

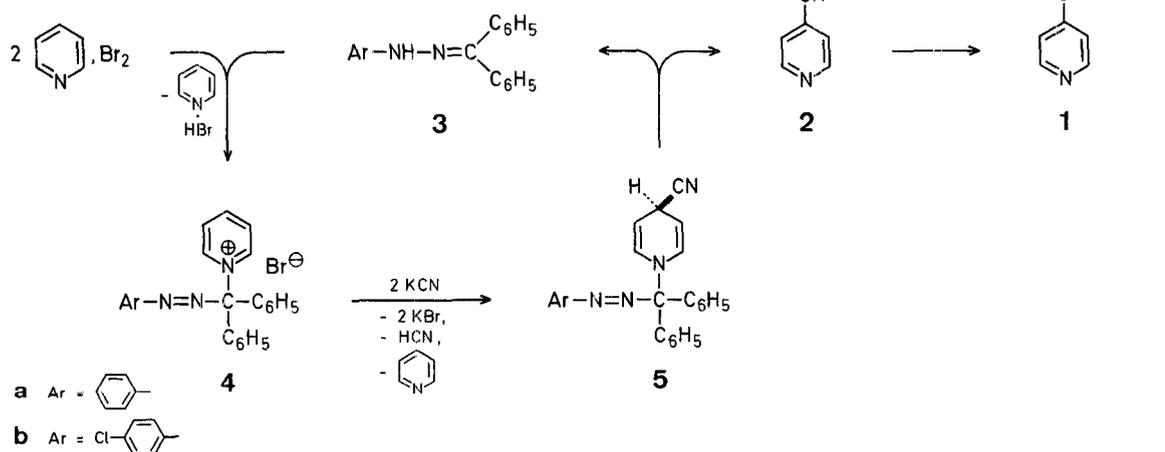
Eine effiziente Synthese von 4-Cyanopyridin

Joachim SCHANTL*, Hubert GSTACH

Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie, Universität Innsbruck, Innrain 52a, A-6020 Innsbruck, Austria

Eine der Synthesen des Tuberkulostatikums Pyridin-4-carbonsäure-hydrazid (**1**; Isonikotinsäure-hydrazid, INH; Isoniacid)¹ basiert auf der Hydrazinolyse-Hydrolyse von 4-Cyanopyridin (**2**)². Für die Herstellung von 4-Cyanopyridin (**2**) sind zahlreiche Umwandlungen 4-substituierter Pyridin-Derivate beschrieben³. Weit geringer ist die Zahl der Verfahren zur Einführung der Cyano-Gruppe in die unsubstituierte 4-Stellung von Pyridin: Für die nukleophile Substitution durch Cyanid-Ion ist die erhöhte Elektrophilie quartärer Pyridinium-salze erforderlich. Die bisher bekannten Pyridinium-Verbindungen mit C-Substituenten in 1-Stellung sind offenbar nicht ausreichend elektrophil; es bedarf zusätzlich aktivierender Substituenten in 3- oder 3,5-Stellung, um einen Angriff von Cyanid-Ion in 4-Stellung des Pyridinium-Ringes zu ermöglichen^{4,5}. Hingegen sind 1-hetero-substituierte Pyridinium-Verbindungen vom Typ I und II ohne weitere Substituenten am Ring durch Cyanid-Ion substituierbar⁶⁻¹⁰. Ausgehend von Pyridin erfordern diese Verfahren zur Herstellung von 4-Cyanopyridin (**2**) zumindest einen Syntheseschritt mehr als die im Folgenden beschriebene, effiziente Methode, bei welcher erstmals Pyridinium-Verbindungen mit lediglich einem C-Substituenten in 1-Stellung durch Cyanid-Ion in guter Ausbeute zu 4-Cyanopyridin (**2**) umgesetzt werden.

