

Das Verhalten von 2-Aminopyridin und 2,6-Diaminopyridin gegenüber Dicarbonsäureanhydriden*.

Von

L. Schmid und H. Mann.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 28. April 1954.)

Gesättigte und ungesättigte aliphatische Dicarbonsäureanhydride sowie das Phthalsäureanhydrid reagieren mit 2-Aminopyridin und auch mit dem 2,6-Diaminopyridin in guter Ausbeute unter Bildung von Amidsäuren.

Das Verhalten von aliphatischen und aromatischen Aminen gegenüber Dicarbonsäureanhydriden ist bereits an zahlreichen Beispielen untersucht worden¹⁻⁵. Ab 1934 findet man auch Mitteilungen über entsprechende Untersuchungen am 2-Aminopyridin (I) und am 2,6-Diaminopyridin (II)⁶⁻¹¹.

Uns war die Frage von Interesse, ob I gegenüber den ungesättigten dienophilen Dicarbonsäureanhydriden Maleinsäure- und Citraconsäureanhydrid analog dem Anilin, also als primäres Amin oder im Sinne seiner tautomeren Form als 2-Pyridonimid reagiert.

* Herrn Prof. Dr. L. Ebert zum 60. Geburtstag gewidmet.

¹ R. Anschütz, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 3215 (1887).

² K. Auwers, Ann. Chem. **309**, 316 (1899).

³ Maier-Bode, Das Pyridin und seine Derivate. 1934.

⁴ La Parola Guido, Gazz. chim. ital. **64**, 919 (1934).

⁵ P. L. Paytash, E. Sparrow und J. C. Gathe, J. Amer. Chem. Soc. **72**, 1415 (1950).

⁶ K. Feist und J. Schultz, Arch. Pharmaz. **272**, 785 (1934).

⁷ G. B. Crippa und M. Long, Gazz. chim. ital. **64**, 83 (1934).

⁸ E. Ott und F. Heß, Arch. Pharmaz. **276**, 181 (1938).

⁹ G. Wanag und A. Veinbergs, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 1558 (1942).

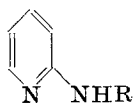
¹⁰ J. Bernstein et al., J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1151 (1947).

¹¹ G. Brooke Hoey und T. Lester, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4473 (1951).

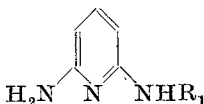
Schon der erste Versuch einer Umsetzung von I mit Maleinsäureanhydrid in absolut-benzolischer Lösung ließ keinen Zweifel darüber, daß die Reaktion eine Acylierung ist und daß das Reaktionsprodukt die 2-Pyridylmaleinamidsäure (III) darstellt, wie durch folgendes Beweismaterial sichergestellt werden konnte:

1. Durch quantitative Analysen. 2. Die Titration von III läßt eine Carboxylgruppe im Molekül erkennen; dieses Carboxyl ist durch Diazomethan nicht methylierbar. 3. Durch verdünnte Laugen wird III an der Amidbindung unter Bildung von I und Maleinsäure gespalten; auffallend ist die Leichtigkeit, mit der die Amidspaltung erfolgt. 4. Die quantitative Bildung von III bestätigt die eindeutige Richtung dieser Reaktion.

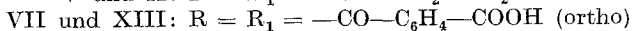
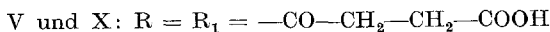
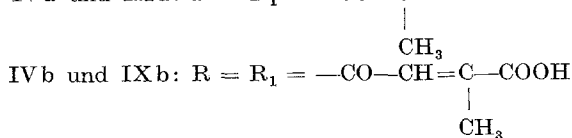
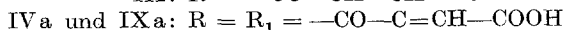
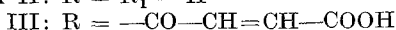
In analoger Weise reagierte Citraconsäureanhydrid unter ausschließlicher Bildung von 2-Pyridyl-citraconamidsäure; dabei waren die Isomeren IVa bzw. IVb zu erwarten. Tatsächlich war nur *eine* Verbindung entstanden, soweit ein solcher Schluß aus dem Verhalten bei der Schmelzpunktsbestimmung allein gezogen werden darf. Es wurde nicht weiter geprüft, welche Formel diesem Isomeren zuzuordnen ist.



