

### Zusammenfassung

Über die Lactaming-Aufspaltung von 2'-Oxohexahydrochinin bzw. seinem O,N-Dibenzoat wurde geschrieben.

Der Lactamring des letzteren wird beim Erhitzen mit alkoholischer Kali-Lösung ziemlich leicht aufgespalten. Die entstandene Säure ist leicht anhydrierbar und geht in das entsprechende  $\gamma$ -Lacton über.

Der Lactamring des 2'-Oxohexahydrochinins widersteht der Verseifung in sauerem Medium. Beim Erhitzen mit konz. Salzsäure geht es in das 2'-Oxohexahydrocuprein über. Im alkalischen Medium wird der Ring verseift. Die entstandene Aminosäure wird aber nur im Salzzustand aufgefasst. Die freie Säure wird sehr leicht anhydriert unter Bildung der ursprünglichen Lactambase.

(Eingegangen am 26. März 1954)

### 34. Eiji Ochiai und Manabu Fujimoto: Röntgenkontrastmittel. I. Synthese von Jodverbindungen aus 2,6-Lutidin.

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

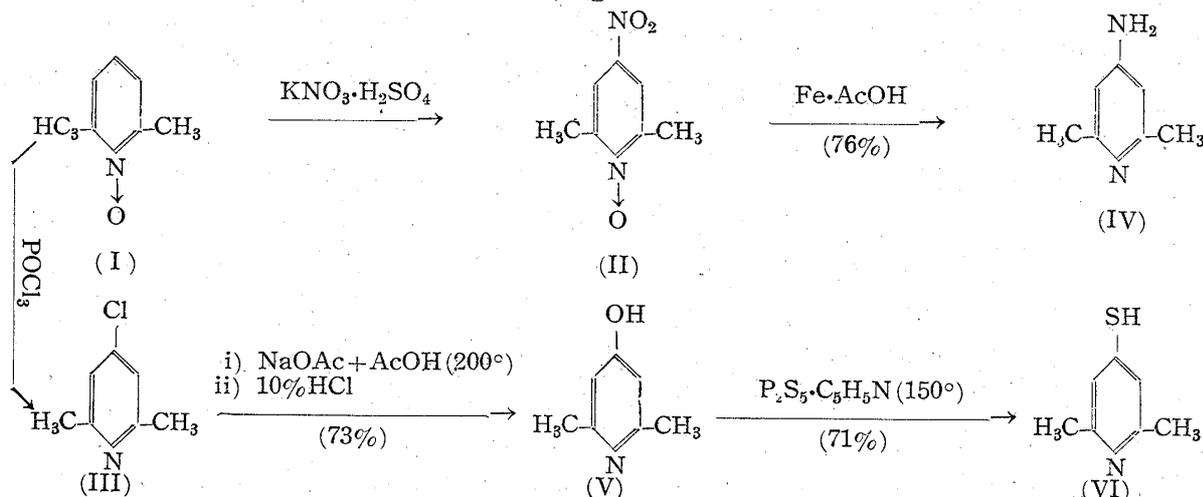
Die Einführung eines Substituenten auf der 4-Stellung des Pyridinkerns wurde mit der Entwicklung der Chemie der Aminoxyde der Pyridin-Reihe<sup>1)</sup> in hohem Masse erleichtert. Kato *et al.*<sup>2)</sup> haben z.B. durch die Verarbeitung mit 2,6-Lutidin bzw. 2-Pikolin viele 4-Aminopyridinderivate hergestellt, unter denen einige wirksame Antihistaminica entdeckt wurden. Die vorliegende Arbeit handelt um den Versuch, aus dem 2,6-Lutidin, einem der noch wenig benutzten Teer-Basen, wasserlösliche Verbindungen von hohem Jod-Gehalt darzustellen und darin ein gutes Röntgenkontrastmittel zu ermitteln. Der Versuch wurde mit der Einführung eines Substituenten von grossem +E Effect auf der 4-Stellung des 2,6-Lutidins begonnen.

2,6-Lutidin kann man durch Einwirkung von Wasserstoffperoxyd in Eisessig-Lösung in das N-Oxyd (I) überführen. (I) gibt bei der Nitrierung das 4-Nitroderivat (II)<sup>3)</sup> und andererseits bei der Einwirkung von Phosphoroxchlorid das 4-Chlor-2,6-lutidin (III).<sup>4)</sup> Die Ausbeute ist bei jeder Stufe befriedigend. Die Reduktion von (II) mit Eisenpulver und Essigsäure nach der von Hertog und Combé<sup>5)</sup> gibt das 4-Amino-2,6-lutidin (IV). Die neue Methode zur Darstellung von (IV) ist im Vergleich mit den bisherigen<sup>6)</sup> viel einfacher, und zwar betrug die Ausbeute 76% der Theorie. (III) ist im Vergleich mit 4-Chlorpyridin schwer hydrolysierbar. Selbst beim Erhitzen auf 200° mit Schwefelsäure, Salzsäure bzw. Natronlauge von verschiedenen Konzentrationen wurde es nicht angegriffen. Diese verminderte Reaktivität des Chloratoms gegen die nukleophile

\* Hongo, Tokyo (落合英二, 藤本 学).

