen Hydroxypyridonen und Halogenierungsmitteln mit dem Ziel der Erhöhung der Ausbeuten an Dihalogenverbindungen unter Druck, in Lösungsmitteln oder in Gegenwart von freien Aminen vorzunehmen. Die Ausführung der Umsetzung als Druckreaktion erfordert insbesondere unter industriellen Bedingungen einen erheblichen technischen und ökonomischen Aufwand für Autoklaven, die zum Arbeiten mit den genannten aggressiven Halogenierungsmitteln geeignet sind, sowie umfangreiche sicherheitstechnische Maßnahmen. Trotzdem wird das Ziel einer hohen Ausbeute nur teilweise erreicht und bei den angewandten hohen Reaktionstemperaturen in der Regel ein stark verharztes Produkt erhalten. So wird beispielsweise 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on mit Phosphoroxychlorid im Bombenrohr auf 180 ° bis 200 °C erhitzt (K. Schreiber und G. Adam, Chem. Ber. 93, 1848 (1960)). Die Ausbeute an 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methyl-pyridin beträgt trotz apparativ aufwendiger Arbeitsweise nur 51 %. Daneben fällt eine große, die Aufarbeitung außerordentlich erschwerende Menge an teerartigen Produkten an (H. Mayer, Dissertation, TH Karlsruhe 1967, S. 3).

Eine zusätzliche ökonomische und technische Belastung bedeutet auch die Verwendung von Lösungsmitteln.

Für die Reaktion von Hydroxypyridonen mit Phosphoroxychlorid und -oxybromid wird der Zusatz basischer Stickstoffverbindungen, insbesondere tertiäre Amine, vorgeschlagen, um das Arbeiten im Autoklaven zu vermeiden und um bestimmte Pyridone überhaupt erst mit brauchbaren Ausbeuten

in Halogenverbindungen überführen zu können; siehe: DE-PS 2 127 521, 2 306 045, 2 307 444, US-PS 2 742 478.

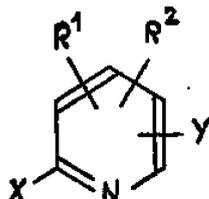
Auch diese Verfahrensweise hat jedoch eine Reihe von Nachteilen. Die Verwendung freier Amine in den erforderlichen großen Mengen ist wegen deren Toxizität und Brennbarkeit mit entsprechenden, das Verfahren belastenden Aufwendungen für Arbeits- und Brandschutzmaßnahmen verbunden. Zudem birgt der Zusatz freier Amine zum Phosphorhalogenide enthaltenden Reaktionsgemisch infolge exothermer Reaktion betriebstechnische Risiken in sich. Da diese Verfahrensweise darauf gerichtet ist, durch Zusatz des Amins den Siedepunkt des Reaktionsgemischs auf Temperaturen zu erhöhen, unter denen bei den gewählten Bedingungen auch ohne Verwendung von Druckgefäßen hohe Ausbeuten erzielt werden, ist die Verwendung hochsiedender teurer Amine Bedingung. Dies bedeutet jedoch den Ausschluß des besonders billigen, aber niedrigsiedenden Amins Trimethylamin. Außerdem ist die günstige Wirkung eines Zusatzes an basischen Stickstoffverbindungen offenbar auf bestimmte Dihydroxypyridine beschränkt. So gelingt beispielsweise beim Erhitzen von 2,3-Dichlor-4-hydroxypyrid-6-on mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin die Einführung nur eines Chlors unter Bildung von 2,3,6-Trichlor-pyrid-4-on (J.A.Elvidge und N.A. Zaidi, J. chem. Soc. (C) 1968, 2188)).

#### Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, eine technisch einfache und ökonomische Synthesemethode für die Erzeugung substituierter Dihalogenpyridine aufzuzeigen, wobei sowohl die Verwendung von Druckgefäßen als auch der Einsatz von zusätzlichen organischen Lösungsmitteln sowie freien basischen Stickstoffverbindungen vermieden und darüber hinaus die Ausbeute an den Zielprodukten erhöht wird.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Dieses Ziel wird erreicht durch ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 2,4- und 2,6-Dihalogenpyridinen der allgemeinen Formel I



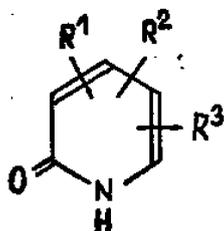
in der bedeuten

X in 2-Stellung und Y in 4- oder 6-Stellung gleiche oder verschiedene Halogene wie Chlor oder Brom und

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in 3,5-, 3,6-, 3,4- oder 5,6-Stellung gleiche oder verschiedene Substituenten der Reihe Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkinyl mit je 1 bis 10 C-Atomen, Aryl, Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Carboxyl und Carbalkoxy, wobei die Kohlenwasserstoffreste Alkyl, Cycloalkyl,

Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkinyl, Aryl gegebenenfalls durch substituierte Amino- oder Arylgruppen, Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Carboxyl sowie Carbalkoxy substituiert sein können,

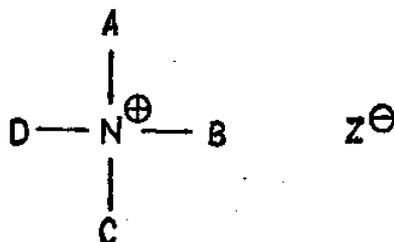
durch Halogenierung von 4-Hydroxy- und 6-Hydroxy-pyrid-2-onen der allgemeinen Formel II



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung haben und für R<sup>3</sup> in 4- oder 6-Stellung Hydroxyl steht,

mit Phosphoroxyhalogeniden, indem erfindungsgemäß die Halogenierungsreaktion bei Atmosphärendruck in Gegenwart von

Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III



in der bedeuten

$\text{Z}^{\ominus}$  Chlorid oder Bromid und

A, B, C, D gleiche oder verschiedene Reste der Reihe Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, wobei A und B gemeinsam einen Alkylrest mit 2 bis 7 C-Atomen bilden können, der, gegebenenfalls unter Einbeziehung von C, 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten kann, Cycloalkyl, Aryl, die gegebenenfalls durch Aminogruppen, Halogen, Aryl und Acyl substituiert sind, sowie bis zu zwei der Reste A, B, C, D auch Wasserstoff, durchgeführt wird.

Als Halogenierungsmittel dienen die Phosphoroxihalogenide, Phosphoroxychlorid und Phosphoroxybromid, die gegebenenfalls mit einem Zusatz an Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid und Phosphortribromid zum Einsatz gelangen.

Als Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III kommen nichtbasische Stickstoffverbindungen in Gestalt der Hydrohalogenide sekundärer und tertiärer Amine oder der Halogenide quartärer Ammoniumbasen in Frage. Es sind die Hydrochloride oder Hydrobromide von sekundären und tertiären aliphatischen und cycloaliphatischen Aminen, Anilinen und heterocyclischen Aminen wie Pyridine und Chinoline, die im Kern partiell oder vollständig hydriert sein können, geeignet. Beispiele hierfür sind Trimethylamin-hydrochlorid, Diäthylamin-hydrochlorid, Triäthylamin-hydrobromid, Diisopropylamin-hydrobromid, Äthyl-methyl-cyclohexylamin-hydrochlorid, Dodecyl-dimethylamin-hydrochlorid, N,N-Dimethylanilin-hydrochlorid, Pyridin-hydrochlorid, 2,6-Dimethylpyridin-hydrochlorid, 4-Dimethylamino-pyridin-hydrochlorid, N-Methylpiperidin-hydrobromid, N-Äthyl-hexamethyl-

lenimin-hydrochlorid, Chinolin-hydrochlorid sowie die Hydrochloride technischer Amin-, Pyridin- oder Chinolingemische. Ferner sind die Chloride und Bromide der quartären Ammoniumverbindungen wie Tetraäthylammoniumchlorid, Trimethyl-hexylammoniumbromid und Tetrabutylammoniumbromid einsetzbar.

