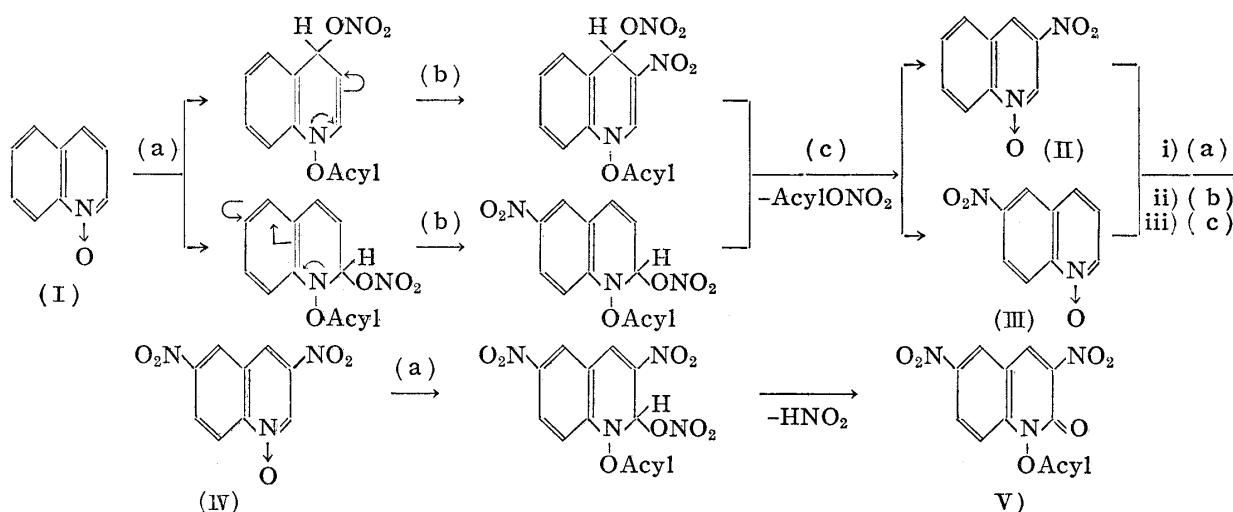


UDC 547.821-93.07

7. Eiji Ochiai und Chikara Kaneko : Polarisation der Heterozyklischen Ringe mit aromatischem Charakter. CXXXVII. Bemerkung zur Nitrierung des Pyridin-1-oxydes mittels Acylnitrates und über 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd.¹⁾

(*Pharmazeutische Fakultät, Universität Tokio^{*1}*)

Es wurde schon bei uns gezeigt, dass Chinolin-1-oxyd (I) bei der Einwirkung von Benzoylnitrat in einem indifferenten Lösungsmittel wie Chloroform oder Dioxan und bei Zimmertemperatur das 3-Nitroderivat (II) mit ziemlich befriedigender Ausbeute²⁾ und mit dem Überschuss des Reagens 1-Benzoyloxy-2-oxo-3,6-dinitro-1,2-dihydrochinolin (V) ergibt.³⁾ Ferner konnten wir die Reaktion in der Weise vereinfachen, dass man (I) in der Chloroform-Lösung zuerst mit einem Acylchlorid und dann mit fein pulverisiertem Silbernitrat einwirken lässt.⁴⁾ Gleichzeitig haben wir bemerkt, dass die Reaktion, die mit der Art und Menge des angewandten Acylchlorides schwankt, über die Verbindung (II) oder (III) und dann (IV) nach (V) verläuft. Als wahrscheinlicher Reaktionsmechanismus wurden dabei die folgenden Schemata aufgestellt.⁴⁾



