

DIETRICH JERCHEL, SIEGFRIED NOETZEL¹⁾ und KLAUS THOMAS

Zur Darstellung der Benzylpyridine

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 13. August 1960)

Herrn Professor Dr. Richard Kuhn zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Gewinnung *isomerenfreier Benzylpyridine* gelingt in guten Ausbeuten durch Umsetzung der Chlormethylpyridin-hydrochloride mit Benzol unter den Bedingungen der FRIEDEL-CRAFTSSchen Reaktion.

Die älteste Darstellungsmethode von Benzylpyridinen beruht nach A. E. TSCHITSCHIBABIN²⁾ auf der Einwirkung von Benzylchlorid oder -jodid auf Pyridin bei 250–270° nach Art der LADENBURGSchen Reaktion³⁾. Als vorteilhaft erwies sich die Gegenwart von Kupfer oder Kupfer(I)-chlorid. Wie TSCHITSCHIBABIN und spätere Untersucher feststellten, bilden sich hauptsächlich 2- und 4-Benzyl-pyridin, daneben aber auch in geringen Mengen 3-Benzyl-pyridin sowie Dibenzylpyridine. Die Trennung der Isomeren erfolgt zunächst durch Destillation, der sich weitere Reinigungsoperationen anschließen.

Ausführlichere Beschreibungen über die Gewinnung von Benzylpyridinen finden sich in den unter⁴⁾ zitierten Zusammenfassungen.

Das genannte Verfahren liefert vor allem in den neueren Variationen⁵⁾ verhältnismäßig gute Ausbeuten, besitzt aber den Nachteil, daß man ein Isomerengemisch erhält, dessen Trennung erhebliche Mühe bereitet. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Umsetzung von Pyridin mit Benzylmagnesiumhalogenid, wobei sich 2- und 4-Benzyl-pyridin nebeneinander bilden⁶⁾. Die ersten Bearbeiter des Verfahrens konnten zunächst nur das 2-Benzyl-pyridin isolieren⁷⁾. Dagegen erhielten W. L. C. VEER und ST. GOLDSCHMIDT⁸⁾ 4-Benzyl-pyridin, und erst R. A. BENKESER und D. S. HOLTON⁶⁾ konnten feststellen, daß die beiden Isomeren nebeneinander entstehen, wobei das 4-Isomere überwiegt. Das 3-Benzyl-pyridin wurde erstmalig von A. E. TSCHITSCHIBABIN⁹⁾ aus 3-Benzoyl-pyridin durch Reduktion mit Jodwasserstoff und rotem Phosphor bei 190° in fast theoretischer Ausbeute dargestellt. 3-Benzoyl-pyridin

¹⁾ Aus der Dissertat. S. NOETZEL, Univ. Mainz 1959.

²⁾ J. russ. physik.-chem. Ges. **33**, 249 [1901]; **34**, 130 [1902]; C. **1901** II, 127; **1902** I, 1301; A. E. TSCHITSCHIBABIN und P. RJUMSCHIN, J. russ. physik.-chem. Ges. **47**, 1297 [1916]; C. **1916** II, 146.

³⁾ A. LADENBURG, Ber. deutsch. chem. Ges. **16**, 1410, 2059 [1883]; **18**, 2961 [1885]; Liebigs Ann. Chem. **247**, 1 [1888].

⁴⁾ Siehe z. B. a) A. E. TSCHITSCHIBABIN in *Traité de Chimie Organique*, Bd. XX, 155, Masson et Cie., Paris 1953; b) H. MAIER-BODE und J. ALTPETER, *Das Pyridin und seine Derivate in Wissenschaft und Technik*, Verlag W. Knapp, Halle (Saale) 1934; c) H. S. MOSHER in R. C. ELDERFIELD, *Heterocyclic Compounds*, Bd. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York/Chapman & Hall, Ltd., London 1950; d) N. CAMPBELL in E. H. RODD, *Chemistry of Carbon Compounds*, Bd. IV A, Elsevier Publishing Co., Amsterdam 1957; e) K. THOMAS und D. JERCHEL, *Angew. Chem.* **70**, 719 [1958].