Die Umsetzung der Hydroxypyridone gemäß Formel II mit den Halogenierungsmitteln erfolgt in Gegenwart der Halogenverbindungen gemäß Formel III zweckmäßig durch Erhitzen auf Temperaturen zwischen 70 ° und 150 °C, vorzugsweise 100 ° bis 130 °C. Die Halogenierungsmittel werden in äquivalenter Menge oder im Überschuß angewandt, wobei der Überschuß zugleich als Lösungsmittel dient und nach erfolgter Umsetzung zweckmäßig durch Vakuumdestillation leicht zurückgewonnen werden kann. Günstig ist eine Menge von 2 bis 6 Mol Phosphor-oxyhalogenide je Mol Hydroxypyridin. Zwar besteht die bevorzugte Arbeitsweise darin, überschüssiges Halogenierungsmittel als Lösungsmittel anzuwenden. Der Zusatz inerter organischer Lösungsmittel von geeignetem Siedepunkt, beispielsweise Alkyларомaten wie Toluol und Xylol, Chlorbenzol und Dichlorbenzol, ist andererseits nicht ausgeschlossen und kann wahlweise realisiert werden.

Halogenverbindungen gemäß Formel III oder Gemische dieser gelangen in Mengen von 0,1 bis 3 Mol, vorzugsweise 1 bis 2 Mol, je Mol Hydroxypyridon zur Anwendung.

Die Umsetzung zu den erfindungsgemäßen 2,4- beziehungsweise 2,6-Dihalogenpyridinen gemäß Formel I erfolgt durch Erhitzen des Komponentengemisches bei den definierten Reaktionstemperaturen bis zur Beendigung der Halogenierung. Es besteht ferner die Möglichkeit, zunächst Hydroxypyridon und Halogenierungsmittel unter Bildung entsprechender Hydroxypyridon-halogenphosphorsäureester bis zur Beendigung der Halogenwasserstoffabspaltung umzusetzen, sodann Halogenverbindung gemäß Formel III einzutragen und die Reaktion zu den gewünschten Dihalogenpyridinen fortzuführen.

Nach beendeter Umsetzung erfolgt die Aufarbeitung der Reaktionsgemische unter Gewinnung der Dihalogenpyridine in üblicher Weise. Allgemein anwendbar ist die Behandlung des Reak-

tionsgemischs mit Eis, zweckmäßig nach destillativer Entfernung überschüssigen Halogenierungsmittels, und Isolierung des Dihalogenpyridins durch Filtration oder Extraktion, gegebenenfalls nach Einstellung eines für die Abtrennung des Produkts günstigen  $p_H$ -Wertes.

Für die Darstellung der Dihalogenpyridine wird im allgemeinen gleiches Halogen im Halogenierungsmittel und in der zugesetzten Halogenverbindung gemäß Formel III gewählt werden. Andererseits können, beispielsweise bei der Darstellung von Dihalogenpyridinen für die hydrogenolytische Enthalo- genierung, auch ungleiche Halogene in den genannten Komponenten zum Einsatz gelangen und Dihalogenpyridine mit verschiedenen Halogensubstituenten dargestellt werden.

Gegenüber den bekannten Methoden, die zur Darstellung von Dihalogenpyridinen das Arbeiten unter Druck sowie den Zusatz basischer Stickstoffverbindungen vorschreiben, hat das erfindungsgemäße Verfahren überraschenderweise eine Reihe von entscheidenden technischen und ökonomischen Vorteilen.

Die günstigen Wirkungen des Zusatzes von Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III sind vor allem deshalb überraschend, da ein Zusatz an basischen Stickstoffverbindungen nach dem Stand der Technik tatsächlich gewisse günstige Wirkungen zeigt und danach von den nichtbasischen Verbindungen gemäß Formel III keine positiven Effekte zu erwarten waren.

Die Möglichkeit, nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ohne Verwendung von Druckgefäßen in üblichen Apparaturen zu arbeiten, beseitigt eine Reihe von Gefahrenmomenten und bringt wesentliche ökonomische Vorteile durch den Wegfall teurer Druckapparaturen und der Aufwendungen für Schutzmaßnahmen.