I



II



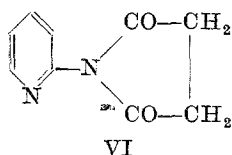
Wenn auch von Haus aus die Bildung eines trans-Isomeren nicht zu erwarten ist, so sei in diesem Zusammenhang erwähnt, daß zufolge Beobachtungen an *Stuart-Modellen* sowohl für die cis- wie auch für die trans-Form die räumlichen Voraussetzungen zur leichten Bildung innerer Salze gegeben wären.

Bemerkenswert erscheint, daß beim Vereinigen von Citraconsäureanhydrid wie auch von Maleinsäureanhydrid mit I in indifferenten, wasserfreien Lösungsmitteln intensive Orange- bis Rotfärbung auftritt. Vgl. in diesem Zusammenhang die von *P. Pfeiffer* und *Th. Böttler* entwickelten Vorstellungen¹² zur Erklärung des Auftretens einer Farbigkeit.

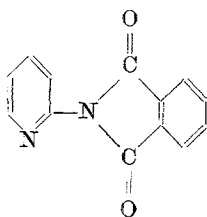
¹² P. Pfeiffer und Th. Böttler, Ber. dtsch. chem. Ges. **51**, 1819 (1918).

In Lösung zeigen beide Amidsäuren intensiv blaue Fluoreszenz, welche durch Spuren von Alkali verstärkt, durch verd. Säuren nahezu gelöscht wird.

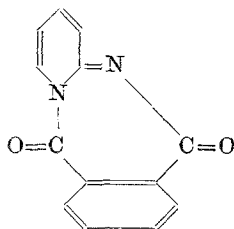
In weiterer Verfolgung dieser Reaktion wurde I mit Bernsteinsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid in Lösung umgesetzt. Die ausgeprägte Neigung zur Bildung von Amidsäuren zeigte sich an der selbst bei Raumtemperatur in kurzer Zeit erfolgten nahezu quantitativen Umsetzung. So entsteht beim Vereinigen von molaren Mengen von I und Bernsteinsäureanhydrid in Dioxan die 2-Pyridyl-succinamidsäure V. Analyse, Äquivalentgewichtstitration und das Ergebnis der Laugenspaltung stehen in Übereinstimmung mit dieser Formel. Schließlich konnte aus V durch Essigsäureanhydridbehandlung quantitativ das 2-Pyridyl-succinimid VI dargestellt werden.



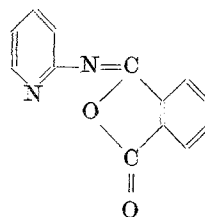
Die 2-Pyridyl-phthalamidsäure (VII) ist als Verseifungsprodukt des entsprechenden 2-Pyridylphthalimids (VIII) bereits bekannt⁶; es ist uns gelungen, sie direkt zu erhalten, indem wir I und Phthalsäureanhydrid in äquimolaren Mengen in Benzollösung bei Raumtemp. reagieren ließen. Die Amidsäure schmilzt bei 168°, erstarrt wenige Grade über dem Schmp. und schmilzt erneut bei 225°, dem Schmp. des Imids. Für das beim Schmelzen von VII entstehende Imid sind die Formeln VIII, VIII a und b denkbar; tatsächlich liegt VIII vor, wie durch Synthese aus 2-Chlorpyridin und Phthalimidkalium gezeigt werden konnte.



VIII



VIII a



VIII b

Der Versuch, das UV-Spektrum von VIII in alkoholischer Lösung aufzunehmen, um es mit dem Spektrum des Phthalimids vergleichen zu können, scheiterte an der Tatsache, daß sich das Absorptionsgebiet während der Messung allmählich nach kürzeren Wellenbereichen ver-

schob. Es ist anzunehmen, daß dieser Effekt analog zu deuten ist wie dies *Bergmann*¹³ für Phthalsäureanhydrid getan hat; danach addiert Phthalsäureanhydrid 1 Mol Alkohol hemiacetalartig, wodurch eine Verschiebung des Spektrums nach kürzeren Wellen hin verursacht wird.