⁵⁾ C. H. G. HANDS und F. R. WHITT, J. Soc. chem. Ind. **66**, 407 [1947], beschreiben ein halbtechnisches Verfahren zur Darstellung von 2- und 4-Benzyl-pyridin.

⁶⁾ R. A. BENKESER und D. S. HOLTON, J. Amer. chem. Soc. **73**, 5861 [1951].

⁷⁾ E. BERGMANN und W. ROSENTHAL, J. prakt. Chem. **135**, 267 [1932].

⁸⁾ *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* **65**, 793 [1946].

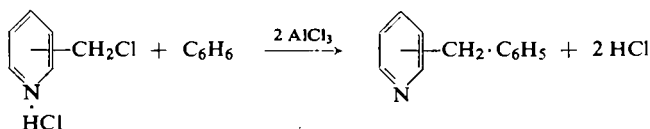
⁹⁾ Ber. deutsch. chem. Ges. **36**, 2711 [1903].

ist aus Nicotinsäurechlorid und Benzol¹⁰⁾ oder auch aus Chinolinsäureanhydrid und Benzol¹¹⁾ über die leicht decarboxylierende 3-Benzoyl-picolinsäure unter den Bedingungen der FRIEDEL-CRAFTSSchen Synthese zugänglich. Günstig erweist sich die Anwesenheit geringer Mengen Thionylchlorid; an Aluminiumchlorid ist etwas mehr als die stöchiometrische Menge erforderlich.

Während die Substitution des Pyridinkerns mit Hilfe der FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion nicht gelingt¹²⁾, ist es also immerhin möglich, Säurederivate des Pyridins unter dem Einfluß von Aromaten zur Umsetzung zu bringen. Auch das 2-Benzoyl-pyridin wurde aus Picolinsäurechlorid, Benzol und Aluminiumchlorid in gleicher Weise dargestellt; 2,5- und 2,6-Dibenzoyl-pyridin erhält man aus den entsprechenden Pyridin-dicarbonsäurechloriden¹⁰⁾. Chinolinsäureanhydrid reagiert in Gegenwart von AlCl_3 auch mit Toluol, wobei man nach der Decarboxylierung der zunächst gebildeten 3-*p*-Tolyl-picolinsäure das 3-*p*-Tolyl-pyridin gewinnt¹³⁾. O. HALLA¹⁴⁾ setzte Nicotinsäurechlorid mit Toluol und *m*-Xylol zu Tolyl- und *m*-Xyl-yl-pyridyl-(3)-keton um.

Dagegen konnten H. S. MOSHER und J. E. TESSIERI¹⁵⁾ bei der Umsetzung von 3-Bromcyanmethyl-pyridin mit Benzol in Anwesenheit von AlCl_3 keine definierten Produkte erhalten.

Da wir zu speziellen Untersuchungen *isomerenfreie Benzylpyridine* benötigten, suchten wir nach Methoden, die die gewünschten Produkte ohne zeitraubende und verlustreiche Trennungs- und Reinigungsoperationen liefern könnten. Zu diesem Ziel kann man dann gelangen, wenn die Stellung des Substituenten im Pyridinkern schon vorgegeben ist, und es gelingt, in dieser Position eine Benzylgruppe einzuführen. Aus diesem Grunde untersuchten wir die Umsetzung von Chlormethylpyridinen mit Benzol unter den Bedingungen der FRIEDEL-CRAFTSSchen Synthese. Chlormethylpyridine sind nur in Form ihrer Salze beständig; die Hydrochloride zeigen auch nach längerer Lagerung keine Zersetzungserscheinungen. Versetzt man eine Mischung von Chlormethylpyridin-hydrochlorid und Benzol mit Aluminiumchlorid, so tritt eine erhebliche Wärmeentwicklung ein, und es bildet sich aus dem festen Hydrochlorid eine ölige Substanz, die in Benzol unlöslich ist. Beim Erwärmen der Mischung entweicht zunächst Chlorwasserstoff, und es tritt Dunkelfärbung ein. Bei einem Mol.-Verhältnis von weniger als 2 Moll. AlCl_3 auf 1 Mol. Chlormethylpyridin-hydrochlorid konnte bei der anschließenden Aufarbeitung hauptsächlich freies Chlormethylpyridin isoliert werden, das unter alkalischen Bedingungen in ein rotes, harzartiges Produkt übergeht. Erst bei der Anwendung von 2 Moll. Aluminiumchlorid pro Formelumsatz



und 4–5 stdg. Erhitzen auf 80–90° bildete sich Benzylpyridin in guten Ausbeuten.

