33. *Synthese der γ -substituierten Pyridinderivaten.*

Eiji OCHIAI, Takanobu ITAI und Kinzaburo YOSHINO.

Pharmazeutische Institut, Kaiserlichen Universität, Tokyo.

(Comm. by Y. ASAHINA, M.I.A., March 13, 1944.)

Die Einführung eines Substituenten im Pyridinkern, welche lange Zeit schwer durchführbar war, wurde durch die Entdeckung von Tschitschibabin¹⁾ zur Herstellung von α -Aminopyridin in hohem Masse erleichtert und zwar in der α - bzw. β -Stellung, während der γ -Substitution, trotz einiger Verbesserungen, immer noch hartneckig widersteht. Königs²⁾ hat z. B. durch die Hydrolyse bzw. Ammonolyse von 4-Pyridylpyridiniumchlorid, welches durch Einwirkung von Thionylchlorid auf Pyridin erhalten kann, 4-Oxy- bzw. 4-Aminopyridin hergestellt. Hierbei sollte wenigstens 50% des Pyridins zur Bildung von Glutacondialdehyd verbraucht werden. Bobranski³⁾ hat neuerdings durch Einwirkung von Sulfurylchlorid auf Pyridin-N-oxyd 4-Chlorpyridin hergestellt. Die Ausbeute betrug aber nur 43% d. Th. und zwar die Trennung von 2-Chlorpyridin, dem Hauptprodukt, ist schwer und mühsam.

Vor kurzem haben Ochiai und Mitarbeiter⁴⁾ bemerkt, dass Pyridin-N-oxyd bei der Nitrierung 4-Nitropyridin-N-oxyd mit sehr guter Ausbeute gibt. Ausserdem wurde es weiter bemerkt, dass die Nitrogruppe des letzteren sehr reaktiv ist. Sie ist nämlich leicht reduzierbar⁵⁾ und durch einige Ionenreaktion austauschbar. So bei der Behandlung mit Natriumalkolat bzw. Phenolat wurde sie durch Alkoxy- bzw. Phenoxygruppe ersetzt⁶⁾. Es wurde nun weiter bestätigt, dass sie mit Thioarylgruppe ersetzbar ist. So gibt 4-Nitropyridin-N-oxyd bei der Behandlung mit Natrium-p-thiocresolat 4-(p-Thiocresyl)-pyridin-N-oxyd (Blättern, Schmp. 80–82°) mit einer Ausbeute von ca. 65% der Theorie.

1) Tschitschibabin u. Seide: C., **1915**, I, 1064.

2) Königs, Greiner: B., **64**, 1049.

3) Bobranski, Kochawska u. Kowolewska: B., **71**, 2385.

4) Journ. Pharm. Soc., Japan, **63**, 79.

5) Journ. Pharm. Soc., Japan, **63**, 186.

6) Journ. Pharm. Soc., Japan, **63**, 265.

Der Austausch der Nitrogruppe mit der Aminrest erfolgt dagegen nicht glatt. So beim Erhitzen von 4-Nitropyridin-N-oxyd mit Morpholin auf 150° wurde zwar die Bildung von 4-Morpholylpyridin-N-oxyd bemerkt, ist aber mit sehr schlechter Ausbeute. Es wurde aber nun gefunden, dass die Phenoxyl- bzw. Thiophenoxylgruppe in der 4-Stellung des Pyridin-N-oxides mit der Aminrest ziemlich leicht ersetzbar ist. So beim Erhitzen von 4-Phenoxypyridin-N-oxyd mit Morpholin auf $190-205^\circ$ wurde 4-Morpholylpyridin-N-oxyd mit ca. 77%iger Ausbeute erhalten. 4-Morpholylpyridin-N-oxyd bildet Prismen vom Schmp. $75-78^\circ$ und gibt Pikrat, Prismen vom Schmp. $169-70^\circ$. Bei analoger Behandlung von 4-(p-Thiocresyl)-pyridin-N-oxyd und Morpholin wurde 4-Morpholylpyridin (Schuppen vom Schmp. $101-04^\circ$; Pikrat: Schmp. $181-85^\circ$) erhalten, welches durch katalytische Reduktion von 4-Morpholylpyridin-N-oxyd auch erhalten kann.

