

Synthese disubstituierter Pyridine über Radikalreaktionen, 2. Mitt.

Karl Pfleger, Walter Fuchs und Matthias Pailer*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien,
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 19. Oktober 1977)

Synthesis of Disubstituted Pyridines by Radical Reactions

The synthesis of benzyl and phenethyl substituted 3-pyridine carbonitriles and 3-pyridine carboxylic acid methylesters resp. by homolytic alkylation is reported.

In Fortsetzung unserer Arbeiten^{1,2}, die sich vor allem mit der Synthese von disubstituierten Pyridinen mittels radikalischer Alkylierung befassen, untersuchten wir das Reaktionsverhalten von 3-Pyridincarbonitril (I) bzw. 3-Pyridincarbonsäure-methylester (II) gegenüber Benzyl- und Phenyläthylradikalen, die durch oxidative Decarboxylierung von Phenyllessigsäure bzw. β -Phenylpropionsäure erhalten wurden. Wie wir schon erwähnt haben¹, ist bei II ein Angriff der Benzylradikale vorwiegend in Stellung 6 zu beobachten, während 2- und 4-Substitution unbedeutend ist, was offensichtlich auf sterische Effekte zurückzuführen ist. *Minisci* et al.³ konnten ebenfalls bei der oxidativen Alkylierung einiger 3-substituierter Pyridine mit tert. Butylradikalen ausschließlich 3,6-disubstituierte Produkte erhalten, während sie mit Methyl- und primären Alkylradikalen 2-, 4- und 6-Substitution erhielten. Da wir bei der oxidativen Alkylierung von II mit Benzylradikalen das am C-4 substituierte Produkt nur in äußerst unbefriedigenden Ausbeuten isolieren konnten, versuchten wir auch, an Stelle des Nicotinsäure-methylesters das entsprechende Carbonitril als protonierbare Base einzusetzen. Nach Abtrennen der Hauptmenge von I aus dem Reaktionsgemisch durch Sublimation konnten drei Substitutionsprodukte durch mehrmalige präp. Dünnschichtchromatographie auf KG F₂₅₄ Merck getrennt werden. Wir erhielten nun alle drei möglichen Substitutionsprodukte III, IV, V (2-, 4- und 6-Benzyl-3-

pyridincarbonitril). Mittels *GC*-Analyse bestimmten wir das Mengen-Verhältnis der Substitutionsprodukte in Stellung 2, 4 bzw. 6 wie 1 zu 3,4 zu 4,12.

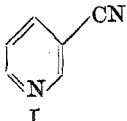
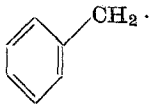
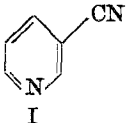
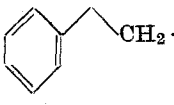
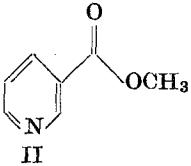
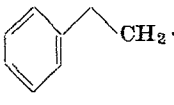
Unter diesen Bedingungen steht der Angriff der Benzylradikale am C-3 substituierten Pyridin wieder in Stellung 6, wie bereits bei ¹ beobachtet, im Vordergrund, wobei aber — offensichtlich durch den Wegfall der sterischen Hinderung der Methoxycarbonylgruppe — eine deutliche Zunahme der am C-4, aber auch der am C-2 substituierten Ausgangsverbindung auftritt.

Bei der Umsetzung von 3-Pyridincarbonitril mit Phenyläthylradikalen konnten wir, ebenfalls mittels präp. *DC*, 3 Substitutionsprodukte (VI, VII, VIII) isolieren, entsprechend dem durch *GC*-Analyse ermittelten Verhältnis der 2-, 4- bzw. 6-subst. Ausgangsverbindung (VI, VII, VIII) wie 1 zu 2,4 zu 1,7. Hier stand interessanterweise der Angriff der Phenyläthylradikale am C-4 des 3-Pyridincarbonitrils im Vordergrund. Auch die relative Ausbeute an 2-substituiertem Produkt ist deutlich höher. Die Gesamtausbeute an monosubstituiertem I beträgt jedoch im Vergleich zur Umsetzung mit Benzylradikalen nur 41 % (siehe Tab.). Der Strukturbeweis für die Substitutionsprodukte III—VIII erfolgte durch ¹H-NMR und MS bzw. durch Verseifung der Nitrile zu den entsprechenden Carbonsäuren XII—XVII, wobei XII und XIII weiters durch ¹H-NMR, MS und IR identifiziert werden konnten. Die Struktur der Verseifungsprodukte XIV—XVII wurde durch Schmelzpunktsvergleich mit den bereits auf anderen Wegen synthetisierten Carbonsäuren⁴⁻¹¹ gesichert.