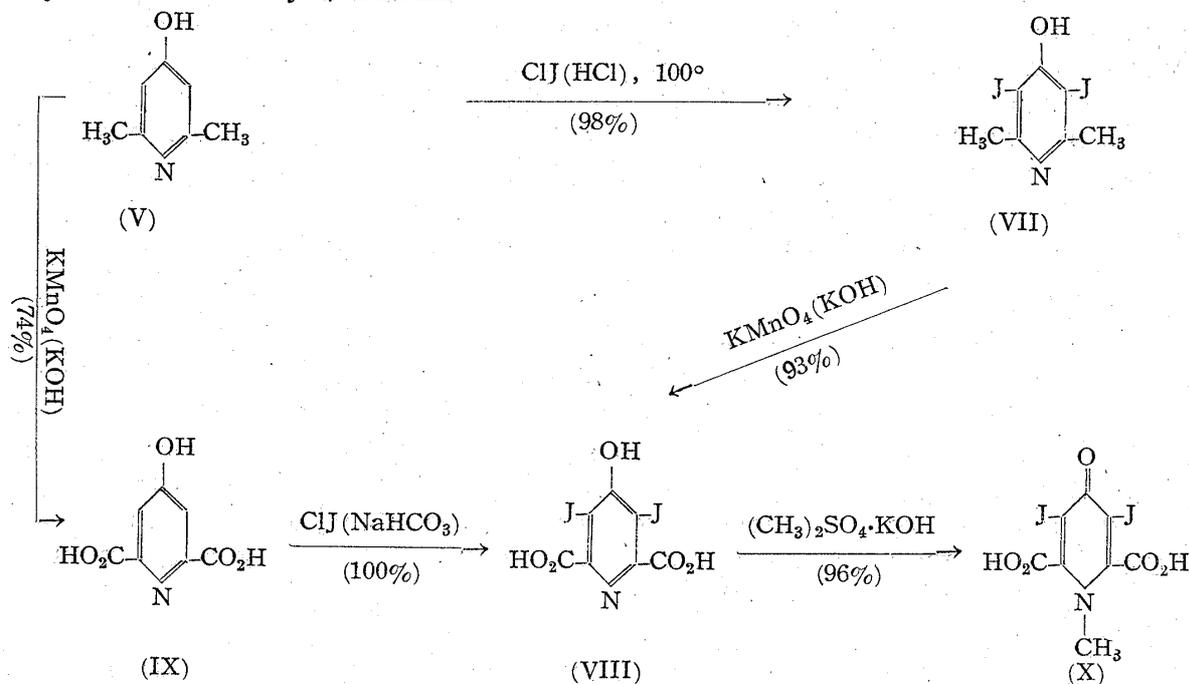
- 1) Ochiai: J. Org. Chem., 18, 534 (1953).
- 2) Kato, Ohta: J. Pharm. Soc. Japan, 71, 217 (1951); Kato: *Ibid.*, 71, 1387 (1951); Kato, Hagiwara: *Ibid.*, 73, 145 (1953).
- 3) Ochiai, Ishikawa, Arima: *Ibid.*, 63, 83 (1943).
- 4) Kato, Ohta: *Ibid.*, 71, 218 (1951).
- 5) Rec. trav. chim., 70, 581 (1951).
- 6) Marckwald: Ber., 20, 162 (1894); Tschitschibabin: Chem. Zentr., 1916, I, 1032.

Substitution dürfte auf den polaren Effekten der beiden dem Stickstoff *ortho*-ständigen Methylgruppen beruhen. Schliesslich wurde es jedoch durch Erhitzen mit Natriumacetat in Eisessig-Lösung auf 200° und durch darauffolgende Verseifung mit verd. Salzsäure in das 4-Oxyderivat (V) übergeführt und zwar mit 73%iger Ausbeute. 4-Oxy-2,6-lutidin, welches bisher auf kernsynthetischem oder durch analoge Umwege hergestellt wurde,<sup>7)</sup> ist hiermit leichter zugänglich geworden. (V) kann man nach Gutzeit und Epstein<sup>8)</sup> durch Einwirkung von Phosphorpentasulfid in das 4-Merkapto-2,6-lutidin (VI) überführen. Hierbei haben wir nach Klingsberg und Papa<sup>9)</sup> bei Gegenwart von Pyridin ausgeführt und das 4-Merkaptoderivat (VI) mit 71%iger Ausbeute erhalten.



Ausgehend von diesen drei Verbindungen, wurde die weitere Synthese ausgeführt. Der Reaktionsverlauf wurde einzeln unten in Kurze mit Formeln beschrieben und gleichzeitig die Ausbeute bei jeder Stufe mit Prozentzahl in Klammern angegeben.

