

REVERSIBLE HYDROLYTISCHE RINGÖFFNUNGEN AN AMINOHETEROAROMATEN—II¹

AMINOPYRIDINE UND AMINOBENZOPYRIDINE

M. WAHREN

Institut für stabile Isotope, Leipzig, der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, DDR

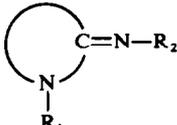
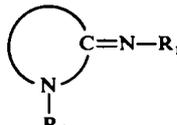
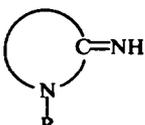
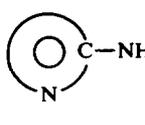
(Received in Germany 4 April 1967; accepted for publication 1 May 1967)

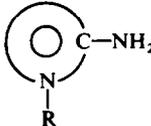
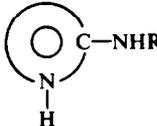
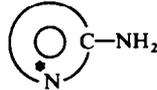
Zusammenfassung—Durch Markierungsversuche mit ¹⁵N wird nachgewiesen, dass unter hydrolytischen Bedingungen in 2-Aminopyridin (I) und 3-Aminoisochinolin (II) die Ring- und Aminostickstoffatome über ringoffene Formen vertauscht werden. 3-Aminopyridin (III) und 2-Aminoisochinolin (IV) reagieren nicht in gleicher Weise. Die Voraussetzungen für das Auftreten dieser Reaktion, die einen Sonderfall der Dimroth-Umlagerung darstellt, werden diskutiert.

Abstract—It is shown by ¹⁵N-labelling, that in 2-aminopyridine (I) and 3-aminoisochinoline (II) the nitrogen atoms in the ring and the aminogroups change their positions under hydrolytic conditions, involving ring-opened species. 3-Aminopyridine (III) and 2-aminoisochinoline (IV) do not react in the same way. The conditions for this reaction, which is considered as a special case of the Dimroth rearrangement, are discussed.

EINLEITUNG

UMLAGERUNGEN an Stickstoffheterocyclen, bei denen das Ringstickstoffatom mit dem Heteroatom einer am benachbarten C-Atom befindlichen Amino- oder Mercaptogruppe vertauscht wird, sind in rasch zunehmender Zahl und aus den verschiedensten Verbindungsklassen bekannt geworden. Sie verlaufen über ringoffene Formen^{2,3} und lassen sich nach Substitutionsgrad und Aromatizität von Ausgangsverbindung und Produkt formal in 4 Typen einteilen:

Typ	Ausgangsverbindung	Produkt
A	 <p>Dihydroheteroaromat oder polycyclisches System</p>	 <p>Dihydroheteroaromat oder polycyclisches System</p>
B	 <p>Dihydroheteroaromat</p>	 <p>Heteroaromat</p>

Typ	Ausgangsverbindung	Produkt
C	 Heteroaromat mit Substituent am Ring-N	 Heteroaromat, unsubstituiert am Ring-N
D	 Heteroaromat	 Heteroaromat

Dabei kann anstelle von =NR oder =NH auch =S, anstelle von —NH₂ auch —SH stehen.⁴

Von Typ A gibt es aus der Pyridinreihe nur ein Beispiel, die Umlagerung des Bicyclus s-Triazolo[4,3-a]pyridin in s-Triazolo[1,5-a]pyridin,⁵ dagegen zahlreiche Beispiele an anderen Systemen.^{6, 7 *}

Umlagerungen vom Typ B wurden besonders intensiv von australischen Autoren untersucht, die dafür den Namen Dimroth-Umlagerung prägten.^{7, 8-13} Sie sind wegen der mit ihnen verbundenen Aromatisierung irreversibel.³ Die Mehrzahl der Beispiele sind Pyrimidine.

In der Pyridinreihe liess sich die Stammverbindung 1-Methyl-2-imino-1,2-dihydropyridin bisher nicht umlagern,¹⁵ auch nicht in chlor- oder cyanosubstituierter Form,¹⁴ die Umlagerung zu 2-Methylaminopyridin gelingt jedoch, wenn sich in 3- oder 5-Stellung des Pyridinrings eine Nitrogruppe befindet.^{3, 11, 15}

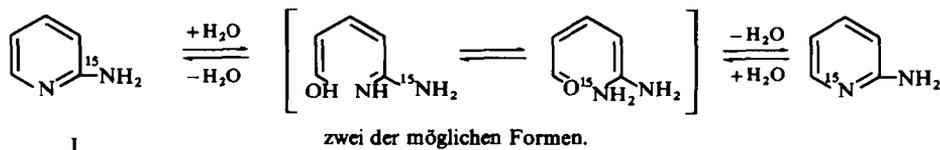
Zum Typ C gehören neben⁴ insbesondere die Arbeiten von Dimroth,^{16, 17} die in der Reihe des 5-Amino-1-phenyl-1,2,3-triazols, also im Gegensatz zu Typ B an auch formal aromatischen Ausgangsverbindungen, ausgeführt wurden und in denen schon Beispiele für reversible Umlagerungen auftreten.

