

Die Amine wurden mit Tosylchlorid in Pyridin in die Tosyl-Verbindungen übergeführt: 0.538 g Äthylanilid (65.5 % d. Einsatzes), 9288 Imp./Min.·mMol, und 2.277 g Anilid, 24 Imp./Min.·mMol.

Nachstehende Sulfonamide wurden durch Umsetzung der betreffenden Amine und Sulfochloride in Gegenwart von 10 % Natronlauge gewonnen.

β-Naphthalinsulfonsäure-p-toluidid, Ausb. 95.0 % d. Th., Schmp. 127.5° (aus Alkohol).

N,N-Bis/[β-naphthalinsulfonyl]-p-toluidin, Ausb. 4.5 % d. Th. (neben vorst. Verb.), Schmp. 185.5 – 187° (aus Essigsäure).

N-Äthyl-β-naphthalinsulfonsäure-anilid, Ausb. 95.1 % d. Th., Schmp. 77.5 – 78° (aus Essigsäure), farblose Nadeln.

$C_{18}H_{17}NO_2S$ (311.4) Ber. C 69.43 H 5.50 N 4.50 S 10.29

Gef. C 69.63 H 5.50 N 4.59 S 10.60

N-Äthyl-α-naphthalinsulfonsäure-anilid, Ausb. 86.0 % d. Th., Schmp. 96° (aus Alkohol oder Essigsäure), Nadeln.

$C_{18}H_{17}NO_2S$ (311.4) Ber. C 69.43 H 5.50 N 4.50 S 10.29

Gef. C 69.65 H 5.55 N 4.87 S 10.27

N-Äthyl-äthansulfanilid, Ausb. 43.8 % d. Th., Schmp. 14.5°, n_D^{20} 1.5255, Sdp._{0.6} 126° (unter teilweiser Zers.).

$C_{10}H_{15}NO_2S$ (213.3) Ber. C 56.30 H 7.08 N 6.58 S 15.02

Gef. C 56.31 H 7.05 N 6.46 S 14.96

DIETRICH JERCHEL und LUDWIG JAKOB¹⁾

N-Pyridyl-aminophenole aus Pyridyl-[amino-phenyl]-äthern; eine neue Umlagerungsreaktion

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Mainz

(Eingegangen am 3. Dezember 1958)

Umlagerungen von [Pyridyl-(4) bzw. -(2)]-[amino-phenyl]-äthern in [Pyridyl-(4)-bzw. (2)]-[hydroxy-phenyl]-amine werden beschrieben und die hierfür wichtigen, besonderen Voraussetzungen diskutiert. Entscheidend für den Ablauf dieser Reaktion ist das Vorliegen des Pyridinstickstoffs im 4-bindigen Zustand.

Wie D. JERCHEL, H. FISCHER und K. THOMAS²⁾ gefunden haben, bildet sich aus Pyridyl-(4)-phenyl-äther und Ammoniak in Gegenwart von Pyridin-hydrochlorid 4-Amino-pyridin. Diese Reaktion wurde in der Folgezeit auf die Darstellung aliphatischer und aromatischer Pyridyl-(4)-amine übertragen^{3,4)}. Hierzu kann man ent-

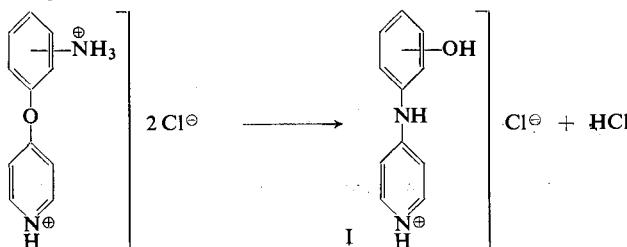
¹⁾ Teil der Dissertation. L. JAKOB, Univ. Mainz 1959, D 77.

²⁾ Chem. Ber. **89**, 2921 [1956].

³⁾ A. F. VOMPE, N. V. MONITSCH, N. F. TURITSYNA und L. V. IVANOVA, Tetrahedron **2**, 361 [1958].