¹⁰⁾ R. WOLFFENSTEIN und F. HARTWICH, Ber. dtsh. chem. Ges. **48**, 2043 [1915].

¹¹⁾ A. BERNTHSEN und H. METTEGANG, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 1208 [1887]; B. JEITELES, Mh. Chem. **17**, 515 [1896]; A. KIRPAL, ebenda **31**, 295 [1910].

¹²⁾ Siehe z. B.: l. c.^{4c)}, S. 404.

¹³⁾ A. JUST, Mh. Chem. **18**, 452 [1897].

¹⁴⁾ Mh. Chem. **32**, 747 [1911].

¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **73**, 4925 [1951].

Nach Zersetzen der dunklen Reaktionslösung, auf der keine helle Benzolschicht mehr vorhanden sein darf, mit Eiswasser, läßt sich das entstandene Benzylpyridin mit Benzol extrahieren und nach Abdampfen des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation reinigen. Es zeigte sich, daß das Gelingen dieser Umsetzung davon abhängt, daß alle Reagenzien völlig wasserfrei sind. Nach dieser Methode erhält man aus den entsprechenden Chlormethylpyridin-hydrochloriden das 2-, 3- und 4-Benzylpyridin in Ausbeuten von etwa 80 % d. Th., aus dem 2-Methyl-6-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid entsteht analog das 2-Methyl-6-benzyl-pyridin.

Im Falle des 2.6-Bis-chlormethyl-pyridin-hydrochlorids, das sich nach der beschriebenen Methode ebenfalls glatt zu dem entsprechenden Dibenzylpyridin umsetzen läßt, verwendet man zweckmäßig 3 Moll. Aluminiumchlorid auf 1 Mol. des Pyridinderivates.

Die Tabelle zeigt die Ausbeuten und Siedepunkte der nach diesem Verfahren gewonnenen Benzylpyridine sowie die Schmelzpunkte der Pikrate.

Siedepunkte, Ausbeuten und Pikrat-Schmelzpunkte der nach der FRIEDEL-CRAFTS-Methode hergestellten Benzylpyridine

Benzylpyridin	Sdp./Torr	Ausb. % d.Th.	Schmp. des Pikrats
2-Benzyl-pyridin	145–147°/15 (278°)*)	80	141–142° (140°)*)
3-Benzyl-pyridin	159–160°/17 (286–287°)*)	79	118° (126–127°)*)
4-Benzyl-pyridin	156–158°/16 (287°/742°)*)	75	140.5–141° (136–138°)*)
2-Methyl-6-benzyl-pyridin	150–153°/17 (150°/14°)*)	73	141–142° (147°)*)
2.6-Dibenzyl-pyridin	164–168°/0.2	76	175–176° (177°)*)

*) A. E. TSCHITSCHIBABIN in *Traité de Chimie Organique*, Bd. XX, Tab. II, S. 156–161, Masson et Cie. Paris 1953.

Zur Identifizierung der erhaltenen Benzylpyridine wurden die gleichen Verbindungen auf einem unabhängigen Weg über die Cyanpyridine mit Hilfe einer Grignard-Reaktion dargestellt.

3-Cyan-pyridin läßt sich mit Grignard-Reagenzien wie Phenyl-, Äthyl- und n-Butylmagnesiumbromid in die entsprechenden Pyridyl-(3)-ketone umwandeln^{16,17)}. Der Nachteil dieser Methode liegt in der Reinigung des Rohketons, die nur über das Hydrochlorid und Pikrat mit großen Verlusten an Substanz möglich ist. Zur 3-Benzylverbindung gelangte F. B. LAForge¹⁶⁾ über mehrere Stufen, A. E. TSCHITSCHIBABIN⁹⁾ durch direkte Reduktion des Phenyl-pyridyl-(3)-ketons.

Es zeigte sich, daß diese Methode ebenfalls zur Gewinnung von 2- und 4-Benzoyl-pyridin geeignet ist, wenn man die entsprechenden Cyanpyridine mit

¹⁶⁾ F. B. LAForge, J. Amer. chem. Soc. **50**, 2484 [1928].

