372. Teruji Ishii : Polarisierung der heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. XCIX¹⁾. Über die Druckhydrierung des 4-Nitropyridin-*N*-oxydes.

(Pharmaz. Institut d. Mediz. Fakultät d. Universität Tokyo*)

Bei der katalytischen Reduktion des 4-Nitropyridin-*N*-oxydes mit Pd-Kohle unter gewöhnlichem Druck wurde es gezeigt²⁾, dass seine *N*-Oxyd-Gruppe einen merklichen Widerstand aufweist, und dass die Nitrogruppe, obwohl sie in saurem Medium bis zur Aminostufe leicht reduzierbar ist, in neutralem bzw. alkalischen Medium eine grosse Neigung besitzt, dimerisierend reduziert zu werden. 4-Aminopyridin kann man danach zwar herstellen, wenn man in saurem Medium arbeitet, die Reaktion ist aber langwierig und eignet sich nicht zur Herstellung grösserer Mengen. So habe ich die Reduktion unter Druck, und zwar mit Nickel-Katalysator probiert.

Zuerst wurde die Reduktion in methanolischer Lösung mit Raney-Nickel-Katalysator, unter 70~80 kg. H₂-Druck (29°) und auf 100° durchgeführt. Hierbei verlief die Reaktion nicht glatt, und es wurde immer dunkelbraunes, zähiges Reaktionsgemisch erhalten, woraus das 4-Aminopyridin mit schlechter Ausbeute und eine kleine Menge vom Azoxypyridin-*N,N'*-dioxid sowie Azopyridin-*N,N'*-dioxid erfasst wurden.

Was die Bedingung des 4-Aminopyridins betrifft, um ein günstiges Resultat zu erhalten, sollte man mit Raney-Nickel bei etwa 160~170° unter H₂-Druck von 80~100 kg. (30°) arbeiten, wobei ca. 3 mol H₂ in 5 Stunden absorbiert wurden (Fig. 1). Das hierbei entstandene Reaktionsgemisch war eine leicht bewegliche, hellbraune Flüssigkeit, woraus das 4-Aminopyridin mit 60%iger Ausbeute rein hergestellt werden konnte.

Dabei erhielt man jedoch bei jedem Versuche als Nebenprodukt eine ziemlich grosse Menge vom 4-Pyridon (14%) und Ammoniak, welche sich vielleicht durch die Zersetzung des zuerst entstandenen 4-Aminopyridins ergaben.

Fig. 1

Zur Vermeidung der Bildung von Nebenprodukten scheint mir wünschenswert, die Reduktion in saurem Medium durchzuführen. Zu diesem Zweck habe ich den Katalysator statt des Raney-Nickels mit dem Nickelformiatparaffin³⁾ ersetzt, weil der letztere nach

* Hongo, Bunkyo-Ku, Tokyo (石井輝司)

1) XCVIII Mitteilung: Diese Zeitschr. **72**, 665 (1952),

2) E. Ochiai, S. Katada: Diese Zeitschr. **63**, 186 (1943).

3) F. Allisson, J. L. Comte, H. E. Fierr-David: Helv. Chim. Acta, **34**, 818 (1951).

Allisson, Comte und Fierz-David durch seinen Widerstand gegen das saure Medium charakterisiert ist. Die Reaktion wurde nämlich mit diesem Katalysator in einer mittels Essigsäure und Natriumacetat säurig gepufferten methanolischen Lösung (pH ca. 3~4) durchgeführt. Hierbei verlief die Reaktion bei 100° in kurzer Zeit (ca. 30 Minuten) vollständig (vgl. Fig. 1) und gab das 4-Aminopyridin mit 70%iger Ausbeute ohne Nebenprodukte.

Schliesslich versuchte ich die Reaktion in methanolischer Lösung bei 220~230° und unter H₂-Druck von 48 kg. mit Raney-Nickel. Es ergab sich daraus nicht mehr das 4-Aminopyridin, sondern ein stark basisch wirkendes Gemisch, woraus Ammoniak, 4-Pyridon und *N*-Methylpiperidin sowie noch eine Base vom Sdp. ca. 185° (Pikrat: Nadeln vom Zp. 234°) nachgewiesen wurden. Über das letztere ist man noch nicht im klaren. Die Entstehung von *N*-Methylpiperidin bei der Druckhydrierung des Pyridins in methanolischer Lösung wurde schon von Sawá⁴⁾ berichtet.