⁴⁾ D. JERCHEL und L. JAKOB, Chem. Ber. **91**, 1266 [1958].

weder vom betr. Aminhydrochlorid ausgehen und dieses bei ca. 180–220° mit Pyridyl-(4)-phenyl-äther umsetzen, oder man wählt Pyridyl-(4)-phenyl-äther-hydrochlorid als Ausgangsmaterial und bringt es mit dem freien Amin bei der gleichen Temperatur zur Reaktion. Es lag nahe zu prüfen, ob diese Umsetzung auch dann stattfindet, wenn sich die Aminogruppe als Substituent am gleichen Benzolkern wie die Pyridyläthergruppe befindet. In der Tat konnten aus Pyridyl-(4)-[2- bzw. 3- bzw. 4-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid die entsprechenden Pyridyl-(4)-[hydroxy-phenyl]-amine (I) erhalten werden.



Betrachtet man vergleichend die Reaktionsbedingungen der Umlagerungsreaktion (s. Tab.), so kann man sehen, daß Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther sich am leichtesten — schon beim Erwärmen auf ca. 60° —, die beiden anderen Äther sich erst bei wesentlich höheren Temperaturen umsetzen. Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid blieb bei 3 stdg. Erwärmen auf ca. 100° noch völlig unverändert; ebensowenig kam es in Phenol bei 180° zu einer Reaktion. Erst das Erhitzen der Dihydrochloride über den Schmelzpunkt brachte die gewünschte Umlagerung.

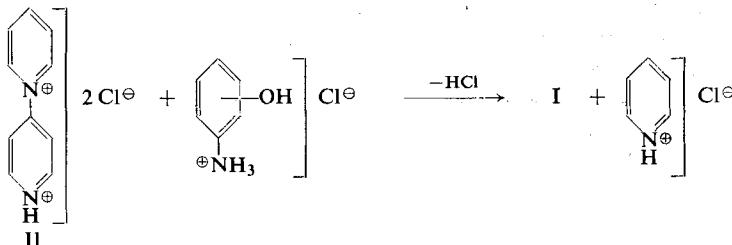
Ausbeute der Umsetzung von Pyridyl-(4)-aminophenyl-äthern unter verschiedenen Bedingungen, bestimmt durch die gebildete Menge an sek. Aminen I

Eingesetzter Äther	Reaktionsbedingungen	Ausb. in % d. Th
Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther	Wasser/CH ₃ OH, Rückfl., 60 Min.	0
Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther	2 n HCl, 5 Min., Rückfl.	7.5
Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther	2 n HCl, 40 Min., Rückfl.	50
Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther	2 n HCl/CH ₃ OH, 40 Min., Rückfl.	85
Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther	2 n HCl, 180 Min., Rückfl.	0
Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther- dihydrochlorid	Phenol, 180 Min. auf 180°	0
Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther- dihydrochlorid	Schmelze, 60 Min., 250°	100
Pyridyl-(4)-[3-amino-phenyl]-äther- dihydrochlorid	Schmelze, 60 Min., 250°	93

Die Konstitution der drei von uns dargestellten Pyridyl-(4)-[hydroxy-phenyl]-amine war zu beweisen. Anilin-hydrochlorid setzt sich mit 1-[Pyridyl-(4)]-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (II) zu Pyridyl-(4)-phenylamin um⁴⁾. In entsprechender Weise ergibt die Umsetzung von Aminophenol-hydrochloriden mit II die erwarteten Pyridyl-(4)-[hydroxy-phenyl]-amine I.

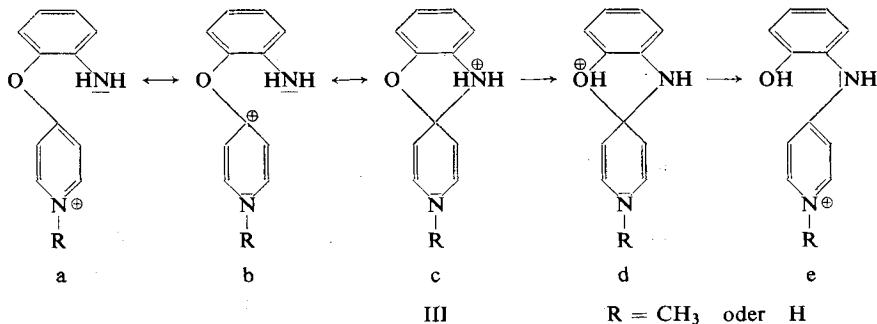
Sie sind mit den oben gewonnenen Verbindungen identisch. Man kann die Pyridyl-(4)-[hydroxy-phenyl]-amine I auch dann erhalten, wenn man II mit Anisidin-hydro-

chloriden umsetzt; die intermediär entstandenen Pyridyl-(4)-[methoxy-phenyl]-amine werden dabei durch das Pyridin-hydrochlorid⁵⁾ teilweise zu den Hydroxyverbindungen I entmethyliert.