Für Reaktionen vom Typ D war bisher nur ein Beispiel bekannt,** das zudem nur bedingt diesem Typ zugeordnet werden kann. Zu ihrem Nachweis ist eine ¹⁵N-Markierung erforderlich, da Ausgangs- und Endprodukt chemisch identisch sind. Sie können also weder durch Aromatisierung (Typ B) noch durch sterische oder induktive Einflüsse (Typ A und C) begünstigt werden, die den grösseren Substituenten bevorzugt an das exocyclische Heteroatom und das basischere Stickstoffatom bevorzugt in den Ring lenken.^{6, 7, 16, 17}

* 6 und 7 sind Beispiele für Umlagerungen an monocyclischen Verbindungen, daneben sind jedoch weitaus mehr Umlagerungen besonders vom Typ A an Bicyclen bekannt. Es ist geplant, die Arbeiten auf dem Gebiet der unter A bis D aufgeführten Umlagerungen zusammenfassend darzustellen: M. Wahren, in Vorbereitung.

** Mit ¹⁵N in der Aminogruppe markiertes Cytosin, das vorwiegend als 4-Amino-[¹⁵N]-2-oxo-1,2-dihydropyrimidin vorliegt, enthielt nach Erhitzen in Essigsäureanhydrid die Markierung auch an den Ringstickstoffatomen. Ein Mechanismus unter Beteiligung von Essigsäureanhydrid wurde angegeben.¹⁸

Zwischen ^{14}N und ^{15}N bestehen keine messbaren Unterschiede im sterischen und induktiven Verhalten.* Deshalb sollte eine reversible Ringöffnung zu I, II and IV schliesslich zur Gleichverteilung des vorher an einer Stelle eingeführten Isotops zwischen Ring und Aminogruppe führen, wie nachstehende Reaktionsgleichung für I zeigt:



In dieser und der 3. Mitteilung²¹ wird der Reaktionstyp D an Beispielen aus der Pyridinreihe untersucht.

V Versuchsergebnisse

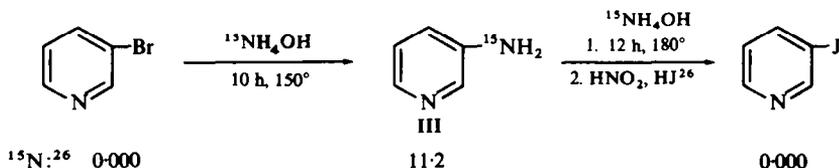
In der Aminogruppe mit ^{15}N markiertes I wurde aus 2-Brompyridin (V) mit natürlicher isotoper Zusammensetzung (n.i.Z.) und wässriger $^{15}\text{NH}_3$ -Lösung analog²² dargestellt. Es wurde ebenso wie I mit n.i.Z. verschiedenartigen hydrolytischen Bedingungen ausgesetzt.

Als störende Konkurrenzreaktion der gesuchten Umlagerung wurde bei allen Versuchen mit I die Aminogruppe allmählich hydrolytisch abgespalten, besonders in saurer Lösung. Dabei entstand Pyridon-2. Zur Rückgewinnung von ausreichenden Mengen von I mussten daher die Versuche nach Reaktionszeiten beendet werden, bei denen das System noch weit von der Gleichgewichtseinstellung entfernt war. Um die Möglichkeit auszuschliessen, dass markierte Verunreinigungen in den zur Isotopenanalyse kommenden Substanzen die Gleichgewichtseinstellung vortäuschen, wurde die Differenzierung zwischen Ring- und Seitenkettenstickstoff nach vier unabhängigen Methoden vorgenommen und zwar:

- (a) Diazotierung von I zu V.²³
- (b) Oxydation von I zu 2-Nitropyridin mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ ²⁴ und anschliessende Umsetzung mit NaOMe/MeOH zu NaNO_2 und 2-Methoxypyridin VI analog.²⁵
- (c) Nitrierung von I zu 5-Nitro-2-aminopyridin und Diazotierung zu 5-Nitropyridon-2.
- (d) Isolierung des aus I entstandenen Pyridon-2 und Umwandlung in 2-Chlorpyridin VII mit $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$.

