

ANGEWANDTE CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

70. Jahrgang · Nr. 24 · Seite 719–746 · 21. Dezember 1958

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie II

12. Die Einführung von Substituenten in den Pyridin-Ring*

Von Dr. K. THOMAS und Prof. Dr. D. JERCHEL

Organisch-chemisches Institut der Universität Mainz

Der Pyridin-Ring lässt sich nur schwer substituieren, da der aromatisch gebundene Ringstickstoff wie ein Substituent zweiter Ordnung die Reaktionsfähigkeit der Molekel stark herabsetzt. Ein elektrophiler Substituent tritt daher nur bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten ausschließlich in die 3- bzw. 5-Stellung ein. Die Umsetzung mit nucleophilen Partnern ist dagegen wesentlich leichter möglich und führt überwiegend zu einer Substitution der 2-Stellung. Isomerengemische treten auf, wenn man Pyridin mit Radikalen reagieren lässt. Zur Substitution der 4-Stellung des Pyridin-Kerns finden vor allem Pyridiniumsalze, 4-Pyridyl-pyridiniumsalze und Pyridin-N-oxyde Verwendung.

- I. Verhalten des Pyridins bei Substitutionsreaktionen
 - a) Elektrophile Substitution
 - b) Nucleophile Substitution
 - c) Radikalische Substitution
- II. Synthesen mit metall-organischen Pyridin-Verbindungen
 - 1. Pyridyl-magnesium-halogen-Verbindungen
 - 2. Lithium-pyridine
- III. Reaktivität von Substituenten im Pyridin-Ring
- IV. Methoden zur Gewinnung 4-substituierter Pyridin-Derivate
 - 1. Umsetzungen mit Pyridiniumsalzen
 - 2. Synthesen mit N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalzen
 - a) 4-Hydroxypyridin und Pyridyl-(4)-äther
 - b) 4-Halogenpyridine
 - c) 4-Aminopyridin und substituierte Pyridyl-(4)-amine
 - d) 4-Mercapto-pyridin und Pyridyl-(4)-thioäther
- V. Die Verwendung von Pyridin-N-oxyden zur Gewinnung von substituierten Pyridinen
 - 1. Theoretische Betrachtungen zur Reaktionsweise von Pyridin-N-oxyd
 - 2. Darstellung und Eigenschaften von Aminoxyden der Pyridin-Reihe
 - 3. Reaktionen von N-Oxyden der Pyridin-Reihe
 - a) Reduktion von Pyridin-N-oxyden
 - b) Substitutionsreaktionen unter gleichzeitiger Rückbildung der tertiären Pyridine
 - c) Elektrophile Substitution von Pyridin-N-oxyden
 - α) Nitrierung
 - β) Sulfurierung und andere elektrophile Substitutionsmethoden
 - d) Umsetzungen mit 4-Nitropyridin-N-oxyden
- VI. Präparative Vorschriften

Die Einführung von Substituenten in den Pyridin-Ring stellt den präparativ arbeitenden Chemiker vor eine interessante Aufgabe, da dieser aromatische Heterocyclus bei den in der Benzolchemie erfolgreichen Substitutionsverfahren nur eine geringe Reaktionsbereitschaft aufweist. Vor allem die Substitution der 4-Stellung des Pyridin-Kerns bereitete lange Zeit große Schwierigkeiten, während zufriedenstellende Darstellungsmöglichkeiten für 2- und 3-substituierte Pyridine schon verhältnismäßig früh gefunden wurden. In dieser Zusammenfassung sind außer einer kurzen Übersicht über die gebräuchlichsten Substitutionsreaktionen des Pyridin-Ringes hauptsächlich solche Methoden aufgenommen worden, die zur Gewinnung 4-substituierter Pyridin-Derivate führen. Hierzu gehören neben den Umsetzungen mit Pyridiniumsalzen besonders die Reaktionen der Pyridin-N-oxyde, die bisher in der deutschen Literatur kaum behandelt worden sind.

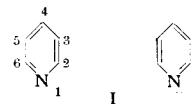
Zusammenfassende Darstellungen über das Gebiet der Pyridin-Chemie finden sich in: *H. Maier-Bode* und *J. Altpeter*: „Das Pyridin und seine Derivate in Wissenschaft und Technik“ (W. Knapp, Halle 1934); — *O. v. Schickh*, diese Ztschr. 51, 779 [1938]; — *F. W.*

*) 11. Mitteilung dieser Reihe vgl. *R. Wegler* u. Mitarbb., diese Ztschr. 70, 351 [1958].

Bergstrom, Chem. Reviews 33, 77 [1944]; — *H. S. Mosher* in *R. C. Elderfield*: „Heterocyclic Compounds“ Bd. I, S. 397 (J. Wiley and Sons, Inc./Chapman & Hall, Ltd., New York/London 1950); — *A. E. Tschitschibabin* in „Traité de Chimie Organique“ Bd. 20, S. 33 (Masson et Cie., Paris 1953); — *J. P. Wibaut* in „Progress in Organic Chemistry“ Bd. 2, S. 156 (Butterworth, London 1953); — *N. Campbell* in „Chemistry of Carbon Compounds“ Bd. IV Teil A, Heterocyclic Compounds, Abschnitt VII, S. 488 (Elsevier, Amsterdam, London, New York, Princeton 1957).

I. Verhalten des Pyridins bei Substitutionsreaktionen

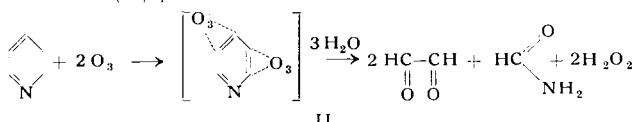
Der Pyridin-Kern ist wie das Benzol aus sechs Ringgliedern aufgebaut und besitzt ebenso wie dieses drei π -Elektronenpaare (I).



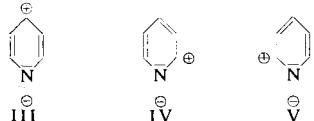
Das Pyridin zeigt aber ein vom Benzol verschiedenes Reaktionsverhalten, da durch das Stickstoffatom die Symmetrie der Elektronenverteilung im Ring gestört ist¹).

¹) S. hierzu z. B. *F. Klages*: Lehrb. d. organ. Chemie, Bd. II, W. de Gruyter & Co., Berlin 1954, S. 201, 202, 327; *E. Müller*: Neuere Anschauungen d. organ. Chemie, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, S. 323ff., 383ff.

So reagiert Pyridin im Gegensatz zum Benzol bei der Ozonisierung nur mit zwei Molekülen Ozon; das nicht faßbare Diozonid zerfällt bei der Hydrolyse in zwei Molekülen Glyoxal und eine Molekel Formamid (II)².



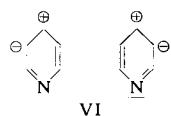
Auf Grund der höheren Kernladung kommt dem Stickstoffatom eine gegenüber dem Kohlenstoffatom gesteigerte Elektronenaffinität zu, die in der Pyridin-Molekel eine größere Elektronendichte am Heteroatom hervorruft. Dadurch ergeben sich eine Reihe von polaren Grenzzuständen (III–V), deren Beteiligung am Grundzustand im Verhalten der Substanz bei Substitutionsreaktionen ihren Ausdruck findet.



Das tertiäre Stickstoffatom ist mit einem C-Atom im Benzol-Kern vergleichbar, das einen stark positivierenden Substituenten trägt, wie es z. B. in der Gruppierung =C-NO₂ des Nitrobenzols vorliegt¹.

Die Untersuchung der kernmagnetischen Resonanzspektren von Pyridin und seinen Homologen hat kürzlich die strukturelle Ähnlichkeit dieser Heterocyclen mit dem Nitrobenzol bestätigt³.

Demnach ist bei der Substitution des Pyridins eine ähnliche Lenkung zu erwarten, wie sie bei der Einführung eines weiteren Substituenten in das Nitrobenzol auftritt. Im Falle der elektrophilen Substitution des Pyridin-Kerns zeigt sich entsprechend neben einer allgemeinen Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit insbesondere eine Desaktivierung der 2-, 4- und 6-Stellung (s. dazu Formeln III–V). Ein elektrophil eintretender Rest besetzt daher die 3- bzw. 5-Stellung im Pyridin-Ring (VI).



Einem nucleophilen Angriff sind dagegen die C-Atome in 2-, 4- und 6-Stellung zugänglich (III–V), während bei der radikalischen Substitution alle C-Atome des Pyridin-Kerns reagieren können. Da sich bei der Einführung von Substituenten in das Pyridin ein starker Temperatureffekt bemerkbar macht⁴), kommt es zu einer Überschneidung der einzelnen Reaktionstypen; dies zeigt sich besonders deutlich bei der Halogenierung des Pyridins. Die folgende Zusammenstellung einiger wichtiger Substitutionsmethoden des Pyridins erhebt daher keinen Anspruch hinsichtlich einer strengen Gültigkeit der Einteilung nach den verschiedenen Reaktionsmechanismen.

a) Elektrophile Substitution

Im Einklang mit den theoretischen Überlegungen verläuft die elektrophile Substitution des Pyridins im allgemein nur unter drastischen Reaktionsbedingungen. Der Eintritt der Substituenten findet dabei in der 3- bzw. 5-Stellung oder in beiden Stellungen gleichzeitig statt.

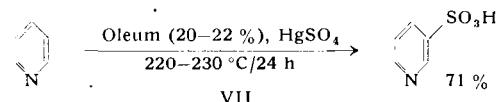
²⁾ W. Shive, E. G. Ballweber u. W. W. Ackermann, J. Amer. chem. Soc. 68, 2144 [1946]; E. C. Kooyman u. J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 66, 705 [1947]; F. L. J. Sixma, ebenda 71, 1124 [1952]; s. auch: W. Shive, S. M. Roberts, R. I. Mahan u. J. R. Bailey, J. Amer. chem. Soc. 64, 909 [1942]; H. L. Lochte, W. J. Crouch u. E. D. Thomas, ebenda 64, 2753 [1942].

³⁾ E. B. Baker, J. chem. Physics 23, 1981 [1955]; Chem. Zbl. 128, 5804 [1957].

⁴⁾ J. P. Wibaut in: *Progress in Organic Chemistry*, Bd. 2, Butterworth Sci. Publ., London 1953, S. 162.

Die Nitrierung von Pyridin bei 300 °C durch Zugabe der in konz. Schwefelsäure gelösten Base zu einer geschmolzenen Mischung von Kalium- und Natriumnitrat liefert nur 4,5% 3-Nitropyridin neben 0,5% 2-Nitropyridin, während sich bei höheren Temperaturen das Verhältnis zugunsten von 2-Nitropyridin verschiebt und davon Ausbeuten bis zu 2,5% zu erhalten sind^{5,6}.

Bei der Sulfurierung von Pyridin werden befriedigende Ausbeuten erzielt. Nach dem von S. M. McElvain und M. A. Goese^{7,8} angegebenen Verfahren, bei dem Pyridin mit 20%igem Oleum und etwas Quecksilbersulfat⁹ als Katalysator 24 h auf 220–230 °C erhitzt wird, erhält man in 71 proz. Ausbeute Pyridin-(3)-sulfonsäure (VII).



Die Sulfurierung von 2,6-Di-tert.-butyl-pyridin mit SO3 in flüssigem SO2 führt zu einer Sulfonsäure, die wahrscheinlich die Sulfogruppe in der 4-Stellung trägt; mit Pyridin und 2,6-Lutidin erhält man unter gleichen Bedingungen nur SO3-Anlagerungsverbindungen¹⁰.

Mit Quecksilberacetat bildet Pyridin eine Anlagerungsverbindung^{11–14}), die beim Erhitzen unter Zusatz von Wasser auf 155 °C das Pyridyl-(3)-quecksilber(II)-acetat in 50 proz. Ausbeute liefert¹³.

Die Chlorierung und Bromierung des Pyridins wurde von J. P. Wibaut und H. J. den Hertog^{15–18} besonders gründlich untersucht.

Man arbeitet in der Gasphase zwischen 200 °C und ca. 500 °C, wobei in einigen Fällen ein Katalysator – z. B. Eisen- oder Kupfer-bromid – zugesetzt wurde. Während bis 300 °C ohne Katalysator hauptsächlich 3- und 3,5-halogenierte Pyridine entstehen, reagieren in Gegenwart eines Katalysators oder bei Temperaturen um 500 °C auch die 2-, 4- und 6-Stellungen; hierfür ist wohl ein radikalischer Mechanismus anzunehmen¹⁹). Mit Hilfe der Gasphasen-bromierung gelang die Darstellung aller 19 möglichen Brom-pyridine (VIII)¹⁶.

Die in der Benzol-Chemie so bedeutungsvolle Acylierung nach Friedel-Crafts ist beim Pyridin noch nicht gelungen.

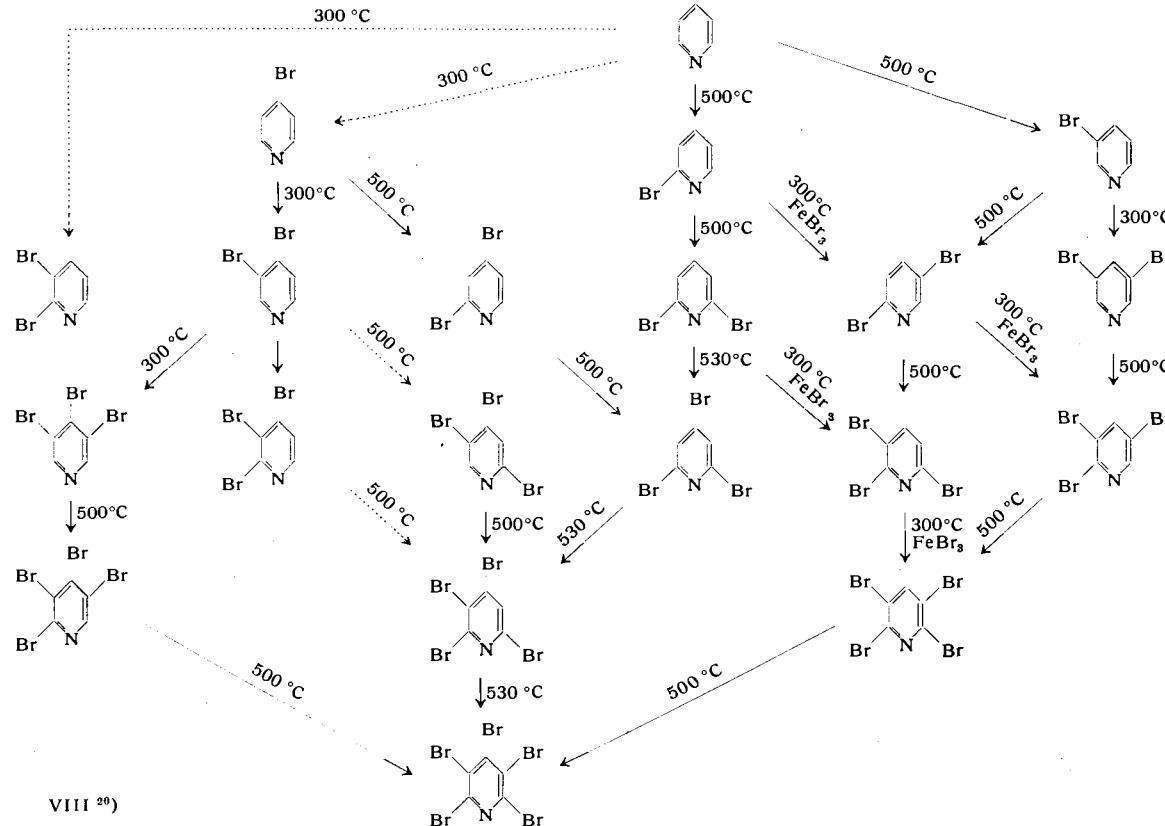
b) Nucleophile Substitution

Unter weitaus mildereren Bedingungen verläuft die nucleophile Substitution des Pyridin-Kerns, die zu 2-, 4- und 6-substituierten Pyridinen führt (s. dazu III–V). Die be-

- ⁵⁾ H. J. den Hertog u. J. Overhoff, Recueil Trav. chim. Pay-Bas 49, 552 [1930].
- ⁶⁾ S. auch: F. Friedl, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 428 [1912]; Mh. Chem. 34, 759 [1913]; A. Schaarzschmidt, H. Balzerkiewicz u. J. Gante, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 499 [1925]; A. Kirpal u. E. Reiter, ebenda 58, 699 [1925]; P. P. Schorligin u. A. W. Topschiew, ebenda 69, 1874 [1936]; Chem. J. Ser. A., J. allg. Chem. 7 (69), 193 [1937]; Chem. Zbl. 1937 II, 4039.
- ⁷⁾ S. M. McElvain u. M. A. Goese, J. Amer. chem. Soc. 65, 2223 [1943].
- ⁸⁾ S. auch: A. J. P. van Gastel u. J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 53, 1031 [1934]; E. F. Möller u. L. Birkofe, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1108 [1942].
- ⁹⁾ S. auch: I.G.-Farbenindustrie A.G., Erf. O. Wulff, DRP. 541 036 vom 27. 11. 1928/7. 1. 1932, Chem. Zbl. 1932, I, 1298; FP. 685 062 vom 16. 11. 1929/4. 7. 1930; Chem. Zbl. 1930, II, 2576.
- ¹⁰⁾ H. C. Brown u. B. Kanner, J. Amer. chem. Soc. 75, 3865 [1953].
- ¹¹⁾ G. Sachs u. R. Eberhartinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 2223 [1923].
- ¹²⁾ N. P. McCleland u. R. H. Wilson, J. chem. Soc. [London] 1932, 1263.
- ¹³⁾ M. W. Swaney, M. J. Skeeters u. R. N. Shreve, Ind. Engng. Chem. 32, 360 [1940].
- ¹⁴⁾ C. D. Hurd u. C. J. Morrissey, J. Amer. chem. Soc. 77, 4658 [1955].
- ¹⁵⁾ S. 4), S. 163 ff.
- ¹⁶⁾ H. J. den Hertog, Chem. Weekbl. 52, 387 [1956].
- ¹⁷⁾ H. J. den Hertog u. J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 51, 381, 940 [1932]; 64, 55 [1945]; J. P. Wibaut u. J. R. Nicolai, ebenda 58, 709 [1939]; H. J. den Hertog, ebenda 64, 85 [1945]; H. J. den Hertog, W. P. Combé u. C. R. Kolder, ebenda 77, 66 [1958].
- ¹⁸⁾ S. M. McElvain u. M. A. Goese, J. Amer. chem. Soc. 65, 2227 [1943].
- ¹⁹⁾ S. dazu: H. S. Mosher in R. C. Elderfield: *Heterocyclic Compounds*, Bd. I, J. Wiley and Sons, Inc./Chapman & Hall, Ltd., New York, London 1950, S. 404.

kannteste und wichtigste Reaktion dieser Art ist die *Tschitschibabin*-Synthese von 2-Aminopyridin aus Pyridin und Natriumamid in Toluol bei 100–125 °C²¹) oder in Xylol bei 140–150 °C^{22,23}). Unter den Nebenprodukten finden

dung von 2-Alkyl- und 2-Aryl-pyridinen bei der Einwirkung von Alkyl- bzw. Aryl-magnesium-halogeniden bei 150 °C berichten *F. W. Bergstrom* und *S. H. McAllister*²⁷); später konnte jedoch *N. Goetz-Luthy* nach diesem Verfahren



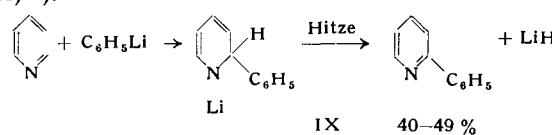
sich geringe Mengen 4-Aminopyridin und 2,6-Diaminopyridin sowie 4,4'-Dipyridyl und 2,2'-Dipyridyl-amin^{21,22}). Da sich die Amino-Gruppe in der 2-Stellung des Pyridin-Kerns leicht gegen andere Substituenten austauschen lässt, so z.B. gegen Hydroxy^{24–26}), Fluor^{25–28}), Chlor^{24–26}), Brom^{25,29,30} und Jod^{25,26,29,31}), ist diese Methode in der Pyridin-Chemie von großem Wert³²).

2-Hydroxy-pyridin bildet sich beim Überleiten von Pyridin-Dämpfen über Ätzkalipulver bei 300–320 °C³³).

Auch mit Hilfe von Grignard-Verbindungen lassen sich Substituenten in die 2- bzw. 4-Stellung des Pyridin-Ringes einführen. Beim Schütteln von Pyridin mit Benzylmagnesium-chlorid, wobei Dioxan als Lösungsmittel zugesetzt werden kann, entsteht 4-Benzylpyridin^{34–36}). Über die Bil-

kein 2-Äthyl-pyridin erhalten^{38,39}). In geringer Ausbeute entsteht 4-Allyl-pyridin bei der Reaktion von Pyridin mit Allyl-magnesium-bromid⁴⁰).

Besser geeignet zur Einführung von Alkyl- oder Aryl-Resten ist die von *K. Ziegler* und *H. Zeiser*⁴¹) beschriebene Umsetzung von Lithium-alkylen oder -arylen mit Pyridin. Die in der Kälte gebildete Additionsverbindung zerfällt beim Erhitzen in LiH und 2-Alkyl- bzw. 2-Aryl-pyridin (IX)⁴².



Die nach *A. Ladenburg*⁴³) benannte Darstellung von Alkyl-pyridinen beruht auf der Wanderung eines Alkyl-Restes, die dann eintritt, wenn man ein N-Alkyl-pyridinium-salz, höheren Temperaturen aussetzt. Sie führt hauptsächlich zu 2- und 4-Substitutionen. Heute ist diese Reaktion nur noch zur Gewinnung von Benzylpyridinen in Gebrauch. Erhitzt man Benzylchlorid oder -jodid mit Pyridin auf 250–270 °C, so erhält man 2- und 4-Benzyl-pyridin⁴⁴); durch Verwendung eines Katalysators wie Kupfer und CuCl lassen sich die Ausbeuten erhöhen⁴⁵). Unter den Nebenprodukten finden sich Dibenzylpyridine^{45,46}) sowie 3-Benzyl-

²⁷) *F. W. Bergstrom* u. *S. H. McAllister*, ebenda 52, 2845 [1930].

²⁸) *N. Goetz-Luthy*, ebenda 71, 2254 [1949].

²⁹) S. auch: *E. C. Gregg* jr. u. *D. Craig*, ebenda 70, 3138 [1948].

³⁰) *H. Gilman*, *J. Eisch* u. *T. Soddy*, ebenda 79, 1245 [1957].

³¹) *K. Ziegler* u. *H. Zeiser*, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 1847 [1930]; Liebigs Ann. Chem. 485, 174 [1931].

³²) *J. C. W. Evans* u. *C. F. H. Allen* in: *Organic Syntheses*, Sammelband II, 5. Aufl., *J. Wiley & Sons*, New York, London 1948, S. 517.