Für die freundliche Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Ochiai und für die Unterstützung des Unterichtsministeriums zur Förderung der Naturwissenschaften bin ich zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Druckhydrierung des 4-Nitropyridin-*N*-oxydes

I. mittels Raney-Nickels. — 5 g. 4-Nitropyridin-*N*-oxyd in 15 cc. Methanol wurden in einem stählernen Autoklaven von 100-cc. Inhalt mit 2 g. Raney-Nickel versetzt und unter H₂-Druck von 77 kg. (30°) auf 160~170° hydriert, wie in der Fig. 1 angezeigt wird. Im ganzen dauerte der Reaktionsprozess ca. 5 Stunden, wobei fast 3 Mol H₂ aufgenommen wurde. Das Reaktionsgemisch, befreit vom Katalysator und Lösungsmittel, hinterliess 3.7 g. rotbraunes Öl, dass nach dem Abkühlen sofort erstarrte. Der Rückstand wurde mit heissem Benzol mehrmals ausgezogen und gekühlt, sodass sich das 4-Aminopyridin als Nadeln vom Schmp. 157° und Sdp.₁₅ 257° kristallisierte. Eine Mischprobe mit dem 4-Aminopyridin schmolz bei 157°. Ausbeute: 1.8 g (55%)

Pikrat: Körnchen (aus Methanol) vom Schmp. 213°

Nun unterwarf man den in Benzol unlöslichen Teil der Vakuumdestillation und trennte ihn in zwei Fraktionen, u. zwar in die eine vom Sdp._{12~13} 180° (0.2 g.) und resp. vom Sdp._{12~13} 280° (0.5 g. = 14%), welch ersteres mit dem 4-Aminopyridin, und das letztere mit dem Nitrat des 4-Pyridons (Schmp. 192°) durch die Mischprobe keine Depression zeigte. Ausserdem wurde Ammoniak als das Hydrochlorid aus dem abdestillierten Lösungsmittel erfasst (0.5g.).

II. mittels Nickelformiatparaffins. — 2 g. 4-Nitropyridin-*N*-oxyd in 10 cc. Methanol wurde in einem stählernen Autoklaven von 100-cc. Inhalt mit 1.4 g. Nickelformiatparaffin, 6 cc. Eisessig, und 2.5 g. Natriumacetat versetzt und unter H₂-Druck von 102 kg. (26°) auf 100~110° hydriert. Hierbei wurde 4.3 Mol H₂ sehr schnell in 30 Minuten absorbiert, wie in der Fig. 1 angezeigt wird. Das Reaktionsgemisch wurde vom Katalysator und Lösungsmittel befreit, mit Salzsäure versetzt und im Vakuum möglichst zum Trocknen verdampft (2.9 g.). Der hellbraune Rückstand wurde mit Methanol ausgezogen und nochmals zum Trocknen verdampft (1.5 g.). Er wurde dann in wenig Wasser gelöst, mit fester Pottasche alkalisch gemacht und mit Chloroform mehrmals ausgezogen. Die vereinigten, über Glaubersalz getrockneten Auszüge hinterliessen beim Abdestillieren 1.1 g. hellbraunen krystallinischen Rückstand, welcher aus Benzol umkristallisiert wurde. Ausbeute: 0.9 g (70%). Nadeln vom Schmp. 155°. Eine Mischprobe mit dem 4-Aminopyridin schmolz bei 155°.

Pikrat: Körnchen aus Methanol, Schmp. 213°

Zusammenfassung

4-Nitropyridin-*N*-oxyd wird durch die Druckhydrierung mit Raney-Nickel oder Nickelformiatparaffin (bei pH ca. 3~4) als Katalysator in methanolischer Lösung in das 4-Aminopyridin als Hauptprodukt übergeführt, wenn man unter der Reaktionstemp. von 160~170° resp. 100~110° arbeitet. Falls man dabei das Raney-Nickel verwendet, so entsteht als Nebenprodukt das Azoxy-, das Azo-pyridin-*NN'*-dioxyd, das 4-Pyridon und das *N*-Methylpiperidin und ausserdem das Ammoniak, je nach der Reaktionstemp. Dagegen kommt bei der Anwendung vom Nickelformiatparaffin kein Nebenprodukt zur Entstehung.

(Eingegangen am 14. Juli, 1952)

4) Y. Sawá: Diese Zeitschr. **64**, 253 (1944).