

Decarboxylierung der 3-Cyan-pyridin-carbonsäure-(2) (XIX). 500 mg 3-Cyan-pyridin-carbonsäure-(2) (XIX) wurden im Kragenkölbehen während 1 Stunde auf 180—200° erwärmt. (Bei einem zweiten Decarboxylierungsversuch in Phenanthren als Lösungsmittel trat schon bei 120° CO₂-Entwicklung ein.) Im Vakuum sublimierten in der Wärme aus dem Rückstand Prismen vom Smp. 46—47°; Misch-Smp. mit Nicotinsäure-nitril 46—47°. Die Schmelze wurde wie oben aufgearbeitet. Im Hochvakuum sublimierten weisse Nadeln vom Smp. 230°; Misch-Smp. mit Nicotinsäure 230°.

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Die UV.-Absorptionsspektren wurden von Herrn P. Zoller, Organisch-Chemische Anstalt, mit einem Beckman-Spektrophotometer aufgenommen.

Zusammenfassung.

Scheiber & Knothe haben eine Cyan-pyridincarbonsäure hergestellt, für die sie die Struktur einer 3-Cyan-pyridin-carbonsäure-(2) angeben. Die Tatsache, dass sowohl diese Verbindung als auch, wie wir fanden, die von uns synthetisierte reziproke Cyan-pyridincarbonsäure bei der Decarboxylierung Nicotinsäurenitril ergeben, macht die angeführte Strukturangabe unsicher. Aus Experimenten wird abgeleitet, dass bei der Decarboxylierung der 2-Cyan-pyridin-carbonsäure-(3) über tautomere Formen ein =O/=NH-Austausch erfolgt. Dadurch wird wahrscheinlich, dass die von Scheiber & Knothe beschriebene Säure vom Smp. 175—176° als 2-Cyan-pyridin-carbonsäure-(3) und die von uns gewonnene isomere Verbindung vom Smp. 184° als 3-Cyan-pyridin-carbonsäure-(2) zu formulieren ist.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

58. Zur Kenntnis des 2-Oxy-4-amino-pyridins

von J. Bäumler, E. Sorkin und H. Erlenmeyer.

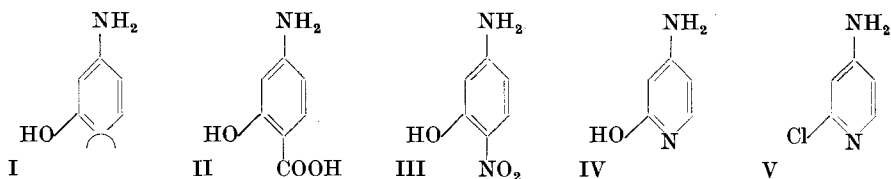
(20. I. 51.)

Die Beeinflussung des aromatischen Bindungssystems durch eine Carboxyl- oder eine Nitrogruppe als Substituenten lässt sich vergleichen mit der Wirkung, die N als Ringglied auf das CH-System des Pyridinrings ausübt.

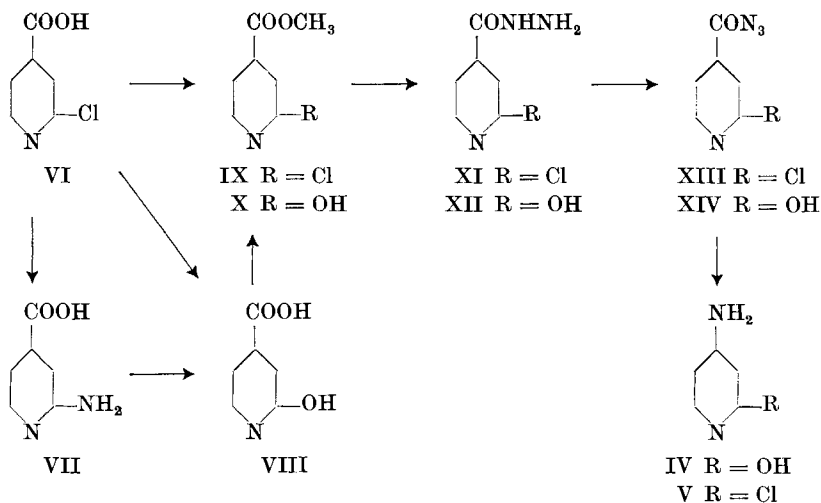
In diesem Sinne kann eine ähnliche Elektronenverteilung in dem Rest I der Verbindungen II—V vermutet werden. Wir haben zur Überprüfung dieser Vorstellung bereits früher¹⁾ Verbindung III hergestellt und untersucht. Im folgenden berichten wir über die Synthese