#### A. Synthese mit 4-Oxy-2,6-lutidin:



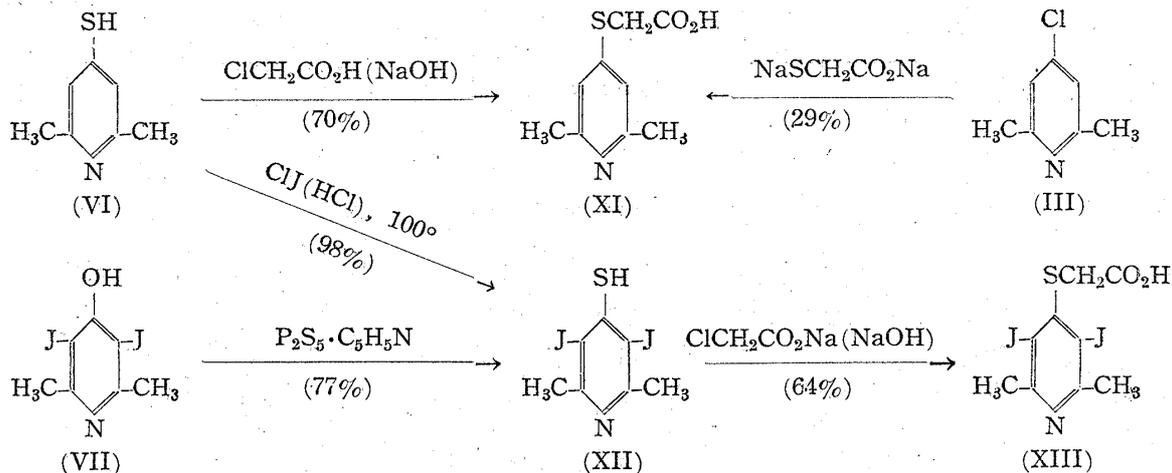
7) Haitinger: Ber., 18, 452 (1885); Conrad, Gutzeit: *Ibid.*, 20, 154 (1887); Michaelis, Hölken: Ann., 331, 245 (1904); Arndt, Nachtway: Ber., 57, 1489 (1924); Marckwald: Ber., 27, 1317 (1894); Feist: Ann., 257, 253 (1890).

8) Ber., 20, 2113 (1887).

9) J. Am. Chem. Soc., 73, 4988 (1951).

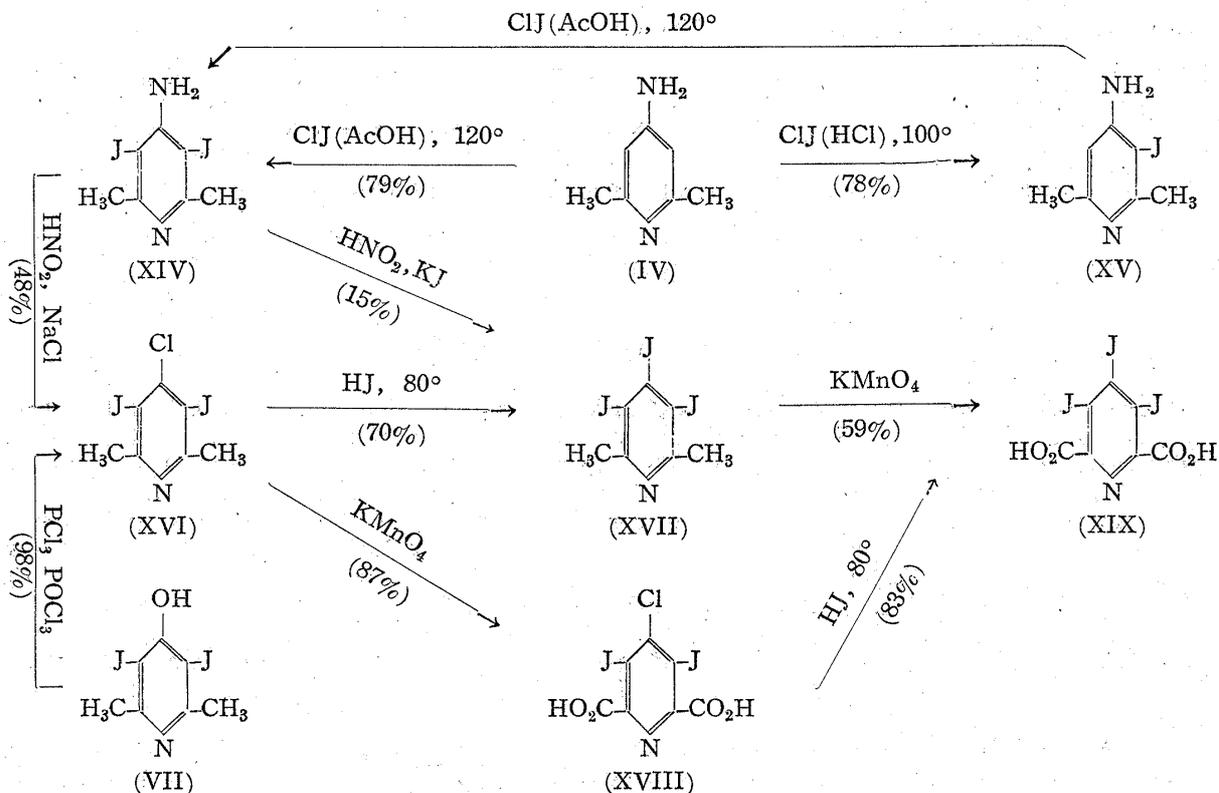
(VII) widersteht hartnäckig der N-Alkylierung, sodass der Versuch, das Dimethylhomolog von Per-Abrodil darzustellen, nicht erfolgte. Es blieb nämlich ganz unverändert, trotz der Einwirkung von Monochlor-, Monobrom- bzw. Monojodessigsäure und Alkali unter verschiedenartigen Bedingungen. Hierbei könnte die sterische Hinderung beider Methylgruppen dafür verantwortlich sein. Sehr merkwürdig war aber, dass (VIII) im Gegensatz zu (VII) leicht methylierbar war. Es ging nämlich bei Behandlung mit Dimethylsulfat nach Dohrn und Diedrich<sup>10</sup> in das 1-Methylderivat (X) mit 96%iger Ausbeute über, dessen Dinatriumsalz schon als Uroselectan B bekannt ist.

