

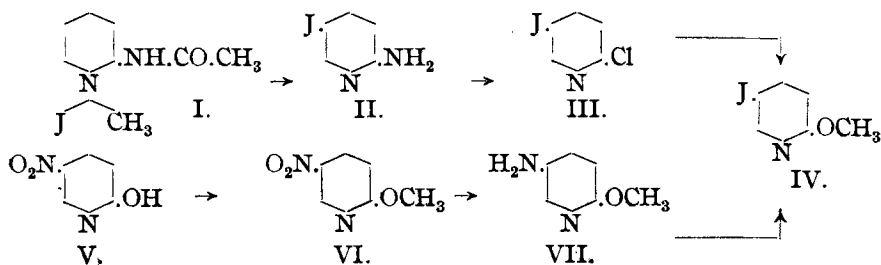
23. O. Magidson und G. Menschikoff: Über die Jodierung von α -Amino-pyridin.

[Aus d. Synth. Abteilung d. Staatl. Chemo-pharmazeut. Forschungsinstituts zu Moskau.]
(Eingegangen am 25. November 1924.)

Bei unserem Bestreben, durch Kochen des *N*-Methyl- α -acetaminopyridiniumjodids (I) mit Jodwasserstoffsäure die Acetylgruppe abzuspalten und zu einer quaternären Base mit der Aminogruppe im Kern zu gelangen, beobachteten wir, daß einerseits das bereits beschriebene¹⁾ Jodhydrat des *N*-Methyl- α -pyridon-imids, d. h. eine tautomere Form der uns interessierenden Verbindung, andererseits große schwarze Krystalle eines Perjodides des jodierten und entacetylierten Ausgangsproduktes entstehen. Da wir in letzterer Reaktion eine leichte Jodierung des α -Aminopyridins auf Kosten einer Oxydation der Jodwasserstoffsäure mittels Luft-Sauerstoffs erblickten, versuchten wir eine unmittelbare Jodierung des α -Aminopyridins mittels Jodwasserstoffsäure und Wasserstoffsuperoxyd; unsere Annahme hat sich vollkommen bestätigt. Weitere Versuche zeigten, daß Amino-pyridin auch durch ein Jodid-Jodat-Gemisch in saurer Lösung sich leicht jodieren läßt; am bequemsten erfolgt aber die Jodierung mittels einer Jod-Jodkalium-Lösung. In allen diesen Fällen bildet sich zuerst ein ziemlich stabiles Perjodid, welches beim Erhitzen mit heißer Alkalilauge ein Jod-amino-pyridin liefert.

Das Jod-amino-pyridin besitzt alle Eigenschaften des α -Amino-pyridins, es liefert Salze und gibt mit Salpetersäure ein Nitramin, das jedoch nicht zum Nitro-amino-pyridin umgelagert werden kann, da es von konz. Schwefelsäure zerstört, von verdünnterer aber nicht verändert wird.

Die Aminogruppe des Jod-amino-pyridins läßt sich leicht diazotieren und durch Hydroxyl bzw. Halogen ersetzen. Die Stellung des Jods im Pyridinring wurde teils durch Überführung des Jod- α -amino-pyridins (II) in Jod- α -chlor-pyridin (III) und von diesem mittels Natriummethylats in Jod- α -methoxy-pyridin (IV) bewiesen. Andererseits wurde das von Tschitschibabin erhaltene Silber- β' -Nitro- α -pyridonat (vergl. V) durch Jodmethyl in β' -Nitro- α -methoxy-pyridin (VI) übergeführt, dieses zu β' -Amino- α -methoxy-pyridin (VII) reduziert und aus diesem mittels der Diazoreaktion das Jodderivat IV erhalten. Beide Jod-methoxy-pyridine erwiesen sich als identisch, somit sitzt Jod in der β' -Stellung.