In Tabelle 1 werden die Versuchsbedingungen, die ^{15}N -Häufigkeiten,† die jeweils verwendete Methode zur Differenzierung zwischen Ring- und Seitenkettenstickstoff, sowie die erreichte Gleichgewichtseinstellung zwischen beiden in Prozent des theoretisch zu erwartenden Wertes zusammengefasst.

Analoge Reaktionsschritte an III führten nicht zu einer Kernmarkierung



* Selbst zwischen ^1H und ^2H sind derartige Unterschiede sehr gering, ^2H ist der bessere Elektronendonator.¹⁹

† In Atom-% ^{15}N -Überschuss (Mittel aus zwei Messwerten, die innerhalb $\pm 1\%$ rel. übereinstimmten, minus 0.370).

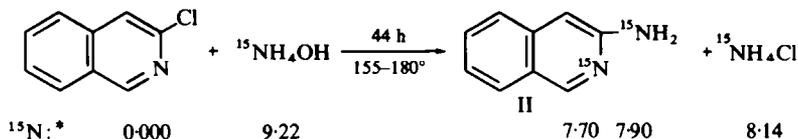
TABELLE 1. VERSUCHE ZUM STICKSTOFFISOTOPENAUSTAUSCH UND ZUR UMLAGERUNG AN I

Vers. Nr.	¹⁵ N vor Versuch *		Differenzierungsmethode	Reaktionsbedingungen	¹⁵ N nach Versuch *		Differenzierungsmethode	Prozent Gleichgewicht in Ring
	Ring	Aminogr.			Ring	Aminogr. abgesp. NH ₃		
1	0-000	0-000	—	30% HCl, ¹⁵ NH ₄ Cl, 24 h, 210°	0-000	—	—	0
2	0-000	0-000	—	12.5% ¹⁵ NH ₄ OH (10 At.-%), 20 h, 170°	0-000	—	a	0
3	0-000	0-000	—	12.5% ¹⁵ NH ₄ OH (10 At.-%), 60 h, 200°	0-038	—	b	0.7**
4	0-000	0-000	—	18% ¹⁵ NH ₄ OH (70 At.-%), 40 h, 240°	1.93	51.5†	a	10.4
					1.86	37.0	c	
					1.70	—	d	
5	0-060	7.30	b	30% HCl, 48 h, 180°	0-070	—	b	0
6	0-084	68.0	a	25% HCl, 170 h, 190°	0-264	66.8	a	0.8
7	0-060	7.30	b	30% HCl, 150 h, 210°	0-104	7.20	d	1.2
8	0-015	10.5	a	10% NH ₄ OH (n.i.Z.), 87 h, 205°	0-276	—	a	5.2
9	0-084	68.0	a	10% NH ₄ OH (n.i.Z.), 170 h, 190°	0-855	—	a	2.5
10	0-084	68.0	a	10% KOH, 170 h, 170°	0-313	65.5	a	0.9

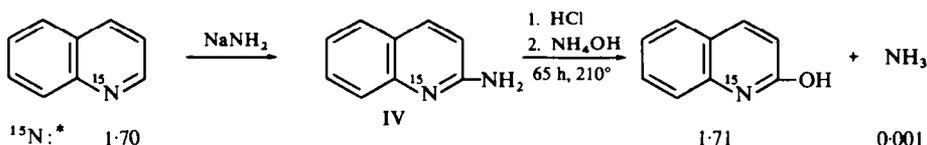
** Bezogen auf ¹⁵NH₄OH.† Im zurückgewonnenen ¹⁵NH₃ nach Versuch 4.

* fussnote p. 443.

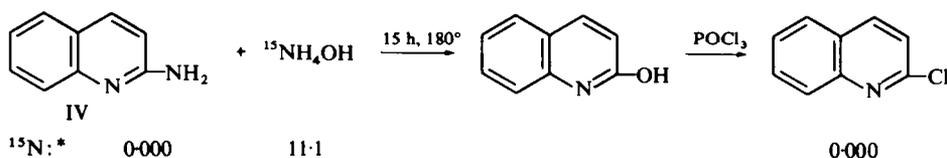
II wurde aus 3-Chlorisoquinolin²⁷ (n.i.Z.) und ¹⁵NH₄OH dargestellt. Danach erwiesen sich beide Stickstoffatome in II als markiert. Sie wurden differenziert durch Diazotierung von II zu 3-Acetoxyisoquinolin.²⁸



Verbindung IV wurde aus Chinolin-[¹⁵N]²⁹ durch Aminierung³⁰ mit NaNH₂ dargestellt. Bei 210° wurde sowohl mit HCl als auch mit NH₄OH lediglich die Aminogruppe hydrolytisch abgespalten. Das gebildete NH₃ war nicht markiert und im entstandenen 2-Hydroxychinolin hatte sich die ¹⁵N-Häufigkeit nicht geändert.