Die Verwendung von Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III an Stelle basischer Stickstoffverbindungen führt auch zu wesentlich höheren Ausbeuten und vereinfachter Aufarbeitung der Reaktionsgemische, da harzartige Nebenprodukte praktisch nicht mehr entstehen. Der Einsatz der genannten Halogenver-

bindungen an Stelle basischer Stickstoffverbindungen gestattet die Verwendung geringerer Mengen dieser Hilfsstoffe, von denen nach bekanntem Verfahren soviel anzuwenden ist, daß eine Erhöhung des Siedepunkts auf vorzugsweise 140 ° bis 150 °C erreicht wird.

Weitere ökonomische Vorteile werden bei Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens erzielt, indem die Verwendung billiger Hilfsstoffe möglich wird. So kam der Einsatz des besonders billigen Trimethylamins auf Grund dieses Siedepunkts nach der herkömmlichen Verfahrensweise der Zugabe basischer Stickstoffverbindungen aus technischen Gründen schlechthin nicht in Frage. Hingegen ist es nunmehr problemlos, auch Trimethylamin-hydrohalogenide zu verwenden, von denen auf Grund des niedrigen Molekulargewichts im Vergleich zu anderen Hydrohalogeniden zudem wesentlich geringere Gewichtsmengen benötigt werden.

Während die Verwendung basischer Stickstoffverbindungen auf Grund ihrer Brennbarkeit und ihres hohen Dampfdrucks besondere sicherheitstechnische und toxikologische Probleme aufwirft, sind Halogenverbindungen gemäß Formel III einfach und gefahrlos zu handhaben.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1:

27,8 g (0,2 Mol) 4-Hydroxy-3,6-dimethyl-pyrid-2-on werden mit 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid und 55,1 g (0,4 Mol) Triäthylamin-hydrochlorid 12 Stunden bei 115 ° bis 126 °C am Rückfluß gerührt. Überschüssiges Phosphoroxychlorid wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand auf 500 g Eis gegeben. Es wird dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert, der Extrakt mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert. Der Rückstand bildet eine farblose Flüssigkeit.

Kp. 103 bis 106 °C/10 Torr;

Ausbeute: 26,0 g (73,7 %) 2,4-Dichlor-3,6-dimethyl-pyridin;  
 $C_7H_7Cl_2N$  (176,1).

**Beispiel 2:**

36,2 g (0,2 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on, 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid und 21,9 g (0,2 Mol) Diäthylamin-hydrochlorid werden wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Es wird in gleicher Weise aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit.

Kp. 135 ° bis 140 °C/9 Torr;

Ausbeute: 25,4 g (58,2 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

**Beispiel 3:**

Das Gemisch aus 36,2 g (0,2 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on, 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid und 38,2 g (0,4 Mol) Trimethylamin-hydrochlorid wird 12 Stunden bei 115 ° bis 126 °C am Rückfluß gerührt. Es wird analog Beispiel 1 aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels werden 43,7 g ( 100 %) eines bräunlichen Öls erhalten.

Kp. 136 ° bis 138 °C/8 Torr. Farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 38,6 g (88,5 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

**Beispiel 4:**

Das Gemisch aus 36,2 g (0,2 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on, 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid und 55,1 g (0,4 Mol) Triäthylamin-hydrochlorid wird 12 Stunden bei 126 ° bis 130 °C am Rückfluß gerührt. Es wird wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit.

Kp. 136 ° bis 140 °C/9 Torr;

Ausbeute: 34,6 g (79,3 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

## Beispiel 5:

227 g (1,25 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on und 687 ml (7,5 Mol) Phosphoroxychlorid werden bei Temperaturen zwischen 100 ° und 117 °C 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. 345 g (2,5 Mol) Triäthylamin-hydrochlorid werden zugegeben. Es wird 15 Stunden am Rückfluß gerührt, überschüssiges Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand auf 4300 g Eis gegeben. Es wird dreimal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte werden zweimal mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat unter Zusatz von Natriumcarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben 266,3 g (97,6 %) eines bräunlichen Öls.