Trotz allen Bemühens gelang es uns nicht, ein zweites Jodatom in den Kern einzuführen. Das Jod der β' -Stellung zeichnet sich durch große Haft-

¹⁾ A. E. Tschitschibabin, R. A. Konowalowa und A. A. Konowalowa, *Ж. 53*, 203 [1921].

festigkeit aus, und unsere Versuche, es mittels metallischen Kupfers (Naturkupfer C) sogar bei der Siedetemperatur des Xylols abzuspalten, führten zu keinem Ergebnis; auch der Ersatz des Jods durch die Nitro-Gruppe mittels Silbernitrits gelang nicht. Bei der Einwirkung von Natriummethylat auf das β' -Jod- α -chlor-pyridin reagiert nur das Chloratom.

Die Einführung des Jods beeinflusst den basischen Charakter des Amino-pyridins nur wenig. Der Ersatz der Aminogruppe im Jod-amino-pyridin durch Chlor bringt die basischen Eigenschaften vollkommen zum Verschwinden, die aber beim Ersatz des Chlors durch die Methoxygruppe wieder zum Vorschein kommen. Die leichte Jodierbarkeit des α -Amino-pyridins gab zu der Vermutung Anlaß, daß das α -Pyridon diese Eigenschaft teilen würde. Der Versuch hat diese Erwartung jedoch nicht bestätigt. Das α -Pyridon wird nur äußerst schwer jodiert; es gelang uns, β' -Jod- α -pyridon in kleiner Ausbeute durch mehrstündiges Erwärmen im Einschmelzrohr auf dem Wasserbade von α -Pyridon mit Jod und Wasserstoffsperoxyd zu erhalten. Auch hier bildet sich zuerst das Perjodid.

Alle von uns erhaltenen doppelsubstituierten Pyridine zeichnen sich durch leichte Flüchtigkeit und charakteristischen Geruch aus, insbesondere die Methoxyderivate.

Beschreibung der Versuche.

β' -Jod- α -amino-pyridin (II).

1. Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf *N*-Methyl- α -acetamino-pyridiniumjodid (I): 5 g Acetamino-pyridin wurden mit 25 ccm 36-proz. Jodwasserstoffsäure und 5 ccm Wasser unter Rückfluß 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. gekocht; das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tage hatten sich dunkelbraune, flache Nadeln ausgeschieden, welche abgenutscht und mit Wasser gewaschen wurden. Ausbeute 0.4 g, Schmp. 144–146⁰. Der Körper ist in Wasser und den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich.

0.2195 g Sbst.: 0.2947 g AgJ. — $C_6H_5N_2J_2$. Ber. J 73.2. Gef. J 72.6.

Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rest in Alkohol gelöst und mit Äther gefällt. Es wurden kleine, sehr hygroskopische Prismen mit dem Schmp. 148–149⁰ erhalten. Ausbeute 3 g. Sie lösen sich leicht in Alkohol und Wasser und sind in Äther und Benzol unlöslich. Die Eigenschaften und der Schmp. des Körpers weisen auf dessen Identität mit dem von Tschitschibabin²⁾ beschriebenen Jodhydrat des *N*-Methyl- α -pyridon-imids hin.

Dieser Körper scheidet sich durch die Ätherfällung der alkoholischen Lösung manchmal in Blättchen aus, die jedoch durch Schütteln mit Äther sich sofort in kleine Prismen verwandeln.

2. Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf die Lösung von α -Amino-pyridin in Jodwasserstoffsäure.

6 g α -Amino-pyridin wurden in 75 g 36-proz. Jodwasserstoffsäure und 100 ccm Wasser gelöst; dazu wurde in kleinen Portionen eine Lösung von 3.5 g Wasserstoffsperoxyd in 60 ccm Wasser hinzugefügt. Es bildete sich ein dunkles Öl, welches allmählich zum Krystallbrei erstarrte. Am nächsten Tage wurden die Krystalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

0.1883 g Sbst.: 0.2564 g AgJ. — $C_5H_5N_2J_2$. Ber. J 73.2. Gef. J 73.6.

²⁾ loc. cit.

