

63. Torizo Takahashi und Fumio Yoneda : Über die Synthese der heterozyklischen Verbindungen mit Stickstoff. CIII.¹⁾
Die Synthese der Derivate des 3-Oxypyridins (1).

(*Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Kyoto**)

Weidel und Murrmann²⁾ berichteten bereits, dass die Nitrierung des 3-Oxypyridins mit der Schwefel- sowie Salpetersäure eine fast vollkommene Zersetzung seines Pyridinringes mit sich bringt, indem das 3-Acetoxy-pyridin bei der Nitrierung wie oben und der anschliessenden Verseifung zu folgenden drei Nitroverbindungen führt: (1) Dinitro-3-oxypyridin vom Schmp. 133°, (2) Mononitro-3-oxypyridin vom Schmp. 210~211° und (3) Mononitro-3-oxypyridin vom Schmp. 295~298°(Zers.). Andererseits bestätigt sich betreffs des französischen Patentes 705,113,³⁾ die Angabe, dass das 3-Oxypyridin durch Nitrierung mit Schwefel- sowie Salpetersäure das Mononitro-3-oxypyridin vom Schmp. 68~69° in etwa 50%iger Ausbeute liefert. Bezüglich dieses Befundes vermutete Maier-Bode,⁴⁾ dass die Nitrogruppe dabei in die 6-Stellung eingeführt worden wäre.

Während wir bei der genauen Nachprüfung des französischen Patentes kein befriedigendes Resultat erhalten hatten, glückte es uns, durch die Nitrierung des 3-Oxypyridins — durch Eintropfen der rauch. Salpetersäure zur Lösung vom 3-Oxypyridin in konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung und Stehenlassen der Reaktionsflüssigkeit bei Zimmertemperatur — die Mononitroverbindung (I) vom Schmp. 70° in einer Ausbeute von höchstens 72% zu erhalten.

Dass die Nitrogruppe dabei in die 2-Stellung des Pyridinringes eingeführt worden ist, lässt sich wie folgt beweisen: (I) lieferte beim Erwärmen mit PCl_5 auf dem Wasserbade unter Austausch der Nitrogruppe mit Chlor das 3-Oxy-chlorpyridin. Dieses zeigt beim Zusammenschmelzen mit dem nach Schickh⁵⁾ hergestellten 2-Chlor-3-oxypyridin (II) keine Depression, wodurch die Identität beider Substanzen, folglich die Orientierung der Nitrogruppe in (I) als 2-Stellung bestätigt wird. (I) liefert ferner bei der Einwirkung von PBr_3 wie oben das 2-Brom-3-oxypyridin (III).

Was die Reaktionsfähigkeit der Nitrogruppe in der 2-Stellung des Pyridinringes betrifft, kann man nach den Angaben von Hertog⁶⁾ sowie Takahashi und Shibasaki⁷⁾ entnehmen, dass die Nitrogruppe des 3-Brom-6-nitropyridins unter Einwirkung von Natriumalkoholat durch die Alkoxygruppe ersetzt wird. Ferner berichtete Katada,⁸⁾ dass das 2-Nitropyridin bei der Einwirkung von Natriumalkoholat das 2-Alkoxy-pyridin liefert.

So versuchten wir durch das Einwirkenlassen von Natriumäthylat sowie Natrium-methylat auf (I) 2-Alkoxy-Verbindungen zu erhalten, wobei aber nur das unveränderte Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde.

Dann wurden Versuche gemacht, (I) zu methylieren, wobei die Verbindung nicht

* Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (高橋酉藏, 米田文郎).

1) CII. Mitteilung: J. Pharm. Soc. Japan, **76**, 1388(1956).

2) H. Weidel, E. Murrmann: Monatsh., **16**, 749(1895).

3) Chem. Zentr., **1931**, [II] 1352.