³³) *A. Ladenburg*, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1410, 2059 [1883], 18, 2961 [1885]; Liebigs Ann. Chem. 247, 1 [1888].

³⁴) *A. E. Tschitschibabin*, J. russ. physik.-chem. Ges. 33, 239 [1901]; 34, 130 [1902]; Chem. Zbl. 1901 II, 127, 1902 I, 1301.

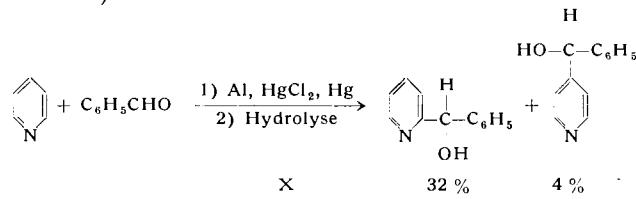
³⁵) *A. E. Tschitschibabin* u. *P. Rjumtschin*, J. russ. physik.-chem. Ges. 47, 1297 [1916]; Chem. Zbl. 1916 II, 146.

³⁶) *J. v. Braun* u. *W. Pinkernelle*, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1871 [1931].

pyridin⁴⁷). Die Trennung der Isomeren geschieht meist im Anschluß an eine fraktionierte Destillation über die Pikrate⁴⁸.

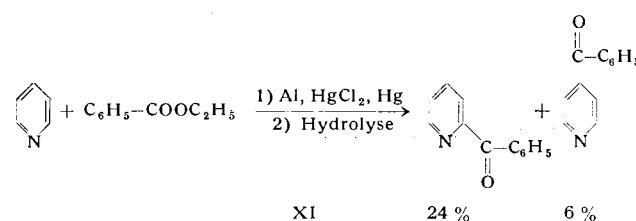
Ein anionischer Angriff auf den Pyridin-Kern liegt bei der sog. *Emmert-Reaktion*^{49, 50} vor, die sich als wertvolle Darstellungsmethode für 2-Hydroxymethylpyridine (s. dazu auch^{51, 52}) bewährt hat und neuerdings von *G. B. Bachman* und Mitarbeitern⁵³ gründlich untersucht wurde. Es handelt sich bei dieser Methode um eine heterogene bimolekulare Reduktion, bei der aus Pyridin und einem Aldehyd bzw. Keton unter der Einwirkung von Magnesium oder Aluminium 2- oder 4-substituierte Pyridin-carbinole entstehen. Das Metall wird durch Zugabe von $HgCl_2$ und einigen Tropfen Quecksilber aktiviert⁵⁴.

Bei Verwendung von Aluminium treten 2- und 4-Substitutionsprodukte nebeneinander auf, wobei das 2-Isomere überwiegt (s. z. B. X)⁵³), während bei der Reduktion mit Magnesium ausschließlich 2-Hydroxymethyl-pyridine entstehen⁵³.



Als Carbonyl-Komponenten können Dialkyl-, Diaryl-, Alkyl-aryl- und Cyclo-alkyl-ketone verwendet werden; Aldehyde reagieren meist schlechter⁵³). Außerdem mit Pyridin gelingt die Reaktion auch mit 3-Picolin^{49, 53, 55} und 4-Picolin⁵³⁻⁵⁵), wobei die Substitution in der 2-Stellung erfolgt; 2-Picolin reagiert nur schlecht unter Eintritt des Substituenten in die 6-Stellung^{49, 51, 54, 55}), 2,6-Lutidin wird nicht substituiert^{49, 53}).

Eine Erweiterung dieser Reaktion wurde kürzlich von *G. B. Bachman* und *R. M. Schisla*^{56, 57}) gefunden, denen die direkte Acylierung von Pyridin und 4-Picolin gelang. Diese Basen bilden bei der Einwirkung von Säure-Derivaten in Gegenwart von Aluminium — in einigen Fällen auch von Magnesium, Beryllium, bzw. Natrium — das durch Quecksilberchlorid und etwas Quecksilbermetall aktiviert werden muß, Pyridyl-ketone. Auch hier entsteht überwiegend das 2-Isomere neben einer geringen Menge der 4-substituierten Verbindung (s. z. B. XI)⁵⁷). Als Säurekomponenten wurden Carbonsäureester, N,N-Dialkyl-carbonsäureamide sowie Nitrite verwendet. Die Ausbeuten sind meist nicht sehr hoch.



⁴⁷ A. E. Tschitschibabin, ebenda 36, 2709 [1903].

⁴⁸ S. z. B.: E. Koenigs, K. Köhler u. K. Blindow, ebenda 58, 933 [1925]; F. B. La Forge, J. Amer. chem. Soc. 50, 2484 [1928]; K. E. Crook u. S. M. McElvain, ebenda 52, 4006 [1930]; J. Overhoff u. J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 50, 957 [1931]; K. E. Crook, J. Amer. chem. Soc. 70, 416 [1948]; J. I. Stevens, G. Sumrell u. G. E. Hann, J. org. Chemistry 22, 1724 [1957].

⁴⁹ B. Emmert u. E. Asendorf, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1188 [1939].

⁵⁰ B. Emmert u. E. Pirot, ebenda 74, 714 [1941].

⁵¹ M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern u. D. L. Hammick, J. chem. Soc. [London] 1939, 809.

⁵² N. H. Cantwell u. E. V. Brown, J. Amer. chem. Soc. 75, 1489 [1953].

⁵³ G. B. Bachman, M. Hamer, E. Dunning u. R. M. Schisla, J. org. Chemistry 22, 1296 [1957].

⁵⁴ C. H. Tilford, R. S. Shelton u. M. G. van Campen jr., J. Amer. chem. Soc. 70, 4001 [1948].

⁵⁵ H. L. Lochte, R. F. Kruse jr. u. E. N. Wheeler, ebenda 75, 4477 [1953].

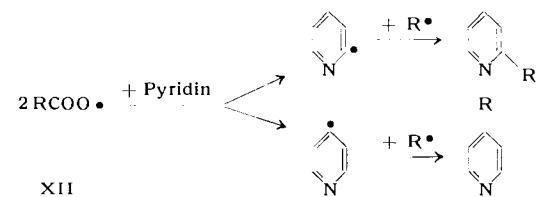
⁵⁶ G. B. Bachman u. R. M. Schisla, J. org. Chemistry 22, 858 [1957].

⁵⁷ G. B. Bachman u. R. M. Schisla, ebenda 22, 1302 [1957].

c) Radikalische Substitution

2-, 3- und 4-substituierte Pyridine in wechselnden Mengenverhältnissen können bei der Radikalsubstitution des Pyridins nebeneinander entstehen. Die erste Reaktion dieser Art wurde von *R. Möhlau* und *R. Berger*⁵⁸) ausgeführt, die bei der Zersetzung von Benzol-diazoniumchlorid in Pyridin 18% 2-Phenyl- und 3% 4-Phenyl-pyridin als Pikrate isolieren konnten. Später wurde auch 3-Phenyl-pyridin unter den Reaktionsprodukten nachgewiesen; das genaue Verhältnis der Isomeren ergab sich zu 54% 2-Phenyl- und je 23% 3- und 4-Phenyl-pyridin⁵⁹). Verschiedene andere Radikalbildner sind in die Untersuchungen einbezogen worden, wobei immer Isomerengemische entstanden⁶⁰). Bei der Einwirkung von Diacylperoxyden kommt es daneben wahrscheinlich zur Bildung von Pyridin-N-oxyd⁶¹).

Gute Ausbeuten an 4- und besonders 2-Alkyl-pyridinen erhielten *St. Goldschmidt* und *M. Minsinger*⁶²) beim Zerfall von Diacylperoxyden in Pyridin (XII).



Auch bei der Einwirkung von Methyl-Radikalen — gebildet aus Bleitetraacetat oder Mennige in Eisessig bei 100 bis 110 °C — auf Butylpyridin tritt die Substitution der 5-Stellung nur in geringem Maße auf (XIII)⁶³.

Der hier gegebene Überblick über einige wichtige und interessante Substitutionsmethoden des Pyridins zeigt, daß die üblichen Verfahren nur begrenzt zur Gewinnung 4-substituierter Pyridine herangezogen werden können. Obwohl diese Produkte in einigen Fällen entstehen, sind die hier angewandten Methoden nur von geringem präparativem Wert; die Ausbeuten sind meist klein und die Trennung von den gleichzeitig gebildeten Isomeren ist zudem oft sehr schwierig.

Es muß erwähnt werden, daß eine Anzahl von Totalsynthesen bekannt ist, die zu substituierten Pyridinen — auch solchen der 4-Stellung — führen. Die Besprechung dieser Verfahren, deren Schwierigkeit meist in der Beschaffung der Ausgangsmaterialien liegt, ist nicht im Sinne dieser Arbeit.

Im folgenden Kapitel werden Umsetzungen mit metallorganischen Pyridin-Verbindungen beschrieben. Um einen geschlossenen Überblick über diese Verbindungsklasse zu ermöglichen, werden auch Reaktionen mit 4-Halogenpyridinen besprochen, auf deren Darstellung jedoch erst an späterer Stelle eingegangen werden kann.

II. Synthesen mit Hilfe von metall-organischen Pyridin-Verbindungen

1. Pyridyl-magnesium-halogen-Verbindungen

Halogenpyridine reagieren nicht ohne weiteres mit Magnesium unter Bildung einer magnesium-organischen Verbindung⁶⁴). Erst bei Anwendung der „méthode de l'entraînement“, d. h. unter gleichzeitiger Zugabe von Äthyl-bro-

⁵⁸ R. Möhlau u. R. Berger, Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 1994 [1893].

⁵⁹ J. W. Haworth, J. M. Heilbron u. D. H. Hey, J. chem. Soc. [London] 1940, 349.

⁶⁰ S. hierzu: D. H. Hey, C. J. M. Stirling u. G. H. Williams, J. chem. Soc. [London] 1955, 3963; O. C. Dermer u. M. T. Edmison, Chem. Reviews 57, 77 [1957]; R. D. Augood u. G. H. Williams, ebenda 57, 123 [1957].

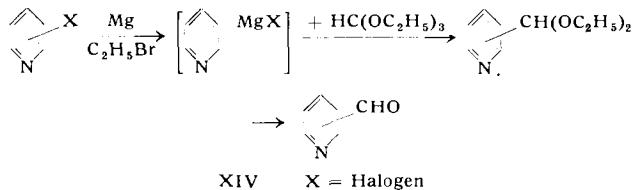
⁶¹ D. H. Hey u. E. W. Walker, J. chem. Soc. [London] 1948, 2213.

⁶² St. Goldschmidt u. M. Minsinger, Chem. Ber. 87, 956 [1954]; St. Goldschmidt, diese Ztschr. 69, 132 [1957].

⁶³ E. Hardegger u. E. Niktes, Helv. chim. Acta 40, 2421 [1957].

⁶⁴ S. A. Harris, Iowa State Coll. J. Sci. 6, 425 [1932], Chem. Abstr. 27, 279 [1933].

mid, gelingt es, aus 2-Brom-pyridin und Magnesium eine Verbindung zu erhalten, die nach Art einer Grignard-Verbindung mit Aldehyden und Ketonen unter Bildung von 2-Hydroxymethyl-pyridinen tritt in Reaktion^{65, 66}). Die Struktur dieser metall-organischen Verbindung ist nicht bekannt; wahrscheinlich handelt es sich um einen Komplex, der dann die üblichen Grignard-Umsetzungen liefert⁶⁷). Die entspr. Umsetzung gelingt mit 3-Halogen-pyridin^{68, 69}), 4-Halogen-pyridin⁷⁰) sowie 2,6-Dihalogen-pyridin⁶⁶); außer den Brompyridinen reagieren ebenso Chlor-pyridine⁷⁰) und Jod-pyridine⁷¹). Als Reaktionskomponenten lassen sich neben Aldehyden und Ketonen^{65, 66, 68-70}) auch Carbonsäureester^{70, 71}), Carbonsäureanhydride⁶⁹), Carbonsäureamide⁷⁰), Nitrile⁷¹) und CO_2 ⁶⁹) verwenden. Die Einwirkung von Orthoameisensäure-ester auf Pyridin-magnesium-Verbindungen führt zur Bildung von Pyridin-aldehyden^{69, 70, 72}) (XIV).

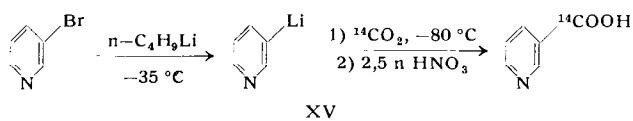


Die Darstellung der Pyridin-aldehyde gelingt jedoch im technischen Maßstab besser durch Dampfphasen-Oxydation der Methylpyridine⁷³). Eine bequeme Laboratoriumsmethode zur Gewinnung solcher Aldehyde beruht auf der Oxydation der Hydroxymethyl-pyridine mit Selendioxyd^{74, 75}) oder mit Bleitetraacetat^{76a}).

Auch der Allyl-Rest wurde durch Umsetzung der Pyridyl-(3)-magnesium-Verbindungen mit Allylbromid in den Pyridin-Kern eingeführt⁷⁶).

2. Lithium-pyridine

Durch Umsetzung der Brompyridine mit Butyl-lithium in ätherischer Lösung sind die 2⁷⁷), 3^{77, 78}) und 4-Lithiumpyridine⁷⁰) zugänglich. Diese Verbindungen reagieren ähnlich wie die Pyridin-magnesium-Komplexe mit Ketonen^{70, 77}), Carbonsäure-estern^{70, 77}), Nitrilen^{70, 77}) und Kohlendioxyd⁷⁸) unter Bildung der entspr. Pyridin-Derivate. Auf diesem Wege wurden z. B. die in der Carboxyl-Gruppe ¹⁴C-markierte Nicotinsäure (XV)⁷⁹), Isonicotinsäure⁸⁰) sowie die 4-Butyl-pyridin-(2)-carbonsäure⁸¹) dargestellt.



Lithium-pyridine reagieren mit Fluorolefinen unter Austritt von Lithiumfluorid zu fluorierten Alkylenpyridinen⁸²).

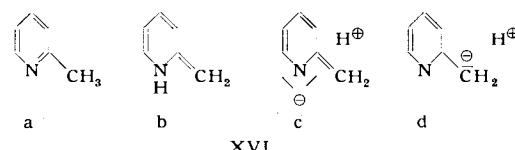
- ⁶⁵) J. Overhoff u. W. Proost, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 57, 179 [1938].
- ⁶⁶) W. Proost u. J. P. Wibaut, ebenda 59, 971 [1940].
- ⁶⁷) S. hierzu⁴), S. 166.
- ⁶⁸) J. P. Wibaut u. P. van der Voort u. R. Markus, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 69, 1048 [1950].
- ⁶⁹) J. P. Wibaut u. P. van der Voort, ebenda 71, 798 [1952].
- ⁷⁰) J. P. Wibaut u. L. G. Heeringa, ebenda 74, 1003 [1955].
- ⁷¹) A. P. de Jonge, H. J. den Hertog u. J. P. Wibaut, ebenda 70, 989 [1951].
- ⁷²) J. P. Wibaut u. R. Huis, ebenda 71, 1021 [1952].
- ⁷³) W. Mathes u. W. Sauermilch, Chemiker-Ztg. 80, 475 [1956].
- ⁷⁴) S. Furukawa u. Y. Kuroiwa, Pharmac. Bull. [Tokyo] 3, 232 [1955], Chem. Abstr. 50, 10092d [1956].
- ⁷⁵) D. Jerchel u. H. E. Heck, Liebigs Ann. Chem. 613, 180 [1958].
- ^{76a}) V. M. Mičović u. M. L. Mihailović, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 71, 970 [1952].
- ⁷⁶) J. P. Wibaut u. H. C. Beyermann, ebenda 70, 977 [1951]; J. P. Wibaut u. H. Bloemendaal, ebenda 77, 123 [1958].
- ⁷⁷) J. P. Wibaut, A. P. de Jonge, H. G. P. van der Voort u. P. Ph. H. L. Otto, ebenda 70, 1054 [1951].
- ⁷⁸) H. Gilman u. S. M. Spatz, J. Amer. chem. Soc. 62, 446 [1940].
- ⁷⁹) A. Murray, W. W. Foreman u. W. Langham, ebenda 70, 1037 [1948].
- ⁸⁰) A. Murray u. W. H. Langham, ebenda 74, 6289 [1950].
- ⁸¹) E. Hardegger u. E. Nikles, Helv. chim. Acta 39, 505 [1956].
- ⁸²) St. Dixon, J. org. Chemistry 27, 400 [1956].

Bei der Einwirkung von Lithium, Natrium oder Kalium auf Pyridin in der Hitze bilden sich Alkalimetall-Verbindungen des Pyridins⁸³). So löst sich Natrium in der Kälte in Pyridin und entwickelt erst beim Erwärmen die berechnete Menge Wasserstoff, wobei 36% 2- und 54% 4-Pyridyl-natrium entstehen⁸⁴). Bei Zugabe von Brom zu den erhaltenen Lösungen der Natrium-pyridyl-Verbindungen erhält man die isomeren Di-pyridyle⁸⁴).

III. Reaktivität von Substituenten im Pyridin-Ring

Der Einfluß des Heteroatoms im Pyridin-Kern macht sich, wie eingangs erwähnt, in einer Positivierung der 2-, 4- und 6-Stellung bemerkbar (s. dazu III-V), während die 3- bzw. 5-Stellung hiervon nicht betroffen wird. Da sich diese Beeinflussung auch auf die jeweiligen Substituenten auswirkt, unterscheiden sich die 2-, 4- und 6-substituierten Derivate des Pyridins weitgehend von denjenigen der 3- oder 5-Stellung. Die dadurch hervorgerufenen Unterschiede in der Reaktivität solcher Substitutionsprodukte werden besonders eindrucksvoll am Beispiel der drei isomeren Mono-methyl-pyridine vor Augen geführt.

Während 2- und 4-Methyl-pyridin eine deutliche Protonenaktivität der Methyl-Gruppe aufweisen, ist diese Gruppe im 3-Methyl-pyridin kaum aktiviert. Ähnlich wie 2- bzw. 4-Hydroxy-pyridin⁸⁵) und 2- bzw. 4-Amino-pyridin⁸⁶) können daher 2- und 4-Picolin aus der Pyridon-Form, z. B. XVIb, c⁸⁷), bzw. aus einer Grenzform mit Carbeniat-Struktur, z. B. XVID⁸⁸), heraus reagieren.

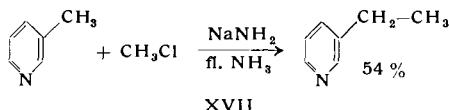


So lassen sich z. B. 2- und 4-Methyl-pyridin mit Benzaldehyd zu 2- bzw. 4-Styryl-pyridinen kondensieren^{89, 90}), während 3-Methyl-pyridin unter gleichen Bedingungen nicht reagiert⁹⁰). Die Aktivierung der reaktionsfähigen Methyl-Gruppen in der 2- und 4-Stellung kann durch Quaternisierung des Stickstoffatoms noch weiter verstärkt werden⁹⁰); 3-Methylpyridin ist jedoch auch als quartäre Verbindung nicht kondensationsfähig⁹⁰). Ähnliche Ergebnisse liefert die SeO_2 -Oxydation der Picoline. Bei dieser Oxydationsmethode, die nur bei aktivierten Methyl- bzw. Methylen-Gruppen möglich ist⁹¹), erhält man aus den entspr. Picolinen die 2- oder 4-Pyridin-carbonsäure, während bei gleichen Reaktionsbedingungen 3-Methylpyridin nicht angegriffen wird^{92, 93}). Eine genauere Untersuchung der Kondensation⁹⁰) sowie der SeO_2 -Oxydation der Picoline ergab, daß die 4-Methyl-Gruppe hinsichtlich der Oxydation stärker aktiviert ist, als die 2-Methyl-Gruppe⁸⁸).

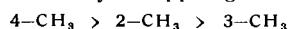
Jedoch läßt sich auch bei der 3-Methyl-Gruppe eine gewisse Beweglichkeit der H-Atome nachweisen. Wie neuere Versuche von H. C. Brown und W. A. Murphy⁹⁴) ergeben

- ⁸³) B. Emmert, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2598 [1914], 49, 1060 [1916], 50, 31 [1917]; B. Emmert u. R. Buchert, ebenda 54 B, 204 [1921]; C. R. Smith, J. Amer. chem. Soc. 46, 414 [1924].
- ⁸⁴) M. R. Setton, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 244, 1205 [1957].
- ⁸⁵) S. F. Mason, J. chem. Soc. [London] 1957, 4874, 5010.
- ⁸⁶) S. J. Angyal u. C. L. Angyal, ebenda 1952, 1461; C. L. Angyal u. R. L. Werner, ebenda 1952, 2911.
- ⁸⁷) A. E. Tschitschibabin, Ber. dtsch. chem. Ges. 60, 1607 [1927].
- ⁸⁸) D. Jerchel u. J. Heider, Liebigs Ann. Chem. 613, 153 [1958].
- ⁸⁹) B. D. Shaw u. E. A. Wagstaff, J. chem. Soc. [London] 1933, 77; Ming-Chien Chiang u. W. H. Hartung, J. org. Chemistry 10, 21 [1945]; J. Staněk u. M. Horák, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. 15, 1037 [1950], Chem. Zbl. 124, 8865 [1953].
- ⁹⁰) D. Jerchel u. H. E. Heck, Liebigs Ann. Chem. 613, 171 [1958].
- ⁹¹) S. hierzu⁴), S. 316.
- ⁹²) M. Henze, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 750 [1934].
- ⁹³) D. Jerchel, E. Bauer u. H. Hippchen, Chem. Ber. 88, 156 [1955].
- ⁹⁴) H. C. Brown u. W. A. Murphy, J. Amer. chem. Soc. 73, 3308 [1951].

haben, lässt sich 3-Methyl-pyridin mit Hilfe von Natriumamid in flüssigem Ammoniak durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden glatt in der Seitenkette alkylieren (s. z. B. XVII).



Diese Reaktion, die auf A. E. Tschitschibabin⁹⁵⁾ zurückgeht und später von F. W. Bergstrom und Mitarbeitern⁹⁶⁾ verbessert wurde, war zunächst nur bei 2- und 4-Picolinen durchgeführt worden. Eine Prüfung der Reaktionsbereitschaft bei dieser Alkylierungsmethode, die an Dimethylpyridinen vorgenommen wurde⁹⁷⁾, zeigte aber auch hier die sonst beobachtete Abstufung der Reaktionsfähigkeit (s. z. B. ^{88, 90)}) der Methyl-Gruppen gemäß:



IV. Methoden zur Gewinnung 4-substituierter Pyridin-Derivate

Die Substitution des Pyridin-Kerns in der 4-Stellung gelingt über N-substituierte Pyridine, wie sie in den Pyridiniumsalzen und Pyridin-N-oxyden vorliegen. Bei den Pyridiniumsalzen findet man zwei grundsätzlich verschiedene Typen, die eine unterschiedliche Reaktionsweise bedingen. Die eine Art dieser Salze besitzt nur einen Pyridin-Ring, der am Stickstoff quaternisiert ist; unter bestimmten Bedingungen ist die Ausbildung einer γ -Pyridon-Struktur möglich. Die so reaktionsfähig gewordene 4-Stellung des Pyridin-Ringes ist die Voraussetzung für die mit geeigneten Partnern eintretenden Substitutionsreaktionen. Dabei ist es nicht immer notwendig, von einem fertigen Pyridiniumsalz auszugehen, vielmehr kann dieses auch während der Reaktion entstehen.