Weiters untersuchten wir, wie sich der sterische Einfluß der Methoxycarbonylgruppe in Stellung 3 des Pyridins bei der Alkylierung mit Phenyläthylradikalen auf die Ausbeute und auf das Verhältnis der erwarteten Verbindungen zueinander auswirkt. Nach Abtrennen der Ausgangsverbindung durch mehrmaliges Ausschütteln des in CHCl₃ gelösten Reaktionsgemisches mit verd. H₂SO₄ zeigte sich, daß wieder alle drei möglichen monosubstituierten Nicotinsäuremethylester entstanden waren (IX, X, XI). Die *GC*-Analyse ergab ein Verhältnis des in Stellung 2, 4 bzw. 6 substituierten Ausgangskörpers wie 1 zu 3,05 zu 1,8. Im Gegensatz zur radikalischen Alkylierung von II mit Benzylradikalen¹, war bei dieser Reaktion eine Substitution des Nicotinsäuremethylesters (II) mit Phenyläthylradikalen in den Stellungen 2 und 4 möglich. Der Strukturbeweis der Substitutionsprodukte IX, X und XI erfolgte, wie bei den beiden obigen Umsetzungen, durch ¹H-NMR und MS. Der 6-Phenyläthyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (XI) wurde von einer französischen Arbeitsgruppe bereits auf anderem Weg synthetisiert¹².

Die Umsetzung von I mit γ -Phenylbuttersäure zeigte, daß der

Tabelle 1

Ausgangs- verbindung	Alkyl- radikal	Monosubstitutions- produkt	GC-Analyse % d. Th.	Verhältnis
 I	 ·	2-Benzyl-3-pyridin- carbonitril (III)	7,1	1
		4-Benzyl-3-pyridin- carbonitril (IV)	24,1	3,4
		6-Benzyl-3-pyridin- carbonitril (V)	29,1	4,12
 I	 ·	2-Phenyläthyl-3-pyridin- carbonitril (VI)	4,9	1
		4-Phenyläthyl-3-pyridin- carbonitril (VII)	11,7	2,4
		6-Phenyläthyl-3-pyridin- carbonitril (VIII)	8,1	1,7
 II	 ·	2-Phenyläthyl-3-pyridin- carbonsäuremethyl- ester (IX)	5,6	1
		4-Phenyläthyl-3-pyridin- carbonsäuremethyl- ester (X)	17,3	3,05
		6-Phenyläthyl-3-pyridin- carbonsäuremethyl- ester (XI)	10,1	1,8

Anteil an substituierten Produkten im Vergleich zu den Reaktionen von I mit Phenylessigsäure und β -Phenylpropionsäure weiter abnimmt.

Die durch GC-Analyse ermittelte Gesamtausbeute an monosubstituierter Ausgangsverbindung beträgt bei dieser Reaktion nur mehr etwa 3%, wobei sich aber die relativen Ausbeuten von 2-, 4- bzw. 6-substituiertem I annähern (Verhältnis 1 zu 1,6 zu 1,3). Als Hauptprodukt der Umsetzung konnte durch Ausschütteln der schwach alkalisierten Reaktionslösung mit CHCl_3 das γ -Phenylbutyrolacton isoliert werden, das sich nach der Reinigung durch präp. DC (KG F₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat, 95 + 5) bei der Elution mit Methanol teilweise zum γ -Hydroxy- γ -phenylbuttersäuremethylester umsetzte.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzschmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 111, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen. Die Protonenresonanzen wurden bei 60 MHz (Varian T 60) unter Verwendung

von TMS als inn. Standard vermessen. Die GC-Analysen wurden auf einem Varian 1400 (FID-Detektor, Glassäule 1,5 m, Phase 3% SE 30, Trägergas N₂, 30 ml/min, Programm 100—290 °C, 10 °C/min) durchgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A

Zu einer auf 70 °C erwärmten Mischung von 0,01 Mol Base, 0,03 Mol konz. H₂SO₄ in 30 ml H₂O, 0,001 Mol AgNO₃ und 0,05 Mol der zu decarboxylierenden Carbonsäure wird innerhalb von 10—15 Min. unter Rühren eine Lösung von 0,01 Mol Ammoniumperoxodisulfat in 5 ml H₂O zugetropft. Anschließend wird noch 30 Min. bei 70 °C weitergerührt, danach auf 20 °C abgekühlt und unter Kühlung mit NH₃ alkalisch gemacht. Die Reaktionslösung wird 3mal mit CHCl₃ ausgeschüttelt, die vereinigten org. Phasen mit wasserfr. Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vak. zur Trockene abgedampft.