Kp. 135 ° bis 141 °C/9 Torr. Farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 217,0 g (79,5 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

## Beispiel 6: Vergleichsbeispiel

Das Gemisch aus 10,0 g (0,055 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on und 15 ml (0,164 Mol) Phosphoroxychlorid wird 5 Stunden im Bombenrohr bei 180 ° bis 190 °C erhitzt. Es wird wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit.

Kp. 139 ° bis 141 °C/10 Torr;

Ausbeute: 5,7 g (47,5 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

## Beispiel 7: Vergleichsbeispiel

85,1 g (0,47 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on und 170 ml (1,86 Mol) Phosphoroxychlorid werden 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit.

Kp. 135 ° bis 137 °C/10 Torr;

Ausbeute: 46,4 g (45,2 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin.

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

**Beispiel 8: Vergleichsbeispiel**

Zu einem Gemisch aus 36,2 g (0,2 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on und 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid werden unter Rühren 40,5 g (0,2 Mol) Triäthylamin getropft. Nach dem Abklingen der exothermen Reaktion wird 12 Stunden bei 123 ° bis 125 °C am Rückfluß erhitzt, überschüssiges Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert, der Rückstand auf 500 g Eis gegeben und wie im Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Farblose Flüssigkeit.

Kp. 137 ° bis 140 °C/10 Torr;

Ausbeute: 21,3 g (48,8 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methylpyridin:

$C_{10}H_{13}Cl_2N$  (218,1).

**Beispiel 9:**

36,2 g (0,2 Mol) 3-n-Butyl-4-hydroxy-6-methyl-pyrid-2-on, 72,8 g (0,4 Mol) Triäthylamin-hydrobromid und 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid werden 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach üblicher Aufarbeitung werden 21,7 g eines Gemischs aus 74,2 % 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methyl-pyridin und 25,8 % 4-Brom-3-n-butyl-2-chlor-6-methyl-pyridin, Kp. 135 ° bis 150 °C/8 Torr, erhalten.

**Beispiel 10:**

Bei Verwendung von 33,1 g (0,2 Mol) Tetraäthylammoniumchlorid an Stelle des Diäthylamin-hydrochlorids im Beispiel 2 beträgt die Ausbeute 32,1 g (73,6 %) 3-n-Butyl-2,4-dichlor-6-methyl-pyridin.

**Beispiel 11:**

36,0 g (0,2 Mol) 2,3-Dichlor-4-hydroxy-pyrid-6-on werden mit 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxychlorid und 38,2 g (0,4 Mol) Trimethylamin-hydrochlorid wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Es wird durch Wasserdampfdestillation aufgearbeitet und aus verdünntem Methanol umkristallisiert. Gelbliche Kristalle.

F. 40 °C;

Ausbeute: 28,2 g (65,0 %) 2,3,4,6-Tetrachlor-pyridin.

$C_5HCl_4N$  (216,9).

## Beispiel 12:

30,0 g (0,2 Mol) 3-Cyan-6-hydroxy-4-methyl-pyrid-2-on werden mit 172,0 g (0,6 Mol) Phosphoroxobromid und 56,0 g (0,4 Mol) Trimethylamin-hydrobromid wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Absaugen werden 42,1 g (76,2 %) 2,6-Dibrom-3-cyan-4-methylpyridin erhalten. Die Umkristallisation aus Eisessig ergibt 32,8 g (59,4 %) des Produkts als farblose Kristalle.

F. 120 ° bis 122 °C.

$C_7H_4Br_2N_2$  (276,0).

## Beispiel 13:

42,4 g (0,2 Mol) 3-Cyan-6-hydroxy-4-phenyl-pyrid-2-on werden mit 110 ml (1,2 Mol) Phosphoroxochlorid und 38,2 g (0,4 Mol) Trimethylamin-hydrochlorid wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Gelbliche Kristalle.

F. 173 °C;

Ausbeute: 39,0 g (78,3 %) 2,6-Dichlor-3-cyan-4-phenylpyridin.

$C_{12}H_6Cl_2N_2$  (249,1).