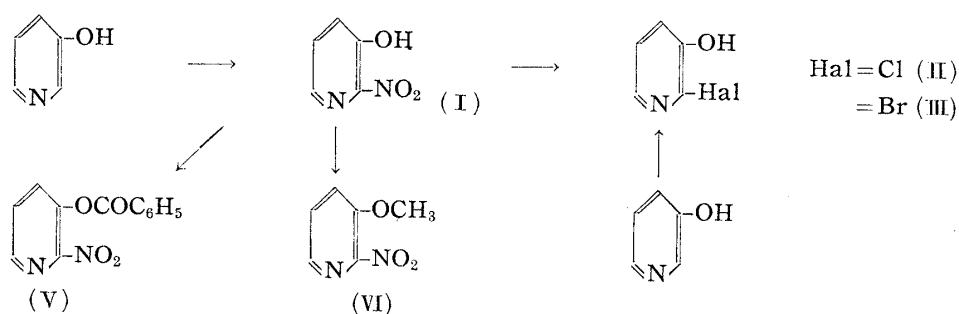
4) Vergl. H. Maier-Bode, J. Alpetter: "Das Pyridin und seine Derivate in Wissenschaft und Technik," W. Knapp, Halle, 157 (1934).

5) O. v. Schickh, *et al.*: Ber., **69**, 2593(1936).

6) H. J. den Hertog: Rec. trav. chim., **68**, 275(1949).

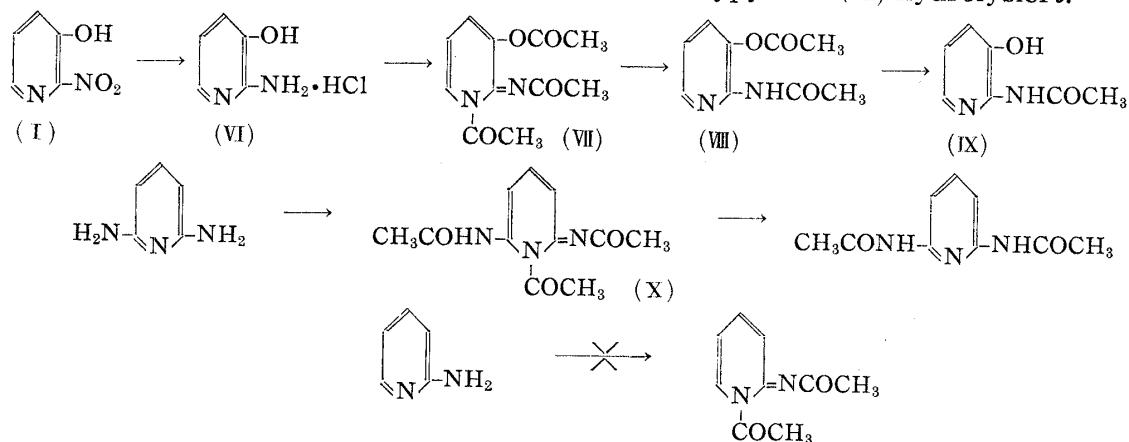
7) T. Takahashi, J. Shibasaki: J. Pharm. Soc. Japan, **72**, 382(1952).

8) M. Katada: *Ibid.*, **67**, 59(1947).



durch Jodmethyl, sondern erst durch Dimethylsulfat in 3-Methoxy-2-nitropyridin (IV) übergeführt wurde. (IV) wurde durch Mischprobe mit der nach Bernstein⁹⁾ durch Nitrierung vom 3-Methoxypyridin hergestellten Substanz als identisch erwiesen.

(I) liefert weiter durch Schotten-Baumann'sche Reaktion mit Benzoylchlorid das 3-Benzoyloxy-2-nitropyridin (V) und bei der Reduktion mit Zinnchlorür und Salzsäure das 2-Amino-3-oxypyridin-Chlorhydrat (VI). Weil die freie Base des letzteren an der Luft unbeständig ist, wurde sie immer in Form ihres Chlorhydrats der Reaktion unterworfen. (VI) liefert beim Kochen mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat eine Verbindung, die dem Analysenwert nach ihrem Triacetat entspricht. Die Tatsache, dass diese Verbindung in wässriger Lösung mittels Eisenchlorid keine Färbung zeigt und bei der Hydrolyse 2-Acetamido-3-acetoxypyridin (VIII) bzw. 2-Acetamido-3-oxypyridin (IX) liefert, liegt der Vermutung nahe, dass es sich um das 1-Acetyl-2-acetimido-3-acetoxypyridin (VII) handelt. (VII) wird beim Stehenlassen über Nacht in schwach ammoniakalkalischer Lösung quantitativ zum 2-Acetamido-3-oxypyridin (IX) hydrolysiert.

