

FRITZ KRÖHNKE und HERMANN SCHÄFER¹⁾

Die Darstellung des 4-Nitro-pyridins und seine Molekülverbindungen mit Phenolen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Gießen

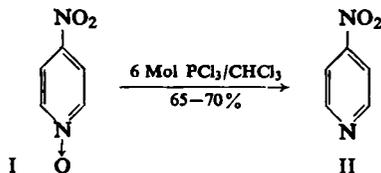
(Eingegangen am 20. Oktober 1961)

Man kann 4-Nitro-pyridin unmittelbar aus Pyridin über dessen *N*-Oxyd in einer Ausbeute von 71% d. Th. gewinnen, wenn man den *N*-Oxyd-Sauerstoff mit Stickstoffmonoxyd in Nitriersäure bei 200° entfernt. — 4-Nitro-pyridin und sein *N*-Oxyd geben mit Naphtholen, Polyphenolen und aromatischen Aminen tieffarbige Molekülverbindungen des Acceptor-Donator-Typus.

Das leicht zugängliche 4-Nitro-pyridin-*N*-oxyd (I)²⁾ erlaubt die Ersetzung der Nitrogruppe durch andere elektrophile Reste³⁾. Da man außerdem den *N*-Oxyd-Sauerstoff reaktiv entfernen kann, so öffnet sich von I aus ein Weg zu 4-substituierten Pyridinen.

Die erwähnte Reduktion gelingt durch Hydrierung mit Palladium/Tierkohle in Eisessig⁴⁾, mit Raney-Nickel in Methanol unter Druck⁵⁾ und in Eisessig/Acetanhydrid ohne Druck⁶⁾, ferner sehr vorteilhaft mit Eisen in Eisessig⁷⁾. — Wir fanden, daß sich auch Zinkstaub in alkalischer Lösung recht gut eignet, um Pyridin-*N*-oxyd und seine Methylhomologen in 65–70-proz. Ausbeute zu den entsprechenden freien Basen zu reduzieren.

Alle genannten Verfahren sind jedoch für die präparativ besonders interessierende Reduktion von 4-Nitro-pyridin-*N*-oxyd (I) ungeeignet, da dabei auch die Nitrogruppe reduziert wird. Mit der zunächst von M. HAMANA⁸⁾, später auch von OCHIAI⁴⁾ empfohlenen Desoxydation mit Phosphortrichlorid in Chloroform erhielten wir bei genauer Einhaltung der Arbeitsvorschrift⁴⁾ immer nur eine Ausbeute von 30% d. Th. an 4-Nitro-pyridin (II), anstelle der angegebenen 79% d. Th. Doch ließen sich durch Änderung des Mol.-Verhältnisses von *N*-Oxyd zu Trichlorid von 1:1.25 auf 1:6 schließlich reproduzierbare Ausbeuten von etwa 70% d. Th. erhalten:



1) Aus der Dissertat. HERM. SCHÄFER, Univ. Gießen 1960.

2) H. J. DEN HERTOEG und W. P. COMBÉ, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 581 [1951]; Ausbeute 90% d. Th.

3) Zusammenfassung s. K. THOMAS und D. JERCHEL, Angew. Chem. 70, 719 [1958].

4) S. dazu E. OCHIAI, J. org. Chemistry 18, 534 ff. [1953].

5) T. ISHII, J. pharmac. Soc. Japan 71, 1092 [1951]; C. A. 46, 5046 b [1952].

6) D. JERCHEL und W. MELLOH, Liebigs Ann. Chem. 613, 144 [1958].

7) J. MEISENHEIMER, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1848 [1926]; H. J. DEN HERTOEG und J. OVERHOFF, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 69, 468 [1950].

8) J. pharmac. Soc. Japan 71, 263 [1951]; C. A. 46, 4542 [1952]; s. auch J. M. ESSERY und K. SCHOFIELD, J. chem. Soc. [London] 1960, 4953.

Für die unmittelbare Darstellung größerer Mengen an II aus Pyridin-*N*-oxyd fanden wir einen noch einfacheren Weg. Nitriert man das Pyridin-*N*-oxyd statt bei 90°²⁾ bzw. 130°⁴⁾ bei 240° und erhöht man den von OCHAI⁴⁾ vorgeschriebenen Anteil der konz. Schwefelsäure am Nitriergemisch, so erhält man II direkt ohne Isolierung von I in einer Ausbeute von 56.5% d. Th.

