

## Über Picoline, II<sup>1)</sup>

### **Synthese und Umsetzungen von Picolyl-(2)-magnesiumbromid**

VON ELMAR PROFFT UND FRITZ SCHNEIDER

#### **Inhaltsübersicht**

Das bislang nur schwierig zugängliche Picolyl-(2)-magnesiumbromid wird in überraschend glatter Reaktion durch Umsetzung von 2-Picolin mit Alkylmagnesiumbromid in der Wärme erhalten. Die Darstellung sowie einige neue Umsetzungsprodukte der Verbindung werden beschrieben.

Die Darstellung des Picolyl-(2)-magnesiumhalogenids auf dem üblichen Wege einer Umsetzung von Picolyl-(2)-halogenid mit Magnesium sollte, wenn nicht ganz unmöglich, so doch zumindestens mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden sein, da zwar das bei der Synthese des Picolyl-(2)-halogenids aus Pyridyl-(2)-methanol und Halogenwasserstoff anfallende Hydrohalogenid dieser Verbindung beständig, die für die Bildung einer GRIGNARD-Verbindung benötigte freie Base jedoch unbeständig ist und einer rasch verlaufenden Verharzung anheim fällt<sup>2)</sup>.

Es erscheint daher nicht verwunderlich, wenn die Darstellung von Picolyl-(2)-magnesiumhalogenid auf diesem Wege unseres Wissens bisher nicht versucht worden ist. Mehrere von uns durchgeführte Versuche, Picolyl-(2)-magnesiumhalogenid auf diesem Wege zu synthetisieren, verliefen, wie zu erwarten stand, negativ. Eine Bildung der gewünschten GRIGNARD-Verbindung bzw. ihrer Umsetzungsprodukte konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Demgegenüber sind Darstellung und Umsetzungen von Pyridyl-(2)-magnesiumbromid bereits mehrfach beschrieben worden<sup>3) 4)</sup>, jedoch mußten auch hier besondere Bedingungen eingehalten werden; die Ausbeuten lagen gegenüber den bei aromatischen Verbindungen erhältlichen vergleichsweise niedrig.

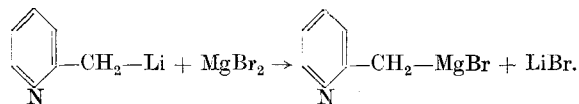
<sup>1)</sup> 1. Mittel. s. J. prakt. Chem. [4] **2**, 147 (1955).

<sup>2)</sup> Vgl. H. S. MOSHER u. J. E. TESSIERI, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4926 (1951).

<sup>3)</sup> J. P. WIBAUT u. H. G. P. VAN DER VOORT, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 798 (1952).

<sup>4)</sup> J. P. WIBAUT u. R. HULS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 798 (1952).

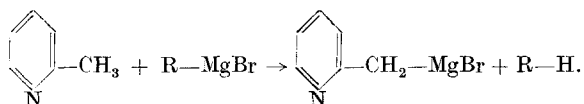
Eine Synthese des Picolyl-(2)-magnesiumbromids ist bislang lediglich in einer Arbeit von H. GILMAN und J. L. TOWLE<sup>5)</sup> beschrieben worden, wobei die Verbindung durch Umsetzung von Picolyl-(2)-lithium mit Magnesiumbromid erhalten wurde:



Da die Reaktivität von Picolyl-(2)-lithium die des Picolyl-(2)-magnesiumbromids in mancher Hinsicht übertrifft, bietet die Darstellung von Picolyl-(2)-magnesiumbromid auf diesem Wege an sich keinen Vorteil; sie ist jedoch in diesem Falle durch die von den Autoren verfolgten besonderen Absichten zu erklären.

Im Rahmen weiter gespannter Untersuchungen über Pyridin-Verbindungen benötigten wir Derivate des 2-Picolins, die nur durch Substitution der Seitenkette über Picolyl-(2)-lithium bzw. Picolyl-(2)-magnesiumbromid erhalten werden konnten.