Der zweite Typ von Pyridiniumsalzen enthält zwei Pyridin-Kerne, die über eine 4-Stellung verknüpft sind. Die zu Pyridin-Derivaten führenden Umsetzungen verlaufen hier unter Abspaltung oder Aufspaltung des quartären Ringes.

Bei den Pyridin-N-oxyden schließlich ist durch die Anlagerung des Sauerstoffs an den Pyridin-Stickstoff ein Zustand geschaffen, der die Molekel in einigen Fällen einer elektrophilen Substitution in der 4-Stellung zugänglich macht.

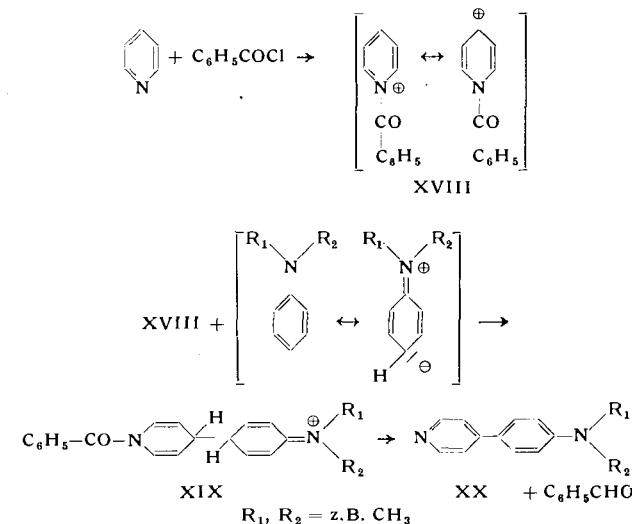
Bei den Pyridiniumsalzen der erstgenannten Art ist die Knüpfung einer C—C-Bindung in der 4-Stellung möglich; N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalze und Pyridin-N-oxyde ermöglichen die Einführung funktioneller Gruppen — z. B. der Hydroxy-, Amino-, Mercapto-Gruppe — und von Halogen sowie beim N-Oxyd auch der Nitro-Gruppe.

1. Umsetzungen mit Pyridiniumsalzen

Verschiedene Alkyl-, Aryl-alkyl- und Acyl-pyridiniumsalze bilden mit geeigneten Reaktionspartnern oder durch Dimerisierung ein Dihydro-pyridin-Derivat, wobei eine C—C-Bindung in der 4-Stellung des Pyridin-Kerns ausgebildet wird. Präparative Bedeutung besitzen diese Verfahren dann, wenn sie zu aromatischen Pyridinen weitergeführt werden können.

Die von E. Koenigs und E. Ruppelt⁹⁸⁾ gefundene Umsetzung von Pyridin, Benzoylchlorid und Dialkylanilinen in Gegenwart von „Naturkupfer C“ führt unter spontan-

ner Eliminierung des Benzoyl-Restes zu 4-(p-Dialkylamino-phenyl)-pyridinen (XX). Das Pyridiniumsalz tritt hier als reaktionsfähige Zwischenstufe auf (XVIII); es zerfällt nach der Substitution der 4-Stellung in das Pyridin-Derivat XX und Benzaldehyd. Für diese Reaktion wird der nachstehend wiedergegebene Verlauf angenommen; jedoch konnte bei einer späteren Untersuchung von W. E. McEwen und Mitarbeitern⁹⁹⁾ die hypothetische Dihydro-pyridin-Zwischenstufe XIX nicht gefaßt werden.



Wichtiger und variationsfähiger ist die Darstellungs-methode von 4-Alkyl-pyridinen aus Pyridin und Säure-anhydriden unter Zusatz von Zinkstaub, die ebenfalls über ein intermediär gebildetes Acyl-pyridiniumsalz verläuft. Dieses Verfahren geht auf eine von O. Dimroth und Mitarbeitern¹⁰⁰⁾ beschriebene Umsetzung von Pyridin, Acetanhydrid und Zinkstaub zurück, bei der nach vorausgehender N-Substitution (XXI) die Verknüpfung zweier Pyridin-Kerne in der jeweiligen 4-Stellung zu einer Tetrahydro-dipyridyl-Verbindung (XXIII) eintritt. Diese geht beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid in eine Dehydro-Verbindung (XXIV) über, die bei der Oxydation — z. B. durch Luftsauerstoff — 4,4'-Dipyridyl (XXV) liefert¹⁰⁰⁾.

Zu 4-Äthyl-pyridin (XXVI) gelangt man durch Einschaltung einer Behandlung des Reaktionsgemisches mit Essigsäure und Zinkstaub in der Hitze^{101–103)}.

Zu einer Mischung von Pyridin und Acetanhydrid wird unter Röhren Zinkstaub in kleinen Portionen gegeben, wobei eine Temperatur von 25–30 °C eingehalten werden muß. Anschließend wird mit Eisessig versetzt, erneut Zinkstaub zugefügt und nach kurzem Kochen unter Rückfluß eine zusätzliche Menge Zink eingetragen. Pyridin und 4-Äthyl-pyridin können nach Alkalisieren mit 40 proz. Kalilauge im Wasserdampfstrom überdestilliert werden. Die Reinigung gelingt nach der Abtrennung aus dem Destillat mit Pottasche durch fraktionierte Destillation. Man erzielt so Ausbeuten an 4-Äthyl-pyridin von 33–38 %¹⁰³.

Unter Verwendung der entspr. Säuren und Säureanhydride lassen sich auch andere 4-Alkyl-pyridine¹⁰⁴⁾ — z. B. 4-Propyl-, 4-Butyl- und 4-Amyl-pyridin- und ausgehend vom 3-Methyl-pyridin ebenfalls 3-Methyl-4-alkyl-pyridine darstellen¹⁰⁵⁾. Die Methode versagt jedoch bei verschiede-

⁹⁵⁾ A. E. Tschitschibabin, Bull. Soc. chim. France, Documentat. (5) 3, 1607 [1936].

⁹⁶⁾ F. W. Bergstrom, T. R. Norton u. R. A. Seibert, J. org. Chemistry 10, 452 [1945].

⁹⁷⁾ H. L. Lochte u. T. H. Cheavens, J. Amer. chem. Soc. 79, 1667 [1957].

⁹⁸⁾ E. Koenigs u. E. Ruppelt, Liebigs Ann. Chem. 509, 142 [1934].

⁹⁹⁾ W. E. McEwen, R. H. Terss u. I. W. Elliot, J. Amer. chem. Soc. 74, 3605 [1952].

¹⁰⁰⁾ O. Dimroth u. R. Heene, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 2934 [1921]; O. Dimroth u. F. Frister, ebenda 55, 1223, 3693 [1922].

¹⁰¹⁾ Chem. Fabrik auf Actien (vorm. Schering), Erf. M. Dohrn u. H. Horsters, D.R.P. 390333 vom 21. 5. 1922/18. 2. 1924, Chem. Zbl. 1924 II, 891.

¹⁰²⁾ J. P. Wibaut u. J. F. Arens, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 60, 119 [1941].

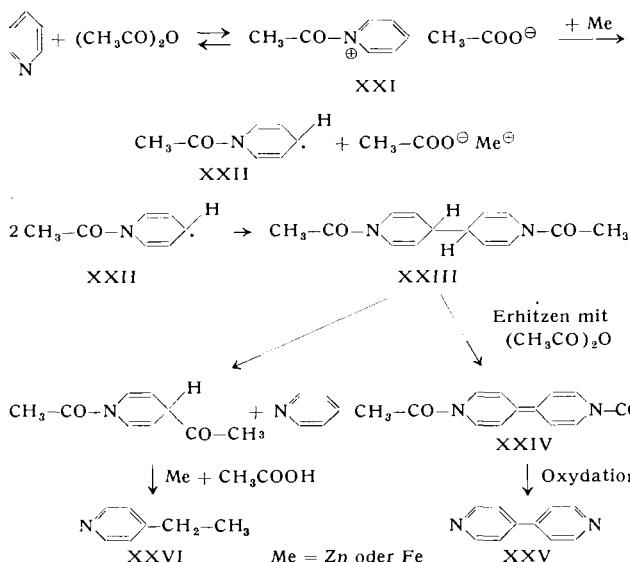
¹⁰³⁾ R. L. Frank u. P. V. Smith in: Organic Syntheses, Bd. 27, J. Wiley & Sons, New York, London 1947, S. 38.

¹⁰⁴⁾ J. F. Arens u. J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 61, 59 [1942].

¹⁰⁵⁾ J. P. Wibaut u. S. Vromen, ebenda 67, 545 [1948].

nen 2-substituierten Pyridin-Derivaten^{106, 107}). Neuerdings wird die Anwendung von Eisenpulver an Stelle von Zinkstaub empfohlen, wobei die Umsetzung weniger heftig verlaufen soll¹⁰⁸.

Der Reaktionsweg, der von *J. P. Wibaut* und *J. F. Arens*¹⁰² aufgeklärt wurde, ist in der Formulierung von *G. B. Bachman* und *R. M. Schisla*⁵⁷) wiedergegeben, die eine Verknüpfung der beiden Pyridin-Kerne über einen radikalischen Zwischenzustand (XXII) annehmen:

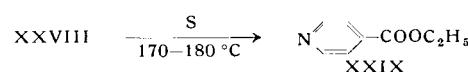
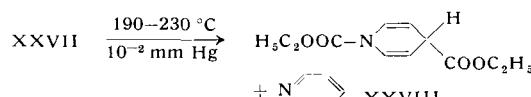
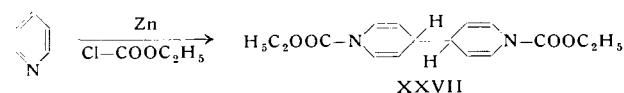


Eine Substitution ausschließlich in der 4-Stellung des Pyridin-Ringes zeigt sich auch bei der Einwirkung von Benzaldehyd- und tert.-Butyl-peroxyd auf Pyridin, wobei 4-(α -Benzoyl-benzyl)-pyridin isoliert wurde¹⁰⁹); dabei soll eine der Verbindung XXII analoge Zwischenstufe auftreten.

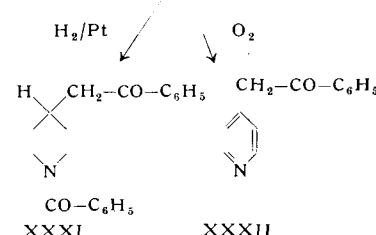
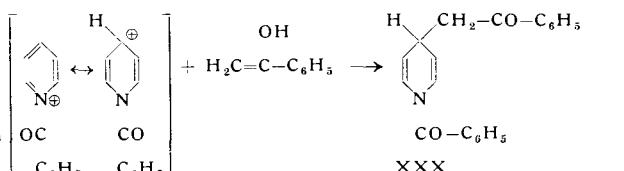
Dem Verfahren zur Gewinnung von 4-Alkyl-pyridinen schließt sich eine Darstellungsmethode für Isonicotinsäure-äthylester aus Pyridin, Chlor-ameisensäure-ester und Zinkstaub an¹¹⁰). Die auch hier zunächst gebildete N-substituierte 4,4'-Tetrahydro-dipyridyl-Verbindung XXVII erleidet beim Erhitzen im Vakuum eine Umlagerung unter Abspaltung eines Pyridin-Restes zur Verbindung XXVIII, die ihrerseits beim Erwärmen mit Schwefel in den Pyridin-4-carbonsäure-äthylester (XXIX) übergeht.

Das erste Beispiel der Umsetzung eines Pyridiniumsalzes mit der aktivierten Methyl-Gruppe eines Ketons fanden *L. Claisen* und *E. Haase*¹¹¹) bei der Einwirkung von Acetophenon auf Benzoyl-pyridinium-chlorid. Die Aufklärung dieser Reaktion gelang erst 1951 *W. v. E. Doering* und *W. E. McEwen*¹¹²). Danach entsteht aus den genannten Komponenten das 1-Benzoyl-4-phenacyl-1,4-dihydro-pyridin (XXX)

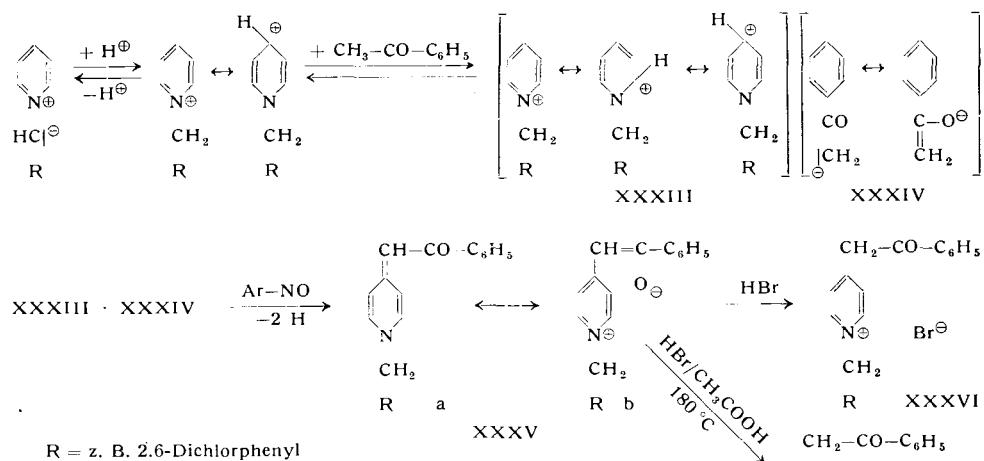
neben Spuren der entspr. 2-Phenacyl-Verbindung; analog reagieren Propiophenon¹¹²), Cyclohexanon¹¹²) und Acetophenon^{112, 113}). Durch Säuren werden diese Kondensationsprodukte in ihre Komponenten gespalten¹¹²). Dagegen



liefert die katalytische Hydrierung von XXX das Pyridin-Derivat XXXI, während die Oxydation mit Sauerstoff unter Abspaltung des N-Benzoyl-Restes zum 4-Phenacyl-pyridin (XXXII) führt¹¹².



Über eine interessante Synthese von 4-Acyli-pyridinen berichteten kürzlich *F. Kröhnke* und Mitarb.^{114, 115}). Sie erhielten bei der Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Pyridiniumbasen in Gegenwart von Methyl- und Methylenketonen 4-Ketonyliden-1,4-dihydro-pyridine (XXXV). Zunächst bilden sich aus dem Pyridinium-



R = z. B. 2,6-Dichlorphenyl

¹⁰⁶) *W. Solomon*, J. chem. Soc. [London] 1946, 934.

¹⁰⁷) *J. P. Wibaut* u. *D. van der Vennen*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 66, 236 [1947].

¹⁰⁸) Nepera Chemical Co. Inc., Erf. *L. E. Tenenbaum* u. *T. I. Fand*, AP. 2712019 vom 16. 7. 1952/28. 6. 1955, Chem. Zbl. 128, 2596 [1957]; *G. Wilbert*, *L. Reich* u. *L. E. Tenenbaum*, J. org. Chemistry 22, 694 [1957].

¹⁰⁹) *M. S. Kharasch*, *D. Schwartz*, *M. Zimmermann* u. *W. Nudenberg*, ebenda 18, 1051 [1953].

¹¹⁰) *D. A. van Dorp* u. *J. F. Arens*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 66, 189 [1947].

¹¹¹) *L. Claisen* u. *E. Haase*, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 3674 [1903].

¹¹²) *W. v. E. Doering* u. *W. E. McEwen*, J. Amer. chem. Soc. 73, 2104 [1951].

salz und dem Keton in alkalischer Lösung Addukte mit Pyridinium-Kation und Keton-Anion, die beide resonanzstabilisiert sind (XXXIII u. XXXIV). Unter der Wirkung

¹¹³) *E. Ghigi*, Ber. dtsch. chem. Ges. 73, 677 [1940], 75, 764 [1942].

¹¹⁴) *F. Kröhnke*, *K. Ellegast* u. *E. Bertram*, Liebigs Ann. Chem. 600, 176 [1956].

¹¹⁵) *F. Kröhnke*, *K. Ellegast* u. *E. Bertram*, ebenda 600, 198 [1956].

eines Dehydrierungsmittels — besonders p-Nitroso-dimethyl-anilin — kommt es zur Knüpfung einer C—C-Bindung zwischen der positivierten 4-Stellung des Pyridin-Ringes und der reaktiven Methylen-Gruppe. Die so gebildete Dehydro-Verbindung XXXV liefert mit Säure ein echtes Pyridiniumsalz (XXXVI). Als quaternisierende Reste werden meist substituierte Benzyl-Derivate verwendet, deren Abspaltung mit Bromwasserstoff/Eisessig bei 180 °C gelingt, wodurch 4-Phenacyl-pyridine, z. B. XXXVII, leicht zugänglich werden¹¹³). Die Methode gewinnt dadurch an Bedeutung, daß auch verschiedene Pyridin-Derivate dieser Reaktion zugänglich sind^{112, 113}).

Wie aus der Kröhnkeschen Arbeit¹¹⁴) zu entnehmen ist, haben R. Wizinger und B. Mehta¹¹⁶) bei Pyridin-jodmethylyat und Phenyl-methyl-pyrazolon sowie 1,3-Diketo-hydrinden in alkalischer Lösung ebenfalls die Verknüpfung der 4-Stellung des Pyridin-Kerns mit der aktiven Methylen-Gruppe der genannten Verbindungen erzielen können, wobei der Luftsauerstoff als Dehydrierungsmittel wirkte. Nicht unerwähnt seien die an N-substituierten Nicotinsäureamid-Derivaten ausgeführten Versuche; diese Kröhnkeschen Untersuchungen zeigten, daß auch bei dem N-Alkyl-nicotinsäure-amid die 4-Stellung besonders aktiviert ist und nicht etwa die 2- und 6-Stellung bevorzugt reagieren^{114, 115}).

2. Synthesen mit N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalzen

Man kennt 2-, 3- und 4-Pyridyl-pyridiniumsalze; in ihnen ist ein Pyridin-Kern über sein quartäres Stickstoffatom mit einem C-Atom in der 2-, 3- oder 4-Stellung einer zweiten Pyridin-Moleköl verbunden. Als Anionen fungieren meist die Halogene — insbesondere Chlor —, aber auch die Perchlorate sind bekannt^{117, 118}). Während die 2-Pyridyl-pyridiniumsalze nur zur Bindung eines einzigen Säurerestes befähigt sind, enthalten die 3- und 4-Pyridyl-pyridiniumsalze im allgemeinen eine zweite Säuremoleköl am Stickstoff des tert. Kerns gebunden¹¹⁷).

Die Darstellung der 2- und 3-Isomeren gelingt durch Oxydation von Pyridin mit wässriger Kaliumpersulfat-Lösung¹¹⁷), im Falle des N-Pyridyl-(4)-pyridinium-jodids auch aus Pyridin-hydrochlorid und Jod bzw. Chlorjod¹¹⁹).

Präparative Bedeutung besitzen aber nur die N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalze, da man die Substitution der 2- und 3-Stellung des Pyridins mit Hilfe einfacherer Methoden vornehmen kann.

Als beste Methode zur Darstellung von N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid hat sich das von E. Koenigs und H. Greiner¹²⁰) angegebene Verfahren der Einwirkung von Thionylchlorid auf Pyridin bewährt.

Hierbei wird ein Überfluß an Thionylechlorid unter Röhren langsam zu trockenem Pyridin getropft, wobei die Temperatur sich nicht wesentlich erhöhen soll. Nach dreitägigem Stehen bei Zimmertemperatur kann das überschüssige Thionylechlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Äthanol oder Methanol aufgearbeitet werden. Eine ausführliche Vorschrift zur Darstellung dieser wichtigen Ausgangsstoffsubstanz findet sich im Versuchsteil.

Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht voll geklärt. In Anlehnung an E. Koenigs und H. Greiner¹²⁰) sowie F. Kröhnke¹²¹) läßt sich die Formulierung XXXVIII aufstellen, nach der ein zunächst gebildetes N-Acyl-pyridiniumsalz mit einer zweiten Moleköl Pyridin unter Bildung der quartären Verbindung reagiert.

¹¹⁶) B. Mehta, Dissert., Bonn 1937, zitiert nach¹¹⁴), S. 183.

¹¹⁷) P. Baumgarten, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1938 [1936].

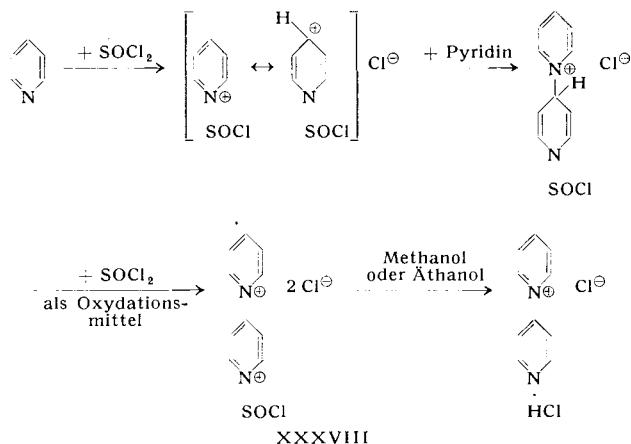
¹¹⁸) D. Jerchel, H. Fischer u. K. Thomas, Chem. Ber. 89, 2921 [1956].

¹¹⁹) Z. Rodewald u. E. Plazek, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1159 [1937]; Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 16, 444 [1936], Chem. Zbl. 1937, I, 3149.

¹²⁰) E. Koenigs u. H. Greiner, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1049 [1931]; a) D.R.P. 536891 vom 24. 7. 1929/28. 10. 1931, Chem. Zbl. 1932 I, 584; b) E.P. 346246 vom 23. 7. 1930, D. Prior. vom 23. 7. 1929, Chem. Zbl. 1931 II, 313; c) D.R.P. 554702 vom 5. 3. 1930/12. 7. 1932, Chem. Zbl. 1932 II, 1971; d) D.R.P. 565320 vom 11. 3. 1931/30. 11. 1932, Chem. Zbl. 1933 I, 676; e) D.R.P. 566693 vom 28. 4. 1931/19. 12. 1932, Chem. Zbl. 1933 I, 1517.

¹²¹) F. Kröhnke, diese Ztschr. 65, 605 [1953].

