

Lithiumreaktionen an α -Picolinen.

(III. Mitteilung über Pyridinderivate¹.)

Von

W. Gruber und K. Schlögl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

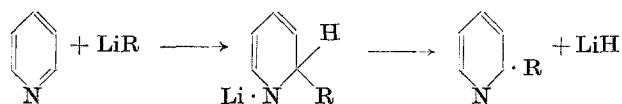
(Eingelangt am 23. Sept. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

Zur leichteren Darstellung der bisher sehr schwer zugänglichen Pyridyl-2-essigsäure I und des fast unzugänglichen 5-Nitropicolins VIII schien uns der Weg über metallorganische Verbindungen sehr aussichtsreich.

Die Anwendung von lithiumorganischen Verbindungen in der Pyridinreihe beschränkt sich im wesentlichen auf Einführung von Substituenten in 2-Stellung, die entweder direkt vom Pyridinkern ausgeht, oder den Umweg über das reaktionsfähige α -Picolin nimmt.

K. Ziegler und H. Zeiser² fanden bald nach der Entdeckung der lithiumorganischen Verbindungen, daß sich Pyridin beim Erhitzen mit Lithiumbutyl unter Druck zu 2-Butylpyridin und Lithiumhydrid umsetzt. Auf diesem Wege wurde später auch das 2-Phenylpyridin dargestellt³.

Das Pyridin addiert nach der Annahme dieser Autoren das Alkyl-Lithium an die dem Stickstoff benachbarte Doppelbindung unter Bildung einer Dihydroverbindung, die beim Erhitzen LiH abspaltet und in das 2-substituierte Pyridin übergeht. (Analog wurde von den genannten Autoren die *Tschitschibabinsche* Synthese von 2-Aminopyridin aus Pyridin und Natriumamid formuliert.)

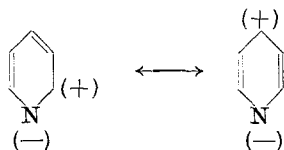


¹ II. Mitteilung: W. Gruber und K. Schlögl, Mh. Chem. 81, 83 (1950).

² Ber. dtsh. chem. Ges. 63, 1847 (1930).

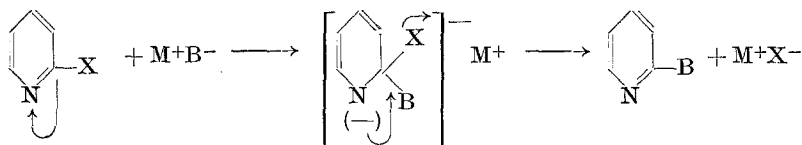
³ J. Bergstrom und McAllister, J. Amer. chem. Soc. 52, 2845 (1930).

Je nach den Versuchsbedingungen reagiert das Pyridin einerseits nach folgenden Grenzformeln:

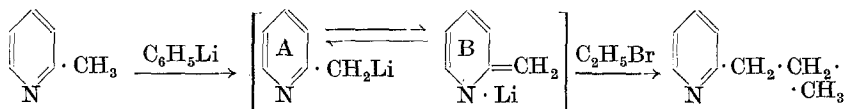


wodurch in α - und γ -Stellung (1,2- bzw. 1,4-Addition) bevorzugt nucleophile Substitution auftritt, die die Abspaltung von Wasserstoff als Hydrid-ion (bzw. Halogen als Halogenid-ion) begünstigt; andererseits dirigiert der positive Stickstoff Substituenten, wie die Nitro- oder Sulfo-Gruppe, in die β -Stellung, jedoch verlaufen diese elektrophilen Substitutionen äußerst schwierig und daher mit schlechten Ausbeuten.