Zur Kontrolle dieses Ergebnisses wurde IV (n.i.Z.) mit ¹⁵NH₄OH erhitzt und das entstandene 2-Hydroxychinolin mit POCl₃ in 2-Chlorpyridin umgewandelt.



DISKUSSION

Reaktionswege, die durch Isotopenmarkierung gefunden werden und nur einen geringen Prozentsatz der insgesamt ablaufenden Reaktionen ausmachen, sind zunächst sehr kritisch zu betrachten und streng zu überprüfen. Die angegebenen Abbau- und Reinigungsmethoden dürften aber hinreichen, um Verunreinigungen als Quelle des gefundenen ¹⁵N in V, VI, VII und Nitropyridon-2 auszuschliessen. Sie sprechen vielmehr dafür, dass die Umlagerung von I real ist. Schon bei der Darstellung von I, die zwangsläufig eine hydrolytische Beanspruchung bei 170–190° in Gegenwart von überschüssigem ¹⁵NH₄OH einschliesst, wird eine geringe ¹⁵N-Anreicherung im Ring gefunden, wie Tabelle 1 zeigt. Ausserdem wird zumindest die Umlagerung von I in alkalischem Medium noch zusätzlich gestützt durch die weitaus vollständigeren und daher zweifelsfreien analogen Reaktionen von II sowie von 3- und 5-Nitro-2-aminopyridin.²¹

In saurem Medium ist bei I jedoch das Verhältnis der Umlagerungsgeschwindigkeit zur konkurrierenden hydrolytischen Abspaltung der Aminogruppe so ungünstig, dass die Umlagerung an der Grenze der Nachweisbarkeit liegt. Sie kann daher trotz zahlreicher Versuche nicht mit der gleichen Sicherheit als bewiesen gelten, wie in alkalischen Medien. An anderen Systemen wurden säurekatalysierte Dimroth-Umlagerungen bereits beschrieben.^{6, 31}

* fussnote p. 443.

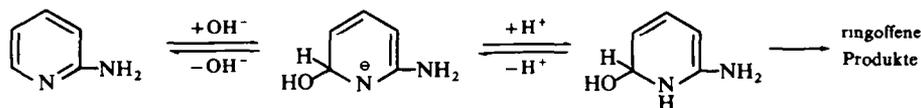
Die Ergebnisse in Tabelle 1 stellen den erstmaligen Nachweis eines Stickstoffisotopenaustauschs zwischen Ammoniak und dem Pyridinring (Diskussion bei²¹) und gleichzeitig einer reversiblen hydrolytischen Ringöffnung eines Pyridinderivates dar, das nicht als Pyridiniumsalz oder in der 1,2-Dihydroform vorliegt.*

Für synthetische Zwecke ist die Reaktion bei I nicht geeignet. Selbst bei 240° wird in 40 Stunden nur eine Gleichgewichtseinstellung von 10% erreicht und trotz Anwesenheit von überschüssigem Ammoniak, das die hydrolytische Abspaltung der Aminogruppe deutlich hemmt, werden nur 40% des eingesetzten I zurückgewonnen.

Versuch I in Tabelle 1 schliesst die Möglichkeit eines Stickstoffisotopenaustauschs zwischen ¹⁵NH₄Cl und I sowie Pyridon-2 aus. Die ¹⁵N-Markierung im Pyridon-2 aus Versuch 7 kann also nicht von einem solchen Austausch stammen, sondern muss erfolgt sein, solange noch I vorhanden war. Das dürfte auch für das Pyridon-2 aus Versuch 4 gelten.

Alle Versuche sprechen für den am Schluss der Einleitung formulierten Reaktionsverlauf. Er entspricht dem für Dimroth-Umlagerungen vom Typ A und B in wässriger Lösung sehr wahrscheinlich gemachten Mechanismus.^{7,8-12} Für Dimroth-Umlagerungen vom Typ A in Abwesenheit von Wasser wurde die mesomere Grenzform eines Zwitterions als Zwischenstufe vorgeschlagen.³¹ Sie stellt formal die Anhydroform analoger Zwischenprodukte dar, wie sie hier formuliert wurden.