Die als Ausgangsmaterialien für die Umlagerungsreaktion benötigten Pyridyl-(4)-[amino-phenyl]-äther können aus den durch Umsetzung von 4-Chlor-pyridin mit *o*-, *m*- bzw. *p*-Nitro-phenolen entstehenden Pyridyl-(4)-[nitro-phenyl]-äthern durch Hydrierung erhalten werden. Hierzu wird 4-Chlor-pyridin mit den freien Nitro-phenolen auf 120–140° gebracht. Bei dieser Temperatur beginnt die Umsetzung immer dann, wenn etwas Chlorwasserstoff hinzugefügt wird, der sich dem Pyridinstickstoff salzartig zuordnet und damit dem 4-ständigen Halogen die für eine nucleophile Austauschreaktion nötige Beweglichkeit verleiht. Bei der Hydrierung von Pyridyl-(4)-[2-nitro-phenyl]-äther mit Raney-Nickel in Methanol erfolgt in einer Nebenreaktion die Abspaltung von 2-Amino-phenol in Ausbeuten bis zu 27% d. Th. Dieser Sonderfall dient als weiterer Hinweis auf die besonders leicht stattfindende Aufspaltung der Ätherbrücke bei dieser Verbindung. Wird bei dem Nitroäther Zink in Salzsäure als Reduktionsmittel verwendet, so tritt schon während der Reaktion Umlagerung zum Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin ein.

Um einen näheren Einblick in die Reaktionsweise der Pyridyl-(4)-[amino-phenyl]-äther zu bekommen, wird Anilin-hydrochlorid unter den beschriebenen Umlagerungsbedingungen in äquivalenten Mengen als konkurrierender Reaktionspartner angeboten. Im Falle des Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äthers bildet sich ausschließlich das



durch intramolekulare Umlagerung entstehende Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin. Im Gegensatz hierzu nimmt beim Pyridyl-(4)-[3- und 4-amino-phenyl]-äther das dem

⁵⁾ V. PREY, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1219 [1941]; **75**, 350, 445, 537 [1942].

Ansatz zugesetzte Anilin-hydrochlorid an der Reaktion teil. Bei der letztgenannten Umsetzung entstehen zu praktisch gleichen Teilen das hydroxylierte Amin I und Pyridyl-(4)-phenyl-amin. Auf Grund dieser Versuchsbefunde kommt man zu der Vorstellung, daß die Umlagerung in die 2-Stellung deshalb so leicht erfolgt, weil gemäß Formulierung III die Aufspaltung der Ätherbrücke über die räumlich begünstigten Ringstrukturen c und d unter Eintritt der stärker nucleophilen Amino-gruppe begünstigt wird. Ähnliche Übergangs-Ringstrukturen kommen bei einer von L. WELSH⁶⁾ in der Ephedrinreihe beschriebenen N→O-Acylwanderung zum Ausdruck.

Für die 3- und die 4-Stellung ist die intermediäre Ausbildung einer Ringstruktur so unwahrscheinlich, daß hier die Umlagerung intermolekular verlaufen muß, wie ja auch durch den Konkurrenzversuch mit Anilin-hydrochlorid belegt. Ebenso wie man die Umlagerungsreaktion des Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äthers durch Zugabe von Chlorwasserstoff einleiten kann, verläuft diese auch dann — sogar schon bei Raumtemperatur —, wenn man den Pyridinstickstoff durch Methyljodid in den quartären Zustand überführt. Es gelingt dabei nicht, den quartären Äther zu isolieren, jedoch kann als Umlagerungsprodukt das Methojodid des Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amins erhalten werden. Als nicht gangbar erweist sich der Weg, den gesuchten quartären Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Nitroverbindung zu erhalten.

Es gelingt anscheinend auch, durch eine in Nachbarschaft zur 4ständigen Äthergruppe im Pyridinkern befindliche Nitrogruppe Bedingungen der Ätherspaltung zu schaffen. Wird 4-Chlor-3-nitro-pyridin mit dem Natriumsalz von 2-Amino-phenol umgesetzt, so kann der wahrscheinlich entstandene Äther nicht isoliert werden, vielmehr bildet sich schon bei Raumtemperatur ausschließlich [3-Nitro-pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin.