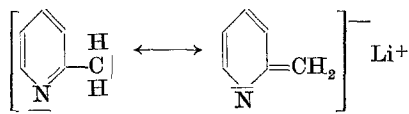
Die folgende Formulierung möge den Austausch von Wasserstoff bzw. Halogen (X) gegen einen Substituenten B veranschaulichen⁴:



E. Bergmann und *W. Rosenthal*⁵ konnten zeigen, daß α -Picolin mit Phenyllithium unter Bildung der Lithiumverbindung reagiert, die dann mit Äthylbromid in ausgezeichneter Ausbeute zum Conyryn umgesetzt wurde.



Die Stellung des Lithiums im Molekül schien unsicher, doch deuteten alle bekannten Reaktionen auf Formel A hin. Diese Schwierigkeit kann man jedoch umgehen, wenn man die Verbindung krypto-ionisch formuliert:



Lithiumreaktionen an substituierten α -Picolinen brachten uns dazu, die Synthese des Pyridyl-2-essigsäureesters durchzuführen.

Die Pyridyl-2-essigsäure (I) bzw. ihre Ester (die freie Säure ist sehr wenig beständig) fand Verwendung bei Alkaloidsynthesen⁶. Sie ermög-

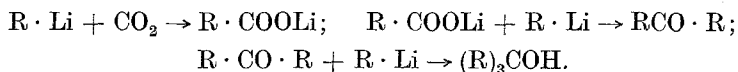
⁴ *Ch. R. Hauser* und *M. J. Weiß*, *J. org. Chemistry* **14**, 310 (1949).

⁵ *J. prakt. Chem. (II)* **135**, 267 (1932).

⁶ *F. Galinovsky* und *G. Kainz*, *Mh. Chem.* **77**, 137 (1947). — *G. R. Clemo*, *W. Mc. G. Morgan* und *R. Raper*, *J. chem. Soc. London* **1935**, 1743. — *N. J. Leonard* und *R. E. Beyler*, *J. Amer. chem. Soc.* **70**, 2298 (1948).

licht nämlich die bequeme Darstellung von heterocyclischen Ringsystemen mit einem Stickstoffatom, das 2 Ringen gemeinsam ist, wie sie z. B. in den Lupinenalkaloiden vorliegen. Die Synthese dieser Säure gelang aber bisher nur über das schwer zugängliche 2-Phenacyl-pyridin-oxim, das durch *Beckmannsche* Umlagerung in das Anilid übergeführt wurde. Hierzu lag nur eine unzugängliche Literaturangabe vor⁷, bis *F. Galinovsky* und *G. Kainz*⁸ die Umlagerung etwas genauer beschrieben.

Gilman und Mitarbeiter⁸ verwendeten die Umsetzung von CO₂ mit lithiumorganischen Verbindungen zu den Carbonsäuren als Beweis für die Stellung des Lithiums im Molekül. Man ist jedoch bei Li-Arylen zur Erreichung einer hohen CO₂-Konzentration gezwungen, mit Kohlendensäureschnee zu arbeiten. Bei zu geringer Konzentration setzt sich das Li-Salz der Säure nämlich mit nicht umgesetzter Li-Verbindung zum Keton um, das manchmal unter Bildung des tertiären Alkohols weiter reagiert.



So liefert Phenyllithium beim Durchleiten von CO₂ zum Großteil Benzophenon, mit Kohlendensäureschnee aber zu 60% Benzoesäure.

Wir übertrugen diese Reaktion nun auf die Lithiumverbindung des α -Picolins und konnten so auf sehr einfache Weise den Pyridyl-essigester darstellen. Dazu wurde eine ätherische Lösung von Picollythium zu einem Überschuß von fester Kohlendensäure gegossen und nach einigem Stehen bei Zimmertemperatur im Vakuum zur Trockene gebracht. Das rückbleibende Gemisch von Li-Salzen wurde direkt mit Methanol und HCl-Gas verestert und lieferte in 35%iger Ausbeute (bezogen auf Picolin) den Methylester II, der zur Identifizierung ins Anilid und dieses durch Umesterung in den Äthylester übergeführt wurde.