Unter den angewandten hydrolytischen Bedingungen dürfte der Ringöffnung eine Wasseranlagerung vorausgehen, deren langsamster Schritt ein Angriff von OH⁻ auf das C-Atom 6 in I, bzw. das C-Atom 1 in II ist. Ihm folgt Protonenanlagerung an das Ringstickstoffatom zum kovalenten Hydrat von I:



Das kovalente Hydrat, das nur in geringer Menge im Gleichgewicht mit I vorliegen wird,* öffnet dann den Ring. Es hat die Strukturmerkmale eines Aldehydammoniaks, bei dem gleichfalls die C—N-Bindung labil ist.

Für einen solchen Reaktionsverlauf spricht die Zunahme der Umlagerungsgeschwindigkeit mit abnehmender π -Elektronendichte der untersuchten Verbindungen am angenommenen Ort der OH⁻-Addition.

TABELLE 2. π ELEKTRONENDICHTEN UND UMLAGERUNG

Substanz	C-Atom	π -Elektronendichte †	Umlagerungstemperatur in NH ₄ OH
IV	9	0.955	keine Umlagerung bei 210°
I	6	0.921	190°, sehr langsam
II	1	0.890	155–180°
3-Nitro-2-amino-pyridin	6	0.858	< 145° ²¹
5-Nitro-2-amino-pyridin	6	0.835	< 130° ²¹

* An I wurde ein Verhältnis zwischen der Amino- und der tautomeren Iminodihydroform von 2×10^5 bestimmt. Es liegt also praktisch nur in der Aminoform vor.³²

** In wässrigen Lösungen von 2-Aminopyrimidin sind keine spektroskopisch nachweisbaren Mengen von kovalentem Hydrat enthalten.^{7,33}

† M. Scholz und C. Weiss, unveröffentlichte HMO-Daten. Ich danke beiden Kollegen vom Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig für die Überlassung der angeführten Werte.

Ein gleichartiger Zusammenhang zwischen π -Elektronendichte und Reaktionsgeschwindigkeit wurde bei einer Dimroth-Umlagerung vom Typ A an bicyclischen Systemen festgestellt.⁵ Bei der Umlagerung von I in saurer Lösung kompensiert die Abnahme der Elektronendichte an C-6 bei der Salzbildung am Ringstickstoffatom* vermutlich zum Teil die geringe OH^- -Konzentration. Aus den ^{15}N -Häufigkeiten im abgespaltenen Ammoniak (Versuch 6, 7 und 10 in Tabelle 1) ergibt sich, dass die konkurrierende Hydrolyse von I zu Pyridon-2 wahrscheinlich am intakten Molekül von I erfolgt, jedenfalls nicht an einem ringoffenen Produkt mit gleichwertigen Stickstoffatomen. Darauf wird in²¹ noch eingegangen.

II wurde auf Grund der HMO-Daten dem an sich leichter zugänglichen 1-Amino- ^{15}N -isochinolin vorgezogen. Diese Wahl erwies sich als richtig, denn bei 180° stellte sich das Gleichgewicht zwischen beiden Stickstoffatomen in II vollständig ein. Der gleichzeitig auftretende Stickstoffisotopenaustausch zwischen II und $^{15}\text{NH}_4\text{OH}$ wird in²¹ diskutiert. III enthält kein cyclisches Amidinsystem und kann daher seine Stickstoffatome nicht vertauschen. Die Reaktion wurde ausgeführt als indirekter Beweis für die Wirksamkeit des Abbaus von I durch Diazotierung.

Das Ausbleiben einer Umlagerung bei IV ist auf Grund der Elektronendichten erklärbar, wenn man I als Grenzfall für die Reaktion ansieht. Ausserdem ist eine sterische Hinderung der Wasseraddition möglich; denn s-Triazolo [4,3-a] pyrazin geht eine Umlagerung zu s-Triazolo[1,5-a] pyrazin ein, nicht aber das s-Triazolo[4,3-a] chinoxalin.⁵

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Boetius (Fa. Küstner KG, Dresden) bestimmt und sind korrigiert. Die Isotopenanalysen wurden in der Regel an N_2 -Gas ausgeführt. Es wurde nach der einfachen Methode von Rolle³⁴ direkt in der Messampulle aus Ammonsalzen,³⁵ organischen Verbindungen³⁶ und NaNO_2 ³⁷ entwickelt. Alle Messungen wurden an einem Massenspektrometer vom Typ CH 3 der Atlas-Werke Bremen ausgeführt.