¹⁷⁾ G. MIGNONAC und P. BOURBON, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **242**, 1624 [1956].

Phenylmagnesiumbromid umgesetzt. Das Verfahren ist somit unabhängig von der Stellung der Cyangruppe im Pyridinring¹⁸⁾.

Die aus der siedenden ätherischen Lösung ausfallenden, gelben Grignard-Komplexe lassen sich durch Behandlung mit Wasser und Ammoniumchlorid zersetzen. Auf eine Reinigung des Rohketons kann verzichtet werden, wenn man die Reduktion nach dem WOLFF-KISHNER-Verfahren in der Abwandlung von HUANG-MINLON¹⁹⁾ vornimmt. Mehrstündiges Erhitzen der Ketone mit Hydrazinhydrat in Di- oder Triäthylenglykol liefert die Benzylpyridine in Ausbeuten von ca. 60%, bez. auf das eingesetzte Cyanpyridin. Die Reinigung der Benzylpyridine vom Glykol erfolgt zweckmäßig über die Nitrate. Die auf diesem Wege gewonnenen Benzylpyridine unterscheiden sich in ihren Siedepunkten sowie in den Schmelzpunkten ihrer Pikrate nicht von den nach der FRIEDEL-CRAFTS-Methode gewonnenen Verbindungen.

Wir danken der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Gewährung eines Stipendiums (K. Th.) mit Sachbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Benzylpyridine aus den Chlormethylpyridin-hydrochloriden nach Friedel-Crafts (siehe die Tabelle auf S. 2968): Zu 16,4 g ($\frac{1}{10}$ Mol) *Chlormethylpyridin-hydrochlorid* und ca. 80 ccm absol. *Benzol* gibt man anteilweise 27 g feingepulvertes, wasserfreies AlCl_3 (ein wenig mehr als $\frac{1}{5}$ Mol) im Verlauf von etwa 15 Min. unter kräftigem Umschütteln des Reaktionskolbens. Dabei wandelt sich das feste Hydrochlorid unter Wärmeentwicklung in die ölige, in *Benzol* unlösliche Anlagerungsverbindung um. Nach 4–5stdg. Kochen unter Rückfluß bei einer Badtemperatur von 80–90° (starke HCl-Entwicklung; Abzug!) wird die dunkle Reaktionslösung in dünnem Strahl unter ständigem Rühren auf Eis gegossen. Dann erfolgt Zugabe von *Benzol*, Alkalisieren mit festem Natriumhydroxyd bis zur Lösung des ausgeschiedenen $\text{Al}(\text{OH})_3$ und Abtrennung der benzolischen Phase im Scheidetrichter. Nach weiterer Extraktion mit *Benzol* (2–3 mal), Trocknen der Lösung über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels erhält man bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum reines isomerenfreies *Benzylpyridin*, wie durch Überführung in die Pikrate bewiesen werden kann.

2,6-Dibenzyl-pyridin nach Friedel-Crafts: Die Vorschrift ist der obigen völlig analog, nur arbeitet man zweckmäßigerweise mit 3 Mol AlCl_3 pro Mol Hydrochlorid. 7,6 g *2,6-Bis-chlormethyl-pyridin-hydrochlorid*²⁰⁾, 17 g AlCl_3 und 50 ccm *Benzol* liefern nach Destillation i. Vak. 7 g (76% d. Th.) einer zwischen 200 und 210° bei 1 Torr übergehenden Fraktion. Wiederholte Destillation ergibt den Sdp. 164–168°/0,2 Torr. Schmp. des Pikrates: 175–176° (Schmp. 177°²¹⁾).

Das Nitrat läßt sich aus Essigester/Methanol umkristallisieren und bildet lagen faserförmige Kristalle vom Schmp. 127–128°.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N} \cdot \text{HNO}_3$ (322,4) Ber. C 70,79 H 5,63 Gef. C 70,52 H 5,78

Benzoylpyridine aus den Cyanpyridinen nach Grignard: Zu einer auf übliche Weise hergestellten Grignard-Lösung aus 38 g frisch dest. *Brombenzol*, 5,8 g Mg-Spänen und 300 ccm

¹⁸⁾ Siehe dazu auch: P. BOURBON, R. MALSBOSC und P. PUIG, C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **250**, 4179 [1960].