Weitere Verbindungen, an denen Lithiumreaktionen studiert wurden, waren das 5-Äthoxy- (III) und das 5-Nitropicolin (VIII).

Ersteres (III) wurde aus dem Kaliumsalz des 5-Oxypicolins (IV) durch Umsetzung mit Äthylbromid gewonnen, die Methylierung mit Diazomethan zum Methoxypicolin V verlief weniger befriedigend. *R. Graf*⁹ stellte das 5-Oxypicolin auf ziemlich umständlichem Wege dar, wir zogen die Sulfurierung von α -Picolin und nachfolgende Kalischmelze nach den D. R. P. 541681 und 541036¹⁰ vor, die wir wesent-

⁷ *M. P. Oparina*, Chem. Zbl. 1935 I, 2536 [Chem.-pharmaz. Ind. (russ.: Chimiko-Farmazewtitscheskaja Promyschlenost) Nr. 4, 12 (1934)].

⁸ *H. Gilman* und *P. R. van Ess*, J. Amer. chem. Soc. 55, 1258 (1933). — *H. Gilman* und *F. J. Webb*, ebenda 62, 987 (1940). — *H. Gilman* und *S. M. Spatz*, ebenda 62, 446 (1940).

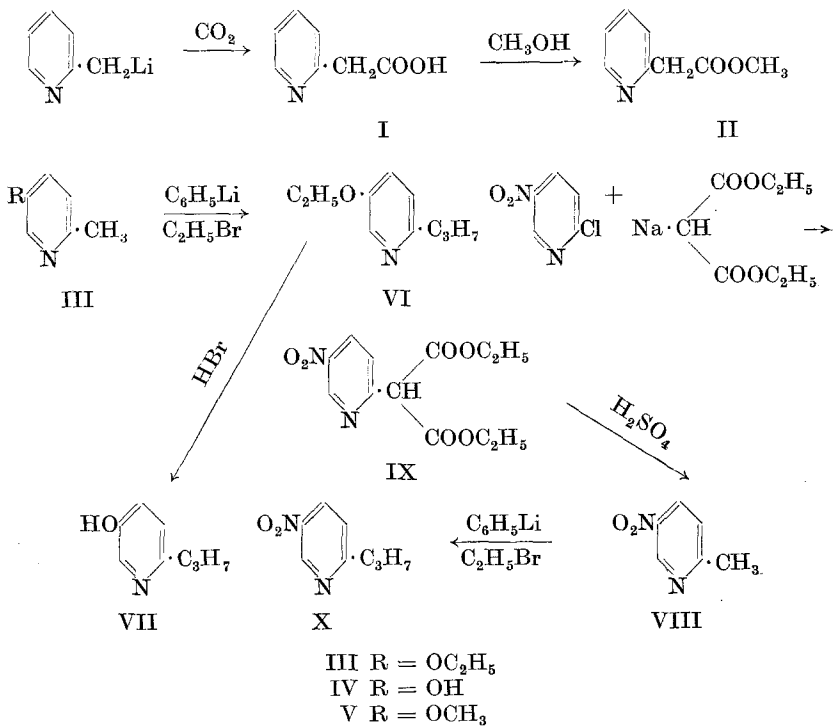
⁹ J. prakt. Chem. (II) 133, 18 (1932).

¹⁰ *Friedländer*, Teerfarbenfabrikation 17, 2437, 2443.

lich verbessern konnten. In dem Patent wird zwar die Stellung der Sulfogruppe und damit der Oxygruppe als unsicher (3 oder 5) angegeben (das Chem. Zbl.¹¹ referiert unter 3-Oxypicolin), jedoch konnte *T. Urbansky*¹² 1947 durch Oxydation zur bekannten 5-Oxypicolinsäure die Stellung der Oxygruppe in 5 beweisen.