Die Dehydrierung soll dabei durch das Thionylchlorid geschehen, dessen Oxydationswirkung auch in anderen Fällen beobachtet wurde und auf einen Gehalt an Eisen(III)-chlorid zurückgeführt wird¹²²). Aus der Reaktionsmischung abdestilliertes Thionylchlorid enthält stets größere Mengen nicht wasserlöslicher Zersetzungsprodukte, vor allem elementaren Schwefel.



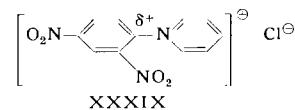
An Stelle von Thionylechlorid kann man auch SCl_2 ^{120d)} verwenden oder in eine Mischung von Pyridin, Phosphorpentachlorid und Benzol Schwefeldioxyd einleiten^{120d)}). Bei der Umsetzung von Pyridin mit Thionylbromid erhält man N-Pyridyl-(4)-pyridiniumbromid-hydrobromid^{120d)}). Auch bei der Einwirkung von Chlor oder Brom auf Pyridin in stöchiometrischen Mengen entstehen N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalze in befriedigenden Ausbeuten¹²³). Zur Reaktionsbeschleunigung können Katalysatoren wie Aluminium, Eisen und Schwefel zugesetzt werden¹²³). N-Pyridyl-(4)-pyridiniumbromid-hydrobromid tritt ferner bei der Einwirkung von Pyridinperbromid auf Pyridin auf¹²³).

Ebenso wie Pyridin bildet auch 3-Methyl-pyridin^{124, 118}) ein 4-Pyridyl-pyridinium-salz. Im Gegensatz hierzu sind 2-Methyl-pyridin und 2-Methyl-5-äthyl-pyridin dieser Reaktion nicht zugänglich¹¹⁸).

Die Chloride und Bromide der N-Pyridyl-pyridinium-Verbindungen sind feste Substanzen, die sich in Wasser gut, in typisch organischen Lösungsmitteln dagegen nur schwer lösen. In unreinem Zustand sind sie stark hygrokopisch. Die vollständige Reinigung der Salze ist verlustreich; es gelingt kaum, ein einwandfrei analysenreines Präparat darzustellen¹²⁵). Für die weiteren Umsetzungen ist jedoch eine gründliche Reinigung meist nicht erforderlich.

Bei N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalzen gelingt sowohl die Abspaltung wie auch die Aufspaltung des quartären Pyridin-Ringes. Zur Abspaltung dieses Ringes kommt es bei der Einwirkung nucleophiler Reagentien, wobei diese in die 4-Stellung des tert. Pyridin-Ringes eintreten. Stärker basische Mittel führen dagegen zur Aufspaltung des Pyridinium-Kerns; hierbei entstehen Glutacon-dialdehyd bzw. dessen Derivate neben 4-Aminopyridin.

Beide Umsetzungsmöglichkeiten sind auch bei dem 2,4-Dinitrophenyl-pyridinium-chlorid (XXXIX) bekannt, das vor allem von Th. Zincke und Mitarbeitern gründlich untersucht wurde¹²⁶). Bei diesem Pyridiniumsalz kommt es unter der Wirkung der o- und p-ständigen Nitro-Gruppen zu



¹²²) S. z. B. W. Theilacker, H. Schulz, U. Baumgarte, H.-G. Drössler, W. Rohde, F. Thater u. H. Uffmann, ebenda 69, 322 [1957].

¹²³) Chem. Fabrik von Heyden AG., Erf. E. Haack, D.R.P. 598879 vom 4. 12. 1932/20. 6. 1934, D.R.P. 600499 vom 25. 12. 1932/30. 10. 1934, Chem. Zbl. 1934 II, 1993, 1935 I, 308.

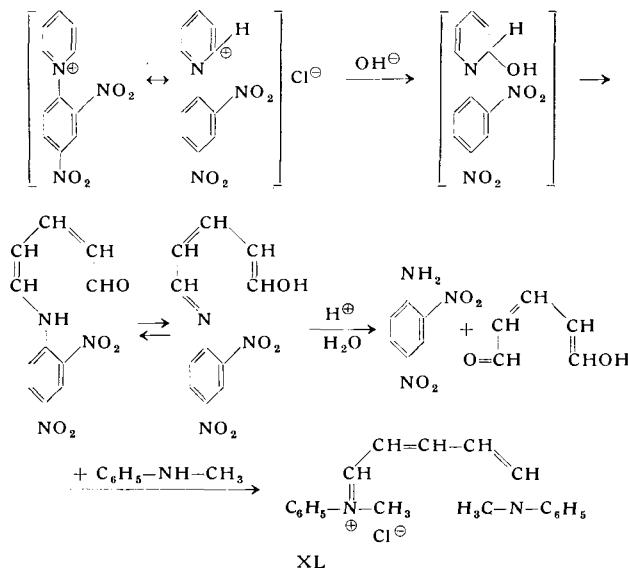
¹²⁴) G. R. Clemo u. G. A. Swan, J. chem. Soc. [London] 1918, 198.

¹²⁵) B. Bak u. D. Christensen, Acta chem. scand. 8, 390 [1954].

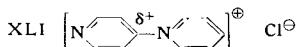
¹²⁶) S. hierzu H. Maier-Bode u. J. Altpeter: Das Pyridin u. seine Derivate in Wissenschaft u. Technik, W. Knapp, Halle 1934, S. 17ff.

einer starken Positivierung der Verknüpfungsstelle zwischen dem Phenyl-Kern und dem Stickstoffatom¹²⁷⁾. Dadurch ist die Möglichkeit einer nucleophilen Substitution in dieser Position unter Verdrängung des Pyridin-Kerns gegeben.

Infolge des Elektronensogs in Richtung auf den Phenyl-Kern wird ferner der quartäre Pyridin-Ring entscheidend geschwächt, so daß es vor allem in basischem Medium — d. h. beim Vorliegen der Base — zur Lösung einer C—N-Bindung kommt. Das Auftreten einer Pseudobase ist nicht bewiesen, erscheint aber durchaus möglich. Bei der bekannten „Zincke-Spaltung“ des 2.4-Dinitro-phenyl-pyridinium-chlorids¹²⁸⁾, die am besten mit Methylanilin vorgenommen wird, bildet sich das Anil des Glutacondialdehyds neben Dinitro-anilin (XL). Solche Derivate des Glutacondialdehyds haben in neuerer Zeit zu einer eleganten Synthese von Azulen Verwendung gefunden¹²⁹⁾.



Eine ähnliche Wirkung wie die beiden Nitro-Gruppen des Dinitrophenyl-Restes entfaltet auch das tert. Stickstoffatom im 4-Pyridyl-pyridinium-chlorid (XL).



Auch hier hat man eine Positivierung an der Verknüpfungsstelle anzunehmen, so daß ähnliche Reaktionen wie bei dem Zinckeschen Pyridiniumsalz zu erwarten sind.

Während bei den in Kapitel IV, 1 beschriebenen Pyridiniumsalzen mit nur einem Pyridin-Kern die freie 4-Stellung dieses Kerns reagiert, ist bei den Pyridyl-pyridiniumsalzen die Verknüpfungsstelle der beiden Ringe die reaktionsfähige Stelle. Daß bei letzteren keine Möglichkeit des Eintritts von nucleophilen Reaktionspartnern in die freie 4-Position gegeben ist, liegt vor allem daran, daß hier — ebenso wie bei dem 2.4-Dinitro-phenyl-pyridinium-chlorid^{126, 128)} — beim Arbeiten in alkalischer Medium sofort die Aufspaltung zu Glutacondialdehyd eintritt¹²⁰⁾.

Läßt man andererseits auf N-Acyl-pyridinium-salze ein nucleophiles Reagens einwirken, so findet eine Umsetzung mit dem Acyl-Rest — also an der Verknüpfungsstelle mit dem Pyridin-Ring — statt, die oft sogar sehr heftig verläuft, da die Bindung zum Pyridin-stickstoff in diesen Salzen noch weit reaktionsbereiter ist als in den Pyridyl-pyridinium-salzen oder im Zinckeschen Pyridinium-salz¹³⁰⁾. Es sei hier nur an die Reaktionen von Acyl-pyridinium-salzen — bzw. Säurehalogeniden in Pyridin — mit Alkoholen, Phenolen, Aminen unter Bildung der entspr. Säurederivate, mit

¹²⁷⁾ S. z. B. H.-J. Biegel u. A. Reidies, Chem. Ber. 89, 550 [1956].

¹²⁸⁾ S. hierzu¹²⁹⁾, S. 426 ff.

¹²⁹⁾ Z. B. W. König u. H. Röster, Naturwissenschaften 42, 211 [1955]; K. Ziegler u. K. Hafner, diese Ztschr. 67, 301 [1955]; K. Hafner, ebenda 70, 419 [1958].

¹³⁰⁾ S. hierzu auch¹²¹⁾, S. 622 ff.

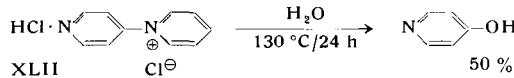
Wasser unter Bildung von Säureanhydriden und Säuren¹³¹⁾ und mit Schwefelwasserstoff unter Bildung von Diacylsulfiden und Thiosäuren¹³¹⁾ gedacht. Selbst Säureamide lassen sich mit Hilfe der Acyl-pyridinium-salze in Triacylamine verwandeln¹³²⁾.

Die wichtigsten Synthesen mit N-Pyridyl-pyridinium-salzen verlaufen unter Abspaltung des quartären Ringes, der dabei Pyridin-hydrochlorid zurückbildet. Mit Hilfe dieser Methode kann daher nur jeweils die Hälfte des Pyridins einer Substitution zugeführt werden, während sich die andere Hälfte zurückgewinnen läßt. Dieser Nachteil wird aber gern in Kauf genommen, da die Umsetzungen zumeist ohne großen Aufwand und mit befriedigenden Ausbeuten verlaufen.

a) 4-Hydroxypyridin und Pyridyl-(4)-äther

4-Hydroxypyridin wurde zuerst durch Decarboxylierung der Chelidonsäure (4-Hydroxy-pyridin-2,6-dicarbonsäure) gewonnen^{133—135)}; diese Säure erhält man durch Kondensation von Oxalsäure-diäthylester mit Aceton in Gegenwart von Natriumäthylat und anschließendes Erhitzen der so gebildeten Chelidonsäure mit Ammoniak (siehe z. B. 125, 136, 137)). Bei der Diazotierung von 4-Aminopyridin in schwefelsaurer Lösung entsteht schon bei -15°C die 4-Hydroxy-Verbindung¹³⁸⁾.

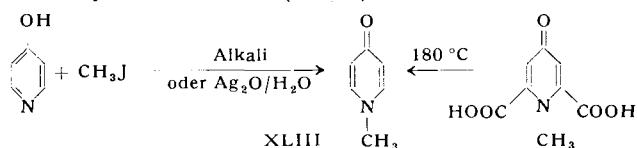
Diesen Methoden überlegen¹²⁵⁾ ist das von E. Koenigs und H. Greiner¹²⁰⁾ gefundene Verfahren der Spaltung von N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid mit Wasser bei erhöhter Temperatur (XLII).



Hierzu wird das Pyridiniumsalz in wenig Wasser gelöst und 8 h auf 150°C erhitzt¹²⁰⁾. Diese Bedingungen sind später mehrfach variiert worden; gute Ausbeuten liefert eine Darstellungsweise nach K. Bowden und P. N. Green¹³⁹⁾.

Aus einer wässrigen Lösung von N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid wird solange Wasser abdestilliert, bis eine Innen-temperatur von 130°C erreicht ist; die Mischung wird dann 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von Wasser und Natrium-carbonat sowie Einengen im Vakuum bis zur Trockene läßt sich das gebildete 4-Hydroxypyridin mit absolutem Alkohol extrahieren. Durch Behandlung mit Tierkohle und erneutes Einengen erhält man ein fahlgelbes Produkt, das nach Trocknen über P_2O_5 einen Fp von 120 — 130°C zeigt; die Ausbeute beträgt etwa 50%¹³⁹⁾. Bei weiterer Reinigung steigt der Fp des wasserfreien Präparates auf 147 — 151°C ¹²⁵⁾.

4-Hydroxypyridin bildet ein Monohydrat vom Fp 66 bis 67°C ¹²⁰⁾ und ist gut wasserlöslich. Bei Versuchen zur Alkylierung der Hydroxy-Gruppe wurde schon früh erkannt, daß hier kein echtes Phenol des Pyridins vorliegt. So konnten A. Lieben und L. Haitinger¹⁴⁰⁾ 4-Hydroxypyridin durch Behandlung mit Methyljodid und Alkali oder feuchtem Silberoxyd nur in N-Methyl-4-pyridon verwandeln; die gleiche Substanz entstand auch beim Erhitzen von N-Methyl-chelidamsäure (XLIII).



¹³¹⁾ H. Adkins u. Q. E. Thompson, J. Amer. chem. Soc. 71, 2242 [1949].

¹³²⁾ Q. E. Thompson, ebenda 73, 5841 [1951].

¹³³⁾ A. Lieben u. L. Haitinger, Mh. Chem. 4, 339 [1883]; Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 1259 [1883].

¹³⁴⁾ L. Haitinger u. A. Lieben, Mh. Chem. 5, 339 [1884].

¹³⁵⁾ J. U. Lerch, ebenda 5, 367 [1884].

¹³⁶⁾ E. R. Riegel u. F. Zwilgmeyer in: Organic Syntheses, Sammelband II, 5. Aufl., J. Wiley & Sons, New York, London 1948, S. 126.

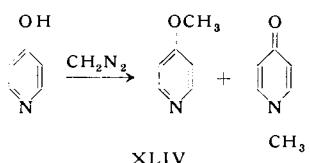
¹³⁷⁾ E. R. Riegel u. M. C. Reinhard, J. Amer. chem. Soc. 48, 1334 [1926].

¹³⁸⁾ R. Camps, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 240, 345 [1902], Chem. Zbl. 1902 II, 647.

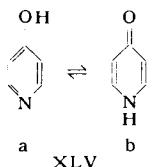
¹³⁹⁾ K. Bowden u. P. N. Green, J. chem. Soc. [London] 1954, 1795.

¹⁴⁰⁾ A. Lieben u. L. Haitinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 1507 [1884].

Ebenso kommt es bei der Umsetzung mit Monochlorsägsäure zur Bildung von N-Carboxymethyl-pyridon-(4), wobei die Substitution nur am Stickstoffatom des Pyridin-Kerns eintritt^{141, 142}). Die N-Methyl- und O-Methyl-Verbindungen nebeneinander entstehen bei der Einwirkung von Diazomethan auf 4-Hydroxypyridin (XLIV)¹⁴³.

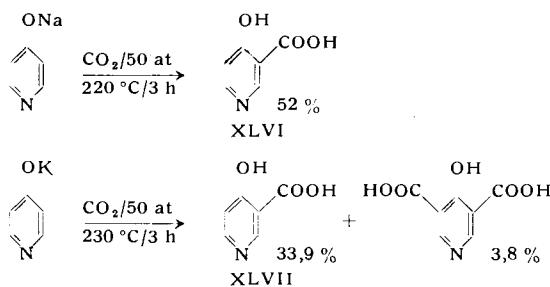


Nur O-Acyl-Derivate erhielten dagegen *F. Arndt* und *A. Kalischek*¹⁴⁴) bei der Umsetzung des 4-Hydroxypyridins mit Säurechloriden. Erst durch Untersuchung der physikalischen Eigenschaften, besonders der UV- und IR-Spektren, konnte die Struktur der 4- und gleichfalls der 2-Hydroxy-Derivate des Pyridins dahingehend geklärt werden, daß es sich um eine echte Tautomerie handelt, bei der die sog. Pyridon-Form (XLVb) stark bevorzugt ist; siehe z. B. ^{85, 145, 146}).



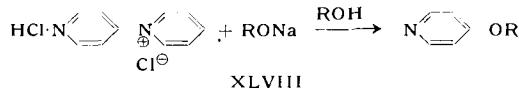
Die Einführung der Hydroxyl-Gruppe in den Pyridin-Kern bewirkt eine außerordentliche Steigerung der Reaktionsfähigkeit der 3- bzw. 5-Stellung; so läßt sich 4-Hydroxypyridin mit Salpetersäure ($d = 1,52$) und Oleum (70% SO_3) zu 3-Nitro-4-hydroxy-pyridin in 50–60 proz. Ausbeute nitrieren, wenn man die Mischung 2 h in gelindem Sieden erhält; bei 5-stündigem Erhitzen wird eine zweite Nitro-Gruppe in 5-Stellung eingeführt^{147, 148}). Die Nitrierung gelingt auch schon bei Wasserbadtemperatur, erfordert dann aber eine weitaus längere Reaktionszeit¹⁴⁹). Beim Erwärmen von 3-Nitro-4-hydroxy-pyridin mit Brom in wäßriger Lösung bildet sich glatt das 3-Nitro-4-hydroxy-5-brom-pyridin¹⁴⁷.

Das Natrium- bzw. Kaliumsalz des 4-Hydroxypyridins läßt sich mit Kohlendioxyd unter Druck bei erhöhter Temperatur carboxylieren, wobei im Falle des Kaliumsalzes in geringer Menge auch eine Dicarbonsäure gefunden wird (XLVI und XLVII)¹⁵⁰.



- ¹⁴¹) *A. Koenigs u. F. Poisel*, ebenda 70, 2367 [1937].
¹⁴²) *J. Bojarska-Dahlig*, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 29, 119 [1955]. Chem. Abstr. 49, 11643d [1955].
¹⁴³) *H. Meyer*, Mh. Chem. 26, 1311 [1905].
¹⁴⁴) *F. Arndt u. A. Kalischek*, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 587 [1930].
¹⁴⁵) *D. G. Leis u. B. C. Curran*, J. Amer. chem. Soc. 67, 79 [1945].
¹⁴⁶) *S. auch: J. A. Gibson, W. Kynaston u. A. S. Lindsey*, J. chem. Soc. [London] 1955, 4340; *J. A. Berson, W. M. Jones u. L. F. O. Callaghan*, J. Amer. chem. Soc. 78, 622 [1956]; *A. Albert u. J. N. Phillips*, J. chem. Soc. [London] 1956, 1294.
¹⁴⁷) *E. Koenigs u. K. Freter*, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1187 [1924].
¹⁴⁸) *E. Koenigs u. A. Fulde*, ebenda 60, 2106 [1927].
¹⁴⁹) *W. H. Crowe*, J. chem. Soc. [London] 1925, 2028; s. auch: *R. R. Bishop, E. A. S. Cavell u. N. B. Chapman*, ebenda 1952, 437.
¹⁵⁰) *H. Bojarska-Dahlig u. P. Nantka-Namirski*, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 29, 1007 [1955], Chem. Abstr. 50, 11337f [1956].

Auf Grund der Pyridon-Struktur sind Pyridyl-(4)-äther durch Alkylierung des 4-Hydroxypyridins schlecht zugänglich. Diese lassen sich durch Umsetzung von 4-Chlorpyridin mit Alkoholaten^{151, 152}) bzw. Phenolaten¹⁵²) gewinnen. Die Darstellung der Äther gelingt aber auch direkt aus N-Pyridyl-(4)-pyridinium-salzen beim Erhitzen mit Alkoholen^{118, 120, 153, 154}) oder Phenolen^{118, 120, 154}); meist wird hierbei neben der überschüssigen Hydroxyl-Verbindung eine Menge Alkoholat bzw. Phenolat zugesetzt, die ausreicht, um das N-Pyridyl-pyridinium-chlorid-hydrochlorid halb zu neutralisieren (XLVIII).



Für die Reaktion mit Alkoholen sind nur wenige Beispiele bekannt, besser reagieren dagegen die Phenole, bei denen die Umsetzung auch ohne Zusatz von Phenolat gelingt^{118, 120}), besonders wenn man von N-Pyridyl-(4)-pyridinium-monochlorid ausgeht¹¹⁸). Eine Reihe von im Phenyl-Kern substituierten N-Pyridyl-(4)-phenyläthern ist nach diesen Methoden dargestellt worden^{118, 120, 154}).

b) 4-Halogenpyridine

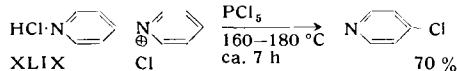
Bereits 1885 gelang die Darstellung von 4-Chlorpyridin durch Erhitzen von wasserfreiem 4-Hydroxypyridin mit überschüssigem Phosphortrichlorid auf 150 °C¹⁵¹). Diese Darstellungsweise wurde bis in die neueste Zeit beibehalten, jedoch konnte die Ausbeute durch Verwendung von PCl_5 ¹⁵⁵) oder eines Gemisches von PCl_5 und $POCl_3$ verbessert werden¹⁵⁶). Analog entsteht 4-Brompyridin aus der Hydroxy-Verbindung beim Erhitzen mit Phosphorpentabromid auf 110 °C¹⁵⁷). 4-Chlorpyridin erhält man ferner bei der Diazotierung von 4-Aminopyridin; das zunächst gebildete Nitramin liefert bei der Behandlung mit Salzsäure in hoher Ausbeute das in 4-Stellung chlorierte Produkt¹⁵⁸), während die Einwirkung von konz. Bromwasserstoffsäure und Natriumnitrit zur Bildung von 4-Brompyridin führt¹⁵⁷).

Geringe Mengen an 4-Chlorpyridin beobachteten *E. Koenigs* und *H. Greiner*¹²⁰) bei der thermischen Zersetzung von N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid. Eine Patentvorschrift von *E. Haack*¹⁵⁹) befaßt sich mit der Darstellung von 4-Chlor- und 4-Brompyridin aus N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalzen, in deren Schmelze bei 220 bis 250 °C gasförmiges HCl bzw. HBr eingeleitet wird. Die angegebenen Ausbeuten sind gut, konnten bei einer späteren Nacharbeitung im Falle der Chlor-Verbindung jedoch nicht reproduziert werden¹⁶⁰).

Direkt aus N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid, das zu diesem Zwecke keiner besonderen Reinigung bedarf, erhält man die in 4-Stellung chlorierten bzw. bromierten Pyridine, wenn man das Pyridiniumsalz mit Phosphorpentachlorid bzw. -bromid einige Zeit zur Schmelze erhitzt^{118, 161}).

