

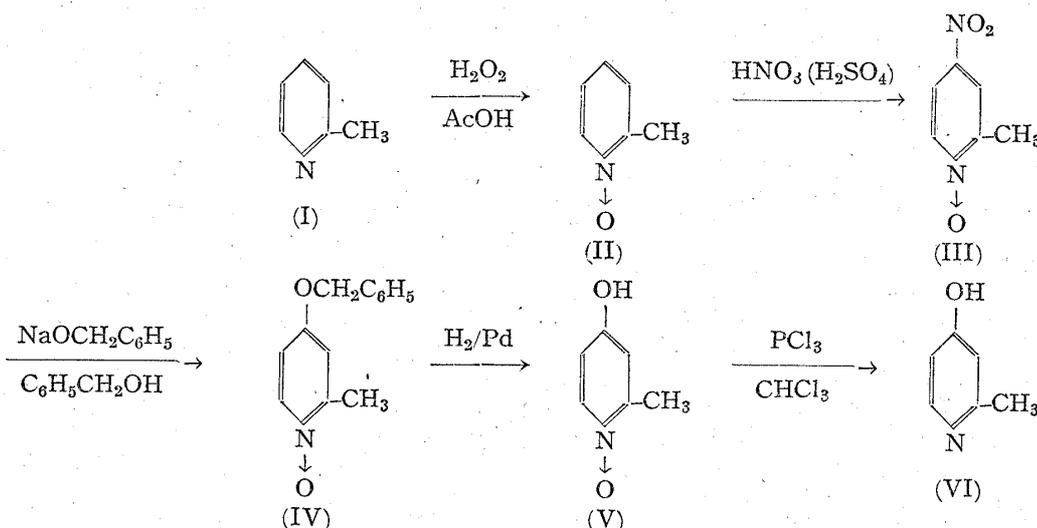
mit guter Ausbeute dargestellt. Von diesen Verbindungen wurden 11 Jodverbindungen dargestellt, unter denen 6 in der Literatur noch nicht beschrieben worden sind.

(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.

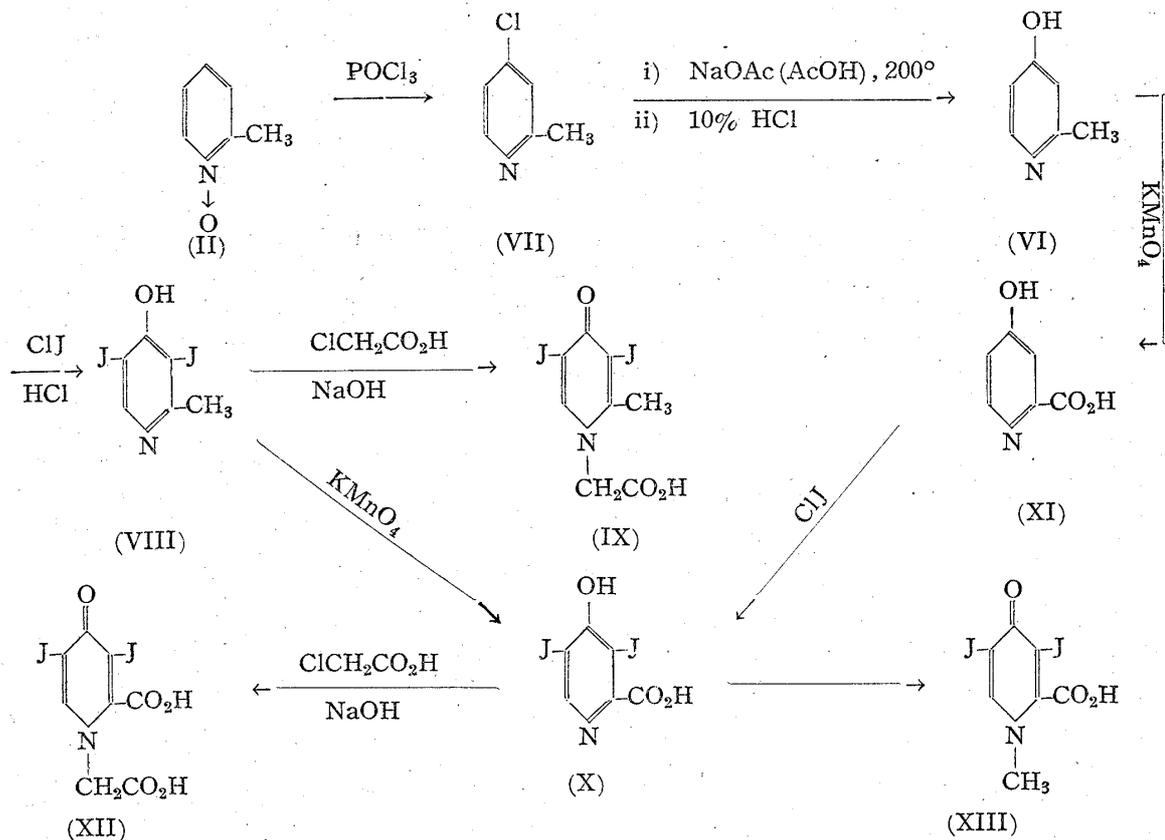
\*) Hongo, Tokyo (落合英二, 藤本学, 市村彰三).