Isotopenaustausch- und Umlagerungsversuche an I. Sie wurden bis auf Versuch 4 in Bombenrohren ausgeführt. Jeweils 5 g I wurden mit 15 ml der in Tabelle 1 angegebenen Lösungen angesetzt. Bei Versuch 4 wurden 18 g I und 100 g $^{15}\text{NH}_4\text{OH}$ in einem Autoklaven erhitzt. Danach wurde in allen Versuchen, falls erforderlich, mit NaOH alkalisch gemacht und durch Destillation im N_2 -Strom in eine mit HCl beschickte Vorlage das entstandene oder noch vorhandene Ammoniak ausgetrieben. Zur Isotopenanalyse³⁵ wurde eine Probe des erhaltenen NH_4Cl in so wenig Wasser wie möglich gelöst, filtriert und durch Zugabe von konz. HCl wieder ausgefällt. Aus dem alkalischen Destillationsrückstand wurde das unveränderte I durch Extraktion mit Benzol gewonnen, eine Analysenprobe im Hochvakuum sublimiert und aus Petroläther umkristallisiert. Der Rest wurde nach den Methoden a–c im Versuchsteil in eine Verbindung mit nur einem Stickstoffatom umgewandelt.

Bei den Versuchen 1, 4 und 7 wurde nach der Benzolextraktion die Lösung mit HCl wieder genau neutralisiert und bei $30\text{--}40^\circ$ im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Eine Extraktion des Salzurückstandes mit Äthanol lieferte das entstandene Pyridon-2. Es wurde durch Vakuumdestillation gereinigt und daraus VII dargestellt. (Methode d im Versuchsteil).

Behandlung der Analysenproben nach Abbaumethode a. Das nach Abdestillieren des Äthers zurückbleibende rohe V wurde mit 1% NaOH-Lösung versetzt und die Mischung destilliert, bis das Destillat klar überging. Es wurde mit 3 Gew.-% konz. H_2SO_4 angesäuert und erneut destilliert. Diese Wasserdampfdestillation aus saurer Lösung** wurde wiederholt und die ^{15}N -Häufigkeit im sich abtrennenden V nach³⁶ bestimmt. (Versuche 4, 6, 8, 9 und 10 in Tabelle 1). Jeweils eine Probe von V wurde auch direkt in das Massenspektrometer eingelassen und bei 13 eV die Molekül- und Isotopenpeaks gegen einen Standard

* Die π -Elektronendichte am C-Atom 6 des 2-Aminopyridiniumions beträgt 0,785.³⁵

** Auf diese Weise werden V und VII bereits bei der ersten Destillation quantitativ von etwa noch vorhandenem I befreit, wie ein Versuch mit I- ^{15}N] und V sowie VII mit n.i.Z. ergab.

von V aus dem verwendeten I vor der hydrolytischen Beanspruchung verglichen. Dabei hatte in allen Fällen die Probe eine höhere ^{15}N -Häufigkeit als der Standard.

Bei ^{15}N -Häufigkeiten < 1.5 Atom-% lieferte das Verfahren gegenüber den Analysen an N_2 für Probe und Standard zu hohe Werte, war also nur qualitativ anwendbar.

Behandlung der Analysenproben nach Abbaumethode b. Das aus der methanolischen Lösung ausfallende NaNO_2 wurde mit Äthanol und Äther gewaschen und nach³⁷ in N_2 -Gas zur Messung umgewandelt. Bei Versuch 3 wurde das gebildete VI nicht isoliert, sondern die Werte rechnerisch aus den Isotopenanalysen von I und NaNO_2 ermittelt. Bei Versuch 5 und 7 wurde VI durch Destillation isoliert und durch präparative Gaschromatographie gereinigt. Bei der Kontrolle in zwei verschiedenen Laboratorien* waren keine Verunreinigungen mehr nachweisbar. VI wurde dann nach³⁶ in N_2 -Gas umgearbeitet.

Behandlung der Analysenproben von VII nach Abbaumethode d. Bei Versuch 7 wurde VII durch präparative Gaschromatographie gereinigt.* Hierfür gilt das gleiche wie oben für VI. Bei den Versuchen 1 und 4 wurde VII wie für V angegeben, durch Wasserdampfdestillation gereinigt und nach³⁵ bei Versuch 4 auch durch direkte massenspektrometrische Analyse, die ^{15}N -Häufigkeit bestimmt.