Da uns das für den an sich gangbaren Weg über Picolyl-(2)-lithium benötigte Lithiummetall einerseits nur beschränkt zur Verfügung stand und wir andererseits größere Mengen an Ausgangssubstanzen, mithin auch an Lithium, benötigten, versuchten wir die zwar elegante, aber bei Darstellung größerer Mengen auch recht kostspielige Synthese über Picolyl-(2)-lithium durch einen weniger Aufwand erfordernden zu ersetzen. Daraufhin angestellte Versuche ergaben, daß die Synthese des Picolyl-(2)-magnesiumbromids mit guter Ausbeute und ohne größere Schwierigkeiten durch Umsetzung von 2-Picolin mit Alkyl-magnesiumbromid möglich ist:



Wie das Reaktionsschema zeigt, besteht bei dieser Bildung von Picolyl-(2)-magnesiumbromid eine gewisse Analogie zu der von TH. ZEREWITINOFF<sup>6)</sup> aufgefundenen Methode der Bestimmung aktiven Wasserstoffes. Ein nicht unerheblicher Unterschied zwischen den beiden Reaktionen besteht insofern, als es sich bei der Bestimmung nach ZEREWITINOFF um eine in der Mehrzahl der Fälle spontan und praktisch quantitativ ablaufende Reaktion, bei der Umsetzung von 2-Picolin mit Alkylmagnesiumbromid jedoch um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, bei der die fortwährende Neueinstellung des Gleichgewichts und damit Verschiebung desselben nach der gewünschten Seite der Reaktion

<sup>5)</sup> H. GILMAN u. J. L. TOWLE, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **69**, 428 (1950).

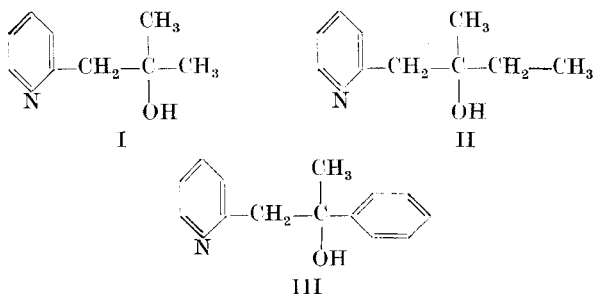
<sup>6)</sup> TH. ZEREWITINOFF, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **40**, 2023 (1907).

innerhalb einer praktisch tragbaren Zeit durch die Ausübung eines äußeren Zwanges (Wärme) in einem geeigneten Lösungsmittel (Tetrahydrofuran, Dipropyläther, Dibutyläther) bewirkt werden muß.

Bei der Bildung des Picolyl-(2)-magnesiumbromids entsteht, wie aus der oben angegebenen Formulierung der Reaktion ersichtlich, in äquivalenter Menge das dem angewandten Alkylmagnesiumhalogenid entsprechende Alkan. Bei zweckmäßiger Wahl des Alkylrestes ( $C_1$  bis  $C_4$ ) entweicht dieses gasförmig, wodurch die Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes auf die Seite des Picolyl-(2)-magnesiumbromides begünstigt wird. Die messende Verfolgung der Gasentwicklung kann weiterhin einerseits zur Bestimmung der jeweiligen Lage des Gleichgewichtes dienen, andererseits gestattet sie unter gewissen festzulegenden Bedingungen den Nachweis sowie die größenordnungsmäßige Abschätzung einer eventuell vorhandenen C—H-Acidität, was nach der Methode von ZEREWITINOFF nicht ohne weiteres möglich ist, wenn man von einigen besonders reaktiven Kohlenwasserstoffen wie Cyclopentadien und Fluoren absehen will.

Die durch Induktionswirkung des Ringstickstoffes bedingte Polarität und Protonenbeweglichkeit an der in 2- und 4-Stellung am Pyridin-Kern stehenden Alkylgruppe ist bereits seit längerer Zeit bekannt. Immerhin blieb die relative Leichtigkeit, mit der die Bildung des Picolyl-(2)-magnesiumbromids in der oben geschilderten Weise verläuft, einigermaßen überraschend. Wir haben daher zur Stützung unserer Befunde einige Umsetzungen desselben mit Ketonen, Aldehyden und Estern durchgeführt.