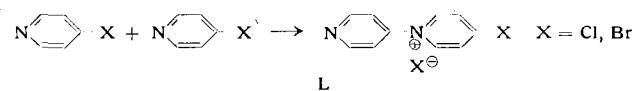
- ¹⁵¹) *S. z. B. A. Lieben u. L. Haitinger*, Mh. Chem. 6, 279 [1885].
¹⁵²) *S. z. B. E. Koenigs u. L. Neumann*, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 956 [1915].
¹⁵³) *E. R. Squibb & Sons*, Erf. E. N. Shaw, AP. 2540218 vom 25. 8. 1947/6. 2. 1951, Chem. Abstr. 45, 6224a [1951].
¹⁵⁴) *R. R. Renshaw u. R. C. Conn*, J. Amer. chem. Soc. 59, 297 [1937].
¹⁵⁵) *E. Koenigs u. G. Kinne*, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1357 [1921].
¹⁵⁶) *J. P. Wibaut u. F. W. Broekman*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 58, 885 [1939].
¹⁵⁷) *J. P. Wibaut, J. Overhoff u. H. Geldof*, ebenda 54, 807 [1935].
¹⁵⁸) *E. Koenigs, H. Mields u. H. Gurlt*, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1179 [1924].
¹⁵⁹) *Chem. Fabrik von Heyden AG., Erf. E. Haack*, DRP. 596729 vom 25. 12. 1932/9. 5. 1934, Chem. Zbl. 1934 II, 1024.
¹⁶⁰) *B. Bobranski, L. Kochanska u. A. Kowalewska*, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2385 [1938].
¹⁶¹) *R. Hank*, Diplomarbeit, Mainz 1957.

Zur Darstellung von 4-Chlorpyridin kann man auch AlCl_3 an Stelle von PCl_5 verwenden¹¹⁸⁾. Die Reaktionsmischung wird nach dem Erkalten mit Eiswasser versetzt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und durch Wasserdampfdestillation das Gemisch aus Pyridin und 4-Halogenpyridin abgetrennt. Bei der fraktionierten Destillation mit Hilfe einer Vigreux-Kolonne erhält man etwa 70% 4-Chlorpyridin vom K_p 63–64 °C¹⁶¹⁾ (XLIX).



Die Reaktion lässt sich mit gleichem Erfolg auch zur Darstellung von 3-Methyl-4-chlorpyridin verwenden, wenn man das entspr. N-Pyridyl-pyridiniumsalz mit PCl_5 auf etwa 180 °C erhitzt¹¹⁸⁾.

4-Chlor- und 4-Brompyridin sind wasserklare Flüssigkeiten von pyridin-ähnlichem Geruch, die sich im Vakuum und auch bei Normaldruck unzersetzt destillieren lassen. Sowohl bei der Destillation als auch bei der Lagerung sind jedoch besondere Maßnahmen zu treffen. Bereits L. H. Hattiger und A. Lieben¹⁵¹⁾ beobachteten beim 4-Chlorpyridin die Bildung eines festen Zersetzungspunktes, bei dem es sich nach den Untersuchungen von J. P. Wibaut und F. W. Broekman¹⁵⁶⁾ um ein N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalz handelt, das durch Verknüpfung zweier oder mehrerer Moleküle der chlorierten oder auch bromierten Pyridin-Verbindung entstehen soll, z. B. L.



Wie neuerdings festgestellt wurde¹⁶¹⁾, tritt die Reaktion nur ein, wenn Spuren einer starken Säure oder ein quartäres Pyridiniumsalz – z. B. N-Methyl-4-chlor-pyridiniumjodid – zugegen sind. Verhindert man durch Zusatz von Alkali das Auftreten von Säure, so lassen sich diese Halogenpyridine ohne jede Zersetzung handhaben. Es ist daher notwendig, die zur Destillation oder Aufbewahrung von 4-Chlor- oder 4-Brompyridin verwendeten Geräte vorher durch Ausspülen mit methanolischer Natron- oder Kalilauge und anschließendes Trocknen mit einer dünnen Schicht Alkali zu versehen¹⁶¹⁾. 4-Jodpyridin erhält man durch Erhitzen von 4-Chlorpyridin mit Jodwasserstoffsäure im Rohr auf 145 °C¹⁵¹⁾ oder aus 4-Aminopyridin bei der Behandlung mit Natriumnitrit und Kaliumjodid in schwefelsaurer Lösung¹⁶²⁾. Die Substanz schmilzt bei 100 °C unter Zersetzung¹⁶²⁾ und bildet ein N-Pyridyl-(4)-pyridiniumsalz erst bei langerem Kochen mit Wasser¹⁶³⁾. 4-Fluorpyridin scheint dagegen sehr unbeständig zu sein¹⁶³⁾ und konnte bisher weder mit Hilfe einer Diazo-Reaktion aus 4-Amino-pyridin¹⁶⁴⁾, noch durch Austausch des Chlor-Atoms im 4-Chlorpyridin mit Kaliumfluorid unter Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel¹⁶⁵⁾ erhalten werden*).

Im 4-Chlor- und 4-Brompyridin zeigt das Halogenatom eine gewisse Reaktivität, die diese Verbindungen zu verschiedenen Umsetzungen befähigen. So gelingt der Ersatz des Chlor-Atoms gegen die Amino-Gruppe durch 4–5-stündiges Erhitzen mit Ammoniak unter Zusatz von Zinkchlorid auf 220–230 °C¹⁶⁶⁾; auch substituierte Aminreste lassen sich nach dieser Methode in die 4-Stellung des

¹⁶²⁾ E. Gergely u. T. Iredale, J. chem. Soc. [London] 1953, 3226.
¹⁶³⁾ W. J. Kamminga, Thesis (Dissert.), Amsterdam 1943, entnommen aus⁴⁾, S. 169.

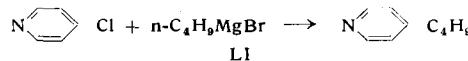
¹⁶⁴⁾ A. Roe u. G. F. Hawkins, J. Amer. chem. Soc. 69, 2443 [1947].
¹⁶⁵⁾ Unveröffentlicht.

* Nachtrag bei der Korrektur: J. P. Wibaut u. W. J. Holmes-Kamminga, Bull. Soc. chim. France 1958, 424, haben 4-Fluorpyridin aus 4-Aminopyridin durch Behandlung mit Natriumnitrit in konz. Fluorwasserstoffsäure erhalten.

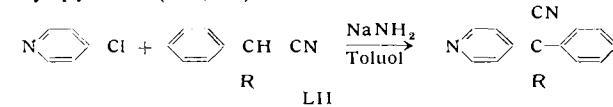
¹⁶⁶⁾ B. Emmert u. W. Dorn, Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 687 [1915].

Pyridin-Kerns einführen^{161, 167, 168)}. Auf die Bildung von N-Pyridyl-(4)-äthern aus 4-Chlorpyridin und Alkoholaten bzw. Phenolaten wurde bereits hingewiesen. Die Kinetik dieser Reaktion wurde von N. B. Chapman und D. Q. Russell-Hill¹⁶⁹⁾ untersucht. Wenn man Mercapto- an Stelle von Hydroxyl-Verbindungen verwendet, sind die entspr. Thioäther erhältlich¹⁷⁰⁾; N-Pyridyl-(4)-sulfone entstehen aus 4-Halogenpyridin und dem Natriumsalz einer Sulfinsäure¹⁷¹⁾.

Dagegen ist 4-Chlorpyridin zu reaktionsträge, um sich mit Natriummalonester umzusetzen¹⁷²⁾, dieser reagiert aber mit 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure-ester in Toluol¹⁷²⁾. Bei der nachfolgenden Verseifung und Decarboxylierung bildet sich 4-Methylpyridin; durch Verwendung von substituiertem Malonester sind auch andere 4-Alkyl-pyridine erhältlich¹⁷²⁾. Diese entstehen ferner bei der Umsetzung von alkylierten Barbitursäuren mit 4-Brom- oder 4-Chlorpyridin und anschließender Spaltung der N-Pyridyl-(4)-barbitursäure-Derivate mit Alkali¹⁷³⁾. Mit aliphatischen Grignard-Verbindungen bildet 4-Chlorpyridin zunächst einen Komplex, der beim Erhitzen unter Bildung von 4-Alkylpyridinen reagiert¹⁶¹⁾ (z. B. LI).



Mit Verbindungen von der Art des Benzylcyanids erhält man aus 4-Chlorpyridin in Gegenwart von Natriumamid als Halogenwasserstoff-Acceptor substituierte 4-Cyanmethyl-pyridine (LII)¹⁷⁴⁾.



Durch 24-stündiges Kochen mit wässriger Natriumsulfit-Lösung lässt sich das Halogen im 4-Chlorpyridin gegen die Sulfosäure-Gruppe austauschen; das Natriumsalz der Pyridin-4-sulfonsäure entsteht in 90 proz. Ausbeute¹⁷⁵⁾. Bei der trockenen Destillation dieses Salzes mit Kaliumcyanid bildet sich in guter Ausbeute 4-Cyanpyridin¹⁷⁵⁾.

Gegen eine weitere Substitution im Pyridin-Kern sind die Halogenpyridine sehr resistent, so ist beim 4-Chlorpyridin keine Nitrierung möglich¹⁷⁶⁾.

Auf die Verwendung von 4-Chlor- und 4-Brompyridin zur Gewinnung metall-organischer Pyridin-Verbindungen wurde bereits oben eingegangen.

c) 4-Aminopyridin und substituierte Pyridyl-(4)-amine

Die erste und auch heute teilweise noch gebräuchliche Darstellung von 4-Aminopyridin beruht auf dem Hofmannschen Abbau von Pyridin-4-carbonsäureamid^{138, 177)}. Die Einführung der Amino-Gruppe in die 4-Stellung des Pyridin-Kerns gelingt ferner durch Umsetzung von 4-Chlorpyridin¹⁶⁶⁾ oder 4-Brompyridin¹⁵⁷⁾ mit Ammoniak. Direkt aus N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid erhält

¹⁶⁷⁾ H. Norris, M. S. Thesis, The Pennsylvania State College 1943, entnommen aus¹⁹⁾, S. 521.

¹⁶⁸⁾ T. Kato u. A. Hagiwara, J. pharmac. Soc. Japan 73, 145 [1953], Chem. Abstr. 47, 11192h [1953].

¹⁶⁹⁾ N. B. Chapman u. D. Q. Russell-Hill, Chem. and Ind. 1954, 1298.

¹⁷⁰⁾ R. H. Sprague u. L. G. S. Brooker, J. Amer. chem. Soc. 59, 2697 [1937].

¹⁷¹⁾ Soc. des usines chimiques Rhône-Poulenc, Erf. C. Oechslin u. J. Matti, FP. 892196 vom 30.3.1944, Chem. Abstr. 47, 12422h [1953].

¹⁷²⁾ E. Koenigs u. W. Jaeschke, Ber. dtsch. chem. Ges. 54, 1351 [1921].

¹⁷³⁾ Chem. Fabrik von Heyden, EP. 425570 vom 29.5.1934/11.4.1935, Chem. Zbl. 1935, 11, 1217; D.R.P. 638596 vom 2.12.1934/19.11.1936, Chem. Zbl. 1937 I, 1551; D.R.P. 644193 vom 25.5.1935/26.4.1937, Chem. Zbl. 1937 II, 1447.

¹⁷⁴⁾ Soc. pour l'ind. chim. à Bâle, EP. 589625 vom 25.6.1947, Chem. Abstr. 42, 225f [1948].

¹⁷⁵⁾ E. Ochiai u. Y. Suzuki, Pharmacol. Bull. [Tokyo] 2, 247 [1954], Chem. Abstr. 50, 1015g [1956].

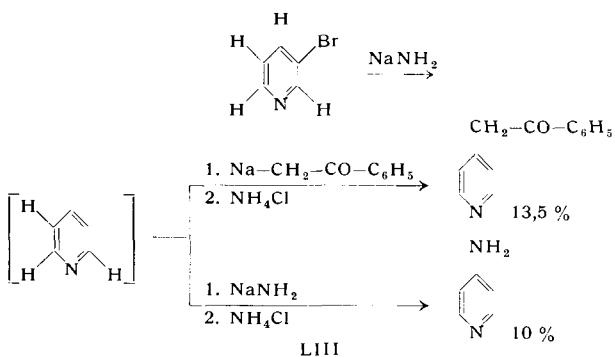
¹⁷⁶⁾ E. Plázeck, A. Sorokowska u. D. Tolopka, Roczniki Chem. [Ann. Soc. chim. Polonorum] 18, 210 [1938], Chem. Abstr. 33, 3379 [1939].

¹⁷⁷⁾ H. Meyer, Mh. Chem. 22, 109 [1901].

man in befriedigenden Ausbeuten 4-Aminopyridin, wenn das Pyridiniumsalz mit konz. wäßriger Ammoniak-Lösung 8 h auf 150 °C erhitzt wird. Diese Vorschrift von *E. Koenigs* und *H. Greiner*¹²⁰⁾ ist später von *J. P. Wibaut* und Mitarbeitern¹²¹⁾ nachgearbeitet worden, die im Gegensatz zu anderen Autoren¹²²⁾ die Brauchbarkeit der Methode vollauf bestätigen konnten. Eine interessante Abänderung des Verfahrens wurde von *A. Albert*¹²³⁾ angegeben.

Hierach leitet man in eine auf 180–190 °C erwärmte Mischung von N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid und Phenol einen kräftigen Ammoniak-Strom ein. Nach 3 h folgt die Aufarbeitung durch Übertreiben des Phenols mit Hilfe einer Wasserdampfdestillation und Extraktion des eingeengten, alkalierten Rückstandes mit Chloroform. 4-Aminopyridin entsteht so in einer Ausbeute von 80 % und zeigt nach Umkristallisation aus Benzol einen Fp von 158 °C.

Über eine ungewöhnliche Bildungsweise von 4-Aminopyridin berichteten *R. Levine* und *W. W. Leake*¹²⁴⁾. Läßt man auf 3-Brompyridin Acetophenon-natrium in Gegenwart von Natriumamid einwirken, so erhält man bei der Aufarbeitung mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung 4-Aminopyridin neben 4-Phenacyl-pyridin. Die Autoren nehmen an, daß sich intermedial ein Dehydropyridin – „Pyridyn“ – bildet, das in der 4-Stellung reagiert (LIII).



Wie 4-Hydroxypyridin kann auch 4-Aminopyridin tautomere Strukturen bilden, jedoch soll hier die Amino-Form überwiegen (siehe z. B.^{86, 145}). Trotzdem liefert die Einwirkung von Methyljodid auf 4-Amino-pyridin das 1-Methyl-pyridon-(4)-imid-hydrojodid¹²²) bzw. 1-Methyl-4-pyridon-imid^{123, 124}); die Reaktion führt also nicht zur Substitution der primären Amino-Gruppe, sondern des Pyridin-Stickstoffs. Die 4-ständige Amino-Gruppe läßt sich aber mit Säure-Derivaten zu Pyridyl-(4)-carboxyamiden umsetzen^{120, 125}); ebenso erhält man z. B. das 4-(p-Aminophenyl-sulfonamido)-pyridin – auch 4-Sulfapyridin genannt – aus 4-Aminopyridin und Sulfanilsäure-chlorid^{125, 126}.

Bei der Diazotierung von 4-Aminopyridin, wozu man am besten einem Gemisch von Salpetersäure ($d = 1,4$) und Nitrosylschwefelsäure langsam das Amin zusetzt, bildet sich neben 4-Nitramino-pyridin eine Diazoniumsalz-Lösung, die sich mit Phenolen und aromatischen Aminen kuppeln läßt¹²⁷). 4-Nitramino-pyridin entsteht auch bei der Einwirkung von Salpetersäure auf eine Lösung des Amins in Schwefelsäure¹²⁷); die Nitramino-Verbindung

¹²⁰) *J. P. Wibaut, S. Herzberg u. J. Schlatmann*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 73, 140 [1954].

¹²¹) *S. z. B. C. R. Hauser u. G. A. Reynolds*, J. org. Chemistry 15, 1224 [1950].

¹²²) *A. Albert*, J. chem. Soc. [London] 1951, 1376.

¹²³) *R. Levine u. W. W. Leake*, Science [Washington] 121, 780 [1955].

¹²⁴) *E. Koenigs, H. Friedrich u. H. Jurany*, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2571 [1925].

¹²⁵) *A. E. Tschitschibabin u. E. D. Ossetrowa*, ebenda 58, 1708 [1925].

¹²⁶) *K. Tomita*, J. pharmac. Soc. Japan 71, 1053 [1951], Chem. Abstr. 46, 5044b [1952].

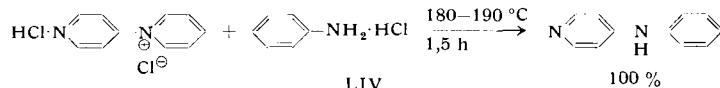
¹²⁷) *Cilag A.G.*, Schwz. P. 222074 vom 1. 10. 1942, Chem. Abstr. 43, 364i [1949].

¹²⁸) *E. Ochiai, T. Teshigawara, K. Oda u. T. Naito*, J. pharmac. Soc. Japan 65, Nr. 5/6 A, 1 [1944], Chem. Abstr. 45, 8527e.

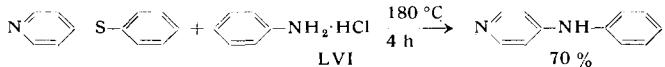
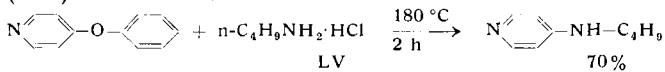
¹²⁹) *E. Koenigs, G. Kinne u. W. Weiss*, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1172 [1924].

lagert sich leicht in 3-Nitro-4-amino-pyridin um¹²⁸). Die weitere Nitrierung zum 3,5-Dinitro-4-amino-pyridin ist ebenfalls möglich¹²⁸). 4-Nitropyridin gewinnt man bei der Oxydation des 4-Aminopyridins mit rauchender Schwefelsäure und 30proz. Oleum in 80 % Ausbeute¹²⁹). Die 4-ständige Nitro-Gruppe ist so reaktionsfähig, daß sie sich gegen Alkoholat- oder Phenolat-Reste austauschen läßt, wobei sich die Pyridyl-(4)-äther bilden¹²⁹). Die Umsetzung mit Ammoniak führt zum 4-Aminopyridin, mit 50proz. Kalilauge zum 4-Hydroxypyridin¹²⁹); dieses entsteht auch bei längerem Lagern des 4-Nitropyridins neben N-(4-Pyridyl)-pyridon-(4)¹²⁹.

Da sich die primäre Amino-Gruppe des 4-Aminopyridins nur schwer alkylieren läßt – dies gelingt z. B. durch Überleiten des Aminopyridins mit Methanol über Kontaktstoffe bei erhöhten Temperaturen¹²¹) – werden zur Darstellung substituierter 4-Aminopyridine spezielle Verfahren herangezogen. 4-Alkylamino-pyridine erhält man durch Umsetzung von 4-Chlorpyridin mit substituierten Aminen^{167, 168}); bei der Verwendung von 4-Chlor-pyridin-2,6-dicarbonsäure als Ausgangsmaterial ist eine anschließende Decarboxylierung erforderlich¹²²). 4-Dimethyl-amino-pyridin bildet sich beim Einleiten von Dimethylamin in die phenolische Schmelze von 4-Pyridyl-pyridinium-chlorid-hydrochlorid¹²⁸). Erhitzt man das genannte Pyridiniumsalz mit dem Hydrochlorid eines primären aromatischen Amins, das im Phenyl-Kern substituiert sein kann, so gewinnt man in ausgezeichneten Ausbeuten 4-Phenylamino-pyridine, z. B. LIV¹²²).



Eine größere Anwendungsbreite erhält das Verfahren, wenn man an Stelle des Pyridiniumsalzes den Pyridyl-(4)-phenyl-äther verwendet. Dann reagieren sowohl aromatische als auch aliphatische primäre und sekundäre Amine; ebenso gelingt die Umsetzung mit Piperidin und Morpholin^{122, 129a}); (siehe z. B. LV). Ferner können der Pyridyl-(4)-[4-nitrophenyl]-äther und der Pyridyl-(4)-phenyl-thioäther dieser aminolytischen Spaltung unterworfen werden¹²²) (LVI).



d) 4-Mercapto-pyridin und Pyridyl-(4)-thioäther

Erhitzt man gleiche Gewichtsteile 4-Chlorpyridin und Kaliumsulhydrat in wäßrig-alkoholischer Lösung 6 h auf 140 °C, so bildet sich in guter Ausbeute 4-Mercapto-pyridin¹²⁵). Diese Verbindung erhält man ebenfalls aus 4-Hydroxypyridin und Phosphor-pentasulfid, wenn man die gut gemischten Komponenten auf 60–70 °C erwärmt¹²³).

Sehr einfach verläuft die Darstellung des Pyridin-4-thiols direkt aus dem N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid¹²⁹) (LVII).

Hierzu wird das Pyridiniumsalz in wenig Pyridin aufgeschlämmt, im Wasserbad auf 80–90 °C erwärmt und 30 bis 60 min Schwefelwasserstoff in kräftigem Strom eingeleitet. Die Ausbeuten liegen

¹²⁸) *A. Kirpal u. W. Böhm*, ebenda 65, 680 [1932].

¹²⁹) *M. Katada*, J. pharmac. Soc. Japan 67, 56 [1947], Chem. Abstr. 45, 9537c [1951].

^{129a}) *H. J. den Heriot, F. W. Broekman u. W. P. Combé*, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 105 [1951].

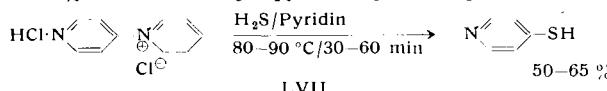
^{129b}) *A. E. Tschitschibabin*, DRP. 489184 vom 14. 1. 1930, Chem. Zbl. 1930 I, 2012.

^{129c}) *D. Jerchel u. L. Jakob*, Chem. Ber. 91, 1266 [1958].

^{129d}) *A. F. Vompe, N. V. Monitch, N. F. Turitsyna u. L. V. Ivanowa*, Tetrahedron 2, 361 [1958].

^{129e}) *H. King u. L. L. Ware*, J. chem. Soc. [London] 1939, 873.

je nach Qualität des verwendeten Pyridiniumsalzes zwischen 50 und 65 %. Reines 4-Mercapto-pyridin zeigt einen Fp von 186 °C¹¹⁸).

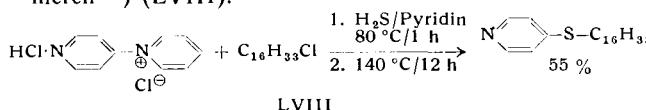


Ebenso ist die Reaktion beim N-[3-Methyl-pyridyl-(4)]-3-methyl-pyridiniumchlorid-hydrochlorid auszuführen, wobei sich 3-Methyl-4-mercaptop-pyridin (Fp 159–160 °C) in 25 % Ausbeute bildet¹¹⁸.

Auch das 5-Nitro-pyridyl-(2)-pyridinium-chlorid lässt sich mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Pyridin in die Mercaptoverbindung überführen; das in 80 proz. Ausbeute entstehende 2-Mercapto-5-nitro-pyridin erhält man ferner beim Einleiten von H₂S in eine Mischung von 5-Nitro-2-chlor-pyridin und Pyridin¹¹⁹.