Die Benzophenon-arylhydrazone **3** reagieren mit Brom in Pyridin zu einem Salzgemisch aus 1-(Arylazodiphenylme-



thyl)-pyridinium-bromid (**4**) und Pyridin-hydrobromid. Eine Trennung dieses Salzgemisches und eine Reinisolierung von **4** gelang nicht, doch werden die Umsetzungen von **4** durch die Beimengung einer äquivalenten Menge Pyridin-hydrobromid nicht beeinträchtigt. [Die Annahme eines 1:1-Salzgemisches stützt sich auf praktisch quantitativ verlaufende Umsetzungen von **4** aus diesem Salzgemisch¹¹]. Mit nukleophilen Reagenzien werden aus **4** unter Verdrängung von Pyridin neue Arylazodiphenylmethan-Derivate¹¹ gebildet, ein nukleophiler Angriff der 2- oder 4-Stellung des Pyridinium-Teiles von **4** wird dabei nicht beobachtet; die von harten Nucleophilen bevorzugt attackierte 2-Position des Pyridinium-Ringes¹² dürfte sterisch erschwert zugänglich sein. Demgegenüber reagiert Cyanid-Ion mit der von weichen Nucleophilen bevorzugten¹² und sterisch unbehinderten 4-Position des Pyridinium-Teiles von **4**. Das daraus resultierende Primäraddukt kann bei der Umsetzung von **4a** mit Kaliumcyanid als intermediär vorliegendes 4-Cyano-1,4-dihydropyridin-Derivat (**5a**) mittels ¹H-N.M.R.-Spektrum nachgewiesen werden [ABB'XX'-Spektrum mit ABB-Multiplett im Bereich δ=4.0-4.5 ppm und XX'-,Dublett“ bei δ=5.76 und 5.88 ppm]. Die Zwischenprodukte **5** können jedoch nicht isoliert werden, da sie rasch fragmentieren, vor allem bei Zugabe katalytischer Mengen von Alkali oder Natriumethoxid in Ethanol, wie am Verschwinden der gelben Farbe verfolgt werden kann: 4-Cyanopyridin (**2**) wird in guter Ausbeute erhalten, der 1-Substituent des Pyridinium-Derivates **4** bzw. des Dihydropyridinium-Derivates **5** findet sich fast quantitativ als Benzophenon-arylhydrazon (**3**) wieder und kann ohne weiteres erneut zur Synthese eingesetzt werden.

1-(Arylazodiphenylmethyl)-pyridinium-bromide (**4**)/Pyridin-hydrobromid; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer bei 0-5 °C bereiteten Lösung von Brom (9.99 g, 62.5 mmol) in absolutem Pyridin (35 ml) läßt man eine Lösung von Benzophenon-arylhydrazon (**3**; 62.5 mmol) in absolutem Dichlormethan (70 ml) unter Rühren und Eiskühlung innerhalb 30 min zutropfen. Der Ansatz wird weitere 30 min bei 0-5 °C gerührt, anschließend (zum Fällen der Salze) mit absolutem Ether (300 ml) versetzt und noch 90 min auf Eis gestellt. [Zum Fällen von **4b**/Pyridin-hydrobromid müssen Impfkristalle bereitete werden: Man ent-

nimmt 2 ml aus der Reaktionslösung und erzeugt die Impfkristalle durch Zugabe von absolutem Ether und Anreiben; die Kristalle werden dem Hauptanteil des Reaktionsgemisches zugesetzt, sobald nach portionsweiser Zugabe von Ether die erste Trübung bestehen bleibt.] Die dabei gebildeten gelben Kristalle werden abfiltriert, mehrmals mit absolutem Ether (insgesamt ~250 ml) gewaschen und im Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit.

1-(Phenylazodiphenylmethyl)-pyridinium-bromid (4a)/Pyridin-hydrobromid; Ausbeute: 97%.

U.V. (CH₂Cl₂): λ_{max} = 393 (Schulter, log ε = 2.47); 274 nm (4.17).

1-[(4-Chlorphenylazo)-diphenylmethyl]-pyridinium-bromid (4b)/Pyridin-hydrobromid; Ausbeute: 98%.

U.V. (CH₂Cl₂): λ_{max} = 402 (log ε = 2.54); 289 nm (4.21).