Bei Fortsetzung der Versuche haben wir nun gefunden, dass 4-Nitropyridin-N-oxyd bei der Behandlung mit Phosphoroxychlorid 4-Chlorpyridin-N-oxyd mit ca. 57%iger Ausbeute gibt. Das letztere geht bei der Behandlung mit Natriumäthylat in 4-Aethoxypyridin-N-oxyd über, so dass seine Konstitution damit festgestellt wurde. Diese Reaktivität der Chlorgruppe in 4-Chlorpyridin-N-oxyd führt zu einem neuen Weg zur Herstellung von 4-Aminoderivaten des Pyridin-N-oxides. So gibt 4-Chlorpyridin-N-oxyd beim Erhitzen mit Diäthylamin bzw. Morpholin auf 135° 4-Diäthylamino- bzw. 4-Morpholylpyridin-N-oxyd. Wendet man dabei Kupferbronze als Katalysator an, so wurde seine N-oxidgeuppe auch reduziert. 4-Diäthylaminopyridin bzw. sein N-Oxyd wurde noch nicht krystallinisch erhalten, wurde aber als in Blättern krystallisierendes Pikrat vom Schmp. $169-70.5^\circ$ bzw. in Nadeln krystallisierendes Hydrochlorid vom Schmp. $184-86^\circ$ charakterisiert. Beim Erhitzen vom 4-Chlorpyridin-N-oxyd mit Natriumhydrosulfid in Methanol-Lösung wurde kein Mercaptoderivat sondern 4,4'-Dipyridylsulfid-N,N'-dioxyd erhalten. Das letztere bildet mit einem Mol Krystallwasser rhombische Krystalle vom Schmp. $230-31^\circ$ und gibt in Blättern krystallisierendes Pikrat vom Schmp. $178-79^\circ$.

4,4'-Dipyridylsulfid-N,N'-dioxyd geht bei der Oxydation mit 30%igem Wasserstoffperoxyd in das entsprechende Sulfon über. Das letztere bildet Nadeln vom Schmp. 243° .

Beschreibung der Versuche.

4-Chlorpyridin-N-oxyl.

3 g 4-Nitropyridin-N-oxyl wurden mit 15 ccm Phosphoroxychlorid 1 Std. auf dem Wasserbade erwärmt.

Nadeln aus Essigester. Schmp. 170° . Ausbeute 1.6 g.

3.165 mg Sbst. : 5.300 mg CO_2 , 1.000 mg H_2O .

$\text{C}_5\text{H}_4\text{NOCl}$ Ber. C 46.3, H 3.1. Gef. 45.7, H 3.5.

Eine kleine Probe wurde in einer Aethanol-Lösung von Natriumäthylat erwärmt. Blättern vom Schmp. 32° , welche über das Pikrat vom Schmp. $125\text{--}26^\circ$ durch eine Mischprobe als 4-Aethoxypyridin-N-oxyl identifiziert wurden.

4-(p-Thiocresyl)-pyridin-N-oxyl.

1. Zu einer geschmolzener Lösung von 0.08 g Natrium in 3 g p-Thiocresol wurden 0.5 g 4-Nitropyridin-N-oxyl versetzt und 3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt.

Schwach gelbe Blättern aus Benzol. Schmp. $80\text{--}82^\circ$. Ausbeute 0.5 g.

3.610 mg Sbst. : 8.640 mg CO_2 , 1.575 mg H_2O . ... 3.650 mg Sbst. : 0.205 ccm N_2 (13.5° , 768 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ONS}$ Ber. C 66.3, H 5.1, N 6.5.

Gef. C 65.3, H 4.9, N 6.8.

Pikrat. Nadeln aus Aceton. Schmp. ca. 142° .

3.560 mg Sbst. : 6.280 mg CO_2 , 1.030 mg H_2O . ... 3.495 mg Sbst. : 0.362 ccm N_2 (13.5° , 768 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}$ Ber. C 48.4, H 3.1, N 12.6.

Gef. C 48.1, H 3.2, N 12.5.

2. 0.96 g p-Thiocresol wurden in einer Lösung von 0.18 g Natrium in 10 ccm Alkohol gelöst, 1 g 4-Chlorpyridin-N-oxyl versetzt und 3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt. Ausbeute 1.3 g.

4-Morpholylpyridin-N-oxyd.

1. 1 g 4-Chlorpyridin-N-oxyd, 1.5 ccm Morpholin und 1.5 ccm Wasser wurden in einem Rohr auf 130–40° 5 Stdn. erhitzt.

Nadeln aus Aceton. Schmp. 75–78°. Ausbeute 0.74 g.
3.495 mg Sbst. : 0.439 ccm N₂ (13.5°, 768 mm). ... 3.330 mg Sbst. : 6.750 mg CO₂, 2.290 mg H₂O.

C₉H₁₂O₂N₂ · H₂O Ber. C 54.5, H 7.4, N 14.1.

Gef. C 54.5, H 7.7, N 15.1.

Pikrat. Prismen vom Schmp. 168–69°.