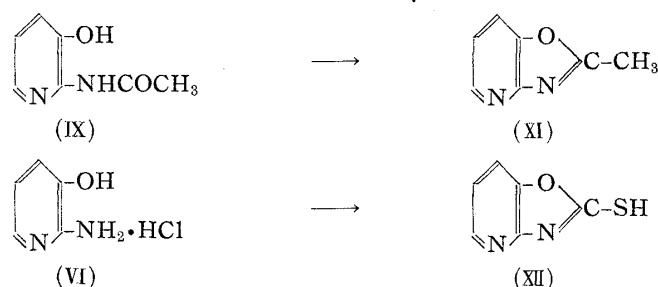


In Bezug auf die obigen Ergebnisse wurde ferner Folgendes festgestellt. Während Tschitschibabin¹⁰⁾ schon früher durch die Acetylierung von 2,6-Diaminopyridin durch Essigsäureanhydrid und die nachfolgende Umkristallisation aus Wasser das 2,6-Diacetamidopyridin vom Schmp. 203° erhalten hatte, gewannen wir bei der Acetylierung vom 2,6-Diaminopyridin nach ihm und der anschliessenden Umkristallisation aus Äthanol eine Substanz vom Schmp. 148~149°, die dem Analysenwert nach ihrem Triacetat entspricht und durch kurzes Kochen mit Wasser das 2,6-Diacetamidopyridin liefert. So scheint es sehr wahrscheinlich, dass sie das 1-Acetyl-2-acetimido-6-acetamidopyridin (X) ist. Beim Acetylieren von 2-Aminopyridin in analoger Weise erhielt man dagegen keine N-Acetylverbindung.

2-Acetamido-3-oxypyridin lieferte nun durch Vakuumdestillation zusammen mit P₂O₅ das 2-Methyloxazo[4,5-*b*]pyridin (XI) und (VI) gab ferner bei der Einwirkung von

9) J. Bernstein, *et al.*: J. Am. Chem. Soc., **69**, 1151(1947).

10) A. E. Tschitschibabin, O. A. Seide: J. Russ. Phys.-Chem. Ges., **50**, 522(1918); Chem. Zentr., **1923**, [III] 1022.

Methylxanthogensaurem Kalium 2-Mercapto-oxazolo[4,5-*b*]pyridin (XII).Experimental¹¹⁾

2-Nitro-3-oxypyridin (I)—In 20 ccm konz. H₂SO₄ wurden unter Kühlung 5 g 3-Oxypyridin gelöst und unter Umrühren 10 ccm rauch. HNO₃ (d=1.52) vorsichtig eingetropft. Dieses Gemisch wurde sehr allmählich bis zur Zimmertemperatur erwärmt und 30 Std. lang stehen gelassen. Die Lösung wurde auf etwa 100 g Eis gegossen, mit NH₄OH neutralisiert und mit Äther in einem kontinuierlichen Extraktionsapparat extrahiert. Der Ätherauszug wurde mit MgSO₄ getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ergab durch Umlösen aus Äther 7.3 g (72% d. Th.) hellgelbe Plättchen vom Schmp. 70°. Leicht löslich in H₂O, EtOH, Et₂O, AcOEt und Benzol. C₅H₄N₂O₃-Ber.: C, 42.86; H, 2.88. Gef.: C, 43.04; H, 3.01.

2-Chlor-3-oxypyridin (II)—1.5 g (I) wurde zusammen mit 3 g PCl₅ und einem Tropfen POCl₃ 0.5 Std. lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich die Masse verflüssigte und HCl entwickelte. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser versetzt und mit Sodalösung alkalisch gemacht. Der hierbei auskristallisierte Stoff wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus EtOH umgelöst, wobei man farblose Nadeln vom Schmp. 170~171° erhielt. Ausbeute: 1.3 g. C₅H₄ONCl-Ber.: C, 46.33; H, 3.09; N, 10.81. Gef.: C, 46.36; H, 3.15; N, 10.64.

Die Mischprobe dieser mit der durch die Chlorierung des 3-Oxypyridins gewonnenen Substanz zeigte keine Depression.

2-Brom-3-oxypyridin (III)—1 g (I) wurde zusammen mit 2 g PBr₃ unter Ausschluss der Feuchtigkeit 1 Std. lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktionsflüssigkeit mit etwas Eiswasser versetzt, mit Sodalösung neutralisiert und mit AcOEt extrahiert. Der AcOEt-Auszug wurde mit MgSO₄ getrocknet und abgedampft. Der Rückstand lieferte nach dem Umlösen aus Wasser 0.4 g farblose Nadeln vom Schmp. 184°. C₅H₄NOBr-Ber.: C, 34.48; H, 2.30; N, 8.05. Gef.: C, 34.51; H, 2.50; N, 7.81.