I wird dabei nicht etwa thermisch in II übergeführt, denn I wird durch 1/2stdg. Erhitzen in konz. Schwefelsäure auf 240° nicht verändert. Auch ist am Übergang von I in II, entgegen der Meinung von M. KATADA⁹⁾, der bereits unter ähnlichen Versuchsbedingungen das Auftreten von II, freilich in nur 27% d. Th., konstatiert hatte, nicht das Stickstoffdioxid beteiligt. Vielmehr wird die so glatte Reduktion von I offenbar durch *Stickstoffmonoxyd* bzw. durch *Nitrosylschwefelsäure* bewirkt. Erhitzt man nämlich I, in konz. Schwefelsäure gelöst, mit Nitriersäure im Ölbad, so wird bei 150°, reichlicher denn bei 180° bis schließlich 240°, Stickstoffdioxid entwickelt, und man gewinnt II in einer Ausbeute von 90% d. Th. Ebenso führt Nitrosylschwefelsäure in konz. Schwefelsäure I bei 170–200° zu 93% d. Th. in II über. Noch einfacher kommt man zum Ziel, wenn man in die Lösung von I in konz. Schwefelsäure Stickstoffmonoxyd einleitet (Ausb. 91.5% d. Th.).

Diese Befunde ermöglichten es dann, II unmittelbar aus Pyridin in 71-proz. Ausbeute zu gewinnen. Dabei wird das Pyridin in Eisessig mit Perhydrol in sein *N*-Oxyd übergeführt und der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand mit Nitriersäure erhitzt, in die man Stickstoffmonoxyd einleitet.

In gleicher Weise wurden so *3-Methyl-4-nitro-* (81% d. Th.) und das noch nicht bekannte *3-Brom-4-nitro-pyridin* (75% d. Th.) sowie *4-Nitro-chinolin* (71% d. Th.) aus deren *N*-Oxyden gewonnen. Zweifellos erleichtert die elektronenanziehende para-ständige Nitrogruppe die Abtrennung des *N*-Oxyd-Sauerstoffs: *Pyridin* entsteht aus seinem *N*-Oxyd unter gleichen Versuchsbedingungen nur zu 29% d. Th.

Beim Vereinigen konzentrierter Lösungen von II bzw. I oder *3-Methyl-4-nitro-pyridin-N-oxyd*¹⁰⁾ in Acetonitril mit solchen von β -*Naphthol* oder von *Polyphenolen*, wie Brenzcatechin, Resorcin, Hydrochinon, Pyrogallol oder 2,7-Dihydroxy-naphthalin entstehen gut kristallisierte *Molekülverbindungen* des Acceptor-Donator-Typs, die im Sinne von G. BRIEGLER und J. CZEKALLA¹¹⁾ intermolekular mesomer sind; das Mol.-Verhältnis der Komponenten ist meist 1:1; manchmal aber 2:1 oder auch 1:2. Während diejenigen mit II als Reaktionspartner sich nach einiger Zeit zersetzen (die Verbindung mit Hydrochinon ist ziemlich haltbar), sind die gelben, gelbroten oder roten 4-Nitro-pyridin-*N*-oxyd/Polyphenol-Komplexe beständig.

Aromatische Amine wie Anilin, Dimethylanilin, *o*- und *p*-Phenylendiamin, Tetramethyl-*p*-phenylendiamin und α -Naphthylamin bilden mit 4-Nitro-pyridin bzw. mit

⁹⁾ J. pharmac. Soc. Japan 67, 53, 56 [1947]; C. A. 45, 9536i, 9537c [1951].

¹⁰⁾ E. C. TAYLOR und A. J. CROVETTI, J. org. Chemistry 19, 1633 [1954].

¹¹⁾ Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 58, 249 [1954]; 59, 184 [1955]; 61, 537 [1957]; Naturwissenschaften 41, 448 [1954]; s. auch F. KRÖHNKE, J. prakt. Chem. [4] 6, 254 [1958].

4-Nitro-pyridin-*N*-oxyden tiefrote Lösungen, aus denen wir noch keine kristallisierten Produkte gewonnen haben.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT sowie der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK AG. danken wir für ihre Unterstützungen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Reduktion von Pyridin-*N*-oxyd mit Zinkstaub:* Die Lösung von 1.9 g (20 mMol) Pyridin-*N*-oxyd in 20 ccm 3*n* NaOH wird mit 2.0 g (30 mMol) Zinkstaub 3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Wasserdampfdestillation und Fällung des Pyridins mit Pikrinsäure erhält man 60% d. Th. an Pyridiniumpikrat.

Die entsprechenden Ausbeuten aus α -, β - und γ -Picolin-*N*-oxyd betragen 70, 64 und 67% d. Th.