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

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

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

(VIII) gibt bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die 3,5-Dijod-4-oxy- $\alpha$ -picolinsäure (X) mit mehr als 90%iger Ausbeute. Dieselbe Säure kann man auch erhalten, wenn man das 4-Oxy- $\alpha$ -picolin analogerweise oxydiert und die entstandene 4-Oxy- $\alpha$ -picolinsäure (die Ausbeute: 89%) (XI) nach Dohrn und Diedrich<sup>4)</sup> mit Chlorjod jodiert. (X) kann man nach Dohrn und Diedrich zu 3,5-Dijod-1-methyl-4-pyridon-2-carbonsäure (XIII) methylieren.<sup>4)</sup> (X) bindet sich auch mit Monochloressigsäure bei Gegenwart von Alkali und bildet das 3,5-Dijod-2-carboxy-4-pyridon-1-essigsäure (XII) mit 87%iger Ausbeute.



Die Eigenschaften der oben hergestellten Jodverbindungen wurden samt der Wasserlöslichkeit ihrer Salze in der Tabelle zusammengestellt.

Nr.	Substituent				Eigenschaften Kristallform	Löslichkeit der Salze in Wasser
	N	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> u. C <sub>5</sub>	C <sub>4</sub>		
VIII*	—	CH <sub>3</sub>	J	OH	nicht klar Zp. 239~241°	Na-Salz: wenig löslich
IX*	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	J	O	Nadeln, Zp. 231~232°	Na-Salz: ca. 10% Diäthanolamin-Sz: ca. 20%
X	—	CO <sub>2</sub> H	J	OH	Nadeln, Zp. 250~255°	Di-Na-Sz: löslich
XII	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CO <sub>2</sub> H	J	O	Platten, Zp. 223~224°	Di-Na-Sz: ca. 50% Diäthanolamin-Sz: ca. 60%
XIII	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	J	O	Nadeln, Schmp. 159°	Na-Sz: ca. 10%

\* Die mit Asterikus versehene Verbindung in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

(XII) ist mit Uroselectan B Isomer. Die Wasserlöslichkeit seiner Salze ist zwar gross, doch ist sie aber mehr toxisch als Uroselectan B. (XIII) ist ein Methylhomolog

4) Ann., 494, 294(1932).

des Perabrodils, dessen Salze jedoch im Vergleich mit Perabrodil in Wasser weit weniger löslich sind.

Ein Teil der Kosten dieses Versuches wurde durch die Unterstützung des Gesundheitsministeriums getragen, wofür wir uns zu Dank verpflichtet sind.

### Beschreibung der Versuche

**4-Oxy- $\alpha$ -picolin (VI)**—2.6 g 4-Chlor- $\alpha$ -picolin, 3.0 g Natriumacetat und 15 ccm Eisessig wurden zusammen in einem Rohr 8 Stunden lang auf 200° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Rohreninhalt unter vermindertem Druck verdampft und der schwach braune Rückstand mit 10%iger Salzsäure 1 Stunde gekocht. Die Reaktionslösung wurde zum Trocknen verdampft, der Rückstand mit Alkohol extrahiert und die Alkohol-Lösung mit 5 ccm gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung zusammen nochmals verdampft. Der Rückstand gab beim Umlösen aus Benzol eine weisse prismatische Masse vom unscharf begrenzten Schmelzpunkt. Die Ausbeute: 1.7 g.

Pikrat: Nadeln aus Methanol, Schmp. 199~200°.  $C_8H_7ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ —Ber.: C, 42.6; H, 3.0; N, 16.6. Gef.: C, 43.19; H, 3.07; N, 16.80.