Die erhaltenen Krystalle wurden mit 15-proz. Kalilauge gekocht; nach dem Abkühlen schied sich ein blättrig-krystallinischer Niederschlag aus (1 g), welcher nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser kleine, flache, in kaltem Wasser unlösliche Nadeln ergab. Schmp. 120°.

0.1769 g Sbst.: 20.20 ccm N (11°, 728 mm). — 0.1856 g Sbst.: 0.1975 g AgJ.
 $C_5H_5N_2J$. Ber. N 12.7, J 57.7. Gef. N 12.9, J 57.5.

Das erhaltene Jod- α -amino-pyridin ist in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln, besonders in Äther, leicht löslich. — Nach Abscheidung des Perjodids konnten im Filtrat keine anderen Oxydations- oder Jodierungsprodukte gefunden werden.

3. Direkte Jodierung von α -Amino-pyridin mittels Jod-Jodkalium-Lösung.

5 g α -Amino-pyridin wurden in 20 ccm Wasser gelöst und dazu eine Lösung von 14 g Jod und 14 g Jodkalium in 80 ccm Wasser gegeben. Gleich zu Anfang des Zusatzes bemerkt man die Bildung eines dunklen Öles, welches manchmal krystallisiert. Am nächsten Tage wurde die Lösung vom Öl getrennt und das Öl mit 3-proz. Kalilauge einige Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung abgegossen und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen mit Pottasche eine braune krystallinische Masse, die, zuerst aus Benzol, dann zweimal aus heißem Wasser umkrystallisiert, 6 g des reinen Jod-amino-pyridins ergab. Flache Nadeln, Schmp. 129°.

Das Jodwasserstoffsalt des Jod- α -amino-pyridins erhält man aus den Komponenten in alkohol. Lösung nach Abdunsten des Alkohols und Umkrystallisierung; kleine, weiße Nadelchen, die sich leicht in Wasser lösen und an der Luft rasch braun färben.

Das Pikrat erhält man durch Mischen einer alkohol. Lösung von Jod-amino-pyridin mit einer alkohol. Lösung von Pikrinsäure. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol oder Aceton erhält man sehr feine, gelbe Nadelchen, die bei 240° unter Zersetzung und Abscheidung von Jod schmelzen.

8.501 mg Sbst.: 1.150 ccm N (19°, 754 mm).
 $C_5H_5N_2J$, $C_6H_2(NO_2)_3(OH)$. Ber. N 15.59. Gef. N 15.69.

Versuche, mit einem bedeutenden Überschuß an Jod ein Dijod-amino-pyridin zu erhalten, schlugen fehl, auch bei 6-stdg. Einwirkung im Einschmelzrohr bei der Temperatur des Wasserbades.

β' -Jod- α -nitramino-pyridin.

Das Jod-pyridyl-nitramin ist viel schwerer erhältlich als das Pyridyl-nitramin³⁾, weil es durch starke Schwefelsäure leicht, unter Freiwerden von Jod, zerstört wird. Es muß deswegen eine etwas verd. Schwefelsäure angewandt werden.

2 g Jod-amino-pyridin wurden in einer Mischung von Schwefelsäure (D. 1.84) und 4 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung im Verlaufe von 4—5 Min. allmählich 1 g Salpetersäure (D. 1.4) hinzugegeben. Das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch wurde in kaltes Wasser gegossen. Das Jod-pyridyl-nitramin scheidet sich in Form eines weißen Pulvers aus. Die Lösung enthält noch unverändertes Jod-amino-pyridin, das nach dem Alkalisieren in Blättchen auskrystallisiert.

³⁾ Tschitschibabin und Rasorenoff, *Ж.* 47, 1290 [1915].

Das Jod-pyridylnitramin wurde aus einer großen Menge Essigester umkrystallisiert: kleine, gelbliche Nadeln, die sich im Exsiccator rasch verfärben und bei 189° unter weitgehender Zersetzung schmelzen. Ausbeute an umkrystallisiertem Produkt 1.9 g.

0.1840 g Sbst.: 24.6 ccm N (11°, 764 mm).

$C_6H_5NJ.NH.NO_2$. Ber. N 15.85. Gef. N 15.95.