A. Reduktion von 4-Nitro-pyridin-*N*-oxyd (I) zu 4-Nitro-pyridin (II)

a) mit Phosphortrichlorid/Chloroform: Die Suspension von 4.2 g (30 mMol) I in 60 ccm Chloroform wird unter Eiskühlung mit 24.7 g (180 mMol) Phosphortrichlorid versetzt. Man erwärmt auf dem Wasserbad allmählich zum Sieden und erhitzt dann 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Alkalisieren bis pH 7.5 und Extraktion mit Chloroform wird die mit Tierkohle behandelte Chloroform-Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen bleibt II als blaßgelbe Kristallmasse zurück. Blättchen vom Schmp. 50° (aus Petroläther, 50–70°), Ausb. 2.64 g (71% d. Th.).

b) mit Nitrosylschwefelsäure: Erwärmt man die Lösung von 2.8 g (20 mMol) I in 5 ccm konz. Schwefelsäure mit 7.6 g (60 mMol) Nitrosylschwefelsäure, so beginnt ab 170° sehr starke NO₂-Entwicklung. Die Temperatur wird langsam auf 200° gesteigert und bis zum Aufhören der Gasentwicklung konstant gehalten. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung (Alkalisieren, Extraktion mit Chloroform) erhält man 2.3 g (93% d. Th.) reines, umkristallisiertes II.

c) mit Stickstoffmonoxyd: In eine auf 100° erwärmte Lösung von 4.2 g (30 mMol) I in 7.5 ccm konz. Schwefelsäure wird in raschem Strom NO eingeleitet, die Temperatur allmählich auf 200° gesteigert und 20 Min. bei dieser Temp. belassen. Nach weiteren 15 Min. wird wie oben aufgearbeitet: 3.4 g (91.5% d. Th.) an II.

d) mit Nitriersäure: 4.2 g (30 mMol) I werden in 18 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, mit 10.5 ccm konz. Salpetersäure (*d* 1.52) versetzt und auf dem Ölbad erwärmt. Ab 150° tritt starke NO₂-Entwicklung auf. Man erhitzt allmählich auf 240° und hält 20 Min. auf dieser Höhe. Nach Abkühlen, Alkalisieren und Extrahieren mit Chloroform bleibt nach dem Abdampfen des letzteren II zurück, das aus Petroläther (50–70°) umkristallisiert wird. Ausb. 3.3 g (90% d. Th.).

B. Darstellung von 4-Nitro-pyridin (II) durch Nitrierung und gleichzeitige Desoxydation von Pyridin-*N*-oxyd

95 g (1 Mol) Pyridin-*N*-oxyd werden unter Eiskühlung in 300 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und mit einer Mischung von 350 ccm konz. Salpetersäure (*d* = 1.52) und 300 ccm konz. Schwefelsäure im Ölbad rasch auf 165° erwärmt. Bei etwa 130° Innentemperatur setzt unter sehr starker Entwicklung von nitrosen Gasen eine heftige Reaktion ein, wobei die Temperatur im Kolben auf 165° ansteigt. Jetzt wird die Ölbadtemperatur allmählich auf 220° gesteigert, dabei setzt ab 200° Innentemperatur erneute Gasentwicklung ein, und die Temperatur steigt ohne Beheizung von außen langsam auf 240°. Nach etwa 30 Min. ist die Reaktion beendet, die Temperatur beginnt zu fallen. Reaktionsdauer insgesamt 2 Stdn.

Nach dem Abkühlen wird auf Eis gegossen und durch Zugabe von viel Kristallsoda die Lösung bis auf pH 6 alkalisiert. Gegen Ende scheidet sich II als feiner, blaßgelber Niederschlag zusammen mit Natriumsulfat aus. Es wird abgesaugt, das Filtrat schwach alkalisch gemacht und dreimal mit 500 ccm Chloroform extrahiert. Das feste Nitropyridin wird ebenfalls in Chloroform gelöst, die vereinigten Extrakte zur Entfernung von Natriumsulfat mit Wasser durchgeschüttelt, die abgetrennte Chloroformschicht nach Entfärbung mit Tierkohle über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und schließlich das Chloroform abgedampft, zum Schluß i. Vak. Der Rückstand wird mit Petroläther (50–70°) aufgenommen, abermals mit Tierkohle behandelt und II schließlich durch Eiskühlung zur Kristallisation gebracht. Nach Aufarbeiten der Mutterlauge erhält man 70 g weiße Schuppen vom Schmp. 50°. Ausb. 56.5% d. Th.