B. Synthese mit 4-Merkapto-2,6-lutidin :



(XI) wurde im Gegensatz zum (VI) unter gleicher Bedingung nicht jodiert.

C. Synthese mit 4-Amino-2,6-lutidin :



<sup>10</sup> Ann., 484, 284 (1932).

4-Amino-2,6-lutidin gibt beim Jodieren mit Chlorjod das 3,5-Dijodderivat (XIV), wenn man dabei in einer Lösung von Eisessig bei ihrer Siedehitze ausführt, während es in einer Lösung von verd. Salzsäure beim Erhitzen auf dem siedenden Wasserbade nur das 3-Jodderivat (XV) entsteht.

Die Eigenschaften der oben hergestellten Jodverbindungen wurden unter Berücksichtigung der Wasserlöslichkeit ihrer Salze in der Tabelle zusammengestellt. Ihre Toxizität sowie der radiologische Effekt ist Dank der Freundlichkeit von Herrn Prof. M. Nakaizumi des Radiologischen Institutes der Medizinischen Fakultät in hiesiger Universität im Gang der Prüfung.

Nr.	Substituent im Pyridinkern					Kristallform Schmp. bzw. Zers. Pkt.	Wasserlöslichkeit der Salzen
	N	C <sub>2</sub> u. C <sub>6</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>		
VII	—	CH <sub>3</sub>	J	OH	J	Nadeln, Zp. 259~261°	Na-Sz: wenig löslich
VIII	—	CO <sub>2</sub> H	J	OH	J	Nadeln, Zp. 235~238°	Di-Na-Sz: leicht löslich
X	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	J	O	J	Nadeln, Schmp. 175°	Di-Na-Sz: ca. 20% Diäthanolamin-Sz: ca. 70%
XI*	—	CH <sub>3</sub>	H	SCH <sub>2</sub> - CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	Prismen, Schmp. 230°	Na-Sz: leicht löslich
XII*	—	CH <sub>3</sub>	J	SH	J	Nadeln, Zp. 247°	Na-Sz: wenig löslich
XIII*	—	CH <sub>3</sub>	J	SCH <sub>2</sub> - CO <sub>2</sub> H	J	Nadeln, Zp. 252~254°	Na-Sz: ca. 10% Diäthanolamin-Sz: ca. 20%
XIV*	—	CH <sub>3</sub>	J	NH <sub>2</sub>	J	Nadeln, Schmp. 154~155°	HCl-Sz: ca. 5% Sulfaminat: ca. 10%
XV*	—	CH <sub>3</sub>	J	NH <sub>2</sub>	H	Nadeln, Zp. 262° (HCl-Sz)	HCl-Sz: ca. 10% Sulfaminat: ca. 30%
XVI*	—	CH <sub>3</sub>	J	Cl	J	Nadeln, Schmp. 148°	
XVII*	—	CH <sub>3</sub>	J	J	J	Nadeln, Zp. 221~123°	
XVIII	—	CO <sub>2</sub> H	J	Cl	J	Nadeln, Zp. 232°	Di-Na-Sz: Schr. wenig löslich
XIX*	—	CO <sub>2</sub> H	J	J	J	Nadeln, Zp. 242°	Di-Na-Sz: Schr. wenig löslich

\* Diese Verbindungen sind in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Ein Teil der Kosten der Versuche wurde mit der Unterstützung des Gesundheitsministeriums bezahlt, wofür wir zu grossem Dank verpflichtet sind.

### Beschreibung der Versuche

**4-Amino-2,6-lutidin (IV)**—4 g 4-Nitro-2,6-lutidin-N-oxyd wurden in 50 ccm 80%iger Essigsäure gelöst und auf 80° erwärmt. Hierauf wurden 14 g Eisenpulver portionsweise unter kräftigem Umrühren zugesetzt und 8 Stunden weiter bei 80° umgerührt. Die Reaktionsmischung wurde von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert, unter vermindertem Druck konzentriert, mit Natron und Soda neutralisiert und die ausgeschiedene Eisenverbindung in der Hitze abfiltriert. Das Filtrat wurde dann unter vermindertem Druck zum Trocknen verdampft und der Rückstand mit Aceton ausgezogen. Der Aceton-Auszug gab beim Umkristallisieren aus Benzol Nadeln vom Schmp. 186~188°. Die Ausbeute betrug 2.2 g. C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>—Ber.: C, 68.8; H, 8.3. Gef.: C, 69.04; H, 8.50.

