

**124. A. E. Tschitschibabin und J. G. Bylinkin:
Über Benzoylierungsprodukte des α -Amino-pyridins.**

(Eingegangen am 17. Februar 1922.)

Betreffs der Benzoylierung des α -Amino-pyridins liegen bereits in der Literatur die Veröffentlichungen von Marckwald¹⁾ und von Camps²⁾ vor.

Marckwald benzoylierte das α -Amino-pyridin in wäßrig-alkalischer Lösung mit Benzoylchlorid. Dabei hat er eine in Wasser unlösliche, in kaltem Alkohol schwer lösliche Substanz gewonnen, welche aus heißem Alkohol in feinen Nadelchen vom Schmp. 165° kristallisierte. Die Analyse dieser Substanz, wie auch ihres Pikrats und Chloroplatinats gab ihm Zahlen, die genau der Formel des Monobenzoyl-aminopyridins entsprechen.

Camps hat beim Zusammenschmelzen vom α -Amino-pyridin mit Benzoesäure-anhydrid ein Derivat erhalten, welches dieselben Eigenschaften hatte wie das Marckwaldsche Benzoyl-aminopyridin und im Gegensatz zum Acetyl-aminopyridin lokal-anästhetisierende Wirkungen nicht besaß.

Bei unseren ersten Benzoylierungsversuchen und namentlich bei der Einwirkung von Benzoesäure-anhydrid auf das α -Amino-pyridin in ätherischen Lösungen haben wir eine in Alkohol und Äther sehr leicht lösliche Substanz erhalten, die aus verd. Alkohol oder aus warmem Äther in großen Nadeln vom Schmp. 87° kristallisierte. Die Analyse dieser Substanz, wie auch ihres Pikrats und Platinats gab uns Zahlen, die ebenfalls genau der Zusammensetzung des Monobenzoyl-aminopyridins entsprechen.

Wir hofften nun, daß hier das Derivat der von uns schon lange gesuchten zweiten der beiden tautomeren Formen des α -Amino-pyridins I. und II. vorliegen würde³⁾ und haben deswegen des Benzoylie-



rungsversuche unter den von Marckwald beschriebenen Bedingungen wiederholt mit der Absicht, die Eigenschaften der beiden isomeren Formen zu vergleichen und ihre Struktur festzustellen. In der Tat haben wir dabei auch als Hauptprodukt eine Substanz erhalten, welche mit der von Marckwald beschriebenen identisch zu sein schien, da sie namentlich in kaltem Alkohol sehr schwer löslich war und aus heißem Alkohol in feinen Nadelchen vom Schmp. 166—167°

¹⁾ B. 26, 2187 [1893]; 27, 1320 [1894]. ²⁾ Ar. 240, 347 [1902].

³⁾ Vergl. Tschitschibabin, R. Konowalowa und A. Konowalowa, Tautomerie des α -Amino-pyridins und seiner Derivate, B. 54, 814 [1921].

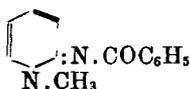
auskristallisierte. Daneben konnten wir aber bei vorsichtigem Arbeiten auch die Bildung des oben erwähnten Monobenzoyl-aminopyridins vom Schmp. 87° nachweisen.

Die weitere Untersuchung der Substanz vom Schmp. 166—167° zeigte jedoch starke Abweichungen gegenüber den von Marckwald angegebenen Resultaten, und namentlich waren wir keineswegs imstande, aus dieser Substanz das von Marckwald beschriebene und analysierte Pikrat und Chloroplatinat darzustellen. Dies gab uns Veranlassung, die Zusammensetzung der Substanz nachzuprüfen. Zu unserem großen Erstaunen erhielten wir aber dabei Zahlen, die ganz genau mit den für die Formel eines Dibenzoyl-aminopyridins berechneten übereinstimmen.

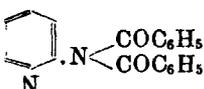
Wir haben dann noch zahlreiche Benzoylierungsversuche mit α -Amino-pyridin unter allen möglichen Bedingungen mit Benzoylchlorid, wie auch mit Benzoesäure-anhydrid systematisch durchgeführt, konnten aber in keinem Falle ein Monobenzoyl-aminopyridin mit den von Marckwald angegebenen Eigenschaften gewinnen. Es wurde von uns stets nur das Monobenzoyl-aminopyridin vom Schmp. 87° erhalten, und wenn sich dabei gleichzeitig eine in Alkohol schwer lösliche Substanz bildete, so erwies sich diese immer als mit dem Dibenzoyl-aminopyridin identisch.

Nach alledem mußten wir zum Schlusse kommen, daß das Marckwaldsche Monobenzoyl-aminopyridin in Wirklichkeit nicht existiert, und daß in diesem Falle gewisse zufällige, jetzt völlig unbegreifliche Umstände diesen vortrefflichen Forscher zu irrtümlichen Schlüssen geführt hatten.