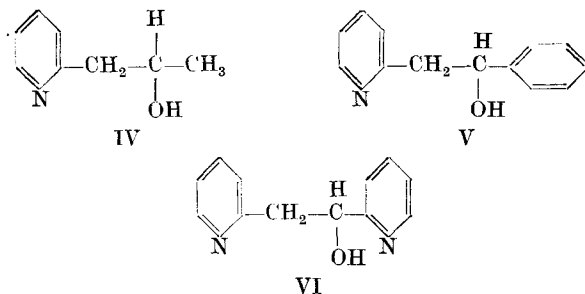
Bei den zunächst vorgenommenen Umsetzungen des Picolyl-(2)-magnesiumbromids mit Aceton, Methyläthylketon und Acetophenon wurden in guter Ausbeute die entsprechenden sekundären Carbinole 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-propanol-(2) (I), 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-butanol-(2) (II) und 1-(Pyridyl-2)-2-phenyl-2-methyläthanol-(2) (III) erhalten:



In etwas geringerer Ausbeute reagierten Acetaldehyd, Benzaldehyd und Pyridin-(2)-aldehyd mit Picolyl-(2)-magnesiumbromid zu den entsprechenden sek. Carbinolen 1-(Pyridyl-2)-propanol-(2) (IV)<sup>7)</sup>, 1-(Py-

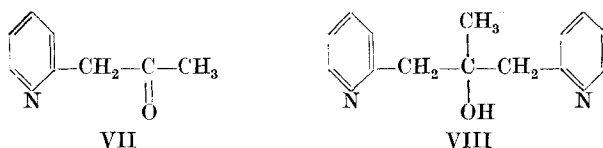
<sup>7)</sup> Zur Darstellung der Verbindung nach anderen Methoden vgl. LADENBURG, Liebigs Ann. Chem. **301**, 140 (1898); MEISENHEIMER u. MAHLER, ebenda **462**, 308 (1928); ZIEGLER u. ZEISER, ebenda **485**, 174 (1931); L. A. WALTER, Org. Synth. **23**, 83 (1943).

ridyl-2)-2-phenyl-äthanol-(2) (V)<sup>8)</sup> und 1,2-Di-(pyridyl-2)-äthanol (VI):

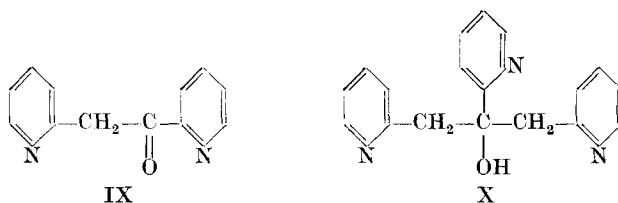


Bei weiterhin vorgenommenen Umsetzungen des Picolyl-(2)-magnesiumbromids mit Estern lagen die Ausbeuten niedriger. Als Reaktionsprodukte konnten, je nach dem gewählten Verhältnis von GRIGNARD-Verbindung zur Esterkomponente, sowohl tert. Carbinole als auch Ketone erhalten werden.

Es wurden demgemäß durch Einwirkung von Picolyl-(2)-magnesiumbromid auf Essigester 1-(Pyridyl-2)-propanon-(2) (VII) und 1,3-Di-(pyridyl-2)-2-methyl-propanol-(2) (VIII)<sup>9)</sup> erhalten:



Umsetzung der GRIGNARD-Verbindung mit Picolinsäureester ergaben 1,2-Di-(pyridyl-2)-äthanon (IX)<sup>10)</sup> und 1,2,3-Tri-(pyridyl-2)-propanol-(2) (X):

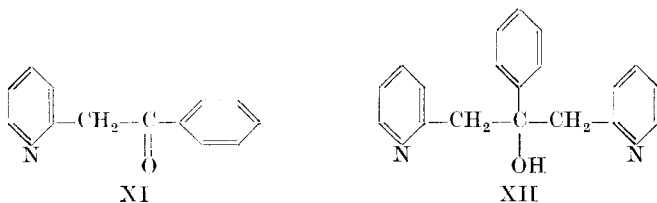


<sup>8)</sup> Zur Darstellung auf anderem Wege vgl. G. SCHEUING u. L. WINTERHALDER, Liebigs Ann. Chem. **473**, 126 (1929); LÖFFLER, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1343 (1907).