Versuch mit 3-Aminoisochinolin (II). 5 g 3-Chlorisochinolin²⁷ wurden analog³⁸ mit 50 ml 25% $^{15}\text{NH}_4\text{OH}$ und 1 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ 36 h auf 140° im Bombenrohr erhitzt. Der abfiltrierte Rückstand erwies sich als Gemisch aus II und unverändertem Ausgangsmaterial, deshalb wurde das Rohr wieder verschlossen und nacheinander 24 h auf 155° und 20 h auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 10 g NaOH zugesetzt, und das Ammoniak wie bei I beschrieben, abdestilliert und analysiert. Der Rückstand der Destillation wurde filtriert, der Niederschlag auf Ton getrocknet und aus Benzol umkristallisiert. 1.2 g. Schmp.: $175\text{--}176^\circ$. zur Analyse noch $1 \times$ aus Benzol: Schmp.: 177° . 0.5 g II wurden nach²⁸ in 3-Acetoxychinolin umgewandelt. Ausbeute: 0.3 g. Schmp.: $84\text{--}87^\circ$. Lit.⁴⁹: $85\text{--}86^\circ$. (Ber.: N, 7.49; Gef.: N, 7.49%).

Versuch mit 3-Aminopyridin (III). 13 g 3-Brompyridin, 1 g $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ und 43 g 25% $^{15}\text{NH}_4\text{OH}$ wurden 10 h auf 150° und dann 12 h auf 180° erhitzt. Der schwach braune homogene Rohrinhalt wurde auf 15 g festes NaOH gegeben und nach Abdestillieren des Ammoniaks $4 \times$ mit insgesamt 500 ml Benzol ausgeschüttelt. Das Benzol wurde destilliert und der Rückstand i.V. sublimiert. 5,5 g (73% d. Th.) 3-Amino- ^{15}N -pyridin. Schmp. $59\text{--}60^\circ$, aus wenig Benzol Schmp.: $63\text{--}64^\circ$. Das Produkt wurde nach²⁶ diazotiert, das rohe 3-Jodpyridin mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung entfärbt und durch Wasserdampfdestillation aus schwach salzsaure Lösung gereinigt. 1 g, Schmp.: 51° .

Versuche mit 2-Aminochinolin (IV). 5 g IV mit n.i.Z. wurden mit der äquivalenten Menge an 12.5% $^{15}\text{NH}_4\text{OH}$ 15 h auf 180° erhitzt. Der Inhalt des Bombenrohres wurde filtriert, der Niederschlag war unreines 2-Hydroxychinolin. Es wurde mit 3 ml POCl_3 und 9 g PCl_5 $1\frac{1}{2}$ h im Bombenrohr auf 140° erhitzt, der Inhalt in Eiswasser gegeben, alkalisch gemacht und das 2-Chlorchinolin durch Wasserdampfdestillation isoliert. Das Destillat wurde ausgeäthert, der Äther abdestilliert, zuletzt i.V. und die öligen Kristalle auf Ton abgepresst. 3.5 g. Schmp.: 30° . Es wurde zur Analyse i.V. sublimiert und $1 \times$ aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ umkristallisiert. Schmp.: $33\text{--}35^\circ$.

2-Aminochinolin- ^{15}N (6 g) aus Chinolin- ^{15}N ²⁹ und NaNH_2 mit n.i.Z. nach³⁰ wurden mit 15 ml H_2O 15 h auf 180° erhitzt. Die filtrierte Lösung enthielt 50 mg NH_3 , das durch Wasserdampfdestillation gereinigt und in NH_4ClO_4 umgearbeitet wurde. Das Salz wurde aus H_2O unter Zusatz von HClO_4 umkristallisiert und nach³⁴ in N_2 -Gas umgewandelt. Es hatte n.i.Z. Die abfiltrierten Kristalle (vorwiegend IV mit wenig 2-Hydroxychinolin, 5 g) wurden mit 12 ml 0.5 n HCl 65 h auf 210° erhitzt. Die Mischung roch nach Ammoniak und war deutlich alkalisch (pH 9–10). Nach Zugabe von KOH wurde das abgespaltene Ammoniak abdestilliert und als NH_4Cl aufgefangen. Zur Analyse wurde es aus $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ umkristallisiert und hatte n.i.Z. Der Destillationsrückstand wurde schwach angesäuert, dabei fiel 2-Hydroxychinolin aus. Es wurde aus Äthanol umkristallisiert (Schmp.: 196°) und nach³⁶ analysiert.

LITERATUR

- 1 I. Mitteilung, M. Wahren, *Z. Chem.* 6, 181 (1966).
- 2 D. J. Brown, *Nature, Lond.* 189, 828 (1961).
- 3 J. Goerdeler und W. Roth, *Chem. Ber.* 96, 534 (1963).

* Ich danke den Herren D. Beck, Institut für Verfahrenstechnik der organischen Chemie Leipzig der DAW zu Berlin und Dr. R. Hickethier, Institut für Organische Chemie der Karl-Marx-Universität Leipzig für die gaschromatographischen Arbeiten.