Diese Reaktion erfolgte jedoch beim Pyridin-1-oxyd (VI) viel schwieriger. (VI) ergab nämlich bei analoger Behandlung mit Benzoylnitrat das 3-Nitroderivat (VII) nur mit 1~2% Ausbeute unter hauptsächlicher Regenerierung des Ausgangsmaterials, sodass die Reaktion zur Herstellung von 3-Nitropyridin-1-oxyd nicht brauchbar ist. Zur Verbesserung der Ausbeute an dem letzteren versuchten wir zuerst vergebens, diese durch die Steigerung der Reaktionstemperatur zu erzielen, weil Benzoylnitrat sich schon beim Erwärmen in der Chloroform-Lösung explosionsartig zersetzt. Die Reaktion von (VI) mit Acetylchlorid und Silbernitrat endete auch nur mit der Regenerierung des 80~90% Ausgangsmaterials. Überblickt man nun den oben angenommenen Reaktionsmecha-

*1 Hongo, Tokio (落合英二, 金子主税).

1) CXXXVI. Mitteilung : Dieses Bulletin, 8, 24(1960). Alle Schmelzpunkte wurden nicht korrigiert.

2) E. Ochiai, C. Kaneko : Dieses Bulletin, 5, 59(1957).

3) *Idem.* : *Ibid.*, 7, 191(1959).

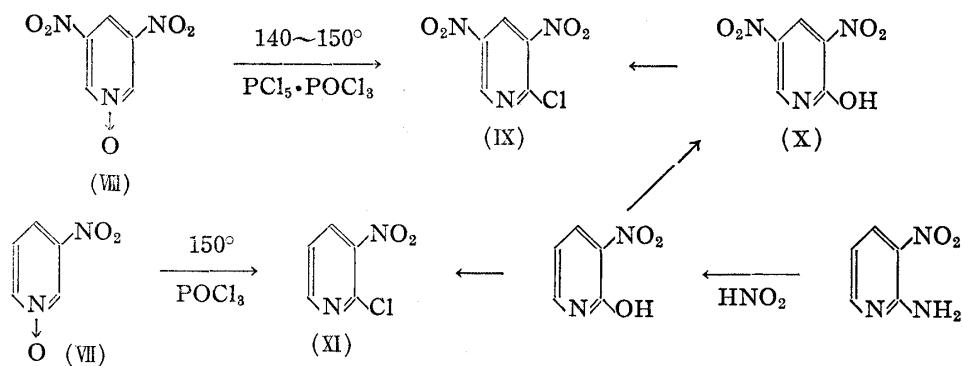
4) *Idem.* : *Ibid.*, 7, 267(1959).

5) E. Plažek : Rec. trav. Chim., 72, 573(1953). Durch Nitrierung von 2-Hydroxy-3-nitropyridin ganz analogerweise nach Plažek wie bei der Nitrierung von 2-Hydroxy-5-nitropyridin hergestellt.

nismus, so ist es klar, dass für die Verbesserung der Ausbeute an dem 3-Nitroderivat die Beschleunigung der Reaktionsstufe von sowohl (a) wie (b) günstig wirkt. Zur Beschleunigung der Reaktion (a) muss man ein Acylchlorid bzw. Acylnitrat anwenden, dessen Acylrest nukleophil aktiver ist. Zur Beschleunigung der Reaktion (b) muss man ein Acylnitrat anwenden, welches das Nitronium-Ion leichter bilden kann. Die beiden Effekte sind von der Stabilität der Acylat-Anion, also von der Säurestärke der entsprechenden Carbonsäure, abhängig.