2-Nitro-3-methoxyppyridin (IV)—1.4 g (I) wurde mit 2 g wasserfreiem Na₂CO₃ innig gemischt, mit 2 ccm Toluol und 3 ccm Me₂SO₄ versetzt und etwa 3 Std. lang auf dem Wasserbade erhitzt. Die rotbraune Reaktionsmasse wurde in Wasser gelöst und über Nacht stehen gelassen. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abfiltriert, getrocknet und aus EtOH umgelöst, wobei man gelbe Kristalle vom Schmp. 78° erhielt. Ausbeute: 0.4 g. C₆H₆O₃N₂-Ber.: C, 46.76; H, 3.92. Gef.: C, 46.65; H, 3.89.

Die Mischprobe mit dem 2-Nitro-3-methoxyppyridin zeigt keine Depression.

2-Nitro-3-benzoyloxyppyridin (V)—1 g (I) wurde in 10%iger NaOH-Lösung gelöst und mit 5 g BzCl versetzt. Nach etwa 0.5 stündigem Umschütteln schied sich ein kristallinischer weisser Stoff ab. Er wurde abgesaugt, getrocknet und aus EtOH umkristallisiert, wobei sich farblose Nadeln vom Schmp. 72° ergaben. Ausbeute: 1.2 g. C₁₂H₈O₄N₂-Ber.: C, 59.02; H, 3.30; N, 11.47. Gef.: C, 59.28; H, 3.40; N, 11.70.

2-Amino-3-oxypyridin-Chlorhydrat (VI)—1.4 g Oxypyridin wurde nach und nach einer Lösung von 10 g ZnCl₂ in 15 ccm konz. HCl zugesetzt, diese Mischung unter Umrühren 3 Stde. lang stehen gelassen und weiter noch 1 Std. im Wasserbade erwärmt. Nach Eindampfen bis zum Trocken wurde das Produkt in viel Wasser gelöst, mit H₂S entzint und abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der dabei erhaltene Rückstand aus MeOH-Et₂O umgelöst, wobei sich weisse rhombische Kristalle vom Schmp. 193° ausschieden. Ausbeute: 1.3 g. C₅H₇ON₂Cl-Ber.: N, 19.11. Gef.: N, 19.33.

1-Acetyl-2-acetimido-3-acetoxypyridin (VII)—1.4 g (VI) wurde zusammen mit 15 ccm Ac₂O und 1.5 g geschmolzenem AcONa 2 Std. lang auf dem Wasserbade erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Ac₂O *in vacuo* wurde der Rückstand mit warmem Äther extrahiert und der Extrakt eingedampft. Die hierbei ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Äther umgelöst, wobei sich 0.9 g farblose rhombische Kristalle vom Schmp. 86~87° erhalten liessen. Lös-

11) Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die Durchführung der Mikroanalyse sind wir Frä. H. Iwata, Frä. Y. Mano und Herrn I. Horiuchi in unserem Institut zu Dank verpflichtet.

lich in Wasser. $C_{11}H_{12}O_4N_2$ -Ber.: C, 55.93; H, 5.12; N, 11.86. Gef.: C, 55.69; H, 5.25; N, 11.71.

2-Acetamido-3-acetoxypyridin (VIII)—0.7 g Triacetat (VII) wurde mit wenig Wasser 3 Std. unter Rückfluss im Ölbad bei 150° erhitzt. Nach Abdampfen des Wassers wurde der Rückstand mit Äther extrahiert. Beim Stehenlassen des Äther-Extraktes schieden sich farblose Nadelchen ab. Aus Äther umgelöst bildete es Nadeln vom Schmp. $122\sim 124^\circ$. Ausbeute: 0.2 g. Diese Substanz zeigt keine $FeCl_3$ -Reaktion. $C_9H_{10}O_3N_2$ -Ber.: C, 55.66; H, 5.19; N, 14.43. Gef.: C, 55.56; H, 5.26; N, 14.38.