C. Darstellung von 4-Nitro-pyridin (II) aus Pyridin in einem Arbeitsgang

26 g (0.3 Mol) Pyridin werden zusammen mit 100 ccm Eisessig und 50 ccm Perhydrol 24 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Danach wird die Essigsäure i. Vak. soweit wie möglich abgedampft, der Rückstand unter Eiskühlung in 70 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und mit einer Mischung von 110 ccm konz. Salpetersäure (*d* 1.52) und 70 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Das Nitriergemisch wird im Ölbad 2.5 Stdn. auf 130° Innentemperatur erwärmt und dann in die heiße Lösung Stickstoffmonoxyd eingeleitet. Während die Temperatur allmählich auf 200° gesteigert wird, entweicht reichlich Stickstoffdioxid. Sobald nur noch wenig braune Dämpfe sichtbar sind, läßt man im NO-Strom erkalten. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 26.4 g II (71% d. Th., bezogen auf eingesetztes Pyridin).

VORSICHT!!: *Man darf 4-Nitro-pyridin nicht mit der Haut in Berührung bringen*, da es ein sehr unangenehmes Brennen, bisweilen starke Rötung und Blasenbildung, hervorruft. — Wir haben II gelegentlich als Lösung in Chloroform aufbewahrt, die haltbarer ist als die feste Substanz.

3-Methyl-4-nitro-pyridin: In die Lösung von 6.16 g (40 mMol) *3-Methyl-4-nitro-pyridin-N-oxyd*¹⁰⁾ in 12 ccm konz. Schwefelsäure leitet man bei 100° *Stickstoffmonoxyd* ein; dann steigert man die Temperatur unter weiterem Einleiten langsam auf 200°. Nach 30 Min. läßt man erkalten und arbeitet wie unter A. a) bzw. A. b) angegeben auf. Die Vakuumdestillation liefert 4.5 g (81% d. Th.) der Base vom Schmp. 28°.

3-Brom-4-nitro-pyridin: In die Lösung von 4.38 g (20 mMol) *3-Brom-4-nitro-pyridin-N-oxyd*¹²⁾ in 10 ccm konz. Schwefelsäure leitet man bei 100° *Stickstoffmonoxyd* ein; dann steigert man die Temperatur langsam auf 150° (bei höherer Temperatur *Zersetzung!*) und hält sie 1 Stde. konstant. Nach Abkühlen und Aufarbeiten wie oben (Alkalisieren und Extrahieren mit Chloroform) erhält man aus Petroläther 3.05 g (75% d. Th.) weiße Nadeln vom Schmp. 51–52°.



4-Nitro-chinolin: In die Lösung von 5.7 g (30 mMol) *4-Nitro-chinolin-N-oxyd* in 10 ccm konz. Schwefelsäure leitet man bei 100° bis schließlich 150° *Stickoxyd* ein, wobei sich die Lösung tiefrot färbt. Man hält die Temp. 1 Stde. bei 150°, läßt dann im NO-Strom erkalten und arbeitet auf wie in den voranstehenden Beispielen. Der Chloroform-Rückstand kristallisiert aus Petroläther zu 3.7 g (71% d. Th.) langen, goldgelben Nadeln vom Schmp. 86–87°.

*Pyridin aus seinem N-Oxyd*¹³⁾: 1.5 g Pyridin-*N-oxyd* in 10 ccm konz. Schwefelsäure wurden bei einer Temperatur des Graphitbades von 180–190° mit eingeleitetem *Stickoxyd* im Laufe von 7 Stdn. reduziert. Man verdünnte danach mit Wasser und machte mit Natriumcarbonat

12) H. J. DEN HERTOOG und J. OVERHOFF⁷⁾.

13) Versuch von Herrn cand. chem. H. AHLBRECHT.

alkalisch. Das Pyridin wurde mit Wasserdampf übergetrieben und das Pikrat gefällt: 1.38 g (fast 29% d. Th.).

Molekülverbindungen mit β -Naphthol sowie Polyphenolen

a) von 4-Nitro-pyridin-N-oxiden: Jeweils 20 mMol der Komponenten werden in möglichst wenig Acetonitril heiß gelöst und zusammengegeben. In fast allen untersuchten Fällen kommt es dabei zu einer geringen Farbvertiefung, meist nach Dunkelgelb bis Orangerot. Nach 2 Stdn. werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt. Zum Umkristallisieren eignen sich Benzol oder Acetonitril, für die Verbindungen mit β -Naphthol auch Methanol.