Die Substanz löst sich leicht in schwachen Laugen, wenig in Alkohol, Wasser und Essigester.

Wie bereits erwähnt, läßt sich das Jod-pyridylnitramin mittels Schwefelsäure nicht zu Jod-amino-nitro-pyridin umlagern.

β' -Jod- α -pyridon.

a) Aus β' -Jod- α -amino-pyridin (II): In eine Lösung von 2.2 g Jod-amino-pyridin in 13 g 20-proz. Schwefelsäure wird unter Eiskühlung allmählich 1 g Natriumnitrit, in 4 ccm Wasser gelöst, eingetragen. Unter Abgabe von Stickstoff fällt ein gelber, sandiger Niederschlag aus, der nach 2 Stdn. abgenutscht wird (2 g). Nach dem Umkrystallisieren aus Wasser erhält man mikroskopisch kleine, gelbliche, in Drusen vereinte Prismen, beim langsamen Verdunsten einer alkoholischen Lösung ebensolche, ziemlich große Krystalle. Ungeachtet einer 7-fachen Krystallisation aus Wasser war kein scharfer Schmelzpunkt zu erreichen: 183—189°.

0.2532 g Sbst.: 14.8 ccm N (16°, 760 mm). — C_6H_5ONJ . Ber. N 6.34. Gef. N 6.52.

β' -Jod- α -pyridon ist in schwachen Alkalien leicht löslich, starke Laugen scheiden es als Salz wieder aus. Ebenfalls leicht löslich in konz. Säuren, kaltem Alkohol und heißem Wasser, bedeutend schlechter in kochendem Benzol, aus dem es in Form kleiner, weißer Prismen krystallisiert. Bei 140° beginnt das Pyridon zu sublimieren; der Schmelzpunkt des sublimierten Produktes ist nicht verändert.

b) Aus α -Pyridon: Die Jodierung von α -Pyridon geht äußerst schwer von statten, und von 7 Versuchen ergab nur der folgende eine geringe Ausbeute: 2 g α -Pyridon, mit 2 g Jod, 0.8 ccm 30-proz. Perhydrol und 9 ccm Wasser nebst einem Körnchen metallischen Eisens wurden im Rohr auf dem Wasserbade 10 Stdn. erwärmt. Bereits innerhalb 3 Stdn. fällt eine schwarze, in heißem Zustand flüssige Masse aus. Der Inhalt des Rohres wurde in einem Kölbchen mit Ammoniak erwärmt, wodurch sich das schwarze Öl (Perjodid) zersetzt, und es scheidet sich ein brauner, sandiger Niederschlag ab, der zuerst durch langsames Verdunsten der alkohol. Lösung, sodann zweimal aus heißem Wasser umkrystallisiert wurde. Es wurden 0.3 g eines schwach gelblichen, bei 183—189° schmelzenden Produktes erhalten, welches in allen Eigenschaften mit dem durch Diazotierung von Jod-amino-pyridin erhaltenen Jod-pyridon übereinstimmt. Die Mischprobe ergab keine Depression.

β' -Jod- α -chlor-pyridin (III).

4 g Jod- α -amino-pyridin wurden in 23 ccm Salzsäure (D. 1.19) gelöst und unter stetem Umschwenken und unter Eiskühlung 1.6 g Natriumnitrit in kleinen Portionen hinzugegeben. Zuerst fällt Chlornatrium und später ein sandiger Niederschlag von Jod-chlor-pyridin aus. Am nächsten Tage wurde das Gemisch nach Erwärmen auf dem Wasserbade in 100 ccm Wasser gegossen und der weiße Niederschlag nach dem Absaugen und Trocknen im Exsiccator (2.8 g) aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Perlmutterglänzende Schuppen. Schmp. 99°.

0.2061 g Subst.: 0.3272 g (AgCl + AgJ).

C_6H_5NClJ . Ber. Cl + J 67.9. Gef. Cl + J 68.0.