<sup>9)</sup> Zur Darstellung dieser Verbindung via Picolyl-lithium vgl. H. J. GILMAN u. J. L. TOWLE, a. a. O.

<sup>10)</sup> Die Verbindung wurde bereits auf anderem Wege erhalten von A. DORNOW u. K. BRUNCKEN, Chem. Ber. **83**, 189 (1950).

In analoger Weise bildeten sich bei Umsetzungen mit Benzoesäurester 1-(Pyridyl-2)-2-phenyl-äthanon-(2) <sup>8) 10) 11)</sup> (XI) sowie 1,3-Di-(pyridyl-2)-2-phenyl-propanol-(2) (XII):



Die Verbindung XI erwies sich im Gegensatz zu den von E. BERGMANN und W. ROSENTHAL<sup>12)</sup> und in Übereinstimmung mit den von G. SCHEURING und L. WINTERHALDER<sup>8)</sup> hierzu gemachten Angaben als auch bei längerem Stehen völlig beständig.

## Experimenteller Teil

### Picolyl-(2)-magnesiumbromid

In einem mit Thermometer, KPG-Rührer, Kühler mit Trockenrohr und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben von 500 ml Inhalt wurde in üblicher Weise eine Lösung von 0,5 Mol Äthylmagnesiumbromid in 350 ml Dibutyläther (Dipropyläther, Tetrahydrofuran) bereitet. Nach Zugabe von 50 g (~ 0,5 Mol) abs.  $\alpha$ -Picolins wurde die Temperatur auf 120–130° gesteigert, wobei sich unter lebhafter Entwicklung von Äthan die anfänglich farblose Lösung des Äthylmagnesiumbromids mit zunehmender Bildung von Picolyl-(2)-magnesiumbromid über gelblich nach rötlich verfärbte und unter Ausscheidung eines Niederschlages verdickte. Nach Beendigung der Äthanentwicklung, die unter den gewählten Bedingungen etwa 1½ Stunden erforderte, lag das Picolyl-(2)-magnesiumbromid als tief rotbraunes heterogenes Gemisch von relativ dickflüssiger Konsistenz vor.

Bei Verwendung von Dipropyläther bzw. Tetrahydrofuran verlief die Reaktion in gleicher Weise, jedoch wurden wegen der nur erreichbaren niedrigeren Reaktionstemperatur etwa 2½ bis 3 Stunden bis zur Beendigung der Gasentwicklung benötigt.

### 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-propanol-(2) (I)

Zu einer in der oben beschriebenen Weise bereiteten Lösung von 98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden unter Rühren bei 0–5° 23 g (0,4 Mol) Aceton zuge tropft, wobei unter Erwärmung merkliche Aufhellung der vorher tief rotbraun gefärbten Lösung eintrat. Die gelb bis orange gefärbte Lösung wurde nach Stehen über Nacht noch etwa eine Stunde unter Rühren auf 50–60° erwärmt und, nach Abkühlen, mit Eis-Ammoniumchlorid zersetzt. Nach erschöpfender Extraktion der wäßrigen Phase mit Äther

<sup>11)</sup> Die Darstellung dieser Verbindung auf anderem Wege wurde bereits beschrieben von E. BERGMANN u. W. ROSENTHAL, *J. prakt. Chem. (N.F.)* **135**, 267 (1932); A. E. TSCHITSCHIBABIN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **57**, 582 (1938); F. W. BERGSTROM, *J. Amer. chem. Soc.* **59**, 1494 (1937); C. C. KLOPPENBURG, *Chem. Weekblad* **41**, 93 (1945).

<sup>12)</sup> E. BERGMANN u. W. ROSENTHAL, a. a. O.

wurden die ätherischen Auszüge vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach üblicher Aufarbeitung resultierte ein bräunliches Öl, welches bei der Vakuumdestillation nach einem kleinen Vorlauf von  $\alpha$ -Picolin das 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-propanol-(2) als gelbstichiges Öl vom Kp.<sub>0,3</sub> : 64–66° lieferte.

Ausbeute: 32 g = 53% d. Th.