Nach dieser Ansicht haben wir nun die Nitrierung von (VI) mit einer äquivalenten Menge von *p*-Nitrobenzoylchlorid und Silbernitrat versucht, weil *p*-Nitrobenzoësäure wegen des polaren Effekts der Nitrogruppe eine stärkere Säure sowohl als Benzoësäure wie auch Essigsäure ist. Hierbei konnte man das 3-Nitroderivat (VII) und das 3,5-Dinitroderivat (VIII) je mit ca. 9~10% Ausbeute erhalten, immer unter Regenerierung des 40~50% Ausgangsmaterials. Die Ausbeute der Nitroderivate hat sich also tatsächlich vermehrt, obwohl sie noch nicht befriedigend ist. Zu bemerken ist dabei, dass man bei der Isolierung von (VIII) die Anwendung von Alkalien, wie im Versuchsteil beschrieben wurde, möglichst vermeiden muss, weil (VIII), wie unten beschrieben wird, selbst in Natriumbicarbonat-Lösung mit roter Farbe löslich und in der Lösung veränderlich ist. Die chromatographische Trennung durch eine Al_2O_3 -Säule in einer Chloroform-Lösung ist auch nicht brauchbar. Hierbei wurde (VIII) mit roter Farbe fest adsorbiert und erst durch Eluieren mit Methanol konnte man nur eine violettbraune harzige Substanz erhalten. Analogerweise ist die Anwendung von basischem Ionenaustauscher auch nicht geeignet.

3,5-Dinitropyridin-1-oxyd (VIII) bildet gelbe blätterförmige Kristalle vom Schmp. 183~185°. Beim Erhitzen mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid geht es in ein Dinitromonochlorpyridin vom Schmp. 62~63° über, welches mit dem aus 2-Hydroxy-3,5-dinitropyridin⁵⁾ hergestellten 2-Chlor-3,5-dinitropyridin (IX) identifiziert wurde. Außerdem ist im IR-Spektrum von (VIII) keine Carbonyl-Bande eines α -Pyridonderivates vorhanden, sodass seine Konstitution festgestellt wurde. Gleichzeitig konnte man bestätigen, dass 3-Nitropyridin-1-oxyd (VII) beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid in 3-Nitro-2-chlorpyridin (XI) übergeht.



3,5-Dinitropyridin-1-oxyd ist sehr empfindlich gegen Alkalien. Die rote Färbung mit Alkalilauge, die schon beim 3-litrochinolin-1-oxyd²⁾ oder 3-Hydroxyaminochinolin-1-oxyd³⁾ bemerkt wurde, ist besonders auffallend beim (VIII), welches selbst in wässriger Natriumbicarbonat-Lösung mit roter Farbe löslich ist und sich in ihr langsam verändert. Beim Umkristallisieren aus Äthanol färbt es sich allmählich rot, sodass ein Zusatz von einer Spur von verd. Salzsäure zum Lösungsmittel nötig ist. Fügt man zu seiner wässrigen Lösung ein Stückchen Kaliumhydroxyd hinzu, so färbt es sich zuerst

6) E. Ochiai, C. Kaneko, J. Inomata: Yakugaku Zasshi, 78, 584(1958).

TABELLE I.

Alkalien (H_2O)	Färbung			
	HCl	$NaHCO_3$	K_2CO_3	$NaOH$
Gleich nach dem Zusatz	farblos	rot	rot	gelb
Nach langem Stehenlassen	farblos	schwach gelbbraun	schwach gelbbraun	schwach gelb

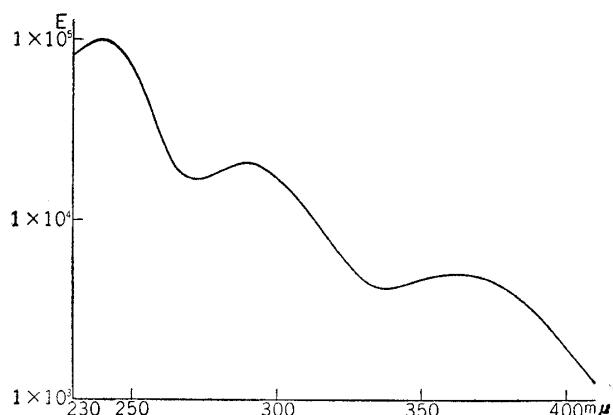


Fig. 1.