## Beispiel 14:

41,6 g (0,2 Mol) 3-Cyan-6-hydroxy-4-methoxycarbonylmethylpyrid-2-on werden mit 110 ml Phosphoroxochlorid und 38,2 g (0,4 Mol) Trimethylamin-hydrochlorid wie im Beispiel 1 beschrieben umgesetzt. Gelbliche Kristalle.

F. 92 °C;

Ausbeute: 33,0 g (67,4 %) 2,6-Dichlor-3-cyan-4-methoxycarbonylmethylpyridin.

$C_9H_6Cl_2N_2O_2$  (245,1).

## Beispiel 15:

31,0 g (0,2 Mol) 4-Carboxy-6-hydroxy-pyrid-2-on, 9,6 g (0,1 Mol) Trimethylamin-hydrochlorid und 91,5 ml (1,0 Mol) Phosphoroxochlorid werden 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es wird auf Eis gegossen, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Gelbliche Kristalle.

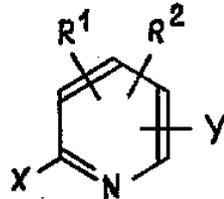
F. 201 ° bis 204 °C;

Ausbeute: 35,1 g (91,3 %) 2,6-Dichlor-isonicotinsäure.

$C_6H_3Cl_2NO_2$  (192,0).

## Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung substituierter 2,4- und 2,6-Dihalogenpyridine der allgemeinen Formel I



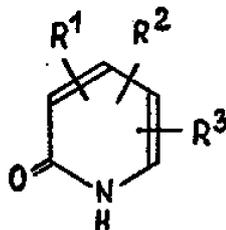
in der bedeuten

X in 2-Stellung und Y in 4- oder 6-Stellung gleiche oder verschiedene Halogene wie Chlor oder Brom

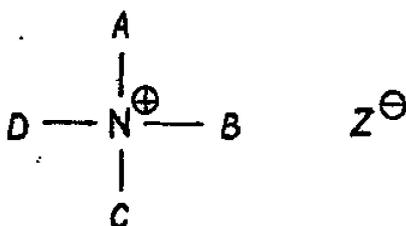
und

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> in 3,5-, 3,6-, 3,4- oder 5,6-Stellung gleiche oder verschiedene Substituenten der Reihe Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkinyl mit je 1 bis 10 C-Atomen, Aryl, Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Carboxyl und Carbalkoxy, wobei die Kohlenwasserstoffreste Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Alkinyl, Aryl gegebenenfalls durch substituierte Amino- oder Arylgruppen, Halogen, Nitro, Cyan, Alkoxy, Aryloxy, Alkylthio, Arylthio, Carboxyl sowie Carbalkoxy substituiert sein können,

durch Halogenierung von 4-Hydroxy- und 6-Hydroxy-pyrid-2-onen der allgemeinen Formel II



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben genannte Bedeutung haben und für R<sup>3</sup> in 4- oder 6-Stellung Hydroxyl steht, mit Phosphoroxyhalogeniden, gekennzeichnet dadurch, daß die Halogenierungsreaktion bei Atmosphärendruck in Gegenwart von Halogenverbindungen der allgemeinen Formel III



in der bedeuten

$Z^{\ominus}$  Chlorid oder Bromid und

A, B, C, D, gleiche oder verschiedene Reste der Reihe Alkyl mit 1 bis 20 C-Atomen, wobei A und B gemeinsam einen Alkylrest mit 2 bis 7 C-Atomen bilden können, der, gegebenenfalls unter Einbeziehung von C, 1 bis 3 Doppelbindungen enthalten kann, Cycloalkyl, Aryl, die gegebenenfalls durch Aminogruppen, Halogen, Aryl und Acyl substituiert sind, sowie bis zu zwei der Reste A, B, C, D auch Wasserstoff, mit Mengen von 0,1 bis 3 Mol, vorzugsweise zwischen 1 und 2 Mol, pro Mol Verbindung der allgemeinen Formel II bei Temperaturen im Bereich zwischen 70 ° und 150 °C, vorzugsweise von 100 ° bis 130 °C, durchgeführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Phosphoroxyhalogenide Phosphoroxychlorid oder Phosphoroxybromid eingesetzt werden.