4-Cyanopyridin (2) aus 1-(Arylazodiphenylmethyl)-pyridiniumbromid (4)/Pyridin-hydrobromid mit Kaliumcyanid; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Salzmischung 4/Pyridin-hydrobromid (5.42 mmol) wird mit Ether (30 ml) überschichtet und mit einer Lösung von Kaliumcyanid (1.41 g, 21.7 mmol) in Wasser (5 ml) versetzt. Durch kräftiges Vermischen der Phasen (Schüttelcenter) verschwindet die feste Phase (10–30 min), worauf nach weiteren 10 min Wasser (10 ml) zugesetzt wird und der Ether am Rotationsverdampfer abgezogen wird. Das verbleibende Gemisch aus gelbem Öl und Wasser wird 5 h geschüttelt [die Entfärbung, d. h. die Bildung von 2 und 3 aus intermediärem 5 erfolgt viel rascher bei Zugabe katalytischer Mengen Alkali oder Natrium-ethoxid/Ethanol], die dabei entstehenden fast farblosen Kristalle von *Benzophenon-arylhydrazon (3)* werden abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxid getrocknet. Die von *Benzophenon-arylhydrazon (3)* befreite wäßrige Phase wird mit Natriumchlorid gesättigt, 10 min mit Aktivkohle (40 mg) verrührt und durch Celite® filtriert. Das Filtrat wird mit Ether (4 × 25 ml) extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Solvens abgezogen und die verbleibenden Kristalle von *4-Cyanopyridin (2)* werden mit wenig Petrolether (Fraktion 40–60 °C) gewaschen; Ausbeute: 75% (aus 4a) bzw. 72% (aus 4b); F: 78–80 °C (DC-einheitlich, analysenrein); Lit. F: 83 °C¹⁴, 80–82 °C¹⁵, 78–89 °C⁷, 79 °C¹⁶, 78–79 °C⁸.

Zurückgewonnenes *Benzophenon-phenylhydrazon (3a)*; Ausbeute: 95%; F: 132–136 °C (Lit.¹³, F: 137 °C).

Zurückgewonnenes *Benzophenon-4-chlorophenylhydrazon (3b)*; Ausbeute: 95%; F: 114–117 °C (Lit.¹¹, F: 121 °C).

Dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung wird für apparative Unterstützung gedankt.

Eingang: 28. Januar 1980

* Korrespondenz-Adresse.

¹ *The Merck Index*, 9th edn., Merck & Co., Inc., Rahway, 1976, 5041, S. 680.

² E. J. Gasson, *U. S. Patent* 2830994 (1958) ≡ *British Patent* 787282 (1957), Distillers Co.; *C. A.* **52**, 6729 (1958).

³ D. M. Smith, in: *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, S. Coffey, ed., Elsevier, Amsterdam, 1976, Vol. IV, Part F, 2nd edn., p. 189.

⁴ R. E. Lyle, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 14, Suppl. Part 1, *Pyridine and Its Derivatives*, R. A. Abramovitch, ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1974, p. 145.

⁵ K. Schofield, *Hetero-Aromatic Nitrogen Compounds, Pyrroles and Pyridines*, Butterworths, London, 1967, S. 225 ff.

⁶ W. E. Feely, E. M. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4004 (1959).

⁷ T. Okamoto, H. Tani, *Chem. Pharm. Bull.* **7**, 130 (1959).

⁸ T. Okamoto, M. Hirobe, C. Mizushima, A. Osawa, *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 780 (1963).

⁹ T. Okamoto, M. Hirobe, Y. Tamai, E. Yabe, *Chem. Pharm. Bull.* **14**, 506 (1966).

¹⁰ A. Ohsawa, M. Hirobe, T. Okamoto, *Yakugaku Zasshi* **92**, 73 (1972); *C. A.* **76**, 126730 (1972).

¹¹ H. Gstach, *Dissertation*, Universität Innsbruck, 1979.

¹² I. Fleming, *Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1979, p. 80.

¹³ E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **17**, 572 (1884).

¹⁴ H. Meyer, *Monatsh. Chem.* **23**, 897 (1902).

¹⁵ W. Feely, E. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 4004 (1959).

¹⁶ R. Camps, *Arch. Pharm.* **240**, 368 (1902).

E. Ochiai, Y. Sozaki, *Chem. Pharm. Bull.* **2**, 247 (1954).

B. Suvorov, S. Rafikov, V. Kudinova, B. Zhubanova, *Zh. Prikl. Khim.* **32**, 1642 (1959); *C. A.* **54**, 533 (1960).