Ultraviolette-Absorptionsspektren
(in 1N-HCl)

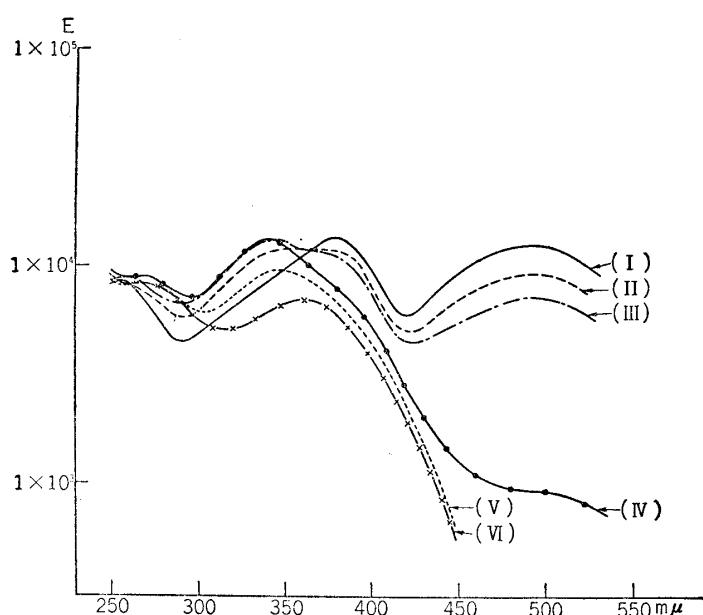
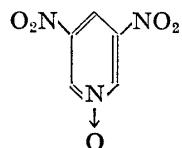


Fig. 2.

Ultraviolette-Absorptionsspektren
von 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd
(in 5% K_2CO_3)

- (I) ——— Gleich nach dem Auflösen
- (II) ----- 3 Std. nach dem Auflösen
- (III) - - - - 5 " " " "
- (IV) - - - - - 24 " " " "
- (V) - - - - - - 48 " " " "
- (VI) - x - x - 96 " " " "

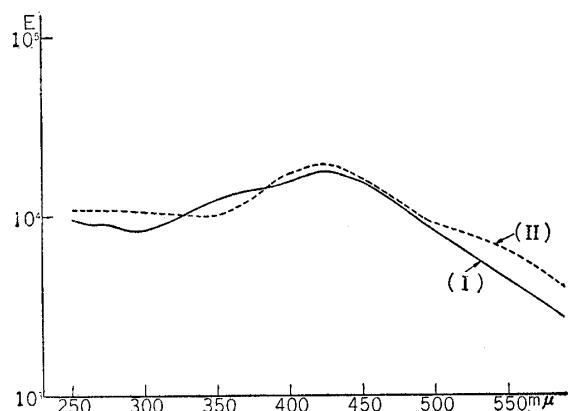
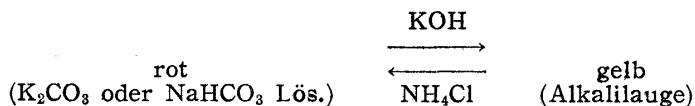


Fig. 3.

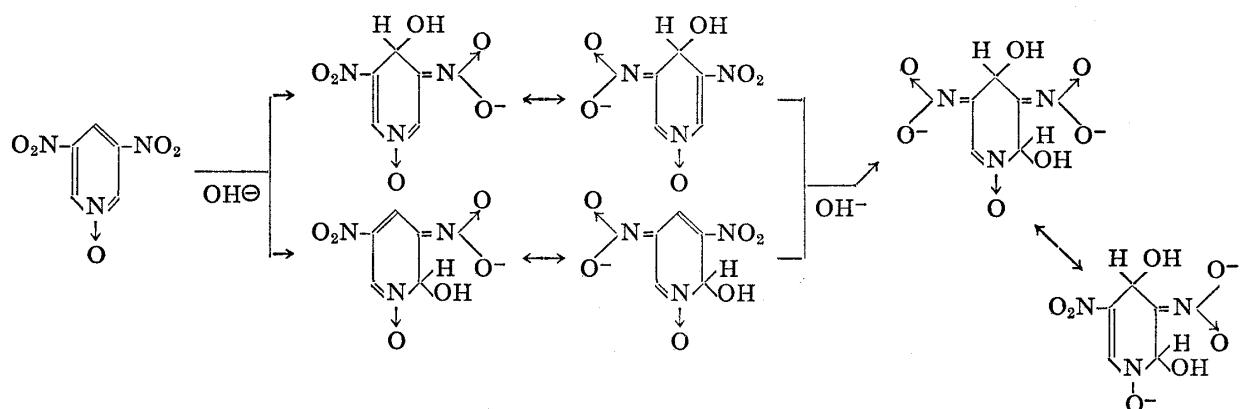
Ultraviolette-Absorptionsspektren
von 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd
(in $NaOH$)