Der vom Diacetat (VIII) abfiltrierte Ätherauszug wurde eingedampft. Der hier erhaltene ölige Rückstand, der nach Stehenlassen zu kristalliner Masse erstarrt, lieferte durch Umlösen aus Äther 0.2 g 2-Acetamido-3-oxypyridin (IX).

2-Acetamido-3-oxypyridin (IX)—2.3 g Triacetat (VII) wurden in schwach ammoniak-alkalischer Lösung gelöst und über Nacht stehen gelassen. Die rot gefärbte Lösung wurde mit AcOEt extrahiert. Der AcOEt-Auszug wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und abgedampft. Der Rückstand ergab durch Umlösen aus Äther 1.2 g farblose Nadeln vom Schmp. $101\sim 102^\circ$. Spielend löslich in H_2O , ziemlich löslich in Äther und schwer löslich in Petroläther. Die Verbindung zeigte in wässriger Lösung mit $FeCl_3$ eine tiefrote Färbung. $C_7H_8O_2N_2$ -Ber.: C, 55.25; H, 5.30; N, 18.41. Gef.: C, 55.28; H, 5.51; N, 18.53.

1-Acetyl-2-acetimido-6-acetamidopyridin (X)—2 g 2,6-Diaminopyridin wurden mit 25 ccm Ac_2O 5 Std. lang unter Rückfluss bei 150° gehalten. Beim Abdestillieren des Ac_2O in Vakuum blieb ein öliger Rückstand, der nach einer Weile zu farblosen Kristallen erstarrte. Durch Umlösen aus EtOH erhielt man farblose Plättchen vom Schmp. $148\sim 149^\circ$ in guter Ausbeute. $C_{11}H_{13}O_3N_3$ -Ber.: C, 56.16; H, 5.57; N, 17.86. Gef.: C, 56.07; H, 5.76; N, 17.82.

2-Methyloxazolo[4,5-b]pyridin (XI)—1.2 g 2-Acetamido-3-oxypyridin (IX) wurde mit 1 g P_2O_5 gemischt und in Vakuum destilliert, wobei sich eine Flüssigkeit vom $Sdp_{0.5}$ $98\sim 99^\circ$ ergab. Beim Erkalten erstarrte das Destillat kristallinisch. Durch Umlösen aus Petroläther bildete es farblose Nadeln vom Schmp. 74° . Ausbeute: 0.5 g. Leicht löslich in H_2O , EtOH und Benzol, schwer löslich dagegen in Petroläther. $C_7H_8ON_2$ -Ber.: C, 62.68; H, 4.51; N, 20.89. Gef.: C, 62.48; H, 4.71; N, 20.71.

Pikrat: Gelbe Kristalle (aus EtOH), Schmp. 245° (unter Zers.). $C_{13}H_9O_3N_5$ -Ber.: N, 19.25. Gef.: N, 18.98.

2-Mercapto-oxazolo[4,5-b]pyridin (XII)—1 g (VI) wurde in eine Mischung von 0.5 g CS_2 , 1 g KOH, 2 ccm H_2O und 10 ccm MeOH getan und bis zur Beendigung der H_2S -Entwicklung unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Reaktions-flüssigkeit mit Wasser versetzt, mit Tierkohle behandelt und mit AcOH neutralisiert. Der dabei ausgeschiedene Niederschlag lieferte durch Umlösen aus MeOH farblose Nadeln vom Zers. Pkt. 245° . Ausbeute: 0.7 g (70% d. Th.). $C_6H_4ON_2S$ -Ber.: C, 47.37; H, 2.65; N, 18.42. Gef.: C, 47.46; H, 2.62; N, 18.13.

Zusammenfassung

Durch Nitrierung von 3-Oxypyridin wurde das 2-Nitro-3-oxypyridin hergestellt, das beim Behandeln mit PCl_5 bzw. PBr_3 2-Chlor-3-oxypyridin bzw. 2-Brom-3-oxypyridin liefert. 2-Amino-3-oxypyridin-Chlorhydrat ergibt durch die Acetylierung das 1-Acetyl-2-acetimido-3-acetoxypyridin, das durch Hydrolyse über 2-Acetamido-3-acetoxypyridin das 2-Acetamido-3-oxypyridin liefert. Aus dem letzteren wurde 2-Methyloxazolo[4,5-b]pyridin und aus 2-Amino-3-oxypyridin-Chlorhydrat 2-Mercapto-oxazolo[4,5-b]pyridin hergestellt.

(Eingegangen am 24. April 1957)