Analyse: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>ON (151,19)

Ber.: N = 9,27 Gef. N = 9,07

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 156°.

### 1-(Pyridyl-2)-2-methyl-butanol-(2) (II)

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden in der oben beschriebenen Weise mit 29 g (0,4 Mol) Methyl-äthylketon umgesetzt und aufgearbeitet. Das Carbinol wurde in Form eines gelblichen Öles vom Kp.<sub>0,3</sub> : 73–75° und Kp.<sub>20</sub> : 123–125° erhalten.

Ausbeute: 38 g = 58% d. Th.

Analyse: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>ON (165,22)

Ber. N = 8,49 Gef. N = 8,18

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 106–107°.

### 1-(Pyridyl-2)-2-phenyl-2-methyl-äthanol-(2) (III)

In ähnlicher Weise wurden 98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid mit 48 g (0,4 Mol) Acetophenon umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Carbinol als gelbstichiges Öl vom Kp.<sub>0,3</sub> : 121–123° erhalten.

Ausbeute: 35,7 g = 42% d. Th.

Analyse: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>ON (213,26)

Ber. N = 6,57 Gef. N = 6,43

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 150°.

### 1-(Pyridyl-2)-propanol-(2) (IV)

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid setzte man in der oben beschriebenen Weise unter Kühlung (–10°) mit 17,6 g (0,4 Mol) Acetaldehyd um. Die in üblicher Weise vorgenommene Aufarbeitung lieferte das Carbinol als gelbliches Öl vom Kp.<sub>11</sub> : 110–111° (Lit.: Kp.<sub>17</sub> : 116–117°).

Ausbeute: 24 g = 44% d. Th.

Analyse: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ON (137,16)

Ber. N = 10,21 Gef. N = 9,95

Pikrat: Gelbe Nadelchen vom F. 43°.

### 1-(Pyridyl-2)-2-phenyl-äthanol-(2) (V)

Eine in der oben beschriebenen Weise bereitete Lösung von 98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurde mit 43 g (0,4 Mol) Benzaldehyd in üblicher Weise umgesetzt und aufgearbeitet. Nach mehrfacher Umkristallisation des nach Abdampfen der ätherischen Auszüge erhaltenen bräunlichen Rückstandes aus Wasser wurde das Carbinol in Form weißer, glitzernder Plättchen vom F. 110° erhalten (Lit.: F. 106–107°).

Ausbeute: 29 g = 36% d. Th.

Analyse: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ON (199,23)

Ber. N = 7,06 Gef. N = 6,87

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 126° (Lit.: F. 123–124°).

**1,2-Di-(pyridyl-2)-äthanol (VI)**

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden in analoger Weise mit 43 g (0,4 Mol) Pyridin-2-aldehyd umgesetzt. Nach Aufarbeitung in üblicher Weise wurde das nach Verdampfen des Äthers verbleibende braune Öl im Vakuum destilliert, wobei das Carbinol als gelbes, im Licht sich rötlich verfärbendes Öl vom  $Kp_{11}$ : 190–191° erhalten wurde.

Ausbeute: 38 g = 48% d. Th.

Analyse:  $C_{12}H_{12}ON_2$  (200,21)

Ber. N = 14,00 Gef. N = 13,76

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 213°.

**1-(Pyridyl-2)-propanon-(2) (VII)**

In üblicher Weise wurden 98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid mit 36 g (0,4 Mol) Essigsäureäthylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde das Keton als farbloses Öl vom  $Kp_{11}$ : 108–110° und  $Kp_{760}$ : 229–231° erhalten.

Ausbeute: 19 g = 36% d. Th.

Analyse:  $C_8H_9ON$  (135,15)

Ber. N = 10,42 Gef. N = 10,44

Pikrat: Gelbe Nadelchen vom F. 138° (Lit.: 140°).

**1,3-Di-(pyridyl-2)-2-methyl-propanol-(2) (VIII)**

In der gleichen wie vorstehend beschriebenen Weise wurden 98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid mit 18 g (0,2 Mol) Essigsäureäthylester umgesetzt. Nach Aufarbeitung erhielt man das Carbinol als dickes, gelbliches Öl vom  $Kp_{15}$ : 191–193°.