3.700 mg Sbst. : 6.015 mg CO₂, 1.320 mg H₂O. ... 3.480 mg Sbst. : 0.490 ccm N₂ (13.5°, 768 mm).

C₉H₁₂O₂N₂ · C₆H₃N₃O₇ Ber. C 44.0, H 3.7, N 17.1.

Gef. C 44.4, H 3.4, N 16.9.

2. 1 g 4-Phenoxypyridin-N-oxyd und 1 ccm Morpholin wurden in einem Rohr 4 Stdn. auf 190–205° erhitzt. Ausbeute 77.1% d. Theorie.

3. 1 g 4-Nitropyridin-N-oxyd und 2 ccm Morpholin wurden in einem Rohr 3 Stdn. auf 150° erhitzt. Die Ausbeute ist sehr schlecht und wurde nur als das Pikrat vom Schmp. 168° aufgefaßt.

4-Morpholylpyridin.

1. 0.3 g 4-Morpholylpyridin-N-oxyd wurden in einer Mischung von 1 ccm 10%iger Salzsäure, 10 ccm Wasser, 3 ccm 1%iger Palladiumchlorür-Lösung und 0.05 g Kohle katalytisch reduziert. Sechseckige Schuppen vom Schmp. 101–04°.

Pikrat. Schuppen vom Schmp. 186–07°.

3.520 mg Sbst. : 5.910 mg CO₂, 1.195 mg H₂O.

C₉H₁₂ON₂ · C₆H₃N₃O₇ Ber. C 45.8, H 3.8. Gef. C 45.8, H. 3.8.

2. 0.7 g 4-(p-Thiocresyl)-pyridin-N-oxyd und 1 ccm Morpholin wurden in einem Rohr 3.5 Stdn. auf 200° erhitzt.

4-Diäthylaminopyridin-N-oxyd.

1 g 4-Chlorpyridin-N-oxyd, 4 ccm Diäthylamin und 4 ccm Wasser wurden in einem Rohr 3 Stdn. auf 135° erhitzt.

Hydrochlorid. Nadeln aus Aceton. Schmp. 184–86°. Ausbeute 0.6 g.

3.100 mg Sbst. : 5.485 mg CO₂, 2.135 mg H₂O. ... 3.865 mg Sbst. : 0.397 ccm N₂ (15°, 766 mm).

C₉H₁₄ON₂ · HCl · H₂O Ber. C 49.0, H 7.8, N 12.7.

Gef. C 48.3, H 7.7, N 12.3.

4-Diäthylaminopyridin.

0.1 g 4-Chlorpyridin-N-oxyd, 0.4 ccm Diäthylamin, 0.2 g Kupferbronze und 0.4 ccm Wasser wurden in einem Rohr auf 130° erhitzt.

Schwach gelbes Oel vom Sdp._{0.004} über 100° (Badtemperatur). Ausbeute 0.07 g.

Pikrat. Nadeln vom Schmp. 169–70°.

3.035 mg Sbst. : 5.290 mg CO₂, 1.295 mg H₂O. ... 2.845 mg Sbst. : 0.442 ccm N₂ (18.5°, 763 mm).

$C_9H_{14}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ Ber. C 47.5, H 4.5, N 18.5.
Gef. C 47.6, H 4.8, N 18.2.

4, 4'-Dipyridyl-N, N'-dioxyd.

1 g 4-Chlorpyridin-N-oxyd und 0.5 g Natriumhydrosulfid wurden in Methanol gelöst und 7 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt.

Rhombische Krystalle aus Benzol. Schmp. 230–31°.

3.135 mg Sbst. : 7.950 mg CO₂, 1.575 mg H₂O. ... 3.400 mg Sbst. : 0.338 ccm N₂ (25.5°, 759 mm).

$C_{10}H_8N_2O_2S \cdot H_2O$ Ber. C 50.4, H 3.36, N 11.75.
Gef. C 50.3, H 3.9, N 11.35.

4, 4'-Dipyridylsulfon-N, N'-dioxyd.

0.5 g 4, 4'-Dipyridylsulfid-N, N'-dioxyd wurden in weniger Essigsäure gelöst, 0.4 g 30%ige Wasserstoffperoxyd zugesetzt und bei Zimmertemperatur 10 Tage stehen gelassen.

Nadeln aus Methanol. Schmp. 243°. Ausbeute 0.3 g.

3.460 mg Sbst. : 6.140 mg CO₂, 1.125 mg H₂O. ... 3.800 mg Sbst. : 0.358 ccm N₂ (21°, 771 mm).

$C_{10}H_8N_2O_4S$ Ber. C 47.6, H 3.2, N 11.1.
Gef. C 48.4, H 3.6, N 11.1.