- ⁴ T. Kindt-Larsen und C. Petersen, *Acta Chem. Scand.* **16**, 1800 (1962); A. Albert und K. Tratt, *Angew. Chem.* **78**, 596 (1966); D. J. Brown und C. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 682 (1957).
- ⁵ K. T. Potts, H. R. Burton und S. K. Roy, *J. Org. Chem.* **31**, 265 (1966).
- ⁶ S. Hünig und W. Lampe, *J. Prakt. Chem.* [4], **8**, 264 (1959); S. Hünig und W. Lampe, *Liebigs Ann.* **647**, 66 (1961).
- ⁷ D. J. Brown, B. T. England und J. S. Harper, *J. Chem. Soc.* 1165 (1966).
- ⁸ D. J. Brown und J. S. Harper, *J. Chem. Soc.* 1276 (1963).
- ⁹ D. D. Perrin, *J. Chem. Soc.* 1284 (1963).
- ¹⁰ D. D. Perrin und I. H. Pitman, *Austral. J. Chem.* **18**, 763 (1965).
- ¹¹ D. J. Brown und J. S. Harper, *J. Chem. Soc.* 5542 (1965).
- ¹² D. D. Perrin und I. H. Pitman, *J. Chem. Soc.* 7071 (1965).
- ¹³ D. J. Brown und M. N. Paddon-Row, *J. Chem. Soc. C*, 164 (1966).
- ¹⁴ A. E. Tschitschibabin, R. A. Konowalowa und A. A. Konowalowa, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **54**, 814 (1921).
- ¹⁵ A. E. Tschitschibabin und A. W. Kirssanow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 1223, (1928).
- ¹⁶ O. Dimroth, *Liebigs Ann.* **364**, 183 (1909).
- ¹⁷ O. Dimroth, *Liebigs Ann.* **377**, 127 (1910).
- ¹⁸ I. Wempen, G. B. Brown, T. Ueda und J. J. Fox, *Biochemistry* **4**, 54 (1965). Es erscheint jedoch denkbar, dass eine ähnliche Umverteilung der Markierung auch ohne Essigsäureanhydrid unter den Bedingungen einer Dimroth-Umlagerung möglich sein könnte, vgl. die Diskussion in¹¹, S. 7080. Auch eigene Vorversuche sprechen für eine solche Möglichkeit.
- ¹⁹ C. A. Halevi, M. Nussim und A. Ron, *J. Chem. Soc.* 866 (1963) und—oder—hat den kleineren effektiven Radius.²⁰
- ²⁰ H. C. Brown und G. J. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2514 (1966).
- ²¹ M. Wahren, *Tetrahedron* **24**, 451 (1968).
- ²² H. J. den Hertog, Jr. und J. P. Wibaut, *Rec. Trav. Chim.* **51**, 381 (1932).
- ²³ C. H. F. Allen und J. R. Thirtle, *Organic Syntheses Coll. Vol. III*; p. 136, Wiley, New York (1955).
- ²⁴ A. Kirpal und W. Böhm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 680 (1932).
- ²⁵ M. Katada, *J. Pharm. Soc. Japan* **67**, 59 (1947); *Chem. Abstr.* **45**, 9537c (1951).
- ²⁶ C. Räth, *Liebigs Ann.* **486**, 95 (1931).
- ²⁷ R. D. Haworth und S. Robinson, *J. Chem. Soc.* 777 (1948).
- ²⁸ J. H. Boyer und L. T. Wolford, *J. Org. Chem.* **21**, 1297 (1956).
- ²⁹ M. Wahren, *Tetrahedron* **20**, 2773 (1964).
- ³⁰ A. E. Tschitschibabin, D. P. Witkowsky und M. I. Lapschin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58**, 803 (1925).
- ³¹ S. E. Mallett und F. L. Rose, *J. Chem. Soc. C*, 2038 (1966).
- ³² S. J. Angyal und C. L. Angyal, *J. Chem. Soc.* 1461 (1952). s.a. A. R. Katritzky und J. M. Lagowski, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Bd. 1; S. 404. Academic Press, London (1963).
- ³³ A. Albert und W. L. F. Armarego, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Bd. 4; S. 1. Academic Press, London (1965).
- ³⁴ W. Rolle, Dissertation, Leipzig (1966).
- ³⁵ W. Rolle, *Kernenergie* **5**, 403 (1962).
- ³⁶ W. Rolle, *Z. Chem.* **4**, 396 (1964).
- ³⁷ W. Rolle, *Abh. Dtsch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. f. Chemie, Biologie und Geologie* **7**, 395 (1964).
- ³⁸ A. R. Osborn, K. Schofield und L. N. Short, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 688 (1951).