Die Li-Reaktion an der Äthoxyverbindung III mit nachfolgender Umsetzung mit Äthylbromid zum Äthoxyconyrin VI verlief sehr unbefriedigend. Neben viel Ausgangsmaterial konnte wenig einer öligen, nicht kristallisierenden Substanz gewonnen werden, die nicht zu reinigen war und nicht die gewünschten Analysenwerte lieferte. Bei der Ätherspaltung mit HBr erhielten wir Spuren einer Substanz, die wir nach ihren Eigenschaften für das von uns auf anderem Wege¹³ dargestellte 2-Propyl-5-oxypyridin VII halten.

Klarere Ergebnisse lieferte die analoge Reaktion mit 5-Nitropicolin VIII. Dieses war von *E. Plazek*¹⁴ durch direkte Nitrierung von



¹¹ Chem. Zbl. 1930 II, 2576.

¹² J. chem. Soc. London 1947, 132.

¹³ W. Gruber und K. Schlögl, Mh. Chem. 80, 499 (1949).

¹⁴ Ber. dtsh. chem. Ges. 72, 577 (1939).

α -Picolin in Spuren dargestellt worden (aus 15 g Picolin erhielt er 0,3 g Nitroprodukt). Durch Kondensation von 2-Chlor-5-nitropyridin mit Na-Malonester zum substituierten Malonester IX (Ausbeute 53%) und anschließende dekarboxylierende Verseifung (90%) konnten wir auf einfachem Wege das 5-Nitropicolin erhalten.

Damit ist diese wertvolle Verbindung, die die Darstellung zahlreicher 5-substituierter Picoline ermöglicht, leicht zugänglich geworden.

Die Umsetzung des Nitropicolins VIII mit Phenyllithium und Äthylbromid lieferte zu 17% das erwartete 2-Propyl-5-nitropyridin X, das mit dem in unserer I. Mittl.¹³ beschriebenen Produkt identisch war.

Auch 5-Äthylpicolin liefert bei der Umsetzung mit Phenyllithium und anschließender Reaktion mit Acetonitril zum substituierten Aceton — zum Unterschied von α -Picolin — nur schlechte Ausbeuten¹⁵.

Daraus scheint hervorzugehen, daß die Substitution in 5 die Reaktionsfähigkeit gegenüber Lithiumphenyl stark herabsetzt, während die Umsetzung mit Benzaldehyd zum Stilbazol in allen Fällen ziemlich glatt verläuft.

Experimenteller Teil.

Pyridyl-2-essigsäure-methylester (II).

Zu einer ätherischen Lösung von Lithiumphenyl aus 8,2 g Brombenzol und 0,78 g Li tropften wir unter Kühlung 4,8 g über KOH fraktioniertes α -Picolin. Nach einigem Stehen wurde die Lösung rasch zu zirka 50 ccm Kohlendäureschnee gegossen und nach Beendigung der Reaktion (zirka $\frac{1}{2}$ Std.) im Vak. bei Zimmertemp. zur Trockene gebracht.

Den grünlichen, kristallinen Rückstand lösten wir in 100 ccm abs. Methanol und leiteten HCl-Gas bis zur Sättigung ein. Nach 1stündigem Erhitzen am Wasserbad, Vertreiben des Methanols im Vak. und Freisetzen des Esters mit Sodälösung wurde dieser in Äther aufgenommen und ging im Hochvak. (0,005 Torr, Luftbadtemp. 80 bis 90°) als gelbliches Öl über. Ausbeute: 2,7 g (das sind 35% d. Th.).

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Methanol. Schmp. 142 bis 144°.

$C_8H_9O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 44,21, H 3,15. Gef. C 44,27, H 3,33.

Pyridyl-2-essigsäure-anilid.

0,4 g Methylester II mit 0,3 g Anilin 3 Stdn. im Metallbad auf 170° erhitzt. Den kristallinen Rückstand nach dem Erkalten mit Äther dekantierend waschen, Umlösen aus Benzol. Schmp. 134 bis 136°. Ausbeute: 0,42 g (75% d. Th.).