Umsetzung von I mit Phenyllessigsäure

Aus dem nach A erhaltenen Reaktionsgemisch wird der Hauptteil von I durch Sublimation entfernt (10–12 Torr, Badtemp. 40–50 °C). Das verbleibende Öl wird durch präp. Mehrfach-DC in die Zonen 1 bis 4 (nach steigenden R_f-Werten) aufgetrennt, wobei das restliche I die Zone 1 darstellt. KG F₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat (7 + 3).

4-Benzyl-3-pyridincarbonitril (IV), Zone 2

Weißer Kristalle, Schmp. 30—31 °C (Äther/Petroläther [50—75 °C]). Ausb. 390 mg (20,1%); C₁₃H₁₀N₂ (194,2).

M_r (massensp.): 194.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,76 (s) 1 H; 8,60 (d) 1 H; 7,23 (m) 6 H; 4,18 (s) 2 H.

2-Benzyl-3-pyridincarbonitril (III), Zone 3

Farbl. Öl, Ausb. 115 mg (5,9%); C₁₃H₁₀N₂ (194,2).

M_r (massensp.): 194.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,66 (dd) 1 H; 7,83 (dd) 1 H; 7,26 (m) 6 H; 4,33 (s) 2 H.

6-Benzyl-3-pyridincarbonitril (V), Zone 4

Weißer Kristalle, Schmp. 56—57 °C (Äther/Petroläther [50—75 °C]). Ausb. 510 mg (26,3%); C₁₃H₁₀N₂ (194,2).

M_r (massensp.): 194.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,76 (d) 1 H; 7,76 (dd) 1 H; 7,20 (m) 6 H; 4,16 (s) 2 H.

Umsetzung von I mit β-Phenylpropionsäure

Das nach A erhaltene Reaktionsgemisch wird wie oben aufgearbeitet und anschließend durch präp. Mehrfach-DC in die Zonen 1 bis 3 (nach steigenden R_f-Werten) aufgetrennt, wobei das restliche I in der Zone 1 noch mit enthalten ist. KG F₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat (95 + 5).

4-Phenyläthyl-3-pyridincarbonitril (VII)

Durch weiteres Absublimieren von I (siehe oben) aus der Zone 1 erhält man VII. Weißer Kristalle, Schmp. 42—44 °C (Äther/Petroläther [50—75 °C]), Ausb. 195 mg (9,4%); C₁₄H₁₂N₂ (208,3).

M_r (massensp.): 208.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,80$ (s) 1 H; 8,63 (d) 1 H; 7,23 (m) 6 H; 3,06 (m) 4 H.

2-Phenyläthyl-3-pyridincarbonitril (VI), Zone 2

Weißer Kristalle, Schmp. 62—63 °C (Äther/Petroläther [50—75 °C]), Ausb. 85 mg (4,1 %); $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208,3).

M_r (massensp.): 208.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,76$ (dd) 1 H; 7,86 (dd) 1 H; 7,26 (m) 6 H; 3,00—3,50 (m) 4 H.

6-Phenyläthyl-3-pyridincarbonitril (VIII), Zone 3

Weißer Kristalle, Schmp. 63—65 °C (Äther/Petroläther [50—75 °C]), Ausb. 160 mg (7,7 %); $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208,3).

M_r (massensp.): 208.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,83$ (d) 1 H; 7,76 (dd) 1 H; 7,16 (m) 6 H; 3,10 (m) 4 H.

Umsetzung von II mit β -Phenylpropionsäure

Aus dem nach A erhaltenen, in CHCl_3 gelösten Reaktionsgemisch wird II durch öfteres Ausschütteln mit 1*N*- H_2SO_4 entfernt (*DC*-Kontrolle). Die verbleibende CHCl_3 -Phase wird mit wasserfr. Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vak. eingedampft.

4-Phenyläthyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (X)

Durch präp. Mehrfach-*DC* (KG F_{254} Merck; Benzol + Äthylacetat, 95 + 5) trennt man die beiden startnächsten Zonen ab, wobei X die Zone mit dem niedrigeren *Rf*-Wert darstellt. Farbl. Öl, Ausb. 360 mg (14,9 %); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241,3).

M_r (massensp.): 241.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,96$ (s) 1 H; 8,40 (d) 1 H; 7,13 (m) 5 H; 6,93 (d) 1 H; 3,86 (s) 3 H; 2,66—3,40 (m) 4 H.