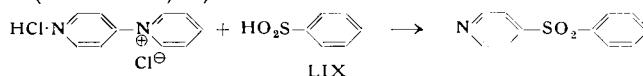
Im Gegensatz zur Reaktion mit 4-Hydroxypyridin bilden sich bei der Einwirkung von Alkylhalogeniden auf 4-Mercaptopyridin die Pyridyl-(4)-thioäther in guten Ausbeuten. In Übereinstimmung mit diesem Befund tritt im UV-Spektrum des Pyridin-4-thiols eine Bande bei 2350 Å auf, die der SH-Form zugeschrieben werden kann¹⁹⁵). Pyridyl-(4)-methyl-sulfid-hydrojodid erhält man quantitativ aus dem Mercantan und Methyljodid in alkoholischer Lösung; die freie Base bildet sich beim Zusatz von Alkali¹⁹³). Auf diesem Wege lassen sich auch langkettige Pyridyl-(4)-thioäther gewinnen¹¹⁸.

Besonders bequem verläuft die Darstellung 4-substituierter aliphatischer Thioäther des Pyridins dann, wenn man eine Mischung von N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid und Alkylhalogenid in Pyridin zunächst bei ca. 80 °C mit Schwefelwasserstoff behandelt und anschließend im Rohr mehrere Stunden auf 110–150 °C erhitzt. Nach dem Versetzen mit Wasser kann man je nach der Löslichkeit das Salz des gebildeten Thioäthers direkt abtrennen oder nach Alkalisieren die freie Base mit Äther extrahieren¹¹⁸) (LVIII).



Die Behandlung von 4-Mercapto-pyridin mit Monochlorsäure und Natriumbicarbonat in wässriger Lösung liefert [Pyridyl-(4)-mercaptop]-essigsäure¹⁹³), die ebenfalls aus 4-Chlorpyridin und 2-Mercapto-essigsäure entsteht¹⁹⁶). Monochlorsäure-äthylester lässt sich nach der Pyridin/H₂S-Methode direkt mit N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid in den entspr. Thioäther überführen¹¹⁸). Pyridyl-(4)-phenyl-thioäther ist aus Thiophenol sowohl durch Umsetzung mit 4-Chlorpyridin¹⁷⁹) als auch mit N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid¹¹⁸) zugänglich.

4,4'-Dipyridyl-disulfid erhält man durch Oxydation des Thiols mit Jod-jodkali-Lösung in verd. Natronlauge¹⁶⁵), mit H₂O₂ und Zinkoxyd oder mit Brom in Eisessig¹⁹³). Bei der Einwirkung von Chlor auf 4-Mercapto-pyridin in verd. Essigsäure entsteht neben 4-Chlorpyridin das 4,4'-Dipyridylsulfid¹⁹³); Pyridyl-(4)-methyl-sulfon ist das Produkt der Oxydation des entspr. Thioäthers mit 3 proz. Kaliumpermanganat-Lösung¹⁹³). Auch Sulfone sind aus dem Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid und Sulfinsäure direkt zugänglich; die Umsetzung wird in Alkohol vorgenommen (s. z. B. LIX)¹⁹⁷).



¹⁹⁴) K. Thomas, Dissert., Mainz 1957.

¹⁹⁵) I. G. Ross, J. chem. Soc. [London] 1951, 1374.

¹⁹⁶) C. Musante u. L. Fabbri, Gazz. chim. ital. 84, 584 [1954]; Chem. Abstr. 50, 985g [1956].

¹⁹⁷) O. R. Hansen u. R. Hammer, Acta chem. scand. 7, 1331 [1953].

Pyridin-4-sulfonsäure lässt sich durch Oxydation von 4-Mercapto-pyridin mit Perhydrol in 2n Natronlauge¹⁹³) oder mit Salpetersäure (d = 1,2)¹⁵⁵) gewinnen. Die Darstellung aus 4-Chlorpyridin und wässriger Natriumsulfit-Lösung¹⁷⁵) wurde bereits erwähnt. Pyridin-4-sulfonsäure-chlorid entsteht als nicht isolierbare Verbindung bei der Einwirkung von Chlor auf 4-Mercapto-pyridin in Gegenwart von 30 proz. Wasserstoffperoxyd; durch Umsetzung mit Aminen erhält man die entspr. Amide; bei Verwendung von Hydrizinhydrat in Aceton das Pyridin-4-sulfon-säure-hydrat^{198, 199}.

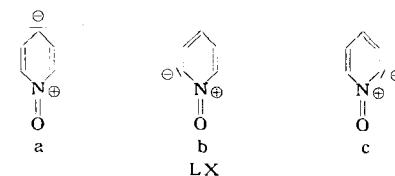
Im Gegensatz zu der Reaktion mit Schwefelwasserstoff führt der Umsatz von N-Pyridyl-(4)-pyridinium-chlorid-hydrochlorid in Pyridin mit Selenwasserstoff bei Zimmertemperatur zu einem Gemisch von 4,4'-Dipyridyl-selenid und 4,4'-Dipyridyl-diselenid¹¹⁸).

V. Die Verwendung von Pyridin-N-oxyden zur Gewinnung von substituierten Pyridinen

Der Weg zur Gewinnung von Pyridin-Derivaten — besonders derjenigen der 4-Stellung — über die Aminoxyde ist erst in neuerer Zeit erschlossen worden. Besonders in Japan wird dieses Arbeitsgebiet gepflegt, wo E. Ochiai und Mitarbeiter seit etwa 15 Jahren umfangreiche Untersuchungen über die Reaktionsweise der N-Oxyde der Pyridin-Reihe ausgeführt haben²⁰⁰). Infolge des Krieges haben die Veröffentlichungen der japanischen Schule erst ab etwa 1950 in die uns zugängliche Literatur Eingang gefunden. In Unkenntnis dieser Arbeiten gelangten in Holland H. J. den Hertog und Mitarbeiter²⁰¹) zu ähnlichen Resultaten. Hier wird eine Übersicht über einige der wichtigsten Reaktionen dieser Aminoxyde gegeben, wobei vor allem präparative Verfahren berücksichtigt werden.

1. Theoretische Betrachtungen zur Reaktionsweise von Pyridin-N-oxyd

Durch Anlagerung eines Sauerstoff-Atoms an den Pyridin-Stickstoff entsteht ein System mit vermehrten Resonanzmöglichkeiten, das zu vielfältigen Reaktionen befähigt ist. Das Dipolmoment von Pyridin-N-oxyd liegt bedeutend niedriger als der aus dem Gruppenmoment für die Aminoxyd-Gruppe und dem Moment des Pyridins berechnete Wert. Diesen Befund erklärte E. P. Linton²⁰²) mit der Annahme, daß beim Pyridin-N-oxyd im Resonanzsystem Grenzstrukturen auftreten, deren Ausbildung beim Pyridin selbst nicht möglich ist (LX).



Aus dem Vorliegen dieser Grenzformen schloß E. Ochiai²⁰⁰), daß Pyridin-N-oxyd der Substitution durch elektrophile Reagentien zugänglich sein müsse, und daß diese in der 2- und 4-Stellung eintreten werde. Wie die Berechnung der Elektronenverteilung im N-Oxyd des Pyridins von H. H. Jaffé²⁰³) ergab, sind daneben aber auch noch Struk-

¹⁹⁸) Z. Talik u. E. Plazek, Acta polon. pharmac. 12, 5 [1955], Chem. Abstr. 51, 17911b [1957].

¹⁹⁹) Z. Talik u. E. Plazek, Acta polon. pharmac. 12, 179 [1955], Chem. Abstr. 51, 17911e [1957].

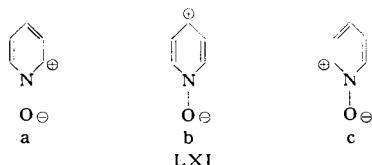
²⁰⁰) Zusammenfass.: E. Ochiai, J. org. Chemistry 18, 534 [1953].

²⁰¹) Zusammenfass.: H. J. den Hertog, Chem. Weekbl. 52, 387 [1956].

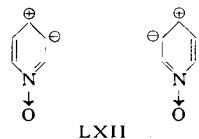
²⁰²) E. P. Linton, J. Amer. chem. Soc. 62, 1945 [1940].

²⁰³) H. H. Jaffé, ebenda 76, 3527 [1954].

turen zu formulieren, in denen die 2-, 4- oder 6-Stellung zum Träger einer positiven Ladung wird (LXI).



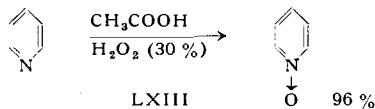
Die Ergebnisse der Untersuchungen von *H. S. Mosher* und *F. J. Welsh*²⁰⁴⁾ haben gezeigt, daß nicht alle Reaktionen des Pyridin-N-oxids mit den aufgeführten Formulierungen zu erklären sind. Es müssen vielmehr auch solche Grenzstrukturen beteiligt sein, wie sie vom Pyridin selbst bekannt sind (LXII).



2. Darstellung und Eigenschaften von Aminoxyden der Pyridin-Reihe

Aminoxyde lassen sich aus tertiären Aminen durch Einwirkung von sauerstoff-abgebenden Oxydationsmitteln gewinnen. Während bei aliphatischen Aminen die Oxydation schon unter milden Bedingungen, z. B. mit 3proz. Wasserstoffperoxyd, möglich ist, erfordert die Bildung von N-Oxyden der aromatisch-heterocyclischen Amine von der Art des Pyridins die Anwendung stärkerer Mittel. Pyridin-N-oxid wurde bereits 1926 von *J. Meisenheimer*²⁰⁵⁾ durch Einwirkung von Benzoopersäure auf Pyridin dargestellt; gereinigt wurde das Aminoxyd über das Pikrat. Auch andere organische Persäuren wie Phthalomonopersäure²⁰⁶⁾ und Peressigsäure²⁰⁷⁾ sind als Oxydationsmittel geeignet. Durch Ringschluß entsteht Pyridin-N-oxid aus Glutcondialdehyd und Hydroxylamin²⁰⁷⁾.

Die Überführung in das Aminoxyd mit Hilfe von Wasserstoffperoxyd gelingt bei den Pyridinen nur dann, wenn eine Carbonsäure als Lösungsmittel zugesetzt wird. So wurden Picolinsäure-N-oxid²⁰⁸⁾, Isonicotinsäure-N-oxid²⁰⁹⁾ und später Nicotinsäure-N-oxid²¹⁰⁾ durch Oxydation der entspr. Pyridincarbonsäuren mit 30proz. Wasserstoffperoxyd in Eisessig erhalten. Die allgemeine Anwendbarkeit der Eisessig/Perhydrol-Methode zur Gewinnung von N-Oxyden der Pyridin-Reihe wurde aber erst von *E. Ochiai*²⁰⁰⁾ erkannt (LXIII).



An Stelle von Eisessig können auch andere organische Carbonsäuren verwendet werden, jedoch hat sich wasserfreie Essigsäure als günstigstes Lösungsmittel bewährt²⁰⁰⁾.

Zur Darstellung von Pyridin-N-oxid erwärmt man in Eisessig gelöstes Pyridin mit einem Überschuß an 30proz. H_2O_2 mehrere Stunden auf 70–80 °C, engt anschließend im Vakuum ein und extrahiert nach Alkalisieren des Rückstandes mit Chloroform; die Reinigung gelingt durch Destillation unter verminderter Druck.

Die Aminoxyde der Pyridin-Homologen und vieler anderer Pyridin-Derivate lassen sich nach dieser Vorschrift²⁰⁰⁾ in meist sehr guten Ausbeuten gewinnen; das

Verfahren versagt aber z. B. beim 2-Chlor-5-nitro-pyridin²⁰⁴⁾ und bei verschiedenen anderen stickstoff-haltigen Heterocyclen²¹¹⁾.

In der Tabelle 1 sind die physikalischen Daten einiger N-Oxyde der Pyridin-Reihe wiedergegeben.

Aminoxyd	Kp (°C/Torr) bzw. Fp (°C)	Fp des Pikrates (°C)
Pyridin	138–140/15 ²⁰⁰⁾	179,5 ²⁰⁵⁾
2-Methylpyridin	123–124/15 ²¹²⁾	125–126,5 ²¹²⁾
3-Methylpyridin	146–149/15 ²¹²⁾	138–139 ²¹²⁾
4-Methylpyridin	185–186 ²¹²⁾	158,7–159,7
2,4-Dimethylpyridin ...	148/13 ²¹²⁾	140 ²¹⁴⁾
2,6-Dimethylpyridin ...	115–119/18 ²¹²⁾	127,5–129 ²¹³⁾
2-Methyl-5-äthylpyridin	93/0,2 ²¹⁵⁾	
2,4,6-Trimethylpyridin ..	135–139/14 ²¹⁶⁾	166–167 ²¹⁴⁾
2-Benzylpyridin	99–100 ^{216a)}	
3-Benzylpyridin	66 ^{216a)}	
4-Benzylpyridin	104–105 ^{216a)}	
2-Hydroxypyridin	145–147 ²¹⁷⁾	
3-Hydroxypyridin	189–191 ²¹⁷⁾	
4-Hydroxypyridin	243–244 ²¹⁷⁾	
2-Aminopyridin	163–164 ²¹⁸⁾	
4-Aminopyridin	hygrokopische Kristalle ²⁰⁰⁾	199–200 ²⁰⁰⁾
2-Chlorpyridin	67–68,5 ²¹⁸⁾	
4-Chlorpyridin	169,5 ²⁰⁰⁾	
2-Hydroxymethylpyridin	143–143,5 ²¹²⁾	
3-Hydroxymethylpyridin	88–89 ^{216a)}	
4-Hydroxymethylpyridin	121–122 ^{216a)}	
2,6-Dihydroxymethyl- pyridin	136 ^{216a)}	
Pyridin-2-aldehyd (Hydrat)	78–80 ⁸⁸⁾	
Pyridin-4-aldehyd	147 ^{216a)}	
Pyridin-2,6-dialdehyd	187–188 ⁸⁸⁾	
5-Methylpyridin-2- aldehyd	164,5–165,5 ⁸⁸⁾	
Pyridin-2-aldehyd-4- carbonsäure	222–223 ⁸⁸⁾	
Pyridin-2-carbonsäure ..	161 ^{208, 213)}	
Pyridin-2-carbonsäure- methylester	135–137/0,6 ²¹⁹⁾ 249 ²¹⁰⁾	
Pyridin-3-carbonsäure ..	97 ²¹⁰⁾	
Pyridin-3-carbonsäure- methylester	266 ²⁰⁹⁾	
Pyridin-4-carbonsäure- methylester	118–119 ²²⁰⁾	

Tabelle 1

Heute sind viele N-Oxyde der Pyridin-Reihe bekannt, von denen vor allem diejenigen des Pyridins selbst und seiner einfachen Homologen große präparative Bedeutung besitzen. Die semipolare $N\rightarrow O$ -Bindung verleiht diesen Verbindungen einen salzartigen Charakter; sie sind daher gut wasserlöslich und lösen sich in organischen Lösungsmitteln wie Benzol und Äther schwer. Ähnlich wie quartäre Pyridiniumsalze sind die Pyridin-N-oxide oft sehr hygrokopisch. Die Schmelz- und Siedepunkte liegen relativ hoch und sind stets höher als die der zugehörigen tertiären Basen. Die Aminoxyde reagieren ebenfalls basisch und sind zur Salzbildung befähigt; zur Identifizierung können Pikrate und Pikrolonate²²¹⁾ herangezogen werden. Das 4-Methyl-pyridin-N-oxid weicht in seinen physikalischen

²⁰⁴⁾ *H. S. Mosher u. F. J. Welsh*, ebenda 77, 2902 [1955].

²⁰⁵⁾ *J. Meisenheimer*, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1848 [1926].

²⁰⁶⁾ *R. Adams u. S. Miyano*, J. Amer. chem. Soc. 76, 2785 [1954].

²⁰⁷⁾ *P. Baumgarten, R. Merländter u. J. Olshausen*, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1802 [1933].

²⁰⁸⁾ *O. Diels u. K. Alder*, Liebigs Ann. Chem. 505, 103 [1933].

²⁰⁹⁾ *E. Ghigi*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1318 [1942].

²¹⁰⁾ *G. R. Clemo u. H. Koenig*, J. chem. Soc. [London] 1949, 231.

²¹¹⁾ *E. Ochiai, M. Ishikawa u. Sai Zai-Ren*, J. pharmac. Soc. Japan 64, 72 [1944], Chem. Abstr. 45, 8526d [1951].

²¹²⁾ *V. Boekelheide u. W. J. Linn*, J. Amer. chem. Soc. 76, 1286 [1954].

²¹³⁾ *D. Jerchel u. W. Jacobs*, diese Ztschr. 66, 298 [1954].

²¹⁴⁾ *M. Ishikawa u. Sai Zai-Ren*, J. pharmac. Soc. Japan 63, 78 [1943], Chem. Abstr. 44, 7321g [1950].

²¹⁵⁾ *J. A. Berson u. T. Cohen*, J. org. Chemistry 20, 1461 [1955].

²¹⁶⁾ Diese Angabe verdanken wir Herrn Dipl.-Chem. W. Klein.

^{216a)} Diese Angaben verdanken wir Herrn Dipl.-Chem. S. Noetzel.

²¹⁷⁾ *E. Shaw*, J. Amer. chem. Soc. 71, 67 [1949].

²¹⁸⁾ *A. R. Katritzky*, J. chem. Soc. [London] 1957, 191.

²¹⁹⁾ *D. Jerchel u. W. Mellot*, Liebigs Ann. Chem. 613, 144 [1958].

²²⁰⁾ *H. L. Yale, K. Losee, J. Martins, M. Holsing, F. M. Perry u. J. Bernstein*, J. Amer. chem. Soc. 75, 1933 [1953].

²²¹⁾ *A. R. Katritzky*, J. chem. Soc. [London] 1956, 2404.

Eigenschaften stark von den N-Oxyden des Pyridins sowie des 2- und 3-Methylpyridins ab. Diese Substanz besitzt einen beträchtlich höheren Schmelzpunkt und lässt sich ausgezeichnet aus Aceton umkristallisieren, wobei man schöne weiße Nadeln erhält, die kaum hygroskopisch sind²¹⁴); die genannten anderen Oxyde lösen sich dagegen glatt in diesem Lösungsmittel.

Dieses Verhalten ermöglicht eine Trennung von Pyridin-Basengemischen, die sich nach Überführung in die N-Oxyde destillativ^{213, 219, 222}) bzw. durch Umkristallisation in ihre Komponenten zerlegen lassen²¹⁹). So gelingt es ohne Schwierigkeiten, die sog. β -Picolin-Fraktion durch fraktionierte Destillation in 2,6-Dimethylpyridin-N-oxyd und 3-Methylpyridin-N-oxyd aufzutrennen. Aus dem Rückstand erhält man nach Kristallisation aus Aceton reines 4-Methylpyridin-N-oxyd; Reduktion der Aminoxyde liefert die tertiären Pyridinbasen in großer Reinheit²¹⁹).

3. Reaktionen von N-Oxyden der Pyridin-Reihe

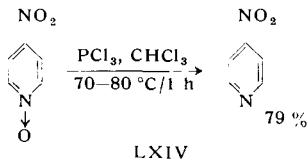
a) Reduktion von Pyridin-N-oxyden

Die Aminoxyde der Pyridin-Reihe lassen sich nur schwer reduzieren. Während aliphatische und aliphatisch-aromatische N-Oxyde schon durch milde Reduktionsmittel in die zugehörigen tertiären Amine verwandelt werden, bedarf es in der aromatisch-heterocyclischen Reihe zur Abspaltung des Sauerstoffs aus der Aminoxyd-Gruppe meist kräftig reduzierender Reagentien. Gute Ergebnisse wurden bei der katalytischen Hydrierung von N-Oxyden des Pyridins und substituierter Pyridine mit Raney-Nickel unter Verwendung von Eisessig/Acetanhydrid als Lösungsmittel erzielt; die Reaktion verläuft schnell und ohne Angriff des Pyridin-Ringes²¹⁹). Auch bei Platin- oder Palladium-Katalysatoren ist im allgemeinen ein Arbeiten in saurer Lösung erforderlich²⁰⁰), jedoch lassen sich z. B. 3- und 4-Methylpyridin-N-oxyd mit PtO₂ in Methanol glatt hydrieren²²³). Naszieren der Wasserstoff — z. B. aus Eisen in essigsaurer Lösung entwickelt — führt ebenfalls von der Aminoxyd-Stufe zu den tertiären Pyridinen zurück (siehe z. B.^{205, 219, 224-227}). Nach dieser Methode lässt sich z. B. auch 2,6-Dimethylpyridin-N-oxyd reduzieren, das bei der katalytischen Hydrierung kaum angegriffen wird²¹⁹).

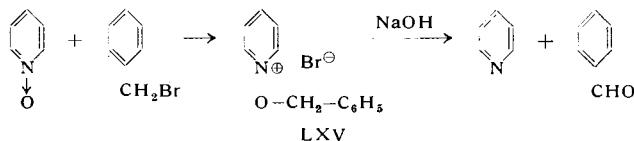
In flüssigem Ammoniak gelingt bei einigen Pyridin-N-oxyden die Abspaltung des Sauerstoffs sowohl mit Natrium²²⁸ als auch mit Schwefel²²⁹). Zur Reduktion geeignete Schwefel-Verbindungen sind Phenylsulfenchlorid und S₂Cl₂, bei deren Einwirkung z. B. auf Pyridin-N-oxyd in 80–85 proz. Ausbeute Pyridin entsteht²³⁰). Die Abspaltung von Sauerstoff in der Hitze gelingt beim Pyridin-N-oxyd erst bei 140–210 °C — besonders in Gegenwart von Zinkstaub oder Kupferpulver —, wobei sich Pyridin neben einer unbekannten Base bildet²³¹); die gleiche Reaktion gelingt beim Erwärmen des Aminoxyds in Schwefelsäure mit Selendioxyd²³²).

Während die bisher genannten Methoden bei Anwesenheit reduzierbarer Substituenten im Pyridin-Kern meist

nicht anwendbar sind, gibt es einige Verfahren, die eine selektive Reduktion der Aminoxyd-Gruppe gestatten. So gelingt es, mit Hilfe von Phosphortrichlorid in Chloroform aus 4-Nitropyridin-N-oxyd in 70–80 proz. Ausbeute 4-Nitropyridin darzustellen (LXIV)^{200, 233–235}); an Stelle des Chlorids lässt sich auch das entspr. Bromid verwenden^{236, 237}).



Da Aminoxyde mit Alkylhalogeniden unter Bildung von O-Alkyl-Verbindungen reagieren²³⁸), die bei der Behandlung mit Alkali eine Spaltung in tertiäres Amin und einen Aldehyd erleiden, kann man diese Reaktion, die auch bei Pyridin-N-oxyden gelingt^{200, 239}), zur Eliminierung des N-Oxyd-Sauerstoffs benutzen. So erhält man aus Pyridin-N-oxyd und Benzylbromid zunächst eine quartäre Verbindung, die durch Natronlauge in Pyridin und Benzaldehyd zerlegt wird (LXV)²⁴⁰.