¹⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. **68**, 2487 [1946].

²⁰⁾ W. BAKER, K. M. BUGGLE, J. F. W. MCOMIE und D. A. M. WATKINS, J. chem. Soc. [London] **1958**, 3594.

²¹⁾ Siehe I. c. 4a), Tab. II, S. 156–162.

absol. Äther läßt man 20.8 g ($\frac{1}{5}$ Mol) des betreffenden *Cyanpyridins* in ca. 200 ccm absol. Äther unter Rühren langsam zutropfen, wobei allzu stürmisches Sieden zu vermeiden ist (Dauer 1.5 bis 2 Stdn.). Der gebildete Grignard-Komplex scheidet sich als gelber Niederschlag ab. Gegen Ende der Reaktion wird das Gemisch noch $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbad bei schwachem Sieden gehalten. Die Zersetzung der Komplex-Verbindung geschieht durch vorsichtige Zugabe von Wasser und gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung unter Kühlung und Schütteln bis zur völligen Lösung des Niederschlages. Nach Abtrennung der ätherischen Phase, Trocknen mit Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 35–40 g eines dunkelroten Öles. Dieses Öl enthält beträchtliche Mengen an Verunreinigungen, auf deren Abtrennung bei der Reduktion verzichtet werden kann.

Reduktion der Benzoylpyridine zu Benzylpyridinen: Das aus dem Cyanpyridin nach der Grignard-Methode erhaltene Rohketon wird im 500-ccm-Rundkolben (Rückflußkühler) mit überschüssigem Hydrazinhydrat (25 ccm 80-proz. Hydrazinhydrat, d. h. 0.4–0.5 Mol auf 0.2 Mol Rohketon), 25 g festem Natriumhydroxyd und 200 ccm Di- oder Triäthylenglykol 2 Stdn. bei der Siedetemperatur des Hydrazinhydrates gehalten, wobei sich Natriumhydroxyd löst und Hydrazonbildung eintritt. Man vertauscht dann den Rückflußkühler gegen einer Claisen-Aufsatz mit angeschlossenem Liebig-Kühler, führt ein Thermometer in den Kolbeninhalt ein und erwärmt langsam weiter bis auf 220°. In dem Temperaturintervall von 120–145° destillieren Reaktionswasser, Hydratwasser und überschüssiges Hydrazin ab; die Zersetzung des Hydrazons unter Stickstoffabspaltung tritt erst bei höherer Temperatur ein. Man hält die Temperatur von 210–220° ca. 4 Stdn. aufrecht (sämtliche Temperaturangaben beziehen sich auf den Kolbeninhalt!), und extrahiert die erhaltene sirupöse Masse mit Äther. Nach dem Trocknen der äther. Lösung mit Natriumsulfat und Vertreiben des Lösungsmittels läßt sich das dunkle Öl i. Vak. destillieren. Die erste Destillation liefert im wesentlichen die Fraktion von 140–160°/15 Torr unter kontinuierlichem Anstieg der Temperatur. Bei der zweiten Destillation fällt als Hauptfraktion an: bei 2-Benzyl-pyridin 144–148°/15 Torr, Ausb. 63% d. Th., bei 3-Benzyl-pyridin 153–156°/15 Torr, Ausb. 60% d. Th., bei 4-Benzyl-pyridin 156–160°/15 Torr, Ausb. 60% d. Th., bei 2-Methyl-6-benzyl-pyridin 147–152°/15 Torr, Ausb. 59% d. Th.

Sämtliche Ausbeuten beziehen sich auf eingesetztes Cyanpyridin. Die so erhaltenen Produkte sind farblose, leicht bewegliche Flüssigkeiten von eigenartigem Geruch, die beim Aufbewahren bei Raumtemperatur allmählich gelbe bis orangerote Farbe annehmen. Sie sind unlöslich in Wasser und mit organischen Lösungsmitteln wie Äther oder Benzol mischbar. Frisch destilliertes 3-Benzyl-pyridin erstarrt nach einigem Stehenlassen zu farblosen Kristallen; Erstarrungspunkt 30–32° (Schmp. 34°²¹⁾).