In einer folgenden Versuchsreihe wurden Dicarbonsäureanhydride mit II zur Reaktion gebracht.

Mit Citraconsäureanhydrid setzt sich II in Dioxanlösung bereits bei Raumtemp. fast quantitativ zur 6-Amino-2-pyridyl-citraconamidsäure um. Es wurde nur eines der möglichen Isomeren (IXa bzw. b) gefunden, soweit man dies aus dem Schmelzpunktsverhalten folgern darf. Welches der beiden möglichen Isomeren vorliegt, wurde im besonderen nicht geprüft. Ähnlich wie bei der Reaktion mit I tritt auch hier beim Vermischen der Lösungen der Reaktionspartner starke Orangefärbung auf. Die wäßrigalkoholische Lösung von IXa bzw. IXb fluoresziert deutlich blau.

Beim Reaktionsansatz von zwei Mol Citraconsäureanhydrid mit einem Mol von II in Lösung konnte keine Diamidsäure gefunden werden.

Bei der Hochvakuumsublimation von IXa bzw. IXb entsteht in schlechter Ausbeute eine einheitlich aussehende zitronengelbe Substanz, die sich ab 350° zersetzt; sie ist zufolge Analyse als 6-Amino-2-pyridyl-citraconimid anzusehen, wurde aber aus Substanzmangel nicht weiter untersucht.

Die Umsetzung von II mit Bernsteinsäureanhydrid im molaren Verhältnis 1:1 und 1:2 liefert bei Raumtemp. und folgendem mäßigen Erwärmen in nahezu quantitativer Ausbeute die 6-Amino-2-pyridyl-succinamidsäure (X); die beobachteten Eigenschaften decken sich mit den von *J. Bernstein*¹⁰ beschriebenen. Spurenweises Auftreten von Nebenprodukt erlaubte nicht den Schluß auf eine Bildung von Diamidsäure.

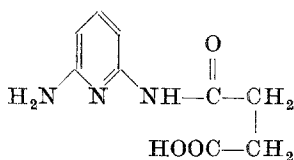
Das 2,6-Disuccinimido-pyridin (XI) entstand in guter Ausbeute durch Zusammenschmelzen von II mit 2 Mol Bernsteinsäureanhydrid bei maximal 150°.

Crippa und *Long*⁷ haben das 2,6-Diphthalimidopyridin mit der Absicht, Amidsäuren zu erhalten, ohne Erfolg alkalisch hydrolysiert. Somit schied dieses bei der Darstellung von VII angewandte Verfahren aus. Nach unseren bisherigen Erfahrungen war es wahrscheinlich, daß auch Phthalsäureanhydrid mit II in einem indifferenten Lösungsmittel primär Amidsäuren bilden müßte, welche erst nach längeren Reaktionszeiten in das bekannte 2,6-Diphthalimidopyridin XII übergehen. Tatsächlich fällt nach Vereinigung der heißen Xylollösungen von II und Phthal-

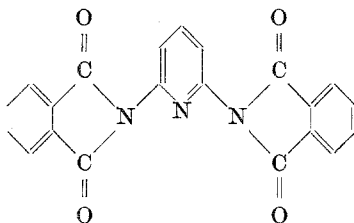
¹³ *Y. Hirshberg, D. Lavie und E. D. Bergmann, J. Chem. Soc. London 1951, 1030.*

säureanhydrid spontan ein Niederschlag aus, der in Natriumbicarbonatlösung fast vollständig löslich ist und als 6-Amino-2-pyridyl-phthalamidsäure (XIII) erkannt wurde. Aus den Mutterlaugen von XIII konnte auch das Monohydrat desselben isoliert werden. Beide Verbindungen geben beim Erhitzen über den Schmp. das bereits bekannte XII. Obwohl, rein formelmäßig betrachtet, auch die Diamidsäure zu erwarten wäre, konnte trotz variierter Versuchsbedingungen nur die Monoamidsäure (XIII) gewonnen werden.