¹⁾ H. Erlenmeyer, B. Prijs, E. Sorkin & E. Suter, Helv. **31**, 988 (1948).

der noch unbekannten Körper IV und V, deren Eigenschaften uns in diesem Zusammenhang interessierten.



Dazu bereiteten wir die 2-Chlor-isonicotinsäure (VI) mit Citronensäure als Ausgangsmaterial über die 2,6-Dichlor-isonicotinsäure. Umsetzung von VI mit wässrigem Ammoniak ergab 2-Amino-isonicotinsäure (VII), die beim Diazotieren und Verkochen 2-Oxy-isonicotinsäure (VIII) lieferte. Letztere ließ sich auch direkt, jedoch nur in schlechter Ausbeute, aus 2-Chlor-isonicotinsäure durch Erhitzen mit 5-n-Salzsäure herstellen¹⁾.



Mit methanolischer Salzsäure lieferte die Säure VIII in 64-proz. Ausbeute den Methylester X, der mit Hydrazinhydrat das Säurehydrazid XII gab. Die Umsetzung letzterer Verbindung mit Natriumnitritlösung und Verkochen des hierbei erhaltenen und isolierten Azids XIV in 50-proz. Essigsäure lieferte das gesuchte 2-Oxy-4-aminopyridin (IV).

¹⁾ Über ähnliche Verseifungen von 2-Halogenpyridinen berichteten kürzlich H. L. Bradlow & C. A. Vanderwerf, J. org. Chem. **14**, 509 (1949). — Zahlreiche Versuche, 2-Alkoxy-isonicotinsäuren aus 2-Chlor-isonicotinsäure genau nach den Angaben von J. Büchi, P. Labhart & L. Ragaz, Helv. **30**, 507 (1947), sowie P. Labhart, Diss. ETH Zürich 1946, herzustellen, ergaben in nur geringer Ausbeute die gesuchten Alkoxyverbindungen mit wechselndem Reinheitsgrad.

Ganz analog erhielten wir ausgehend von der 2-Chlor-isonicotinsäure (VI), bzw. deren Methylester (IX) das mit IV isostere 2-Chlor-4-aminopyridin (V).

Über das Ergebnis der biologischen Prüfungen dieser Verbindungen wird in einem anderen Zusammenhang berichtet werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

2-Amino-isonicotinsäure (VII). 1,2 g 2-Chlor-isonicotinsäure (VI)²⁾ wurden mit 20 cm³ wässriger Ammoniaklösung (bei 0° gesättigt) 8 Stunden auf 180–190° erwärmt³⁾. Der Autoklavenrückstand wurde filtriert, im Vakuum zur Trockene eingedampft und mit 8 cm³ Salzsäure versetzt. Vom abgeschiedenen Ausgangsmaterial wurde abfiltriert und mit Natriumhydrogencarbonat bis auf pH 6 neutralisiert. Man erhält 600 mg (50% d. Th.) 2-Amino-isonicotinsäure (VII), die sich bei 300–350° zersetzt.

Zur Analyse wurde mehrmals aus viel Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum bei 100° während 10 Stunden getrocknet.