Durch zwei orientierende Versuchsansätze wurde bewiesen, daß die im Titel genannte Umlagerung auch mit Pyridyl-(2)-[amino-phenyl]-äthern gelingt. Setzt man Pyridyl-(2)-[2,4-diamino-phenyl]-äther in Anwesenheit von Salzsäure um, so entsteht schon nach 25 min. Kochen in praktisch quantitativer Ausbeute Pyridyl-(2)-[2-hydroxy-5-amino-phenyl]-amin. Bringt man Pyridyl-(2)-[4-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid bei 250° zum Schmelzen, so erhält man in 87-proz. Ausb. Pyridyl-(2)-[4-hydroxy-phenyl]-amin.

In Analogie zu der von A. BECKWITH und J. MILLER⁷⁾ durchgeführten Ätherspaltung von 2,4-Dinitro-4'-amino-diphenyläther wurde versucht, Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther in Methanol mit Natriummethylat aufzuspalten. Jedoch führte diese Arbeitsweise hier nicht zum Erfolg.

Wir haben Herrn Dr. K. THOMAS für sein reges Interesse an dieser Arbeit zu danken. Der FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE unterstützte uns durch Bereitstellung von Mitteln zur Chemikalienbeschaffung.

⁶⁾ J. Amer. chem. Soc. 71, 3500 [1949]. ⁷⁾ J. org. Chemistry 19, 1416, 1708 [1954].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin

a) Aus 1 g *Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther*²⁾, gelöst in 10 ccm 2n HCl, erhält man bei 5 min. Erhitzen auf 100° nach der Zugabe von NaOH und Abfiltrieren vom Ungelösten ein in Alkali lösliches Produkt, das bei p_{H} 8 in einer Ausb. von 75 mg (7.5 % d. Th.) anfällt. Es ist *Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin* vom Schmp. 220–224°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.42 N 15.04 Gef. C 70.85 H 5.55 N 14.82

b) Verlängert man die Dauer des Erhitzens auf 40 Min., erhält man 0.5 g (50 % d. Th.); arbeitet man in 10 ccm Methanol, dem im Verhältnis 1:1 2n HCl zugesetzt wird, während 40 Min. bei 60°, so können 0.85 g (85 % d. Th.) an Amin isoliert werden.

c) Zu 6.8 g der gleichen Substanz kommt man, wenn man 11.5 g *I-[Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid* (II) und 7.5 g *2-Amino-phenol-hydrochlorid* 3–4 Std. auf 190° erhitzt, das Reaktionsprodukt in Wasser löst und nach Reinigung durch Kohle mit Natriumcarbonat ausfällt. Ausb. 73 % d. Th., Schmp. 220–224°, Misch-Schmp. ohne Depression.

Pyridyl-(4)-[3-hydroxy-phenyl]-amin

a) 1.8 g *Pyridyl-(4)-[3-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid* erhitzt man 1 Stde. auf 250° und löst den Reaktionsansatz sodann durch Alkalisieren in Wasser. Bei p_{H} 8 fällt *Pyridyl-(4)-[3-hydroxy-phenyl]-amin* aus. Schmp. 202–205° (aus Äthanol/Wasser).

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.2) Ber. N 15.04 Gef. N 14.77

b) Zum gleichen Amin gelangt man, wenn man entsprechend den im vorstehenden Präparat angegebenen Bedingungen II mit *3-Amino-phenol-hydrochlorid* umsetzt. Schmp. 202 bis 205° (Misch-Schmp. ohne Depression); Ausb. 51 % d. Th.

Pyridyl-(4)-[4-hydroxy-phenyl]-amin

a) Aus 2 g *Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid* und 3 g Phenol entstehen nach 1 stdg. Erhitzen auf 250° und einer den vorgenannten Präparaten entsprechenden Aufarbeitung 1.4 g (100 % d. Th.) des Amins vom Schmp. 235°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.2) Ber. C 70.95 H 5.42 N 15.04 Gef. C 70.79 H 5.47 N 14.97

b) Durch Umsetzung von II mit *4-Amino-phenol-hydrochlorid* kann man 70 % d. Th. des Amins erhalten. Schmp. und Misch-Schmp. 235°.

Umsetzung von I-[Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (II) mit Anisidin-hydrochloriden

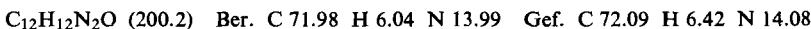
Mit o-Anisidin-hydrochlorid: 6.9 g II und 5 g *o-Anisidin-hydrochlorid* werden im offenen Gefäß 1 Stde. auf 180° erhitzt. Das mit Wasser aufgenommene Reaktionsprodukt ist beim Alkalisieren nahezu vollständig löslich. Bei p_{H} 8 bildet sich ein Öl, das nach Aufkochen kristallisiert. Es können 2.5 g (45 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin* gewonnen und aus Dimethylformamid/Wasser umkristallisiert werden.