Durch nochmalige präp. Mehrfach-*DC* (KGF_{254} Merck; Benzol + Äthylacetat, 7 + 3) der bei der Abtrennung von X erhaltenen 2. Zone erhält man IX und XI, wobei die Substanz IX in der Zone mit dem niedrigeren, die Substanz XI in der Zone mit dem höheren *Rf*-Wert vorliegt.

2-Phenyläthyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (IX)

Farbl. Öl, Ausb. 115 mg (4,8 %); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241,3).

M_r (massensp.): 241.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8,63$ (dd) 1 H; 8,10 (dd) 1 H; 7,20 (m) 6 H; 3,91 (s) 3 H; 2,83—3,66 (m) 4 H.

6-Phenyläthyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (XI)

Weißer Kristalle, Schmp. 70—71 °C (Äther/Petroläther [50—75 °C]) (Literatur-Schmp. 60—62 °C)¹², Ausb. 195 mg (8,1 %); $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (241,3).

M_r (massensp.): 241.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,10$ (d) 1 H; 8,10 (dd) 1 H; 7,16 (m) 6 H; 3,91 (s) 3 H; 3,10 (m) 4 H.

Die Verseifung der Nitrile III—VIII erfolgte durch 5stdg. Rückflußerhitzen mit 20proz. NaOH. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 2*N*-HCl auf

pH 1—2 gebracht und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Na_2SO_4 wird filtriert und im Vak. abgedampft. Die Carbonsäuren XII—XVII verbleiben als weißer Rückstand und werden aus Äther/Petroläther [50—75 °C] umkristallisiert.

2-Benzyl-3-pyridincarbonsäure (XII)

Weißer Kristalle, Schmp. 188—189 °C; $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213,2).

M_r (massensp.): 213.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8,50$ (dd) 1 H; 8,20 (dd) 1 H; 7,26 (dd) 1 H; 7,10 (m) 5 H; 4,56 (s) 2 H.

IR (KBr): 1580, 1495 cm^{-1} Pyridin, 2420, 1900, 1710 und 1250 cm^{-1} charakt. Pyridincarbonsäure-Schwingungen¹³.

4-Benzyl-3-pyridincarbonsäure (XIII)

Weißer Kristalle, Schmp. 153—154 °C; $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213,2).

M_r (massensp.): 213.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8,90$ (s) 1 H; 8,43 (d) 1 H; 7,16 (m) 6 H; 4,43 (s) 2 H.

IR (KBr): 1600, 1490 cm^{-1} Pyridin, 2430, 1900, 1710 und 1280 cm^{-1} charakteristische Pyridincarbonsäure-Schwingungen¹³.

Für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir Frau Ing. *M. Thimler*, für die Massenspektren Herrn Dr. *G. Hanel*, Herrn Ing. *H. Begutter* und Herrn *W. Deimbacher*, der auch die GC-Analysen durchführte.

Literatur

- ¹ *K. Pflieger, W. Fuchs* und *M. Pailer*, *Mh. Chem.* **108**, 459 (1977).
- ² *K. Pflieger, W. Fuchs* und *M. Pailer*, *Mh. Chem.* **109**, 229 (1978).
- ³ *A. Clerisci, F. Minisci* und *O. Porta*, *Tetrahedron* **30**, 4201 (1974).
- ⁴ *K. Scholz* und *L. Panizzon*, *Helv. Chim. Acta* **37**, 1605 (1954).
- ⁵ *F. J. Villani*, US-Pat. 3 301 863 (1967); *Chem. Abstr.* **67** (1967), P 21833 x.
- ⁶ *F. J. Villani*, US-Pat. 3 366 635 (1968); *Chem. Abstr.* **69** (1968), P 10372 m.
- ⁷ *F. J. Villani*, US-Pat. 3 357 986 (1967); *Chem. Abstr.* **69** (1968), P 27262 y.
- ⁸ *C. Van der Stelt, P. S. Hofmann, A. B. H. Funcke*, und *W. Th. Nauta*, *Arzneimittelforsch.* **18**, 756 (1968).
- ⁹ *B. Fels*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **37**, 2146 (1904).
- ¹⁰ *F. J. Villani, P. J. L. Daniels, A. Claire, Th. A. Mann* und *K. Ch. Wang, J. Heterocycl. Chem.* **8** (1), 73 (1971).
- ¹¹ *H. Plieninger* und *T. Suchiro*, *Chem. Ber.* **87**, 882 (1954).
- ¹² *M. Julia, J. Igolen* und *F. LeGoffic*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **11**, 4463 (1968).
- ¹³ *K. Nakanishi*, *Infrared Absorption Spectroscopy*, S. 194. Nankodo Company Limited. 1962.