**4-Chlor-2,6-lutidin (III)**—Nach der Beschreibung von Kato und Ohta<sup>4)</sup> hergestellt. Es ist mit Wasserdampf flüchtig, sodass man es dadurch reinigen kann. Sein Nitrat wurde neu hergestellt, welches Nadeln vom Schmp. 207.5° bildete. C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>NCl·HNO<sub>3</sub>—Ber.: C, 41.1; H, 4.4. Gef.: C, 41.03; H, 4.59.

**4-Oxy-2,6-lutidin (V)**—6 g (III), 4 g Natriumacetat und 30 ccm Eisessig wurden in einem Rohr 8 Stunden lang auf 200° erhitzt. Der Rohreninhalt wurde unter vermindertem Druck verdampft und der schwach braune Rückstand, welcher das rohe 4-Acetoxyderivat enthalten soll, mit 30 ccm 10%iger Salzsäure 1 Stunde lang gekocht. Die Reaktionslösung wurde nach dem Abdampfen im Vakuum mit Alkohol extrahiert, der Alkoholextrakt mit 10 ccm 10%iger Natriumbicarbonat-

Lösung versetzt und nochmals abgedampft. Der Rückstand gibt beim Umkristallisieren aus Alkohol prismatische Kristalle, welche abgesaugt und im Vakuum destilliert wurden. Sdp<sub>30</sub> 220~225°. Es erstarrte sich zu Nadeln vom Schmp. 225°. Die Ausbeute: 3.8 g.

Chlorhydrat: Nadeln aus Alkohol-Aceton, Schmp. 247°. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>ON·HCl—Ber.: C, 52.7; H, 6.3; N, 8.8. Gef.: C, 52.99; H, 6.64; N, 8.79.

**4-Merkapto-2,6-lutidin (VI)**—0.5 g (V) wurden mit 0.9 g Phosphorpentasulfid innig gemischt, 10 ccm entwässertes Pyridin zugesetzt und unter Ausschaltung von Feuchtigkeit 4 Stunden bei 150° (Badtemperatur) unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 ccm Wasser gegossen, vom Niederschlag abgesaugt und das Filtrat unter vermindertem Druck verdampft. Der Rückstand wurde mit obigem Niederschlag zusammen aus heissem Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln vom Schmp. 224°. Die Ausbeute: 0.4 g. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NS—Ber.: C, 60.4; H, 6.5; N, 10.1. Gef.: C, 60.88; H, 6.72; N, 10.51.

**3,5-Dijod-4-oxy-2,6-lutidin (VII)**—Eine Lösung von 2.1 g (V) in 10 ccm 10%iger Salzsäure wurde mit einer Lösung von 6.5 g Chlorjod in 5 ccm 10%iger Salzsäure zugesetzt, mit 100 ccm Wasser verdünnt und 3 Stunden lang auf 90° erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 300 ccm Wasser verdünnt und zum Erkalten stengelassen. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und durch Lösen in Natronlauge und Umfällen mit Essigsäure gereinigt. Nadeln vom Zers. Pkt. 259~261°. Die Ausbeute: 6.4 g. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ONJ<sub>2</sub>—Ber.: C, 22.4; H, 1.9; N, 3.7. Gef.: C, 22.73; H, 2.07; N, 4.21.

**3,5-Dijodchelidamsäure (VIII)**—i) 6.3 g (VII) wurden in einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxyd in 200 ccm Wasser gelöst, unter Umrühren und Erwärmen auf dem Wasserbade 12.8 g Kaliumpermanganat portionsweise zugesetzt und noch 3 Stunden in der Wärme umgerührt. Das ausgeschiedene Mangandioxyd wurde nun abfiltriert, mit 10%iger Salzsäure angesäuert und der hierbei ausgeschiedene Niederschlag aus verd. Alkohol umkristallisiert. Nadeln vom Zers. Pkt. 235~238°. Die Ausbeute: 6.8 g.

ii) Durch Jodieren von Chelidamsäure nach Morren<sup>12)</sup> mit Chlorjod in Natriumbicarbonat-Lösung dargestellt.

**Chelidamsäure (IX) aus 4-Oxy-2,6-lutidin (V)**—0.2 g (V) wurden in 10 ccm 5%iger Natronlauge gelöst und mit 1.3 g Kaliumpermanganat analoger Weise wie bei der Darstellung von 3,5-Dijodchelidamsäure oxydiert. Prismen aus Wasser, Zers. Pkt. 251~255° (wasserfrei). Die Ausbeute: 0.22 g.