Ausbeute: 19 g = 42% d. Th.

Analyse:  $C_{14}H_{16}ON_2$  (228,26)

Ber. N = 12,26 Gef. N = 12,17

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 213–215° (Lit.: 216–218°).

**1,2-Di-(pyridyl-2)-äthanon (IX)**

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden mit 60 g (0,4 Mol) Picolin-säureester umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde der nach Abdampfen des Äthers verbleibende braune, viskose Rückstand mehrfach mit Petroläther ausgekocht und die bei Abkühlung der Extrakte ausgeschiedene bräunlich-gelbe Kristallmasse aus dem gleichen Lösungsmittel unter Zusatz von A-Kohle nochmals umgelöst. Das Keton bildet gelbe, derbe Kristalle vom F. 84–85° (Lit.: 86°).

Ausbeute: 30 g = 38% d. Th.

Analyse:  $C_{12}H_{10}ON_2$  (198,20)

Ber. N = 14,13 Gef. N = 14,43

Pikrat: Rostfarbene Nadeln vom F. 147° (Zers.).

**1,2,3-Tri-(pyridyl-2)-propanol-(2) (X)**

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden mit 30 g (0,2 Mol) Picolin-säure-äthylester umgesetzt. Nach der wie üblich vorgenommenen Aufarbeitung wurde nach Verdampfen des Äthers ein braunes Öl erhalten. Da sich eine Reinigung durch Destillation selbst im Hochvakuum wegen der bei Erwärmung rasch einsetzenden Ver-

harzung als nicht möglich erwies, wurde das Rohprodukt längere Zeit im Eisschrank belassen, wobei partielle Erstarrung eintrat. Nach Befreiung von öligen Anteilen durch Aufstreichen auf Ton wurde der bräunliche, feste Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Das Carbinol kristallisierte in Form farbloser Blättchen vom F. 184°.

Ausbeute: 7,4 g = 13% d. Th.

Analyse:  $C_{18}H_{17}ON_3$  (291,33)

Ber. N = 14,43 Gef. N = 14,79.

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 235° (Zers.).

### 1-(Pyridyl-2)-2-phenyl-äthanon-(2) (XI)

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden mit 60 g (0,4 Mol) Benzoesäureester umgesetzt. Nach Aufarbeitung wurde der nach Verdampfen des Äthers verbliebene braune, schmierige Rückstand im Vakuum destilliert. Das Keton wurde hierbei in Form eines orange gefärbten Öles vom Kp.<sub>13</sub>: 196–198° erhalten. In der Vorlage trat alsbald Erstarrung zu einer gelben kristallinen Masse ein. Nach Umkristallisation aus Wasser wurden gelbe Nadeln vom F. 59–60° erhalten (Lit.: 59°).

Ausbeute: 24 g = 30% d. Th.

Analyse:  $C_{13}H_{11}ON$  (197,21)

Ber. N = 7,10 Gef. N = 7,10

Pikrat: Gelbe Nadelchen vom F. 180°.

### 1,3-Di-(pyridyl-2)-2-phenyl-propanol-(2) (XII)

98 g (0,5 Mol) Picolyl-(2)-magnesiumbromid wurden mit 30 g (0,2 Mol) Benzoesäureester umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das nach Verdampfen des Äthers erhaltene dunkelbraune Öl mehrfach im Vakuum fraktioniert, wobei das Carbinol als orangefarbenes Öl vom Kp.<sub>0,7</sub>: 196–199° erhalten wurde, das nach längerem Stehen im Eisschrank erstarrte. Zur Befreiung von öligen Anteilen wurde auf Ton gestrichen und der Rückstand mehrfach aus Petroläther umkristallisiert. Feine, farblose, sternförmige Nadelbüschel vom F. 58°.

Ausbeute: 9,8 g = 17% d. Th.

Analyse:  $C_{19}H_{18}ON_2$  (290,33)

Ber. N = 9,65 Gef. N = 9,97

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 183°.

Frl. R. KAMINSKY danken wir für geschickte Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

*Magdeburg, Wissenschaftliche Abteilung des VEB Fahberg-List.*

Bei der Redaktion eingegangen am 22. Juni 1955.