$C_{13}H_{12}ON_2$. Ber. N 13,20. Gef. N 13,15.

Pyridyl-2-essigsäure-äthylester.

1 g Anilid mit 40 ccm abs. Äthanol und HCl-Gas wie beim Methylester II beschrieben, umgeestert. Bei 0,005 Torr und 70 bis 80° gingen 0,57 g (75% d. Th.) schwach grünliches Öl über.

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Äthanol. Nadeln. Schmp. 138 bis 139°.

¹⁵ A. Burger und G. E. Ulliot, J. org. Chemistry 12, 342 (1947).

5-Oxy-2-methylpyridin (IV).

18 g α -Picolin wurden mit 100 g 20% Oleum und 0,5 g HgO, wie im D. R. P. 541036 angegeben, sulfuriert. Ausbeute: 30 g Natriumsalz (77% d. Th.).

Die Aufarbeitung der Kalischmelze vereinfachten wir insofern, als wir die erstarrte Schmelze (aus 30 g Natriumsalz und 75 g KOH) nach dem Lösen in Wasser mit HCl eben schwach ansäuerten und die Lösung nach dem Übersättigen mit Bikarbonat im Apparat extrahierten. Ausbeute: 12 g (70% d. Th.). Umlösen aus Benzol: Schmp. 166 bis 167°.

5-Äthoxy-2-methylpyridin (III).

6 g Oxypicolin IV mit 33 ccm alkohol. KOH (1 ccm = 95 mg KOH) zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 50 ccm abs. Äthanol mit 6 g Äthylbromid 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Absaugen des KBr die Lösung im Vak. vom Alkohol befreit, den Rückstand alkalisch gemacht und ausgeäthert.

Farbloses Öl von eigenartigem Geruch. Sdp.₉: 83°. Ausbeute: 4,5 g (60% d. Th.).

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Methanol. Schmp. 137 bis 139°.

$C_8H_{11}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. OC_2H_5 12,30, Gef. OC_2H_5 12,11.

5-Äthoxy-2-stilbazol.

450 mg Äthoxypicolin II wurden mit 400 mg Benzaldehyd und einem Körnchen $ZnCl_2$ im Rohr 5 Stdn. auf 200° erhitzt.

Das Stilbazol ging bei 0,005 Torr und 100 bis 120° als gelbes, erstarrendes Öl über. Ausbeute zirka 40%. Aus Äther-Petroläther gelbe Prismen. Schmp. 70 bis 72°.

$C_{15}H_{15}ON$. Ber. OC_2H_5 19,98. Gef. OC_2H_5 19,91.

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Äthanol. Schmp. 215 bis 217°.

5-Acetoxy-2-methylpyridin.

Dargestellt aus 220 mg Oxypicolin IV und 500 mg Essigsäureanhydrid durch 1stündiges Erhitzen am Wasserbad. Öl von angenehmem Geruch, das bei 0,005 Torr und 30 bis 40° farblos übergeht. Ausbeute fast quantitativ.

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Methanol-Wasser. Nadeln. Schmp. 146 bis 147°.

$C_8H_9O_2N \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 14,73. Gef. N 14,60.

5-Methoxy-2-methylpyridin (V).

4 g Oxypicolin IV, in 40 ccm Äther suspendiert, haben wir mit 160 ccm ätherischer Diazomethanolösung übergossen (aus 8 g Nitrosomethylharnstoff). Nach 24 Stdn. wurde der Äther vom öligen roten Rückstand abdestilliert und dieser der Hochvakuumdestillation unterworfen. Dabei gingen bei 0,005 Torr und 40 bis 50° 1,5 g farbloses Öl (35% d. Th.) und bei 120 bis 130° 2 g Ausgangsmaterial über. Der Rest war verharzt.