**1-Methyl-3,5-dijodchelidamsäure (X)**—Nach der Beschreibung von Dohrn und Diedrich<sup>10)</sup> hergestellt. Nadeln, Schmp. 175°. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>NJ<sub>2</sub>—Ber.: C, 21.4; H, 1.1; N, 3.1. Gef.: C, 21.46; H, 1.21; N, 3.11.

**4-Merkapto-3,5-dijod-2,6-lutidin (XII)**—i) 1 g (VII), 0.7 g Phosphorpentasulfid und 5 ccm wasserfreies Pyridin wurden 3 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ccm Wasser versetzt und 10 Minuten lang auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf wurden noch 50 ccm Wasser zugesetzt und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Sie wurden durch Behandlung mit 20 ccm 5%iger Natronlauge von unlöslichen Teilen abfiltriert und das Filtrat mit 20%iger Salzsäure neutralisiert. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden nochmals durch Lösen in Natronlauge und Umfällen mit Salzsäure gereinigt. Schwach gelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 247°. Die Ausbeute: 0.8 g. C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NJ<sub>2</sub>S—Ber.: C, 21.5; H, 1.8; N, 3.6. Gef.: C, 21.92; H, 2.12; N, 3.39.

ii) 0.2 g (VI) wurden in 10 ccm 10%iger Salzsäure unter Erwärmen gelöst, mit einer Lösung von 0.5 g Chlorjod in 10 ccm 10%iger Salzsäure zugesetzt und analoger Weise wie bei der Jodierung von (V) aufgearbeitet. Die Ausbeute: 0.55 g.

**3,5-Dijod-2,6-lutidyl-(4)-thioglykolsäure (XIII)**—Zu einer Lösung von 0.4 g Monochlor-essigsäure in 5 ccm 5%iger Soda-Lösung wurde eine Lösung von 0.7 g (XII) in 10 ccm 1%iger Natronlauge zugesetzt und 3 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung filtriert und das Filtrat mit Essigsäure angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 5%iger Pyridin-Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute: 0.5 g. Schwach gelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 252~254°. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>NJ<sub>2</sub>S—Ber.: C, 24.1; H, 2.2; N, 3.1. Gef.: C, 23.63; H, 2.50; N, 2.98.

**2,6-Lutidyl-(4)-thioglykolsäure (XI)**—i) Eine Lösung von 0.3 g (III) in 5 ccm Alkohol wurde mit einer Lösung von 0.3 g Dinatriumthioglykolat in 1 ccm Wasser in einem Rohr 8 Stunden lang auf 150° erhitzt. Der Rohreninhalt wurde zum trocknen Zustand verdampft, der Rückstand mit Alkohol digeriert und die Alkohol-Lösung eingeengt. Das hierbei ausgeschiedene kurze prismatische Natriumsalz von (XI) wurde nach einmaligem Umkristallisieren aus Alkohol-Essigester mit 10%iger Essigsäure zersetzt und die bei pH 7 ausgeschiedene freie Säure aus abs. Alkohol umgelöst. Prismen vom Schmp. 230°. Die Ausbeute: 0.2 g. Es ist in Wasser etwas löslich. C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>NS

11) Datta und Prosad schrieben den Zers. Pkt. als 230~235°. Vgl. J. Am. Chem. Soc., 39, 450 (1917).

12) C. A., 44, 1143 (1950).

—Ber.: C, 54.8; H, 5.6. Gef.: C, 54.44; H, 5.78.

ii) (VI) und Monochloressigsäure wurden ganz analogerweise wie bei der Darstellung von (XIII) aus (XII) kondensiert. 0.4 g (VI) gaben dabei 0.3 g (XI).

**3,5-Dijod-4-amino-2,6-lutidin (XIV)**—Zu einer Lösung von 1 g (IV) in 10 ccm Eisessig wurde eine Lösung von 2.7 g Chlorjod in 5 ccm Eisessig zugesetzt und unter Rückfluss 2 Stunden lang erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Erkalten im Eisschrank über Nacht stehengelassen und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Das Filtrat wurde etwa zur Hälfte eingengt und mit 20 ccm gesättigter wässriger Lösung von Schwefeldioxyd verdünnt. Hierauf wurden ihm die oben erhaltenen Kristalle zugesetzt, mit 10 ccm Natronlauge allmählich alkalisch gemacht und der hierbei ausgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Beim Einengen und Stehenlassen des Filtrates wurde noch eine kleine Menge Niederschlag erhalten. Die beiden Niederschläge wurden zusammen durch Lösen in verd. Salzsäure und Umfällen mit verd. Natronlauge gereinigt. Eine kleine Probe bildete beim Umkristallisieren aus 30%igem Pyridin-Wasser lange Nadeln vom Schmp. 154~155°. Die Ausbeute: 2.4 g.  $C_7H_8N_2J_2$ —Ber.: C, 22.4; H, 2.2; N, 7.5. Gef.: C, 22.86; H, 2.49; N, 7.42.

Hydrochlorid: Nadeln, Zers. Pkt. 258~259°.  $C_7H_8N_2J_2 \cdot HCl$ —Ber.: C, 20.4; H, 2.2; N, 6.9. Gef.: C, 20.65; H, 2.01; N, 6.98.