Jod-chlor-pyridin zeichnet sich durch einen starken, an Benzaldehyd erinnernden Geruch aus. Es besitzt keinen basischen Charakter; denn es löst sich kaum in starker Salzsäure und gibt kein Pikrat. In kaltem Wasser sehr schwer löslich, besser in heißem Wasser, leicht in Alkohol und sehr leicht in Äther.

Nach Entfernen des Jod-chlor-pyridins wurde die wäßrige Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Wasser umkrystallisiert. Es wurden 0.6 g bei $183-189^{\circ}$ schmelzendes Jod- α -pyridon erhalten.

β' -Jod- α -methoxy-pyridin (IV).

a) Aus β' -Jod- α -chlor-pyridin (III): 1.8 g β' -Jod- α -chlor-pyridin wurden mit Natriummethylat (0.45 g metallisches Natrium in 13 g Methylalkohol) unter Rückfluß $4\frac{1}{2}$ Stdn. auf dem Wasserbade gekocht; es fiel Chlor-natrium aus. Nach Erkalten wurde in Wasser gegossen, wobei neben 0.5 g unverändertem Jod-chlor-pyridin ein Öl ausfiel, das bei der Abscheidung des Jod-chlor-pyridins durch das Filter lief und mit Äther extrahiert wurde.

Der Rückstand des Äthers wurde in Alkohol gelöst und mit einer gesättigten alkohol. Pikrinsäure-Lösung vermischt. Nach einigen Minuten begann das Pikrat auszufallen. Bei langsamer Krystallisation aus Alkohol erhält man gut ausgebildete, rhombische Krystalle, bei rascher Abscheidung derbe Nadeln. Ausbeute 1 g; Schmp. 147° .

0.2744 g Subst.: 30.0 ccm N (21° , 740 mm). — 0.1362 g Subst.: 0.0934 g AgJ.

$C_6H_5NJ(OCH_3)$, $C_6H_5(NO_2)_3(OH)$. Ber. N 12.07, J 27.37. Gef. N 12.05, J 27.11.

Das Pikrat wurde mittels Ätzkalis zersetzt und das ausgeschiedene Öl mit Äther extrahiert, der nach dem Trocknen mit Pottasche ein Öl, das β' -Jod- α -methoxy-pyridin hinterläßt, dessen Siedepunkt nach Siwoloboff⁴⁾ bei 231° ermittelt wurde. Jod-methoxy-pyridin besitzt einen angenehmen Geruch, der an Nerolin erinnert. Es ist eine schwache Base; die wäßrige Lösung des Pikrates zeigt infolge Hydrolyse den Geruch des Jod-methoxy-pyridins.

b) Aus β' -Nitro- α -pyridon (V):

β' -Nitro- α -methoxy-pyridin (VI).

8.5 g des gut getrockneten Silbersalzes von β' -Nitro- α -pyridon, bereitet nach Tschitschibabin⁵⁾, wurden mit 12 g Jodmethyl in 40 ccm absol. Äther vor Licht geschützt 22 Stdn. geschüttelt. Das ausgeschiedene Jodsilber wurde abgesaugt, mehrmals mit Äther gewaschen, der gesamte Ätherauszug mit Pottasche getrocknet und das Filtrat eingeeengt. Es hinterbleiben nadel-förmige Krystalle (3 g), unlöslich in kaltem, etwas löslich in heißem Wasser, aus dem es in langen, weißen Nadeln krystallisiert. Das Produkt löst sich leicht in Alkohol und sehr leicht in Äther. Nitro-methoxy-pyridin besitzt einen sehr angenehmen Irisgeruch und ist mit Wasserdämpfen flüchtig. Aus Wasser wiederholt umkrystallisiert, schmilzt es bei 110° .

5.694 mg Subst.: 0.902 ccm N (20° , 756 mm).

$C_6H_5N(NO_2)(OCH_3)$. Ber. N 18.18. Gef. N 18.35.

β' -Amino- α -methoxy-pyridin (VII).

In eine Lösung von 8 g Zinnchlorür in 15 ccm starker Salzsäure wurden unter leichtem Erwärmen portionsweise 2 g Nitro-methoxy-pyridin ein-

⁴⁾ Siwoloboff, B. 19, 795 [1886].