4,475 mg Subst. gaben 8,49 mg CO₂ und 1,82 mg H₂O

C₆H₆O₂N₂ (138,12) Ber. C 52,17 H 4,38% Gef. C 51,77 H 4,55%

2-Oxy-isonicotinsäure (VIII). a) Aus 2-Amino-isonicotinsäure (VII). 1 g 2-Amino-isonicotinsäure wurde in 40 cm³ 2-n. Schwefelsäure unter Zusatz von 6 cm³ konz. Schwefelsäure gelöst. Unter kräftigem Rühren und Kühlen, wobei das Sulfat der Verbindung teilweise ausfällt, wurde eine Lösung von 750 mg Natriumnitrit in 12 cm³ Wasser langsam zugegeben. Das entstandene Diazoniumsalz zersetzte sich sofort unter Gasentwicklung. Man rührt noch ca. drei Stunden weiter, kocht eine Minute auf und neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat, wobei die Oxsäure ausfällt. Man erhält 900 mg (90% d. Th.) 2-Oxy-isonicotinsäure (VIII).

Durch Lösen in Kaliumhydrogencarbonat, Aufkochen mit Tierkohle und Wiederausfällen der Säure durch Zugabe von 2-n. Salzsäure wurde ein Analysenpräparat der Verbindung erhalten. Smp. 318–325° (Zers.)⁴⁾.

4,836 mg Subst. gaben 9,18 mg CO₂ und 1,67 mg H₂O

C₆H₅O₃N (139,11) Ber. C 51,80 H 3,62% Gef. C 51,81 H 3,87%

b) Aus 2-Chlor-isonicotinsäure (VI). 1 g 2-Chlor-isonicotinsäure wurde mit 10 cm³ 5-n. Salzsäure 24 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat fiel sehr stark durch das Ausgangsmaterial verunreinigte 2-Oxy-isonicotinsäure aus. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus viel Wasser wurden ca. 50 mg reine Säure erhalten.

2-Oxy-isonicotinsäure-methylester (X). 1 g 2-Oxy-isonicotinsäure (VIII) wurde in 50 cm³ Methanol gelöst und Salzsäuregas eingeleitet. Das Gemisch erwärmte sich dabei auf etwa 50°. Man leitet während sechs Stunden Salzsäuregas ein und lässt über Nacht stehen. Nach dem Eindampfen im Vakuum kristallisierten nach Zusatz von Wasser 700 mg (64% d. Th.) 2-Oxy-isonicotinsäure-methylester aus.

¹⁾ Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt.

²⁾ Über die Darstellung dieser Verbindung mit Citronensäure als Ausgangsmaterial siehe A. Behrmann & A. W. Hofmann, B. 17, 2681 (1884); P. Labhart, Diss. ETH Zürich 1946; K. Bittner, B. 35, 2933 (1902); E. Thielepape & O. Spreckeleisen, B. 55, 2929 (1922); J. Büchi, P. Labhart & L. Ragaz, loc. cit.

³⁾ Versuche in Gegenwart von Cu⁺⁺ verliefen ungünstig.

⁴⁾ Diese Verbindung zeigt im Gegensatz zu anderen 2-Oxypyridinderivaten mit der Lösung von Eisen(III)-chlorid keine Phenolreaktion, ebenso erhält man mit Mohrschem Salz keine Farbreaktion; vgl. H. Meyer, Analyse und Konst. organ. Verbindungen, Berlin 1932, 302.

Zur Analyse wurde aus Methanol unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert und im Hochvakuum bei 150–160° sublimiert. Smp. 209–212°.

4,480 mg Subst. gaben 9,00 mg CO₂ und 1,94 mg H₂O

3,609 mg Subst. gaben 0,304 cm³ N₂ (29°, 734 mm)

C₇H₇O₃N Ber. C 54,90 H 4,61 N 9,15%

(153,13) Gef. „ 54,81 „ 4,85 „ 9,19%

2-Oxy-isonicotinsäure-hydrazid (XII). 300 mg 2-Oxy-isonicotinsäure-methylester (X) in 40 cm³ Methanol wurden mit 0,5 cm³ Hydrazinhydrat eine halbe Stunde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisierte das Hydrazid zumeist in bräunlichen, glänzenden Kristallen. War dies nicht der Fall, so wurde die Lösung stark eingengt, worauf Kristallisation erfolgte. Es wurde aus Wasser/Methanol (1:8) umkristallisiert. Ausbeute: 200 mg (67% d. Th.). Smp. 256–258° (unter Zers.).