Mit m-Anisidin-hydrochlorid: Aus 6.6 g II und 4.8 g *m-Anisidin-hydrochlorid*, 1 Stde. auf 180° erhitzt, danach in Wasser gelöst und stark alkalisch gemacht, bildet sich als unlöslicher Rückstand *Pyridyl-(4)-[3-methoxy-phenyl]-amin*, das aus Methanol/Wasser kristallisiert und bei 153–155° schmilzt. Ausb. 0.25 g (3.5 % d. Th.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99 Gef. C 71.70 H 6.29 N 13.63

Stellt man die alkalische Lösung auf p_{H} 8 ein und kristallisiert die ausgefallene Verbindung aus Methanol/Wasser um, dann lassen sich 2 g (38 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[3-hydroxy-phenyl]-amin* isolieren.

Mit p-Anisidin-hydrochlorid: 4.4 g II und 3.2 g *p*-Anisidin-hydrochlorid ergeben, in entsprechender Weise zur Reaktion gebracht, 0.8 g (21 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[4-methoxy-phenyl]-amin* vom Schmp. 167° (Lit.⁸⁾: 172°). Kristallisation aus Methanol/Wasser.



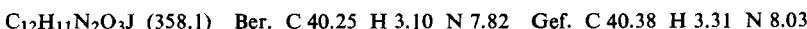
Bei p_{H} 8 erhält man 1.6 g (45 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[4-hydroxy-phenyl]-amin* vom Schmp. (aus Dimethylsulfoxid/Wasser) und Misch-Schmp. 235°.

Umsetzung von 4-Chlor-pyridin mit Nitrophenolen

4-Chlor-pyridin wird mit einem geringen Überschuß an Nitrophenol gemischt und im offenen Gefäß auf freier Flamme erhitzt. Bei 120–140° setzt meist eine spontane Reaktion ein, wobei die Temperatur ohne weitere Wärmezufuhr auf 170–190° ansteigt. In jedem Falle läßt sich die Reaktion durch Zugabe von etwas 1-Pyridyl-(4)-pyridiniumchlorid-hydrochlorid (II) oder Chlorwasserstoff einleiten. Man läßt abkühlen und nimmt in Wasser auf. Bei der Aufarbeitung durch Versetzen mit Natronlauge muß von in Wasser schwer löslichem unumgesetztem Natriumnitrophenolat befreit werden; das geschieht entweder durch Ausschütteln mit viel Äther bzw. Chloroform oder durch Digerieren mit viel Natriumcarbonatlösung und Umkristallisieren aus Methanol/Wasser.

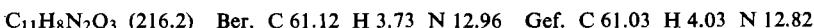
Pyridyl-(4)-[2-nitro-phenyl]-äther: 20 g *4-Chlor-pyridin* und 26 g *2-Nitro-phenol* werden, wie beschrieben, unter Zusatz von 0.1 g II erhitzt und aufgearbeitet. Man erhält 26.8 g (70 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[2-nitro-phenyl]-äther* vom Schmp. 77–79° (Lit.²⁾: 79°).

Methojodid: Aus 4 g des Äthers in 15 ccm absol. Methanol und 5.5 g Methyljodid bilden sich im Laufe von 8 Tagen 4.6 g (70 % d. Th.) Methojodid vom Schmp. 186°.



Pyridyl-(4)-[3-nitro-phenyl]-äther: Aus 11 g *4-Chlor-pyridin* und 14.5 g *3-Nitro-phenol* gewinnt man nach Alkalisieren und Ausäthern des in Wasser aufgenommenen Reaktionsgemisches den Äther mit dem Schmp. 54° (Lit.²⁾: 64°). Ausb. 13.8 g (72 % d. Th.).

Pyridyl-(4)-[4-nitro-phenyl]-äther: 9.7 g *4-Chlor-pyridin* und 15 g *4-Nitro-phenol* werden, wie angegeben, erhitzt und das entstandene in Natronlauge unlösliche Öl mehrmals heiß digeriert und dekantiert, mit viel Äther ausgezogen und dieser abdestilliert. Der krist. Rückstand besteht aus 13.4 g (72.5 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[4-nitro-phenyl]-äther* vom Schmp. 81 bis 83° (Lit.: 79–81°⁹⁾; 128°²⁾).