⁵⁾ Untersuchungen auf dem Gebiete der Pyridinbasen, Moskau 1918: Über die Nitrierung des α -Amino-pyridins, S. 76.

getragen und die Lösung 5 Stdn. stehen gelassen. Wegen der leichten Oxydierbarkeit des Amino-methoxy-pyridins ging allmählich die Farbe von gelb in dunkelblau über. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und solange mit starker Alkalilauge behandelt, bis der Zinn-Niederschlag sich wieder gelöst hatte; sodann wurde mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers wurde das erhaltene dunkelbraune Öl wegen der leichten Oxydierbarkeit sofort weiter verarbeitet.

β' -Jod- α -methoxy-pyridin (IV).

Das erhaltene Amin (1.2 g) wurde in 6 g konz. Salzsäure und 18 ccm Wasser gelöst, die Lösung unter Eiskühlung und ständigem Umschwenken mit einer Lösung von 0.8 g Natriumnitrit in 4 ccm Wasser versetzt und nach 1-stdg. Stehen der Diazoniumlösung 3 g Kaliumjodid, in 6 ccm Wasser gelöst, hinzugefügt, wobei sich stürmisch Stickstoff entwickelt und freies Jod ausscheidet. Das Gemisch blieb über Nacht stehen, wurde dann auf dem Wasserbade erwärmt, mit Wasser verdünnt und mit konz. Alkalilauge übersättigt. Es schied sich ein Öl mit dem charakteristischen Jod-methoxy-pyridin-Geruch aus, das nach dem Aufnehmen in Äther und nach dessen Verjagen in Alkohol gelöst und mit einer alkohol. Lösung von Pikrinsäure gefällt wurde. Das Pikrat (2.5 g) wurde mehrfach mit Kohle aus Alkohol umkrystallisiert; Schmp. bei 143°. Das Pikrat des Jod-methoxy-pyridins wurde mittels wäßrigen Alkalis unter Erwärmen am Rückflußkühler zerlegt, das ausgeschiedene Öl mit Wasserdampf übergetrieben und mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wurde mit Calciumchlorid getrocknet, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp.₂₂ 85°. Ausbeute 0.8 g.

Das erneut dargestellte Pikrat wurde zweimal aus Alkohol umkrystallisiert und schmolz nun bei 147°. Eine Mischprobe mit dem Pikrat des aus Jod-chlor-pyridin dargestellten Jod-methoxy-pyridins ergab keine Depression.

0.075 mg Sbst.: 0.476 ccm N (21°, 755 mm).

$C_8H_8NJ(OCH_3)$. Ber. N 5.96. Gef. N 6.05.

Moskau, Oktober 1924.

24. D. Vorländer: Säure, Salz, Ester und Addukt.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Halle.]

(Eingegangen am 22. November 1924.)

Auf zwei verschiedenen Wegen gelangt man zu einer räumlichen Auffassung der zwischen Säure, Salz und Ester bestehenden Verhältnisse. Der eine Weg führt über die krystallinisch-flüssigen¹⁾ Eigenschaften der Carbonsäuren, ihrer Salze und Ester. Daß die kr.-fl. Eigenschaften der organischen Verbindungen abhängig sind von der „linearen“ Gestalt der Moleküle, habe ich an zahlreichen organischen Substanzen jeglicher Art nachgewiesen²⁾. Zuweilen jedoch glaubt man zu erkennen, wie andere Einflüsse hinzukommen, für welche zunächst eine Erklärung fehlt. Geradezu übermächtig erscheinen diese Einflüsse bei den vielen kr.-fl. wasserfreien Alkalisalzen der aromatischen und aliphatischen Carbonsäuren,

¹⁾ Im Folgenden abgekürzt: kr.-fl. (ebenso kr.-fest).

²⁾ Krystallinisch-flüssige Substanzen, Stuttgart, Enke 1908; Ph. Ch. 105, 211 [1923].