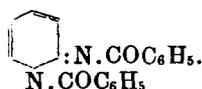
Die Struktur des Monobenzoyl-aminopyridins vom Schmp. 87° ließ sich weiterhin als der Formel I. entsprechend dadurch beweisen, daß es bei der Einwirkung vom Methyljodid ein Jodid lieferte, aus dem sich beim Behandeln mit Alkali eine Base bildete, die mit dem Benzoylierungsprodukt des *N*-Methyl- α -pyridon-imids¹⁾ identisch war, dem nur die Struktur III zugeschrieben werden kann.



III.



IV.



V.

Das Benzoyl-aminopyridin ist eine einsäurige Base, die sich leicht in wäßrigen Säuren auflöst. Dagegen besitzt das Dibenzoyl-aminopyridin kaum noch basische Eigenschaften. Bei der Einwirkung von Säuren und sogar beim Erwärmen mit Wasser oder Alkohol wird

¹⁾ B. 54, 819 [1921].

es leicht zum Monobenzoyl-aminopyridin vom Schmp. 87° verseift. Zur Auswahl zwischen den beiden isomeren Formeln IV. und V. für das Dibenzoylderivat fehlt es zurzeit noch an genügenden Unterlagen.

Beschreibung der Versuche.

Das Benzoylieren des α -Amino-pyridins wurde von uns, wie oben erwähnt, mehrmals unter abweichenden Bedingungen mit Benzoylchlorid und Benzoesäure-anhydrid ausgeführt, so namentlich:

1. nach Schotten-Baumann bei wechselnden Konzentrationen des Alkalis oder der Soda und mit verschiedenen Mengen der Benzoylierungsmittel;

2. durch direkte Einwirkung der genannten Benzoylierungsmittel auf die Base in Lösungen (Äther, Benzol) oder auch in ungelöstem Zustande;

3. durch Einwirkung vom Benzoylchlorid in ätherischer Lösung auf das Natrium-Derivat des α -Amino-pyridins.

Die Ausscheidung und Reinigung des Dibenzoyl-aminopyridins konnte dank seiner schweren Löslichkeit in Solvenzien wie Alkohol und Äther durch Umkrystallisieren aus heißem Alkohol erreicht werden. Nach dem Abtrennen des Dibenzoylderivates ließ sich das Monobenzoyl-aminopyridin dann dadurch in reinem Zustande erhalten, daß das Produkt in Äther oder Benzol aufgelöst, mit Alkalilösung gewaschen und der Rest nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus verd. Alkohol oder Äther umkrystallisiert wurde. Die ausführliche Beschreibung einiger diesbezüglicher Versuche wird an anderem Orte gegeben werden.

N-Benzoyl- α -aminopyridin (I.) löst sich sehr leicht in Alkohol, Äther, Benzol und Aceton, wie auch in verd. Säuren. In Wasser ist es schwer löslich. Aus warmem, verd. Alkohol oder aus warmem Äther scheidet es sich in großen, farblosen Nadeln vom Schmp. 87° aus. Durch langsames Verdampfen seiner ätherischen Lösungen kann es in sehr großen, schön ausgebildeten, prismatischen Krystallen vom gleichen Schmelzpunkt erhalten werden. Wie das Acetylaminopyridin, besitzt das Benzoyl-aminopyridin sehr starke lokal-anästhetisierende Eigenschaften.

0.2029 g Sbst.: 0.5402 g CO_2 , 0.0961 g H_2O . — 0.1729 g Sbst.: 21.5 ccm N (13° , 748 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 72.72, H 5.05, N 14.14.

Gef. • 72.61, • 5.26, • 14.38.

Chloroplatinat: Orangefarbene Nadeln aus heißem Wasser, Schmp. 230° (unter Zersetzung), die in Wasser schwer löslich sind.

0.2322 g Sbst.: 0.0563 g Pt.

$(\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}, \text{HCl})_2\text{PtCl}_4$. Ber. Pt 24.10. Gef. Pt 24.24.

Das Pikrat ist in Alkohol schwer löslich. Aus heißem Alkohol scheidet es sich in gelben, bei 193° schmelzenden Nadeln aus.

0.1556 g Sbst.: 22.05 ccm N (13°, 748 mm).

$C_{18}H_{13}N_5O_8$. Ber. N 16.35. Gef. N 16.51.

Dibenzoyl- α -aminopyridin (IV. oder V.).

Die beim Benzoylieren des α -Amino-pyridins sich bildende, in kaltem Alkohol sehr schwer lösliche Substanz stellt nach dem Umkrystallisieren aus heißem Alkohol weiße, feine Nadeln dar, die bei 166—167° schmelzen.

0.1992 g Sbst.: 0.5801 g CO_2 , 0.0869 g H_2O . — 0.2118 g Sbst.: 0.6164 g CO_2 , 0.0913 g H_2O . — 0.2138 g Sbst.: 17.1 ccm N (12°, 752 mm).

$C_{19}H_{14}N_2O_2$. Ber. C 79.50, H 4.64, N 9.27.

Gef. γ 79.42, 79.37, δ 4.85, 4.79, ϵ 9.35.