Zur Analyse wurde aus Wasser/Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum über KOH bei 100° getrocknet.

4,543 mg Subst. gaben 7,82 g CO₂ und 1,92 mg H₂O

3,877 mg Subst. gaben 0,944 cm³ N₂ (25°, 740 mm)

C₆H₄O₂N₃ Ber. C 47,05 H 4,61 N 27,44%

(153,14) Gef. „ 46,97 „ 4,73 „ 27,16%

2-Oxy-isonicotinsäure-azid (XIV). 100 mg 2-Oxy-isonicotinsäure-hydrazid (XII) wurden in 2 cm³ 2-n. Salzsäure gelöst und unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 80 mg Natriumnitrit in 1,5 cm³ Wasser versetzt. Das als gelbe, lockere Masse ausfallende Azid wurde aus viel Wasser in schönen, gelben Nadeln erhalten.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum drei Stunden bei 70° getrocknet. Das Azid zersetzt sich bei 140°.

1,594 mg Subst. gaben 0,493 cm³ N₂ (26°, 733 mm)

C₆H₄O₂N₄ (164,12) Ber. N 34,14% Gef. N 34,05%

2-Oxy-4-amino-pyridin (IV). Das aus 300 mg 2-Oxy-isonicotinsäure-hydrazid (XII) gewonnene Azid XIV wurde in 5 cm³ Essigsäure (1:1) suspendiert und auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzem Erwärmen trat unter heftiger Gasentwicklung klare Lösung ein. Es wurde noch eine halbe Stunde weiter erhitzt, dann mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand lieferte durch Hochvakuumsublimation bei 165–170° das 2-Oxy-4-amino-pyridin.

Zur Analyse wurde aus Aceton umkristallisiert und mehrmals im Hochvakuum sublimiert. Man erhält weisse, prismatische Kristalle vom Smp. 219–221°. Ausbeute: 90 mg (41% d. Th. bezogen auf das Hydrazid).

5,180 mg Subst. gaben 10,27 mg CO₂ und 2,53 mg H₂O

1,639 mg Subst. gaben 0,385 cm³ N₂ (28°, 731 mm)

C₅H₆ON₂ Ber. C 54,54 H 5,49 N 25,44%

(110,11) Gef. „ 54,12 „ 5,47 „ 25,62%

2-Chlor-isonicotinsäure-methylester (IX). 2 g rohe 2-Chlor-isonicotinsäure (VI) wurden in 60 cm³ Methanol gelöst und bis zur Sättigung Salzsäuregas eingeleitet¹⁾. Nach einstündigem Kochen am Rückfluss wurde während 6 Stunden Salzsäuregas bei Zimmertemperatur eingeleitet und über Nacht stehengelassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das so gewonnene ölige Rohprodukt kann zur Weiterverarbeitung in das Hydrazid direkt verwendet werden.

Zur Reinigung wurde der Ester vakuumdestilliert (Sdp. 84–88°/15 mm). Aus Wasser/Methanol feine, verfilzte Nadeln vom Smp. 30–31°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum (70°, 0,5 mm) destilliert.

3,996 mg Subst. gaben 7,13 mg CO₂ und 1,28 mg H₂O

C₇H₆O₂NCl (171,58) Ber. C 49,00 H 3,52% Gef. C 48,68 H 3,58%

¹⁾ Veresterungsversuche mit Diazomethan gaben nur schmierige Produkte, aus denen der gesuchte Ester nicht isoliert werden konnte.