**3-Jod-4-amino-2,6-lutidin (XV)**—0.5 g 4-Amino-2,6-lutidin wurden zu einer Lösung von 1.4 g Chlorjod in 2 ccm 10%iger Salzsäure zugesetzt und 10 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbade erhitzt. Bei analoger Aufarbeitung wie oben wurden 0.9 g nadelförmiges Chlorhydrat vom Zers. Pkt. 262° erhalten.  $C_7H_9N_2J \cdot HCl$ —Ber.: C, 29.7; H, 3.6; N, 9.7. Gef.: C, 29.19; H, 3.19; N, 9.77.

**3,5-Dijod-4-chlor-2,6-lutidin (XVI)**—i) Eine Lösung von 0.4 g (XIV) in 15 ccm Schwefelsäure ( $d=1.85$ ) wurde bei  $-3^\circ$  mit einer Lösung von 0.4 g Natriumnitrit diazotiert und unter kräftigem Umrühren eine Lösung von 1 g Natriumchlorid in 5 ccm Wasser zugesetzt. Die Reaktionslösung wurde noch 3 Stunden unter Kühlung umgerührt und dann 1 Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung durch Eintropfen auf überschüssiger gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung alkalisch gemacht und die dabei ausgeschiedenen Kristalle aus Alkohol-Aceton umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 148°. Die Ausbeute: 0.2 g.  $C_7H_6NClJ_2$ —Ber.: C, 21.4; H, 1.5; N, 3.6. Gef.: C, 20.93; H, 1.27; N, 3.48.

ii) 4.6 g (VII) und 2.5 g Phosphorpentachlorid wurden innig gemischt, diesem 2 g Phosphoroxychlorid zugesetzt und 3 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 50 ccm Eiswasser gegossen und die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Aus dem Filtrat wurde beim Neutralisieren mit Soda noch Kristalle in kleiner Menge erhalten. Die gesamten Kristalle wurden aus Alkohol-Aceton umkristallisiert. Schmp. 148°. Die Ausbeute: 4.7 g.

**3,4,5-Trijod-2,6-lutidin (XVII)**—i) Eine Lösung von 0.4 g (XIV) in 15 ccm Schwefelsäure ( $d=1.85$ ) wurde bei  $-3^\circ$  mit 0.4 g Natriumnitrit diazotiert und nach 30 minutigem Umrühren in der Kälte eine Lösung von 1.5 g Kaliumjodid in 5 ccm Wasser eingetropt, wobei eine deutliche Entwicklung von Joddampf bemerkbar ist. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 Stunde umgerührt und dann 30 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsmischung auf 50 ccm kalter, 5%iger Natriumbisulfit-Lösung gegossen und die hierbei ausgeschiedenen Kristalle aus 30%igem Pyridin-Wasser umkristallisiert. Nadeln, Zers. Pkt. 221~223°. Die Ausbeute: 80 mg.  $C_7H_6NJ_3$ —Ber.: C, 17.3; H, 1.3; N, 2.9. Gef.: C, 17.80; H, 1.31; N, 3.01.

ii) 4.5 g (XVI) wurden mit 20 ccm Jodwasserstoffsäure ( $d=1.7$ ) auf  $80^\circ$  3 Stunden lang erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohreninhalt abgesaugt, mit heisser Natriumbisulfit-Lösung und Wasser der Reihe nach gewaschen und getrocknet. Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Aceton wurden Nadeln vom Zers. Pkt. 223° erhalten. Die Ausbeute: 3.9 g.

**3,5-Dijod-4-chlorpyridin-2,6-dicarbonensäure (XVIII)**—1 g (XVI) wurde in 20 ccm 50%igem Pyridin-Wasser gelöst, 0.5 g Kaliumhydroxyd und 1.9 g Kaliumpermanganat zugesetzt und unter kräftigem Umrühren auf dem Wasserbade erhitzt. Nach Beendigung der Oxydation (ca. 3 Stunden) wurde das ausgeschiedene Mangandioxyd in der Wärme abfiltriert, das Filtrat durch Wasserdampfdestillation vom Pyridin befreit und mit verd. Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedenen Kristalle bildeten beim Umkristallisieren aus verd. Alkohol Nadeln vom Zers. Pkt. 232°. Die Ausbeute: 1 g. Die letzteren sind mit dem aus 3,5-Dijodchelidamsäure nach Dohrn und Diedrich<sup>10)</sup> hergestellten Präparat identisch.

**3,4,5-Trijodpyridin-2,6-dicarbonensäure (XIX)**—i) 0.3 g (XVII) wurden analogerweise wie oben mit Permanganat oxydiert. Feine Nadeln aus Tetrachlorkohlenstoff, Zers. Pkt. 242°. Die Ausbeute: 0.2 g.  $C_7H_2O_4NJ_3$ —Ber.: C, 15.5; H, 0.4; N, 2.6. Gef.: C, 15.98; H, 0.92; N, 2.58.

ii) 0.5 g (XVIII) und 5 ccm Jodwasserstoffsäure ( $d=1.7$ ) wurden in einem Rohr 3 Stunden lang auf  $80^\circ$  erhitzt und analogerweise wie bei der Darstellung von (XVII) aus (XVI) aufgearbeitet. Die Ausbeute: 0.5 g.