Sehr bemerkenswert ist die Leichtigkeit, mit welcher sich aus dem α -Amino-pyridin das dibenzoylierte Derivat bildet. Andererseits wandelt sich das Dibenzoyl-aminopyridin auch leicht in das Monobenzoyl-aminopyridin unter Abspaltung des einen Benzoesäure-Restes um, so z. B. nicht nur beim Schütteln mit warmen verd. Sodalösungen, sondern auch schon beim Kochen mit Wasser oder Alkohol. Dementsprechend kann man bereits beim Umkrystallisieren des Dibenzoyl-aminopyridins aus heißem Alkohol die Bildung von Benzoesäure-äthylester durch dessen starken Geruch nachweisen, und die Mutterlösungen enthalten dann immer das Monobenzoyl-aminopyridin. Das Dibenzoyl-aminopyridin kann also als Benzoylierungsmittel angesprochen werden.

Das Dibenzoyl-aminopyridin entbehrt fast völlig der basischen Eigenschaften. In verd. Säuren löst es sich nicht, wohl aber in starken Säuren, doch bildet sich dabei sogleich Benzoesäure, so daß man annehmen darf, daß es hierbei schon zum Monobenzoyl-Derivat versetzt wird.

Der Niederschlag, welcher beim Versetzen der Lösungen des Dibenzoyl-aminopyridins in starker, alkoholischer Salzsäure mit Platinchlorid ausfällt, enthält Platinnengen, welche zwischen den für die Platinate des Mono- und Dibenzoyl-aminopyridins erforderlichen liegen. Schon beim Waschen dieses Niederschlags mit Alkohol scheiden sich Krystalle des Dibenzoyl-aminopyridins aus. Dagegen fällt auf Zusatz von Platinchlorid zu den Lösungen der Dibenzoylverbindung in starker, wäßriger Salzsäure das Chloroplatinat des Monobenzoyl-aminopyridins aus.

Beim Versetzen der heißen, alkoholischen Lösungen des Dibenzoyl-aminopyridins mit Pikrinsäure-Lösung schied sich ein gelbes, krystallinisches Pulver aus, welches unscharf zwischen 130—150° schmolz. Dieser Niederschlag scheint ein Gemisch von unverändertem Dibenzoyl-aminopyridin mit dem Pikrat des Monobenzoyl Derivats zu sein.

Auch in anderen Lösungsmitteln, wie Benzol, Essigester, Aceton u. a., konnte das gesuchte Pikrat nicht erhalten werden. Dabei schieden sich entweder Gemische oder nur eine, und zwar die schwerer lösliche Komponente (Pikrinsäure bezw. Dibenzoyl-aminopyridin) aus.

N-Methyl- α -pyridon- α -[benzoyl-imid] (III).

2 g Benzoyl- α -aminopyridin vom Schmp. 87° und 2.5 g Methyljodid wurden 2 Stdn. im zugeschmolzenen Rohr im kochenden Wasserbade erwärmt und dann während einer Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsprodukt bildete Krystalle, die in kaltem Wasser schwer, dagegen in heißem leicht löslich waren. Durch Umkrystallisieren aus heißem Wasser wurden körnige, gelbliche Krystalle erhalten, welche bei 200° noch nicht schmolzen. Die Lösung dieser Krystalle gab mit Silbernitrat einen reichlichen Niederschlag von Silberjodid.

Mit Ätzkalilösung reagierten die Krystalle des Jodids ziemlich langsam, wobei sich ein dickliches Öl ausschied. Dieses Öl wurde in viel Äther aufgenommen, die Lösung mit geschmolzenem Alkali getrocknet und dann der Äther abdestilliert. Dabei hinterblieb eine dickliche Masse, die beim Stehen krystallinisch erstarrte.

Diese Krystalle erwiesen sich als sehr leicht löslich in Alkohol, Benzol und Essigester, aber schwer löslich in Petroläther und kaltem Äther. Die warm gesättigte, ätherische Lösung schied beim Stehen sehr langsam goldgelbe, große, körnige Krystalle aus, die bei 70° schmolzen.

0.1368 g Sbst.: 16 ccm N (18°, 750 mm).

C₁₃H₁₂N₂O. Ber. N 13.21. Gef. N 13.24.

Das *N*-Methyl- α -pyridon-benzoylimid ist an der Luft nicht sehr beständig. Es löst sich leicht in verd. Säuren. Die alkoholische Lösung gab mit Pikrinsäure eine harzartige Fällung, welche beim Reiben mit einem Glasstabe krystallinisch wurde. Das Pikrat ist in kaltem Alkohol sehr schwer löslich, etwas besser in heißem. Beim Erkalten der heißen, alkoholischen Lösung wird es in glänzenden, kleinen, gelben Prismen gewonnen, die bei 157° schmelzen.

Der Vergleich dieser Substanz mit einer durch Benzoylieren des *N*-Methyl- α -pyridon-imids dargestellten bewies die Identität der beiden Präparate.