	<i>4-Nitro-pyridin-N-oxyd</i> (Mol.-Gew. 140)	<i>3-Methyl-4-nitro-pyridin-N-oxyd</i> (Mol.-Gew. 154)
<i>Brenz-catechin</i>	Goldgelbe, flache Prismen und Nadeln aus Benzol Schmp. 112—113° $C_3H_4N_2O_3 \cdot C_6H_6O_2$ (250.2) Ber. N 11.19 Gef. N 11.18	Goldgelbe Tafeln aus Benzol Schmp. 105—107° $C_6H_6N_2O_3 \cdot C_6H_6O_2$ (264.2) Ber. N 10.61 Gef. N 11.08
<i>Resorcin</i>	Orangefarbene, prismatische Nadeln aus Acetonitril, Schmp. 111—112° $2C_3H_4N_2O_3 \cdot C_6H_6O_2$ (390.3) Ber. N 14.35 Gef. N 14.49	Gelbe, schmale Prismen aus Benzol, Schmp. 100—101° $C_6H_6N_2O_3 \cdot C_6H_6O_2$ (264.2) Ber. N 10.61 Gef. N 10.80
<i>Hydrochinon</i>	Leuchtend gelbrote, prismatische Nadeln aus Benzol, Schmp. 130—131° $2C_3H_4N_2O_3 \cdot C_6H_6O_2$ (390.3) Ber. N 14.35 Gef. N 14.00	Große, alizarinrote, schmale Prismen aus Benzol, Schmp. 122 bis 124° $C_6H_6N_2O_3 \cdot C_6H_6O_2$ (264.2) Ber. N 10.61 Gef. N 10.50
<i>Pyrogallol</i>	Dichromatfarbene, prismatische Nadeln aus Benzol, Schmp. 128—129° $C_3H_4N_2O_3 \cdot C_6H_6O_3$ (266.2) Ber. N 10.53 Gef. N 10.70	Orangegelbe, sehr feine Nadeln aus Benzol, Schmp. 122—123° $C_6H_6N_2O_3 \cdot C_6H_6O_3$ (280.2) Ber. N 9.99 Gef. N 10.24
<i>β-Naphthol</i>	Gelbrote, gerade, flache Prismen aus Benzol, Schmp. 134—135° $C_3H_4N_2O_3 \cdot C_{10}H_8O$ (284.3) Ber. C 63.36 H 4.26 N 9.86 Gef. C 63.53 H 4.26 N 9.80, 10.03	Tiefgelbe, prismatische Nadeln aus Benzol, Schmp. 112—114° $C_6H_6N_2O_3 \cdot C_{10}H_8O$ (298.3) Ber. N 9.39 Gef. N 9.48
<i>2,7-Dihydroxy-naphthalin</i>	Ziegelrote, feine Nadeln aus Benzol, Schmp. 165—166° $C_3H_4N_2O_3 \cdot C_{10}H_8O_2$ (300.3) Ber. N 9.33 Gef. N 9.39	Tiefgelbe, flache Prismen aus Benzol, Schmp. 153—155° $C_6H_6N_2O_3 \cdot 2 C_{10}H_8O_2$ (474.5) Ber. N 5.90 Gef. N 6.21

b) von 4-Nitro-pyridin: Jeweils molare Mengen der Komponenten werden in möglichst wenig Acetonitril in der Wärme gelöst und zusammengegeben; dabei tritt eine geringe Farbvertiefung auf. Die Molekülverbindungen scheiden sich nach dem Erkalten aus, bisweilen

erst nach Reiben mit dem Glasstab. Die meisten Substanzen beginnen sich nach einiger Zeit zu zersetzen. Man erhält mit

<i>Brenzcatechin</i>	Dunkelgelbe Prismen aus Acetonitril, Schmp. 94—96° (Zers.)
<i>Resorcin</i>	Grünlichgelbe Nadeln aus Acetonitril, Schmp. 103—105° (Zers.)
<i>Hydrochinon</i>	Orangefarbene Prismen aus Acetonitril, Schmp. 121° (Zers.). Die Verbindung ist ziemlich haltbar
<i>Pyrogallol</i>	Kurze, gelbe Prismen aus Acetonitril, Schmp. 112° (Zers.). Die Verbindung ist relativ beständig
<i>β-Naphthol</i>	Hellgelbe, derbe Nadeln aus Benzol, Schmp. 93—95°
$C_5H_4N_2O_2 \cdot C_{10}H_8O$ (268.3)	Ber. N 10.44 Gef. N 10.31
<i>2.7-Dihydroxy-naphthalin</i>	Orangegelbe Nadeln aus Acetonitril, Schmp. 114—116°