Hydrierung der Pyridyl-(4)-[nitro-phenyl]-äther

Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther: 10 g *Pyridyl-(4)-[2-nitro-phenyl]-äther* nehmen, in 50 ccm Methanol gelöst, mit Raney-Nickel als Katalysator die ber. Menge H_2 innerhalb von 2 Stdn. auf, während für diese Reaktion mit PtO_2 in Methanol/ $2n$ HCl ein Mehrfaches der Zeit benötigt wird. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wird die methanol. Lösung an der Luft weitgehend eingeengt und mit verd. Natronlauge versetzt. Im erhaltenen Öl bilden sich

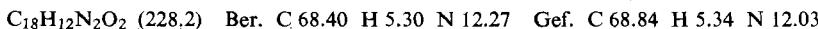
⁸⁾ E. KOENIGS, H. BUEREN und G. JUNG, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2690 [1936].

⁹⁾ T. TAKAHASHI und J. SHIBASAKI, Pharm. Bull. (Japan) **1**, 70–74 [1953]; zit. nach C. A. **49**, 12459 [1955].

alsbald Kristalle, die nach Kristallisation aus Methanol/Wasser bei 93–95° (Lit.²⁾: 93° schmelzen. Ausb. 5 g (58 % d. Th.).

Die alkalische Lösung enthält eine phenolische Substanz vom Schmp. 170°, welche aus der angesäuerten Lösung mit Natriumcarbonatlösung umgefällt werden kann und im Gemisch mit 2-Amino-phenol keine Depression zeigt. Ausb. 3.5 g (27 % d. Th.). Die Identität wird durch Darstellung der Diacetylverbindung (Schmp. 121°) und der Dibenzoylverbindung (Schmp. 174–177°) gesichert.

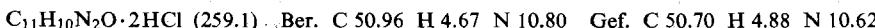
Nach 2täg. Stehenlassen von 2 g Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther in einer Mischung von 10 ccm 50-proz. Essigsäure und 5 ccm Acetanhydrid bilden sich beim Versetzen mit Natronlauge 1.5 g (61 % d. Th.) Pyridyl-(4)-[2-acetamino-phenyl]-äther vom Schmp. 136° (aus Benzol).



Pyridyl-(4)-[3-amino-phenyl]-äther: 11.3 g Pyridyl-(4)-[3-nitro-phenyl]-äther nehmen in Methanol mit Raney-Nickel als Katalysator innerhalb von 3 Stdn. die erwartete Menge Wasserstoff auf. Aus der eingeengten Lösung bilden sich Kristalle vom Schmp. 106° (Lit.²⁾: 186°). Die Kristallisation kann aus Benzol/Ligroin vorgenommen werden, Ausb. 7.5 g (78 % d. Th.).

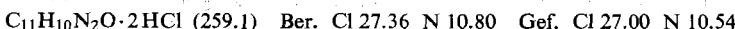


Dihydrochlorid: Durch Fällen aus benzol. Lösung mit Chlorwasserstoff. Ausb. quantitat., Schmp. 221°.



Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther: 2.2 g Pyridyl-(4)-[4-nitro-phenyl]-äther nehmen in Methanol, wie oben beschrieben, in 1 Stde. die ber. Menge Wasserstoff auf. Aus der Lösung erhält man 1.6 g (84 % d. Th.) Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther vom Schmp. 155–157° (Lit.²⁾: 156–157°).

Dihydrochlorid: Aus der absol. methanol. Lösung des Äthers durch Fällen mit Chlorwasserstoff. Schmp. 238°.

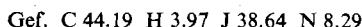
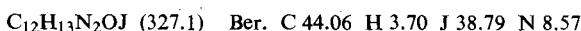


Reduktion von Pyridyl-(4)-[2-nitro-phenyl]-äther mit Zink/HCl: Der Lösung von 6.6 g des Äthers in verdünnter Salzsäure setzt man vorsichtig 8 g Zinkpulver zu, versetzt nach beendeter H₂-Entwicklung und Filtration mit etwas konz. Salzsäure und gibt zu überschüss. wäßr. Ammoniak. Es fallen 2.8 g (49 % d. Th.) Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin aus.