Ebenso lässt sich p-Toluol-sulfosäure-methylester zur Abspaltung des Sauerstoffs aus den Aminoxyden der Pyridin-Reihe verwenden²²¹).

b) Substitutionsreaktionen unter gleichzeitiger Rückbildung der tertiären Pyridine

Eine Anzahl von Reaktionen ist bekannt, bei denen neben der Substitution des Pyridin-Kerns gleichzeitig eine Reduktion des Pyridin-N-oxyds stattfindet. So erhält man beim Erhitzen von Pyridin-N-oxyd mit Sulfurylchlorid 2- und 4-Chlorpyridin sowie wenig Pentachlor-pyridin nebeneinander¹⁶⁰); die Methode besitzt keine größere Bedeutung, da die Trennung der Isomeren ziemlich umständlich ist. Phosphorpentachlorid liefert ähnlich ausschließlich 4-Chlorpyridin²⁴¹); ebenso wirken Phosphoroxyhalogenide gleichzeitig reduzierend und halogenierend^{242–245}).

2-Phenylpyridin entsteht bei der Einwirkung von Phenyl-magnesium-bromid auf das Aminoxyd des Pyridins in exothermer Reaktion^{246, 247}); bessere Ausbeuten lassen sich erzielen, wenn man das durch Umsetzung von Pyridin-N-

²²³) M. Hamana, J. pharmac. Soc. Japan 71, 263 [1951], Chem. Abstr. 46, 4542c [1952].

²²⁴) M. Hamana u. H. Yoshimura, J. pharmac. Soc. Japan 72, 1051 [1952], Chem. Abstr. 47, 3309e [1953].

²²⁵) M. Hamana, J. pharmac. Soc. Japan 75, 121, 123, 130 [1955], Chem. Abstr. 50, 1817 a-h [1956].

²²⁶) M. Hamana, J. pharmac. Soc. Japan 75, 135 [1955], Chem. Abstr. 50, 1818c [1956].

²²⁷) T. Itai u. H. Ogura, J. pharmac. Soc. Japan 75, 292 [1955], Chem. Abstr. 50, 1808g [1956].

²²⁸) J. Meisenheimer, Liebigs Ann. Chem. 397, 273 [1913].

²²⁹) E. Ochiai, M. Katada u. T. Naito, J. pharmac. Soc. Japan 64, 210 [1944], Chem. Abstr. 45, 5154i [1951].

²³⁰) W. Feely, W. L. Lehn u. V. Boekelheide, J. org. Chemistry 22, 1135 [1957].

²³¹) M. Murakami u. E. Matsumura, J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect. 70, 393 [1949], Chem. Abstr. 45, 4698e [1951].

²³²) T. Kato u. M. Ohta, J. pharmac. Soc. Japan 71, 217 [1951], Chem. Abstr. 46, 4541a [1952].

²³³) T. Kato, J. pharmac. Soc. Japan 75, 1236, 1239 [1955], Chem. Abstr. 50, 8665 d-h [1956].

²³⁴) M. Colonna, A. Risaliti u. R. Serra, Gazz. chim. ital. 85, 1508 [1955], Chem. Abstr. 50, 10719c [1956].

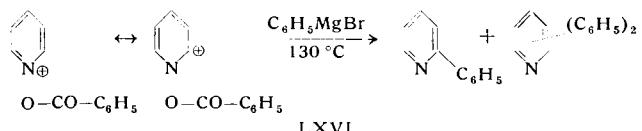
²³⁵) I. Suzuki, Pharmac. Bull. [Tokyo] 5, 78 [1957].

²³⁶) M. Colonna, Boll. sci. Fac. Chim. ind. Bologna 1940, 134, Chem. Zbl. 1940 II, 1719.

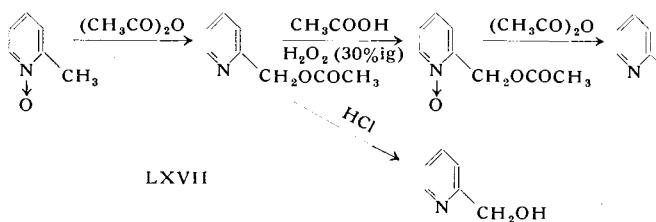
²³⁷) E. Ochiai u. K. Arima, J. pharmac. Soc. Japan 69, 51 [1949], Chem. Abstr. 44, 1502c [1950].

- ²²²) E. Ochiai, M. Ikehara, T. Kato u. N. Ikekawa, J. pharmac. Soc. Japan 71, 1385 [1951], Chem. Abstr. 46, 7101g [1952].
- ²²³) W. Melloh, Diplomarbeit, Mainz 1957.
- ²²⁴) H. J. den Hertog u. J. Overhoff, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 69, 468 [1950].
- ²²⁵) H. J. den Hertog u. W. P. Combé, ebenda 70, 581 [1951].
- ²²⁶) H. J. den Hertog u. C. R. Kolder u. W. P. Combé, ebenda 70, 591 [1951].
- ²²⁷) H. J. den Hertog, C. H. Henkens u. K. Dilz, ebenda 72, 296 [1953].
- ²²⁸) M. Ishikawa u. K. Tokuyama, Annu. Rep. Shionogi Res. Lab. [Osaka] 1, 231 [1953], Chem. Abstr. 51, 8739 f [1957].
- ²²⁹) K. Takeda u. K. Tokuyama, J. pharmac. Soc. Japan 75, 620 [1955], Chem. Abstr. 50, 3443d [1956].
- ²³⁰) S. Furukawa, Pharmac. Bull. [Tokyo] 3, 230 [1955], Chem. Zbl. 128, 11569 [1957].
- ²³¹) M. Katada, J. pharmac. Soc. Japan 67, 53 [1947], Chem. Abstr. 45, 9536f [1951].
- ²³²) M. Shimizu u. R. Dohmori, J. pharmac. Soc. Japan 72, 1643 [1952], Chem. Abstr. 47, 8745d [1953].

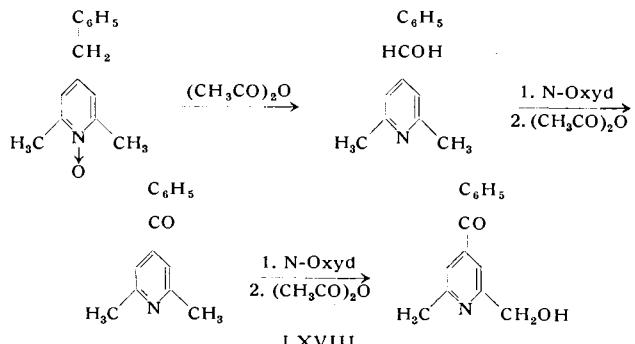
oxyd mit Benzoylchlorid erhältliche N-Benzoyloxy-pyridiniumchlorid verwendet (LXVI)²⁴⁸).



Eine vielseitige Anwendung hat die Reaktion von Acetanhydrid mit den N-Oxyden des Pyridins und seiner Homologen gefunden. Erhitzt man Pyridin-N-oxyd mit Essigsäureanhydrid auf 140–150 °C, so bildet sich in annähernd theoretischer Ausbeute 2-Hydroxy-pyridin^{200, 249}; aus 3-Methylpyridin-N-oxyd entsteht analog 2-Hydroxy-3-methylpyridin²¹². Zur Einführung einer Hydroxyl-Gruppe in die Seitenkette kommt es dagegen bei der Behandlung von 2- und 4-Methylpyridin-N-oxyd mit Acetanhydrid, wobei zunächst die entspr. Acetoxy-methyl-pyridine entstehen, die sich mit Säuren und Laugen zu den 2- bzw. 4-Hydroxymethyl-pyridinen verseifen lassen^{212, 249–253}. Wird das Acetoxy-methyl-pyridin erneut zum Aminoxyd oxydiert und nochmals mit dem Säureanhydrid erhitzt, so erhält man das Diacetat des Pyridin-2-aldehyds (LXVII)²¹².



Die Darstellung von Carbinolen gelingt auch bei Pyridin-N-oxyd-Derivaten, die mehrere Methyl-Gruppen tragen^{212, 254–257}. Hierbei reagiert die 2-Stellung bevorzugt vor der 4-Stellung²⁵⁶. Bei einer längeren Seitenkette in der 2- oder 4-Stellung tritt der Acetoxy-Rest stets in die entspr. kernständige Methylen-Gruppe ein^{212, 251, 258–260}. 2- und 4-Benzyl-Derivate des Pyridins lassen sich nach Überführung



²⁴⁸ R. C. Elderfield: *Heterocyclic Compounds*, Bd. 1V, J. Wiley and Sons, Inc./Chapman & Hall, Ltd., New York, London 1952, S. 244.

²⁴⁹ M. Katada, *J. pharmac. Soc. Japan* 67, 51 [1947], *Chem. Abstr.* 45, 9536d [1951].

²⁵⁰ G. Kobayashi u. S. Furukawa, *Pharmac. Bull. [Tokyo]* 1, 347 [1953], *Chem. Abstr.* 49, 10948e [1955].

²⁵¹ O. H. Bullitt jr. u. J. T. Maynard, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1370 [1954].

²⁵² S. Okuda, *Pharmac. Bull. [Tokyo]* 3, 316 [1955], *Chem. Abstr.* 50, 13056e [1956].

²⁵³ J. A. Berson u. T. Cohen, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1281 [1955].

²⁵⁴ G. Kobayashi, S. Furukawa u. Y. Kawada, *J. pharmac. Soc. Japan* 74, 790 [1954], *Chem. Abstr.* 49, 11646c [1955].

²⁵⁵ T. Kato, *J. pharmac. Soc. Japan* 75, 1233 [1955], *Chem. Abstr.* 50, 8664i [1956].

²⁵⁶ S. Furukawa, *Pharmac. Bull. [Tokyo]* 3, 413 [1955], *Chem. Abstr.* 50, 13926a [1956]; s. auch: *J. pharmac. Soc. Japan* 76, 900 [1956], *Chem. Abstr.* 51, 2770b [1957].

²⁵⁷ S. Furukawa, *J. pharmac. Soc. Japan* 77, 11 [1957], *Chem. Abstr.* 51, 8745g [1957].

²⁵⁸ Reilly Tar & Chemical Corp., *Erf. F. E. Cislak*, AP. 2735851 vom 21. 2. 1956 und 2743277 vom 1. 9. 1954/24. 4. 1956, *Chem. Abstr.* 50, 14001c [1956], *Chem. Zbl.* 128, 9778 [1957].

²⁵⁹ V. Boekelheide u. W. Feely, *J. org. Chemistry* 22, 589 [1957].

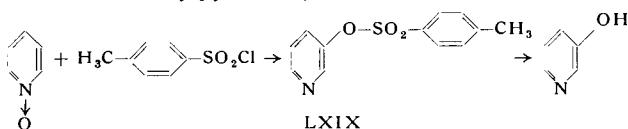
²⁶⁰ K. Biemann, G. Büchi u. B. H. Walker, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 5558 [1957].

in das Aminoxyd durch Erhitzen mit Acetanhydrid in der Methylen-Gruppe hydroxylieren^{255, 261}; beim 2,6-Dimethyl-4-benzyl-pyridin-N-oxyd bildet sich zuerst das 4-Hydroxymethyl-pyridin, das nach Wiederholung der Reaktion das 4-Benzoyl-Derivat liefert und erst bei nochmaliger Behandlung in einer 2-Methyl-Gruppe substituiert wird²⁶¹ (LXVIII).

Der Mechanismus der N-Oxyd/Acetanhydrid-Methode ist noch nicht völlig geklärt, obwohl verschiedene Theorien vorliegen (siehe z. B.^{252, 262}). Die Substitution verläuft nicht immer einheitlich, denn auch bei den 2- und 4-Methyl-Derivaten treten neben den Carbinolen Verbindungen auf, die im Pyridin-Kern hydroxyliert sind^{212, 252–254, 256}.

2-Hydroxy-pyridin-N-oxyd erhält man nach einem amerikanischen Patent²⁶³ beim Erhitzen einer Mischung von Pyridin, Eisessig, Perhydrol und Paraformaldehyd auf 75–95 °C; analoge Verbindungen bilden sich auch aus 3-Methyl- und 3,5-Dimethyl-pyridin.

Bei der Umsetzung von Pyridin-N-oxyd mit p-Toluolsulfochlorid in der Hitze entsteht zunächst 3-(p-Toluolsulfonyl)-pyridin, dessen Verseifung dann zu 3-Hydroxy-pyridin führt (LXIX)^{241, 264}; bei dieser Reaktion treten Nebenprodukte auf, in denen zwei Pyridin-Kerne miteinander verknüpft sind^{265–267}. Während bei dem 3-Methyl-pyridin-N-oxyd nach diesem Verfahren eine Hydroxyl-Gruppe in der 5-Stellung eingeführt werden kann²⁶⁸, entsteht bei der Behandlung von 2-Methylpyridin-N-oxyd mit Tosylchlorid 2-Chlormethylpyridin²⁶⁹.

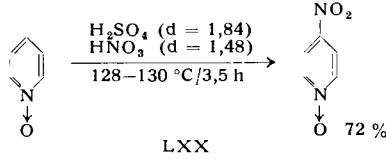


c) Elektrophile Substitution von Pyridin-N-oxiden

α) Nitrierung

Die Nitrierung von Pyridin-N-oxyd wurde erstmals von E. Ochiai²⁰⁰ ausgeführt. Er erhielt 4-Nitropyridin-N-oxyd, das bei der Einwirkung von konz. Salpetersäure und konz. Schwefelsäure bei 130 °C in 72 % Ausbeute entstand (LXX). Daneben bildet sich sehr wenig 2-Nitropyridin, das wahrscheinlich aus dem zugehörigen N-Oxyd durch Abspaltung von Sauerstoff im Verlaufe der Reaktion hervorgegangen ist. Bei Erhöhung der Temperatur steigt die Ausbeute an 2-Nitropyridin, ferner findet sich auch 4-Nitropyridin unter den Reaktionsprodukten²⁰⁰.

Eine abgekürzte Darstellungsmethode wurde von H. J. den Hertog und W. P. Combé²²⁵ angegeben. Hiernach oxydiert man Pyridin mit Eisessig und Perhydrol, engt die Mischung im Vakuum ein und erhitzt den Rückstand –



²⁶¹ Reilly Tar & Chemical Corp., *Erf. F. E. Cislak*, AP. 2748141 vom 29. 5. 1956, *Chem. Abstr.* 51, 2878c [1957].

²⁶² V. Boekelheide u. D. L. Harrington, *Chem. and Ind.* 1955, 1423.

²⁶³ Reilly Tar & Chemical Corp., *Erf. F. E. Cislak*, AP. 2752356 vom 26. 6. 1956, *Chem. Abstr.* 51, 4443e [1957].

²⁶⁴ M. Murakami u. E. Matsumura, *Jap. P. 1535 (50)*, *Chem. Abstr.* 47, 1745i [1953].

²⁶⁵ E. Ochiai, T. Watanabe u. S. Suzuki, *J. pharmac. Soc. Japan* 76, 1421 [1956].

²⁶⁶ P. A. de Villiers u. H. J. den Hertog, *Recueil Trav. chim. Pays-Bas* 75, 1303 [1956].

²⁶⁷ P. A. de Villiers u. H. J. den Hertog, ebenda 76, 647 [1957].

²⁶⁸ E. Matsumura, *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* 74, 446 [1953], *Chem. Abstr.* 48, 6442e [1954].

²⁶⁹ E. Matsumura, *J. chem. Soc. Japan, pure Chem. Sect.* 74, 363 [1953], *Chem. Abstr.* 48, 6442b [1954].

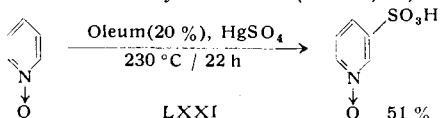
ohne Isolierung des N-Oxyds — nach Zugabe von rauchender Salpetersäure und Schwefelsäure 14 h auf 90 °C. Dann gießt man auf Eis und extrahiert nach dem Neutralisieren mit Äther, wobei 4-Nitropyridin-N-oxyd in über 90% Ausbeute gewonnen wird.

Die Einführung der Nitro-Gruppe in die 4-Stellung gelingt auch bei vielen Derivaten des Pyridin-N-oxyds (siehe z. B. 200, 221, 224–227, 237, 270–273)). Sofern diese Stellung bereits besetzt ist, tritt jedoch keine Nitrierung ein^{194, 273}). Unter dem Einfluß bereits vorhandener Substituenten ist aber auch der Eintritt der Nitro-Gruppe in einer anderen Stellung möglich^{226, 227, 274–277}).

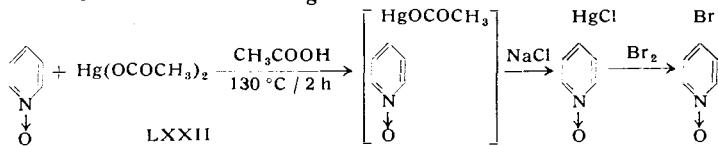
Bei der Einwirkung von Benzoylnitrat auf Pyridin-N-oxyd in Chloroform bei Zimmertemperatur bildet sich nach 4-tägigem Stehen in sehr geringer Ausbeute 3-Nitropyridin-N-oxyd²⁷⁸.

b) Sulfurierung. Elektrophile Substitution

Überraschenderweise verläuft die Sulfurierung von Pyridin-N-oxyd völlig anders als die normale Nitrierung. Behandelt man nämlich dieses Aminoxyd mit 20proz. Oleum bei 150 °C in Gegenwart von Quecksilbersulfat, so erhält man das unveränderte Ausgangsprodukt in 60proz. Ausbeute zurück, ohne daß eine Sulfosäure auftritt²⁰⁴). Erst bei Anwendung der auch für das Pyridin selbst erforderlichen Sulfurierungsbedingungen — 20proz. Oleum, Quecksilbersulfat und 22-stündiges Erhitzen auf 230 °C — kommt es zur Bildung einer Sulfosäure, bei der es sich aber um Pyridin-3-sulfosäure-N-oxyd handelt (LXXI)²⁰⁴.



Dagegen gelingt die Umsetzung mit Quecksilberacetat zur 4-substituierten Pyridin-quecksilber-Verbindung, die nach Versetzen mit gesättigter Kochsalzlösung als 4-Chloroquecksilber(II)-pyridin-N-oxyd isoliert wurde (LXXII)²⁷⁹). Die Behandlung von LXXII mit Brom liefert 4-Brom-pyridin-N-oxyd²⁷⁹). Im Gegensatz hierzu erfolgt nach²⁸⁰ keine 4-Substitution, sondern Eintritt des Substituenten in die 2- bzw. 2- und 6-Stellung.



Die Einwirkung anderer elektrophiler Reaktionspartner z. B. bei der Bromierung, Chlorsulfurierung und Friedel-Crafts-Reaktion, führte beim Pyridin-N-oxyd ebensowenig wie beim Pyridin selbst zum Umsatz²⁰⁴).

d) Umsetzungen mit 4-Nitropyridin-N-oxyden

Die Nitro-Gruppe in der 4-Stellung des Pyridin-N-oxyds zeichnet sich durch eine außerordentliche Reaktionsfähigkeit aus, so daß sich mit Hilfe dieses Nitro-Produktes zahlreiche 4-substituierte Pyridin-Derivate gewinnen lassen. 4-Nitropyridin-N-oxyd selbst ist eine stabile Substanz, die

²⁷⁰ W. Herz u. L. Tsai, J. Amer. chem. Soc. 76, 4184 [1954].

²⁷¹ J. A. Benson u. T. Cohen, J. org. Chemistry 20, 1461 [1955].

²⁷² E. C. Taylor u. A. J. Crovetti, J. Amer. chem. Soc. 78, 214 [1956].

²⁷³ M. Ishikawa, J. pharmac. Soc. Japan 65, 6 [1945], Chem. Abstr. 45, 8529b [1951].

²⁷⁴ W. A. Lott u. E. Shaw, J. Amer. chem. Soc. 71, 70 [1949].

²⁷⁵ H. J. den Hertog u. M. van Ammers, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 74, 1160 [1955].

²⁷⁶ H. J. den Hertog, M. van Ammers u. S. Schukking, ebenda 74, 1171 [1955].

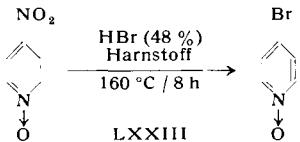
²⁷⁷ M. van Ammers u. H. J. den Hertog, ebenda 75, 1259 [1956].

²⁷⁸ E. Ochiai u. C. Kaneko, Pharmac. Bull. [Tokyo] 5, 56 [1957].

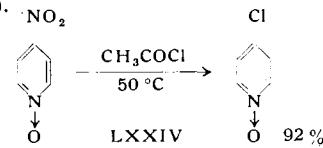
²⁷⁹ T. Uyaki, Y. Yamamoto u. S. Hirano, J. pharmac. Soc. Japan 73, 823 [1953], Chem. Abstr. 48, 9946c [1954].

²⁸⁰ M. van Ammers u. H. J. den Hertog, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 77, 340 [1958].

beim Umkristallisieren aus Aceton oder aus Wasser gelbe Kristalle vom Fp 159 °C²⁰⁰) bildet. Bereits beim Erhitzen mit wäßrigem Alkali oder mit Halogenwasserstoffsäuren kommt es zu einem Austausch der Nitro-Gruppe. Erwärmt man 4-Nitropyridin-N-oxyd mit verd. Natronlauge, so tritt eine heftige Reaktion ein, wobei sich aber kein einheitliches Produkt bildet. Aus dem Reaktionsansatz konnten 4,4'-Azopyridin-N-oxyd²⁸¹) und 4,4'-Azopyridin isoliert werden²²⁵). Daneben tritt wahrscheinlich 4-Hydroxypyridin-N-oxyd auf²²⁵), das bei Zugabe von Wasserstoffperoxyd zur Natronlauge das Hauptprodukt darstellt²⁸²). 4,4'-Azopyridin-di-N-oxyd entsteht neben wenig 4-Aminopyridin-N-oxyd beim Erhitzen von 4-Nitropyridin-N-oxyd mit Ammoniak²⁸³). Hauptsächlich 4-Brompyridin-N-oxyd bzw. 4-Chlorpyridin-N-oxyd erhält man durch Austausch der Nitro-Gruppe bei längerem Erwärmen mit Bromwasserstoffsäure (LXXIII)²⁸⁴); s. auch²²⁵) bzw. Chlorwasserstoffsäure²²⁵).

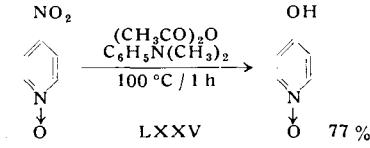


Eine bevorzugte Darstellungsmethode für 4-Chlor- oder 4-Brompyridin-N-oxyd beruht auf der Umsetzung des Nitro-Derivates mit Acetylchlorid bzw. -bromid, die bei 50 °C in einem Überschuß an Säurechlorid ausgeführt wird (LXXIV)^{200, 285}).