**3,5-Dijod-4-oxy- $\alpha$ -picolin (VIII)**—0.5 g (VI) wurden mit 3 ccm 35%iger Salzsäure in 20 ccm heissem Wasser gelöst, eine Lösung von 1.8 g Chlorjod in 10%iger Salzsäure zugesetzt und 30 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 100 ccm heissem Wasser allmählich verdünnt, wobei sich glänzende Kristalle abschieden. Nach dem Erkalten wurden sie abgesaugt, in verd. Natronlauge gelöst und mit verd. Salzsäure umgefällt. Zers. Pkt. 239~241°. Die Ausbeute: 1.6 g.  $C_8H_5ONJ_2$ —Ber.: C, 20.0; H, 1.4; N, 3.9. Gef.: C, 20.08; H, 1.45; N, 3.93.

**2-Methyl-3,5-dijod-4-pyridon-1-essigsäure (IX)**—1 g (VIII) wurde in 10 ccm 10%iger Natronlauge gelöst, eine Lösung von 0.3 g Monochloressigsäure in 4 ccm 10%iger Natriumcarbonat zugesetzt und 3 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten liess sich eine kleine Menge unlöslichen Produktes abfiltrieren, das mit 10%iger Salzsäure neutralisiert wurde. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle bildeten beim Umkristallisieren aus verd. Pyridin Nadeln vom Zers. Pkt. 230~232°. Die Ausbeute: 1 g.  $C_8H_7O_3NJ_2$ —Ber.: C, 22.9; H, 1.7; N, 3.1. Gef.: C, 22.68; H, 1.85; N, 3.19.

**4-Pyridon-2-carbonsäure (XI)**—1.5 g (VI) wurden in 5 ccm 10%iger Natronlauge gelöst, eine Lösung von 4.4 g Kaliumpermanganat in 200 ccm Wasser unter Erwärmen auf 80° und unter kräftigem Umrühren innerhalb einer Stunde portionsweise zugesetzt und noch weiter unter Erwärmen auf dem Wasserbade umgerührt. Das ausgeschiedene Mangandioxyd wurde nun abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure und Essigsäure auf pH 6.8~7.0 neutralisiert und eingengt. Beim Erkalten schieden sich prismatische Kristalle ab, welche abgesaugt und aus Alkohol-Benzol umkristallisiert wurden. Zers. Pkt. 249~257°.<sup>5)</sup>

**3,5-Dijod-4-pyridon-2-carbonsäure (X)**—i) Aus 1.1 g 4-Pyridon-2-carbonsäure nach der Vorschrift von Dohrn und Diedrich<sup>4)</sup> hergestellt. Die Ausbeute: 2.6 g. Zers. Pkt. 250~255°.

ii) 0.7 g 3,5-Dijod-4-oxy- $\alpha$ -picolin und 0.2 g Kaliumhydroxyd wurden in 100 ccm Wasser gelöst und mit 0.6 g Kaliumpermanganat analoger Weise wie bei der Herstellung von 4-Pyridon-2-carbonsäure oxydiert. Nadeln vom Zers. Pkt. 250~255°. Die Ausbeute: 0.7 g.

**2,5-Dijod-2-carboxy-4-pyridon-1-essigsäure (XII)**—Aus 0.7 g (XII) nach Dohrn und Diedrich<sup>4)</sup> hergestellt. Platten, Zers. Pkt. 223~224°. Die Ausbeute: 0.7 g.  $C_8H_5O_5NJ_2$ —Ber.: C, 21.4; H, 1.1; N, 3.1. Gef.: C, 21.88; H, 1.51; N, 3.22.

**3,5-Dijod-1-methyl-4-pyridon-2-carbonsäure (XIII)**—Aus 0.3 g (X) nach Dohrn und Diedrich<sup>4)</sup> hergestellt. Schmp. 159°. Die Ausbeute: 0.3 g.

### Zusammenfassung

Das  $\alpha$ -Picolin wurde über das 4-Chlor- $\alpha$ -picolin durch Erhitzen mit Natriumacetat in Eisessig und darauffolgender Verseifung mit verd. Salzsäure in das 4-Oxy- $\alpha$ -picolin mit guter Ausbeute übergeführt. Ausgehend von 4-Oxy- $\alpha$ -picolin wurden 5 Jodverbindungen hergestellt, von denen das 3,5-Dijod-4-oxy- $\alpha$ -picolin und das 3,5-Dijod-2-methyl-4-pyridon-1-essigsäure neu sind.

(Eingegangen am 13. April 1954)

5) Meyer und Graf ihm gaben den Schmp. 254~255°. vgl. Ber., 61, 2202(1928).