### Zusammenfassung

Ausgehend von 2,6-Lutidin wurden das 4-Amino-, 4-Oxy- und 4-Merkapto-2,6-lutidin

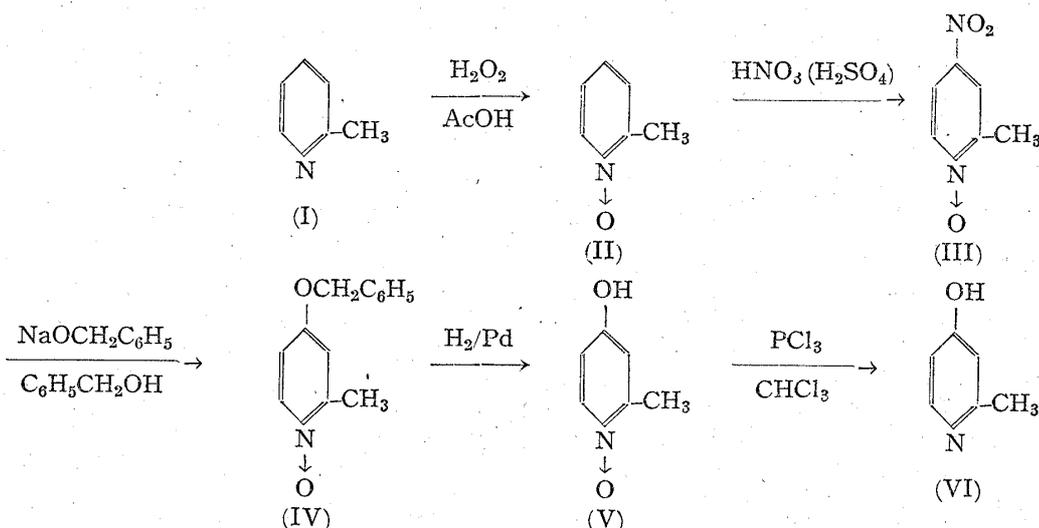
mit guter Ausbeute dargestellt. Von diesen Verbindungen wurden 11 Jodverbindungen dargestellt, unter denen 6 in der Literatur noch nicht beschrieben worden sind.

(Eingegangen am 13. April 1954)

35. Eiji Ochiai, Manabu Fujimoto und Shozo Ichimura: Röntgenkontrastmittel.  
II<sup>1)</sup>. Synthese von Jodverbindungen aus  $\alpha$ -Picolin.

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

Ausgehend von  $\alpha$ -Picolin (I) hat Suzuki über die unten angegebenen Reaktionsstufen das 4-Oxy- $\alpha$ -picolin-N-oxyd (V) dargestellt.<sup>2)</sup> Die letztere kann man durch Behandlung mit Phosphortrichlorid in Chloroform-Lösung in das 4-Oxy- $\alpha$ -picolin (VI) überführen. Diese Methode ist aber zur Darstellung von (VI) in grosser Menge nicht geeignet, weil die ganze Reaktion mehrere Stufen erfordert und vor allem in der Ausbeute der Stufe zur Überführung von 4-Nitro- $\alpha$ -picolin-N-oxyd (III) in das entsprechende 4-Benzoyloxyderivat (V) eine beträchtliche Schwankung erleidet.



Anlässlich unseres Versuches zur Darstellung von 4-Oxy-2,6-Lutidin aus 2,6-Lutidin<sup>3)</sup> haben wir eine analoge Reaktion mit  $\alpha$ -Picolin ausgeführt. Das  $\alpha$ -Picolin wurden nämlich nach Kato und Ohta<sup>3)</sup> über sein N-Oxyd durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid in das 4-Chlor- $\alpha$ -picolin (II) übergeführt. Die Ausbeute betrug 72% der Theorie. Das letztere wurde mit Natriumacetat in Eisessig-Lösung auf  $200^\circ$  erhitzt und das Reaktionsprodukt direkt mit verd. Salzsäure verseift. Hierbei entstand das 4-Oxy- $\alpha$ -picolin mit 77%iger Ausbeute.

Aus dem 4-Oxy- $\alpha$ -picolin ergibt sich beim Jodieren mit Chlorjod in Salzsäure-Lösung das 3,5-Dijodderivat (VIII) mit 96%iger Ausbeute. Das letztere ist im Gegensatz zum entsprechenden 2,6-Lutidinderivat<sup>3)</sup> leicht alkylierbar und bildet bei der Einwirkung von Monochloressigsäure bei Gegenwart von Alkali die 2-Methyl-4-pyridon-1-essigsäure (IX) mit 86%iger Ausbeute.

\*) Hongo, Tokyo (落合英二, 藤本学, 市村彰三).

1) Mitteil. I: Ochiai, Fujimoto: dieses Bulletin, 2, 131 (1954).

2) J. Pharm. Soc. Japan, 68, 126 (1948).

3) *Ibid.*, 71, 218 (1951).