Reaktion von Pyridyl-(4)-[2- bzw. 3- bzw. 4-amino-phenyl]-äther mit Anilin-hydrochlorid

Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin: 1.5 g Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther und 1.05 g Anilin-hydrochlorid löst man in 15 ccm Methanol/Wasser (1:1), erhitzt 80 Min. auf 60°, äthert danach die alkalisch gemachte Lösung aus und scheidet aus der wäßr. Phase das gebildete Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin ab. Schmp. 220–224°. Ausb. 1.4 g (93 % d. Th.). Die Ätherlösung enthält kein Pyridyl-(4)-phenyl-amin.

Methojodid: a) Durch mehrtägiges Stehenlassen von 2.1 g Pyridyl-(4)-[2-amino-phenyl]-äther mit 3 g Methyljodid in absol. Methanol und Ausfällen mit absol. Äther. Ausb. 1.95 g (53 % d. Th.); Schmp. 222–226°.

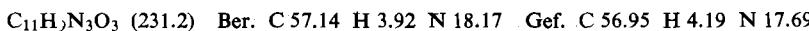


b) 1 g *Pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin*, gelöst in absol. Methanol und mit 3 g *Methyljodid* versetzt, bildet im Zeitraum von 8 Tagen 1.2 g (68 % d. Th.) des gleichen Methojodids.

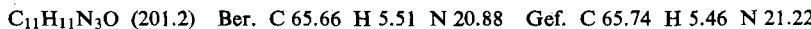
Werden 1.85 g *Pyridyl-(4)-[3-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid* zusammen mit 0.9 g *Anilin-hydrochlorid* auf 250° gebracht, so bildet sich eine alkaliunlösliche Verbindung, die als *Pyridyl-(4)-phenyl-amin* vom Schmp. 168° (Lit.⁴⁾: 172° identifiziert werden kann. Ausb. 0.61 g (47 % d. Th.). Die alkalische Lösung enthält 0.75 g (51 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[3-hydroxy-phenyl]-amin*.

Aus 1.85 g *Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid* ergeben sich unter den genannten Bedingungen 0.62 g (48 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-phenyl-amin* und 0.66 g (40 % d. Th.) *Pyridyl-(4)-[4-hydroxy-phenyl]-amin*.

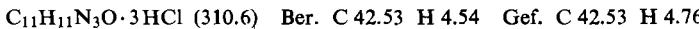
[3-Nitro-pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin]: In eine Lösung von Natrium-amino-phenolat (aus 0.6 g Na und 2.6 g *2-Amino-phenol* in 20 ccm absol. Methanol) lässt man vorsichtig eine Lösung von 3.8 g *4-Chlor-3-nitro-pyridin*¹⁰⁾ in der gleichen Menge Methanol einfließen und filtriert nach 3 Stdn. vom gebildeten NaCl ab. Beim Aufbewahren in der Kühltruhe erhält man Kristalle von in Alkali gut löslichem *[3-Nitro-pyridyl-(4)-[2-hydroxy-phenyl]-amin*; Schmp. 220–223° (aus Dimethylformamid/Wasser); Ausb. 1.4 g (25 % d. Th.).



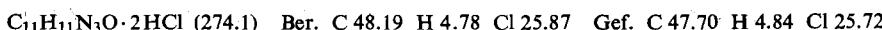
Pyridyl-(2)-[2,4-diamino-phenyl]-äther: 3 g *Pyridyl-(2)-[2,4-dinitro-phenyl]-äther*¹¹⁾ werden in 60 ccm Methanol suspendiert und unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Die ber. Menge Wasserstoff ist nach 30 Min. aufgenommen. Man engt die Lösung vorsichtig ein, nimmt die gebildeten Kristalle in Äther auf, destilliert den Äther i. Vak. ab, löst den Rückstand in verd. Salzsäure und fällt in einem Guß mit 20-proz. Natronlauge aus. Ausb. an *Pyridyl-(2)-[2,4-diamino-phenyl]-äther* nach Kristallisation aus Wasser/Methanol 1.9 g (82 % d. Th.); Schmp. 145–146°.



Aus der absolut. methanol. Lösung des Äthers wird das *Trihydrochlorid* mit Chlorwasserstoff unter Eiskühlung quantitat. gefällt. Schmp. 186° (Zers.).



Pyridyl-(2)-[2-hydroxy-5-amino-phenyl]-amin: 1 g *Pyridyl-(2)-[2,4-diamino-phenyl]-äther* ist, gelöst in 2 n HCl, nach 25 min. Erhitzen auf 100° quantitat. umgelagert. Dies zeigt die vollständige Alkalilöslichkeit. Das, wie vorher beschrieben, ausgefällte *Pyridyl-(2)-[2-hydroxy-5-amino-phenyl]-amin* ist zersetztlich und wird deshalb besser in einem neuen Ansatz aus der eingegangten Salzsäurelösung in Form des *Dihydrochlorids* gewonnen und zur Analyse gebracht. Schmp. 276–280° (Zers.).