- (I) ——— Gleich nach dem Auflösen
- (II) ----- 2 Std. nach dem Auflösen

rot und löst sich dann mit gelber Farbe. In begrenztem kurzen Zeitintervall verändert sich diese Färbung mit der Art der Alkalien reversibel und die spektrographische Untersuchung zeigt, dass die Verbindung sich in alkalischer Lösung langsam verändert. Diese Färbung mit Alkalien und die zeitliche Veränderung in der Lösung wurde in der Tabelle I und in der Fig. 1, 2, und 3 gezeigt.



Für den Mechanismus dieser Färbung mit Alkalien haben wir in Anlehnung an die analoge rote Färbung von 1,3,5-Trinitrobenzol mit Alkalilauge,⁷⁾ obwohl noch kein sicherer Grund dafür vorhanden ist, die folgende Erklärung vorgeschlagen.



Ferner wurde noch bemerkt, dass (VIII) mit aromatischem polyzyklischen Kohlenwasserstoff wie Reten ein Addukt bilden kann, wie es beim 1,3,5-Trinitrobenzol der Fall ist.

Experimentelles

Nitrierung von Pyridin-1-oxyd mit *p*-Nitrobenzoylchlorid und Silbernitrat—3.8 g Pyridin-1-oxyd (0.04 Mol) wurden in 100 ccm CHCl₃ gelöst, unter Eiskühlung eine Lösung von 7.5 g *p*-Nitrobenzoylchlorid (0.04 Mol) in 50 ccm CHCl₃ eingetropft und dann unter Umrühren 8.3 g fein pulverisiertes AgNO₃ (0.05 Mol) auf einmal zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch 1 Std. bei Eiskühlung, 1 Std. bei Zimmertemperatur, 3 Std. bei 40~45° und zuletzt 2 Std. bei 55° umgerührt. Nach dem über Nacht Stehenlassen wurde das AgCl abfiltriert und mit CHCl₃ gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurde vereinigt und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wurden in 200 ccm wasserfreiem EtOH gelöst, nach dem Sättigen mit getrocknetem HCl-Gas 1 Std. lang unter Rückfluss erhitzt und über Nacht stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand dreimal mit je 50 ccm einer Mischung aus gleichen Teilen von Äther und Petrolbenzin extrahiert. Der gelöste Teil wurde mit 5-proz. HCl gewaschen und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus Petrolbenzin *p*-NO₂-BzOEt als Blättchen vom Schmp. 52~54°. Der ungelöste Teil wurde mit 5-proz. HCl behandelt und mit CHCl₃ ausgezogen. Die beiden HCl-Schichten wurden zusammen unter verminderter Druck eingedampft und 2.64 g rohes Chlorhydrat des Pyridin-1-oxydes (Pikrat: Schmp. 176~178°) erhalten. Die CHCl₃-Schicht wurde mit 5-proz. K₂CO₃-Lösung gewaschen und die Waschlösung sofort mit 5-proz. HCl angesäuert. Der hierbei ausgeschiedene Niederschlag wurde abgesaugt (860 mg) und aus mit einigen Tropfen 10-proz. HCl versetztem MeOH umkristallisiert. Gelbe Blättchen vom Schmp. 183~185°. C₅H₃O₅N₃—Ber.: C, 32.44; H, 1.63; N, 22.70. Gef.: C, 32.33; H, 1.43; N, 23.03.