2-Chlor-isonicotinsäure-hydrazid (XI). 500 mg 2-Chlor-isonicotinsäure-methylester (IX) vom Smp. 30—31⁰¹) wurden in 10 cm³ Methanol gelöst und mit 5 cm³ Hydrazinhydrat versetzt. Während 15 Minuten wurde auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt und einen Tag stehengelassen. Nach leichtem Einengen und Versetzen mit wenig Wasser kristallisierte das Hydrazid in verfilzten Nadeln vom Smp. 166—168°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 145°, 0,5 mm sublimiert.

3,728 mg Subst. gaben 5,76 mg CO₂ und 1,17 mg H₂O

5,280 mg Subst. gaben 1,153 cm³ N₂ (24°, 738 mm)

C₆H₆ON₃Cl Ber. C 42,00 H 3,52 N 24,49%

(171,59) Gef. C 42,17 „ 3,51 „ 24,37%

2-Chlor-isonicotinsäure-azid (XIII). Unter Rühren wurde in eine gekühlte Lösung von 0,32 g 2-Chlor-isonicotinsäure-hydrazid in 4 cm³ 1-n. Salzsäure eine Lösung von 0,2 g Natriumnitrit in 1 cm³ Wasser langsam zugetropft. Das ölig abgeschiedene Azid wurde in Äther aufgenommen und der Äther im Vakuum verdampft. Das ölige Azid kristallisierte im Vakuumexsikkator nach einigem Stehen in weissen Nadeln aus.

Zur Analyse sublimierten wir das Azid im Hochvakuum bei 40°, 0,05 mm. Smp. 46—47°.

4,525 mg Subst. gaben 6,56 mg CO₂ und 0,77 mg H₂O

4,080 mg Subst. gaben 1,121 cm³ N₂ (25°, 741 mm)

C₆H₆ON₄Cl Ber. C 39,47 H 1,66 N 30,69%

(182,57) Gef. „ 39,57 „ 1,90 „ 30,68%

2-Chlor-4-amino-pyridin (V). Das aus 300 mg 2-Chlor-isonicotinsäure-hydrazid (XI) gewonnene Azid XIII wurde in 5 cm³ 50-proz. Essigsäure eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wurde mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Nach dem Verdampfen des Äthers blieb ein etwas rötlich-braunes Öl zurück, das nach zweitägigem Stehen erstarrte. Durch Sublimation im Hochvakuum bei 80°, 0,1 mm erhielt man weisse, prismatische Kristalle vom Smp. 83—85°. Ausbeute: 100 mg (44% d. Th. bezogen auf das Hydrazid).

Zur Analyse wurde aus Benzol/Petroläther umkristallisiert und noch viermal im Hochvakuum sublimiert.

5,183 mg Subst. gaben 8,91 mg CO₂ und 1,96 mg H₂O

3,482 mg Subst. gaben 0,685 cm³ N₂ (25°, 740 mm)

C₆H₆N₂Cl Ber. C 46,71 H 3,92 N 21,79%

(128,56) Gef. „ 46,91 „ 4,22 „ 21,94%

Die Mikroanalysen verdanken wir z. T. dem Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA Aktiengesellschaft (Dr. H. Gysel), z. T. dem Mikrolabor der Chemischen Anstalt der Universität Basel (E. Thommen, V. Grieder).

Zusammenfassung

Aus 2-Chlor-isonicotinsäure wurden 2-Oxy-4-amino-pyridin und 2-Chlor-4-amino-pyridin hergestellt.

Anstalt für anorganische Chemie der Universität Basel.

¹⁾ In späteren Versuchen zur Hydraziddarstellung wurde das bei der Veresterung nach dem Eindampfen erhaltene ölige Reaktionsgemisch zunächst mit 0,3 g Natrium in 10 cm³ Methanol (auf 2 g 2-Chlor-isonicotinsäure) versetzt und das ausgeschiedene Natriumchlorid abfiltriert. Hierauf wurde wie oben angegeben mit Hydrazinhydrat umgesetzt.