Pyridyl-(2)-[4-amino-phenyl]-äther: 3.2 g *Pyridyl-(2)-[4-nitro-phenyl]-äther*¹¹⁾ hydriert man in methanol. Suspension (Raney-Nickel). Die Lösung und der mit heißem Methanol gewonnene Auszug vom Filtrrückstand enthalten den Aminoäther. Schmp. 67° (aus Wasser/Methanol); Ausb. 2.5 g (91 % d. Th.).

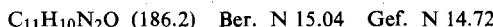
Aus der absolut. methanol. Lösung des Äthers gewinnt man in guter Ausb. das *Dihydrochlorid* vom Schmp. 225–230°.



¹⁰⁾ S. KRUGER und F. MANN, J. chem. Soc. [London] **1955**, 2755.

¹¹⁾ T. TAKAHASHI und J. SHIBASAKI, J. pharm. Soc. (Japan) **72**, 1137 [1952]; zit. nach C. A. **47**, 7498 [1953].

Pyridyl-(2)-[4-hydroxy-phenyl]-amin: 1.2 g *Pyridyl-(2)-[4-amino-phenyl]-äther-dihydrochlorid*, ohne Lösungsmittel 1 Stde. auf 250° erhitzt, ergeben nach analoger Aufarbeitung 0.75 g (87 % d. Th.) *Pyridyl-(2)-[4-hydroxy-phenyl]-amin* vom Schmp. 186° (aus Methanol/Wasser).



Beim Kochen einer Lösung von 0.35 g *Natrium* und 0.9 g *Pyridyl-(4)-[4-amino-phenyl]-äther* in 30 ccm absol. Methanol unter Rückfluß erhält man nach 4 Stdn. durch Fällen mit Wasser lediglich 0.8 g unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

HERMANN STETTER und HERBERT STARK

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XI¹⁾

**Zur Kenntnis der Bildung
des 2.4.9-Trioxa-adamantan-Ringsystems aus Triketonen**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München
(Eingegangen am 3. Dezember 1958)

Ausgehend von Methantriessigsäure wurde ein Tris diazoketon hergestellt. Die hieraus mit Halogenwasserstoffsäuren primär gebildeten Halogenketone erleiden eine „intramolekulare Trimerisierung“ der Carbonylgruppen unter Bildung von 1.3.5-Tris-chlormethyl- und 1.3.5-Tris-brommethyl-2.4.9-trioxa-adamantan. Dagegen zeigt das durch Friedel-Crafts-Acylierung des Säurechlorides der Methantriessigsäure mit Benzol erhaltene Triketo der gleichen Struktur keine Tendenz zur Bildung des 2.4.9-Trioxa-adamantan-Ringsystems. Die Trimerisierung der Carbonylgruppen unterbleibt hier wegen der Mesomeriebeteiligung der Carbonylgruppen am aromatischen System.

In einer früheren Veröffentlichung²⁾ dieser Reihe wurde die Ozonolyse von Trimethylallyl-carbinol beschrieben, die zu 7-Hydroxy-1.3.5-trimethyl-2.4.9-trioxa-adamantan führt. Das primär entstehende Triketo ist nicht isolierbar, sondern erleidet eine „intramolekulare Trimerisierung“ der Carbonylgruppen nach Art der Paraldehydbildung. Eine solche Trimerisierung von Ketonen ist unseres Wissens früher nicht beobachtet worden.

Wir haben in dieser Arbeit bei einigen Tricarbonylverbindungen der gleichen Struktur die Voraussetzungen für die Bildung des 2.4.9-Trioxa-adamantan-Ringsystems näher untersucht. Als Ausgangsmaterial diente Methantriessigsäure (I). Sowohl die Ester als auch das Säurechlorid II dieser Säure zeigen im IR-Spektrum die Carbonylbande, so daß in diesen Fällen das Vorliegen einer 2.4.9-Trioxa-adamantan-Struktur ausgeschlossen ist.

¹⁾ X. Mitteil.: H. STETTER, J. SCHÄFER und K. DIEMINGER, Chem. Ber. **91**, 598 [1958].

²⁾ H. STETTER und M. DOHR, Chem. Ber. **86**, 589 [1953].