Die CHCl₃-Schicht ergab 500 mg Rückstand vom Schmp. 164~167°, der bei einmaligem Umkristallisieren aus MeOH schwachgelbe Nadeln vom Schmp. 169~170° bildete. Eine Mischprobe mit 3-

7) J. Meisenheimer: Ann., 323, 221(1902).

Nitropyridin-N-oxyd schmolz bei 169~170°.

Überführung von 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd in 2-Chlor-3,5-dinitropyridin—100 mg 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd wurden mit 3 ccm POCl_3 und 2 g PCl_5 gemischt und auf dem Ölbad von 150~170° 5 Std. lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde durch Destillieren im Vakuum möglichst vom POCl_3 befreit und der Rückstand nach dem Zersetzen mit Eis mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der Rückstand wurde in CHCl_3 gelöst, durch eine Al_2O_3 -Säule chromatographiert und der dabei früher ausgeflossene Teil (30 mg) aus Ligroin umkristallisiert. Weisse Nadeln vom Schmp. 62~65°. Eine Mischprobe mit 2-Chlor-3,5-dinitropyridin⁵⁾ schmolz bei 62~65°.

Überführung von 3-Nitropyridin-1-oxyd in 2-Chlor-3-nitropyridin—100 mg 3-Nitropyridin-1-oxyd wurden in 7 ccm POCl_3 gelöst und auf dem Ölbad von 150°*2 unter Rückfluss 2.5 Std. lang erhitzt. Die Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Eis zersetzt und mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus Petrolbenzin 55 mg farblose Nadelchen vom Schmp. 96~98°. $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ —Ber.: C, 37.88; H, 1.89; N, 17.66. Gef.: C, 38.80; H, 2.09; N, 17.75. Eine Mischprobe mit 2-Chlor-3-nitropyridin schmolz bei 96~98°.

Die Molekülverbindung von Reten mit 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd—12.5 mg Reten und 10 mg 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd wurden in 5 ccm EtOH gelöst und eingedampft. Der Rückstand ergab beim Umkristallisieren aus EtOH*3 hellgelbe Nadeln vom Zers. Pkt. 110°(bei 160° mit roter Farbe verflüssigen). $\text{C}_{18}\text{H}_{18} \cdot \text{C}_5\text{H}_3\text{O}_5\text{N}_3$ —Ber.: N, 10.02. Gef.: N, 10.97.

Zusammenfassung

Pyridin-1-oxyd ergab bei der Nitrierung mit einer äquivalenten Menge von *p*-Nitrobenzoylchlorid und Silbernitrat in Chloroform-Lösung das 3-Nitroderivat und 3,5-Dinitroderivat mit der Ausbeute von je ca. 9~10% unter 40~50% Regenerierung des Ausgangsmaterials. 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd ist sehr empfindlich gegen Alkalien. Es ist in NaHCO_3 - bzw. K_2CO_3 -Lösung mit roter Farbe und in NaOH-Lösung mit gelber Farbe löslich und verändert sich in der Lösung langsam.

Der Farbumschlag in der Karbonat- und Lauge-Lösung ist reversibel. 3-Nitropyridin-1-oxyd bzw. 3,5-Dinitropyridin-1-oxyd ergab beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid das entsprechende 2-Chlorpyridin-Derivat.

(Eingegangen am 22. Juni, 1959)

*2 Bei 3 stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad wurde das Ausgangsmaterial völlig regeneriert.

*3 Bei langem Umkristallisieren färbt sich die Lösung langsam rot, wie bei demjenigen von 3,5-Dinitropyridin-N-oxyd.