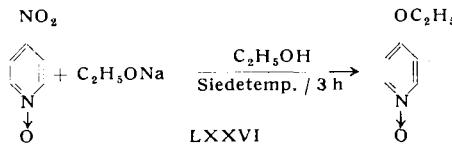


Phosphoroxychlorid liefert bei der Einwirkung auf 4-Nitropyridin-N-oxyd hauptsächlich 4-Chlorpyridin-N-oxyd, wenn man eine Temperatur von 70 °C einhält; bei 100 °C kommt es zur Bildung von 2,4-Dichlorpyridin^{200, 285}).

Die Darstellung von 4-Hydroxypyridin-N-oxyd gelingt durch Erwärmen von 4-Nitropyridin-N-oxyd mit Acetanhydrid und Dimethylanilin auf dem Wasserbad (LXXV)²⁰⁰); s. auch²³⁷).



Ebenso leicht lassen sich Pyridyl-(4)-äther-N-oxide bzw. -thioäther-N-oxide gewinnen, wenn man die Nitro-Verbindung mit Alkoholaten bzw. Phenolaten oder Thio-phenolaten umsetzt^{200, 225, 283, 286}). 4-Äthoxyppyridin-N-oxyd bildet sich nach diesem Verfahren in 70% Ausbeute (LXXVI)²²⁵). Bei Verwendung von 4-Chlorpyridin-N-oxyd tritt ebenfalls eine glatte Äther-Bildung mit den genannten Reagentien ein^{200, 286}).



²⁸¹ E. Ochiai u. M. Katada, J. pharmac. Soc. Japan 63, 186 [1943], Chem. Abstr. 45, 5151h [1951].

²⁸² H. J. den Hertog u. W. P. Combé, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 77, 745 [1952].

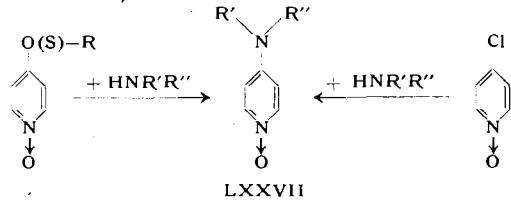
²⁸³ E. Ochiai u. M. Katada, J. pharmac. Soc. Japan 63, 265 [1943], Chem. Abstr. 45, 5152e [1951].

²⁸⁴ E. Ochiai, T. Ito u. S. Okuda, J. pharmac. Soc. Japan 71, 591 [1951], Chem. Abstr. 46, 980i [1952].

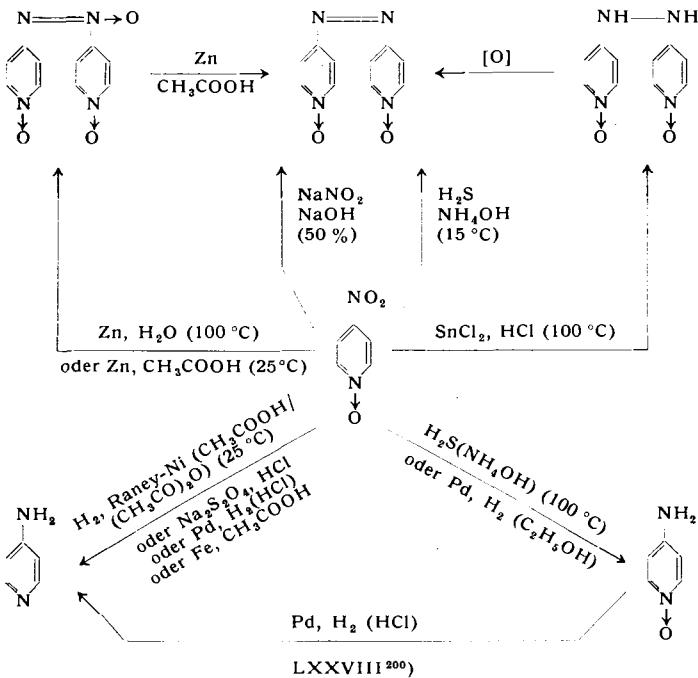
²⁸⁵ T. Itai, J. pharmac. Soc. Japan 65, 70 [1945], Chem. Abstr. 45, 8525h [1951].

²⁸⁶ E. Ochiai, T. Itai u. K. Yoshino, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] 20, 141 [1944].

Durch katalytische Hydrierung von 4-Benzylxyloxy-pyridin-N-oxyd mit Palladium-Tierkohle-Katalysator in methanolischer Lösung erhält man unter Abspaltung von Toluol 4-Hydroxypyridin-N-oxyd²⁰⁰). Die Phenoxy- bzw. Thiophenoxy-Gruppe in der 4-Stellung des Pyridin-N-oxys zeigt wie beim Pyridin selbst eine erhöhte Reaktionsfähigkeit und lässt sich durch Erhitzen mit primären oder sekundären Aminen umsetzen, wobei es zum Eintritt der Amino-Gruppe in diese Stellung kommt (LXXVII)^{200, 286}). Die gleichen Produkte erhält man auch aus 4-Chlorpyridin-N-oxyd und den genannten Aminen (LXXVII)^{200, 286}), jedoch kann es hierbei zur Abspaltung der N-Oxyd-Funktion kommen²²¹).



4-Chlorpyridin-N-oxyd bildet mit Thioharnstoff bei langerem Stehen das Pyridyl-(4)-isothiuroniumchlorid-N-oxyd in 80% Ausbeute, das bei der Hydrolyse mit kalter Natronlauge 4-Mercaptopyridin-N-oxyd liefert²⁸⁷) (siehe auch²⁰⁰). Das durch Umsetzung dieses Mercaptans mit Quecksilberacetat gewonnene Salz zeigt eine hohe bakteriostatische Wirkung¹⁹⁴). Dampft man das Isothiuroniumsalz mit Ammoniak auf dem Wasserbad ein, so erhält man das 4,4'-Dipyridyl-sulfid-N-oxyd²⁸⁷); diese Verbindung entsteht in geringer Menge auch aus 4-Nitro-pyridin-N-oxyd bei der Behandlung mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Pyridin¹⁹⁴).



Auf die Reduktion von 4-Nitropyridin-N-oxyd mit Phosphortrichlorid wurde bereits hingewiesen; hierbei wird die Nitro-Gruppe nicht angegriffen. Kombiniert man dieses Verfahren mit der Einwirkung von Acetylchlorid, so erhält man 4-Chlorpyridin¹⁷⁵). Auf die durch Umsetzungen mit 4-Nitropyridin-N-oxyd zugänglichen 4-substituierten Pyridin-N-oxys sind die in Abschnitt V, 3a beschriebenen Reduktionsverfahren meist ohne weiteres anwendbar. Bei

der Einwirkung reduzierender Mittel verhält sich 4-Nitro-pyridin-N-oxyd ähnlich dem Nitrobenzol, indem sich Azo-, Azoxy- und Hydrazo-Verbindungen sowie 4-Aminopyridin-N-oxyd bilden, 4-Aminopyridin entsteht nur in saurer Lösung (LXXVIII)^{200, 238}).

Im Gegensatz zu 4-Aminopyridin kann man 4-Aminopyridin-N-oxyd glatt diazotieren²⁰⁰). Das Diazoniumsalz lässt sich kuppeln, wobei Azofarbstoffe gebildet werden²⁰⁰). Ferner gelingt der Ersatz der Diazo-Gruppe gegen Halogen sowie die Nitril- und Rhodan-Gruppe²⁰⁰).

Die in diesem Abschnitt geschilderten Reaktionen gelingen auch bei vielen substituierten Pyridin-N-oxys. Da diese Verfahren aber nichts prinzipiell neues bieten, wurde auf ihre Besprechung verzichtet.

VI. Präparative Vorschriften:

1. 4-Phenacyl-pyridin^{114, 115}:

a) N-(2,6-Dichlor-benzyl)-4-phenacyl-1,4-dihydropyridin:

In einem verschlossenen, mit Zu- und Ableitungsrohr versehenen Rundkolben werden 6,38 g N-(2,6-Dichlorbenzyl)-pyridiniumbromid¹¹⁴) in 25 cm³ Methanol mit 5 cm³ Acetophenon und 1,8 g p-Nitroso-dimethylanilin versetzt. Nun wird bei 20 °C Stickstoff durch die Lösung geleitet, bis die Luft im Kolben verdrängt ist und dann 20 cm³ 2n Natronlauge zugegeben. Nach einigen Minuten tritt Farbumschlag nach Rot ein, wobei sich die Lösung etwas erwärmt. Man bringt nach dem Abkühlen durch Reiben zur Kristallisation, die sich durch Zusatz von 25 cm³ Wasser vervollständigen lässt. Nach 3 h wird filtriert, mit Wasser und mit wenig Alkohol gewaschen; so erhält man 5,4 g (76% d.Th.) an Rohprodukt.

b) 4-Phenacyl-pyridin:

3,56 g des nach a) gewonnenen Präparates werden mit 3 cm³ 66 proz. Bromwasserstoffsäure im Rohr 1 h auf 180 °C erhitzt. Das gebildete 4-Phenacylpyridin-hydrobromid lässt sich nach Kühlung durch Absaugen und Waschen mit Äther und zum Schluß Aceton von 2,6-Dichlor-benzylbromid befreien. Die wässrige Phase des Filtrates wird auf dem Wasserbad (Abzug) eingedampft, mit wenig Methanol bis zur Kristallisation verrieben und diese durch Zusatz von Äther vervollständigt. Die Gesamtausbeute an Hydrobromid beträgt 2,6 g (93% d.Th.). Das aus dem Salz mit Sodalösung freigesetzte 4-Phenacylpyridin zeigt nach dem Umkristallisieren aus Benzin oder Aceton den Fp 115 °C¹¹⁵).

2. N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid^{120, 161}:

In einem 1000 cm³-Dreihalskolben, der mit einem Tropftrichter, einem KPG-Rührer und einem durch ein Calciumchlorid-Rohr verschlossenen Rückflußkühler ausgestattet ist, werden 300 cm³ trockenes Pyridin mit 900 g Thionylchlorid (technisches Produkt) unter kräftigem Rühren versetzt. Durch Außenkühlung mit fließendem Wasser und Regulierung der Tropfgeschwindigkeit lässt sich eine Innentemperatur von etwa 20 °C leicht einhalten. Nach vollständiger Zugabe des SOCl₂ bleibt die Mischung drei Tage bei Zimmertemperatur stehen. Die Befreiung von überschüssigem Thionylchlorid gelingt durch Vakuumdestillation, wobei die Wasserbadtemperatur allmählich auf 100 °C gesteigert und hierbei, nachdem alles Thionylchlorid überdestilliert ist, noch 2 h gehalten wird. Der im Kolben verbliebene feste Rückstand lässt sich durch Aufkochen mit etwa 200 cm³ absolutem Methanol in einem homogenen Kristallbrei verwandeln, der nach Abkühlen auf 0 °C abgesaugt wird. Das mit wenig Alkohol ausgewaschene Rohprodukt zeigt nach Trocknen bei 110 °C einen Fp von 145 bis 148 °C, die Ausbeute beträgt 260 g (60% d.Th.). Zur weiteren Reinigung löst man das Rohprodukt in wenig 2n Salzsäure in der Hitze, filtriert und behandelt das Filtrat mehrmals mit Tierkohle. Nach Einen im Vakuum und Zugabe von Alkohol scheiden sich fast weiße Kristalle ab, die nach Kühlung abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und getrocknet werden. Eine anschließende Umkristallisation aus Methanol liefert farblose Nadeln vom Fp 151 °C.

3. Pyridyl-(4)-[4-nitro-phenyl]-äther¹¹⁸:

Eine Mischung von 10 g N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid und 6,6 g p-Nitrophenol bildet beim Erwärmen im Ölbad auf 160–165 °C nach einigen Minuten eine klare Schmelze. Nach dem Erkalten wird mit 10 proz. Natriumcarbonat-Lösung versetzt, vom Ungleichen abgesaugt und der Filterrückstand mit Sodalösung und mit Wasser gewaschen. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Alkohol erhält man 4,5 g (47% d.Th.) Nadeln, Fp 128 °C.

²⁰⁰) T. Itai, J. pharmac. Soc. Japan 69, 542 [1949], Chem. Abstr. 44, 4473h [1950].

²³⁸) E. Ochiai u. M. Ishikawa, Proc. Imp. Acad. [Tokyo] 18, 561 [1942].

4. 4-Chlorpyridin^{118, 161}:

200 g N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (Rohprodukt) werden gut pulverisiert, mit 180 g Phosphorpentachlorid in einig gemischt und in einem mit Luftkühler versehenen 500 cm³-Kolben im Ölbad auf 160 °C erhitzt. Unter Anstieg der Innentemperatur auf 165–170 °C bildet sich eine dunkle, leicht bewegliche Schmelze. Anschließend wird die Reaktionsmischung noch 6 h bei einer Badtemperatur von 180 °C gehalten. Unter guter Kühlung gibt man dann vorsichtig Eiswasser durch den Kühler hinzu, bis sich eine klare Lösung gebildet hat, füllt diese in einen größeren Kolben und macht durch Zutropfen von Natronlauge unter kräftigem Rühren und sorgamer Kühlung alkalisch. Bei der nachfolgenden Wasserdampfdestillation gehen 4-Chlorpyridin und Pyridin zusammen über und lassen sich nach Zugabe von Pottasche abtrennen. Die wäßrige Phase wird nochmals mit Äther extrahiert; die Ätherauszüge dienen zur Lösung der vorher abgetrennten Basen. Die Destillation erfolgt nach Trocknen mit KOH in der angegebenen Apparatur (Abb. 1), die vorher gründlich mit alkoholischer Kalilauge ausgespült und getrocknet werden muß. Nach

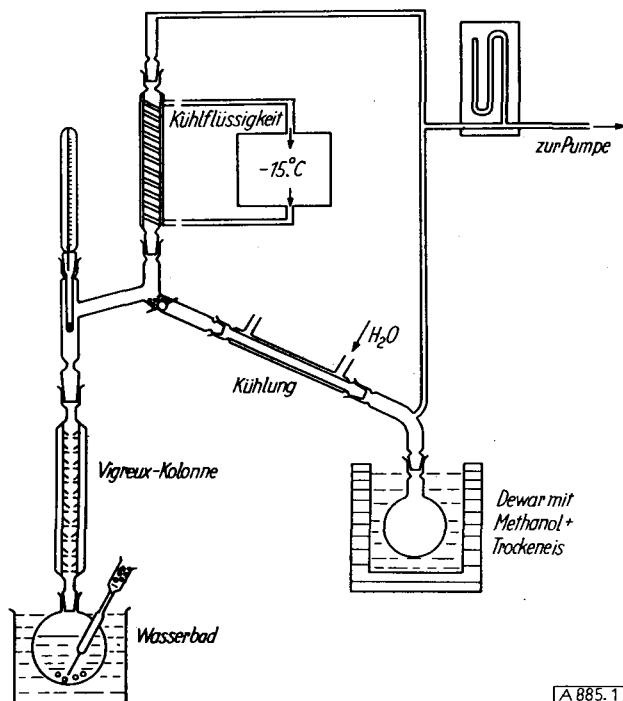


Abb. 1. Apparatur zur Destillation von 4-Chlor-pyridin

Entfernung des Lösungsmittels bei Normaldruck geht bei der Fraktionierung zunächst Pyridin bei 57–59 °C/100 Torr und dann 4-Chlorpyridin bei 63–64 °C/50 Torr über. Die Ausbeute an 4-Chlorpyridin beträgt 72 g = 73 % d.Th.

5. 4-Phenylamino-pyridin¹⁹²:

2,3 g N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid und 2,6 g Anilin-hydrochlorid werden 90 min auf 180 °C erhitzt, nach dem Erkalten mit Wasser aufgenommen und mit Tierkohle in der Hitze behandelt. Nach Zugabe von Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaktion und Aufkochen scheiden sich beim Erkalten Kristalle ab, die nach dem Absaugen aus Methanol/Wasser umkristallisiert werden können. Man erhält 4-Phenylamino-pyridin (Fp 172 °C) in quantitativer Ausbeute.

6. 4-n-Butylamino-pyridin¹⁹²:

2,6 g Pyridyl-(4)-phenyl-äther¹²⁰) werden mit 4,9 g n-Butylamin-hydrochlorid 2 h auf 180 °C und abschließend 5 min auf 200 °C erhitzt. Nach Aufnehmen der erkalteten Schmelze in Wasser und Alkalisieren mit Natronlauge läßt sich die Mischung durch Wasserdampfdestillation von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten befreien. Aus dem ölichen Rückstand kristallisiert beim Abkühlen das gebildete Amin aus. Das durch Absaugen gewonnene Rohprodukt liefert nach Trocknen und Umkristallisieren aus Petroläther (40–70 °C) 1,6 g = 70 % d. Th. 4-n-Butylamino-pyridin, das in farblosen Nadeln anfällt. Fp 65 °C.

7. Pyridyl-(4)-n-cetyl-thioäther¹¹⁸:

Die auf ca. 70 °C erwärmte Aufschämmung von 15 g N-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid in 15 cm³ Pyridin bildet bei zweistündigem Einleiten von H₂S eine klare Lösung. Nach Zugabe

von 20 g n-Cetylchlorid wird die Mischung 12 h im Rohr auf 145 °C erhitzt und der Rohrinhalt nach dem Erkalten in 150 cm³ warmem Wasser aufgenommen. Nach Zugabe von 20 cm³ 2n HCl und Abkühlen läßt sich das schwerlösliche Hydrochlorid des Thioäthers durch Absaugen weitgehend von Wasser und Pyridin befreien. Das noch feuchte Produkt wird in Wasser aufgeschämmmt und nach Zusatz von 2n NaOH 15 min bei etwa 50 °C kräftig gerührt. Beim Erkalten bildet sich eine halbfeste, rötlich gefärbte Masse, die sich nach dem Abnutschen mit heißem Methanol-Äthanol in Lösung bringen läßt und nach der Behandlung mit Tierkohle beim Abkühlen weiße Blättchen vom Fp 52 °C liefert. Die Ausbeute beträgt 11 g = 52 % d.Th.

8. Pyridin-N-oxyd²⁰⁰:

Eine Mischung von 40 g Pyridin, 100 cm³ Eisessig und 50 cm³ H₂O₂ wird 8 h auf 70–80 °C erwärmt; nach 3 h gibt man zusätzliche 35 cm³ Perhydrol zu. Anschließend destilliert man etwa die Hälfte der Lösung im Vakuum ab, verdünnt mit 100 cm³ Wasser und engt im Vakuum soweit wie möglich ein. Nach Zugabe von wasserfreiem Natriumcarbonat in kleinen Portionen bis zur Bildung einer festen Kristallmasse läßt sich das Aminoxyd durch Schütteln mit ca. 300 cm³ Chloroform extrahieren. Nach mehrstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird vom ungelösten Salz abgesaugt, das Filtrat mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Pyridin-N-oxyd geht im Vakuum bei 138–140 °C/15 Torr über; die Ausbeuten liegen bei 40 bis 45 g = 85 bis 95 % d. Th.

9. Reindarstellung von 4-Methylpyridin über 4-Methylpyridin-N-oxyd²¹⁹:

a) 23 g 4-Methylpyridin, 120 cm³ Eisessig und 40 cm³ Perhydrol werden der in 8. geschilderten Behandlung unterzogen. Der nach Abdestillation des Chloroforms hinterbleibende Rückstand läßt sich jedoch hier aus viel Aceton umkristallisieren, wobei sich grobe weiße Nadeln vom Fp 186–186,5 °C bilden. Die Ausbeute an 4-Methylpyridin-N-oxyd beträgt 21,6 g = 80 % d. Th.

b) In 60 cm³ Eisessig und 10 cm³ Acetanhydrid werden 20 g des Aminoxys gelöst und nach Zugabe von ca. 1 g Raney-Nickel unter kräftigem Schütteln bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme läßt sich die Hauptmenge an Katalysator glatt absaugen; das mit etwa 20 cm³ konz. HCl versetzte Filtrat wird bei 80 °C im Wasserstrahlvakuum bis zur sirupösen Konsistenz eingeeengt. Nach Zugabe von verd. Natronlauge fällt Nickelhydroxyd aus. Die freie Base ist nach kurzer Zeit mit Wasserdampf übergetrieben, wird sodann mit NaOH abgeschieden und über festem NaOH mehrere Tage getrocknet. Aus der wäßrigen Phase lassen sich die letzten Reste der Base durch Extraktion mit Äther gewinnen. Die gemeinsame Destillation bei 144–145 °C/760 Torr liefert 39,2 g = 84 % d.Th. an reinem 4-Methylpyridin.

10. 4-Nitropyridin-N-oxyd²⁰⁰:

10 g Pyridin-N-oxyd werden in einer Mischung aus 30 cm³ konz. Schwefelsäure und 12 g Salpetersäure (d = 1,48) gelöst und im Ölbad 3 bis 4 h auf 128–130 °C erwärmt. Nach Ausgießen der abgekühlten Reaktionsmischung auf Eis neutralisiert man durch Zugabe von festem Natriumcarbonat in kleinen Anteilen. Bei beginnender Ausfällung eines kristallinen Niederschlags wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Aus dem Filtrat läßt sich nach Alkalisieren unter Kühlung durch Ausschütteln mit Chloroform eine weitere Menge der Nitro-Verbindung gewinnen, die durch Abdampfen des Lösungsmittels erhalten wird. Bei der Umkristallisation der vereinigten Produkte aus Aceton oder aus Wasser erhält man 10,6 g 4-Nitropyridin-N-oxyd (72 % d. Th.) als gelbe Kristalle vom Fp 159 °C.

11. 4-Chlorpyridin-N-oxyd²⁰⁰:

Zu 40 cm³ Acetylchlorid in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben werden 8 g 4-Nitropyridin-N-oxyd in kleinen Anteilen gegeben, wobei nach kurzem Anwärmen eine heftige Reaktion eintritt. Beim anschließenden halbstündigen Erhitzen auf etwa 50 °C bildet sich eine kristalline Masse. Durch vorsichtiges Versetzen mit Eiswasser erhält man eine Lösung, aus der sich nach Alkalisieren mit Sodalösung durch Chloroform-Extraktion die Base gewinnen läßt. Der aus der mit Na₂CO₃ getrockneten Lösung nach Abdampfen des Chloroforms erhaltene Rückstand liefert nach Umkristallisation aus Aceton 4,0 g = 55 % d. Th. 4-Chlorpyridin-N-oxyd, das in weißen Nadeln (Fp 169,5 °C unter Zersetzung) anfällt. Bei kleineren Ansätzen werden weitaus höhere Ausbeuten angegeben²⁰⁰.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Gewährung eines Stipendiums sowie Herrn Dr. J. Heider für seine wertvolle Mithilfe bei der Bearbeitung des Manuskriptes.

Ein eingegangen am 21. April 1958. [A 885]