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Äthanol. Nadeln. Schmp. 138 bis 140°.

$C_7H_9ON \cdot C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 15,90. Gef. N 15,97.

Lithiumreaktion am 5-Äthoxypicolin III.

4 g Äthoxy-Picolin III tropften wir in eine Lithiumphenyllösung aus 4,6 g Brombenzol und 0,43 g Li. Nach einigem Stehen wurden 3,2 g Äthylbromid zugegeben und nach dem Zersetzen mit Wasser der Äther abgetrennt und mehrmals nachgeäthert. Nach einem beträchtlichen Vorlauf bei 80 bis 110° gingen im Wasserstrahlvak. 1,3 g einer öligen Substanz bei 150 bis 160° über (ber. OC_2H_5 27,27%, gef. OC_2H_5 16,6%).

Das Öl gab kein kristallisiertes Pikrat oder Platinsalz.

Ätherspaltung.

1 g obigen Öls mit 4 ccm konst. siedender HBr 4 Stdn. erhitzt, die alkalisch gemachte Lösung ausgeäthert und hierauf CO_2 bis zur bikarbonatalkal. Reaktion eingeleitet. Erneutes Ausäthern lieferte 50 mg zähes, glasiges Öl, das im Hochvak. (0,005 Torr, 90 bis 100°) überging. Dieses war nicht zur Kristallisation zu bringen, lieferte kein krist. Derivat und zeigte rotbraune FeCl_3 -Reaktion. Löslich in 1%iger KOH.

2-(5-Nitropyridyl)-malonester (IX).

Natriummalonester (aus 6,4 g Malonester und 0,92 g Na in 80 ccm abs. Äther bis zur Lösung des Na und Abdampfen des Äthers dargestellt) wurde mit 6,3 g 2-Chlor-5-nitropyridin durch Istündiges Zusammenschmelzen auf 120° kondensiert. Die rote Schmelze nahmen wir in Wasser auf und ätherten mehrmals aus. Bei 0,005 Torr ging bis 100° Ausgangsmaterial und von 150 bis 160° 6 g (53% d. Th.) eines gelbroten, erstarrenden Öls über. Aus Alkohol Nadeln. Schmp. 97 bis 99°.

Die Substanz löst sich mit blutroter Farbe in verdünnten Alkalien.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_2$. Ber. OC_2H_5 31,91. Gef. OC_2H_5 31,58.

5-Nitro-2-methylpyridin (VIII).

6 g Malonester IX haben wir mit 50 ccm Schwefelsäure (1:2) 4 Stdn. auf 120 bis 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die mit Soda alkalisch gemachte Lösung gut ausgeäthert und der Abdampfrückstand im Hochvak. (0,005 Torr, Luftbad 50 bis 60°) sublimiert. Ausbeute 2,6 g (90% d. Th.). Aus Äther-Petroläther Blättchen. Schmp. 110 bis 112°.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. N 20,28. Gef. N 20,22.

Pikrat. Aus Äther, Umlösen aus Methanol. Schmp. 130 bis 131°.

Lithiumreaktion am 5-Nitropicolin VIII (2-Propyl-5-nitropyridin X).

1,5 g 5-Nitropicolin wurden mit einer Lithiumphenyllösung (aus 1,7 g Brombenzol und 0,16 g Li) und mit 1,2 g Äthylbromid wie beim Äthoxypicolin III beschrieben, umgesetzt.

Im Hochvak. gingen bis 50° Ausgangsmaterial und von 60 bis 70° 310 mg (17% d. Th.) 2-Propyl-5-nitropyridin X über.

Platinsalz. Aus salzsaurer Lösung gefällt, Reinigung: Waschen mit verd. HCl, Alkohol und Äther. Schmp. 175 bis 177° (Zers., Vak.-Röhrch.).

$(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{PtCl}_6$. Ber. Pt 26,31. Gef. Pt 26,25.