Verwendet man aber statt Xylol ein käufliches Chloroform, das etwa 1% Alkohol enthält, als Lösungsmittel und erwärmt II und Phthalsäureanhydrid darin, so entsteht unter Beteiligung des Alkohols das Salz des Phthalsäuremonoäthylesters mit II vom Schmp. 140°; wenige Grade über dem Schmp. erstarrt die Schmelze wieder. Mischprobe 140° mit einem Präparat, das aus II und Phthalsäuremonoäthylester¹⁴ bereitet worden war.



X



XII

Experimenteller Teil.

2-Pyridyl-malein-amidsäure (III).

(Nach Versuchen von Karl Gründig.)

Zu 0,3 g (I), gelöst in 4 ml Benzol, läßt man unter Kühlung 0,3 g in Benzol gelöstes Maleinsäureanhydrid zutropfen. Die ausgefallenen Kristalle werden nach $\frac{1}{2}$ Std. abgesaugt und mit absol. Äther und Benzol von eventuell noch vorhandenem Ausgangsmaterial befreit. Ausbeute 0,56 g.
 $C_9H_5O_3N_2$. Ber. C 56,24, H 4,16, N 14,58. Äquiv.-Gew. 192.

Gef. C 56,10, H 4,62, N 14,35, 14,20. Äquiv.-Gew. 191,5, 191,8.

2-Pyridyl-citraconamidsäure (IVa bzw. IVb).

Zu 310 mg (I) (3,3 mMol) in 4 ml absol. Benzol wurden 370 mg (3,3 mMol) Citraconsäureanhydrid, verdünnt mit 3 ml absol. Benzol, tropfenweise bei Raumtemp. zugefügt. Die Lösung färbte sich intensiv orange; nach 2 Stdn. wurden 600 mg eines gelben Pulvers abgesaugt und durch Digerieren mit Benzol und absol. Methanol von Ausgangssubstanz befreit. Schließlich wurde in wenig dest. Wasser gelöst, mit Aktivkohle entfärbt und im Vak. bei zirka 20° eingeeengt. Farblose kleine Würfel werden abgesaugt und mit absol.

¹⁴ J. F. Goggans jr. und J. E. Copenhaver, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2909 (1939).

Alkohol gewaschen. Die Kristalle sind unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, leicht lösl. in Wasser und zersetzen sich bei ungefähr 264°.

$C_{10}H_{10}O_3N_2$. Ber. C 58,23, H 4,89, N 13,59. Äquiv.-Gew. 206,09.
Gef. C 58,52, H 5,02, N 13,35. Äquiv.-Gew. 204,2, 206,5.
Molgew. in Wasser kryosk. 206,1, 207,0.

2-Pyridylsuccinamidsäure (V).

310 mg (I) (3,3 mMol) wurden in 4 ml absol. Benzol gelöst und mit einer Lösung von 330 mg Bernsteinsäureanhydrid (3,3 mMol) in 25 ml absol. Benzol vereinigt. Nach 1 Std. wurde noch kurz auf dem Wasserbad erhitzt. Kristalle wurden abgesaugt und wenig noch vorhandenes Ausgangsmaterial durch Extraktion mit Benzol und Dioxan entfernt. Das Reaktionsprodukt trug man in $NaHCO_3$ -Lösung ein und filtrierte von wenig Ungelöstem. Nach vorsichtigem Zusatz von verd. Salzsäure bis zum Neutralpunkt fällt V aus und kristallisiert aus Wasser in verfilzten farblosen Nadeln vom Schmp. 184°.

$C_9H_{10}O_3N_2$. Ber. C 55,64, H 5,19, N 14,43. Äquiv.-Gew. 194,09.
Gef. C 56,01, H 5,32, N 14,38. Äquiv.-Gew. 194,2, 192,3.

2-Pyridyl-succinimid (VI).

325 mg V wurden 30 Min. mit 5 ml Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler erhitzt; nach Abdampfen des Essigsäureanhydrids blieben 295 mg farbloser Substanz, die bei 180°/10 mm Badtemp. destilliert. Schmp. 136° (aus Xylol-Ligroin). VI ist in Methanol, Chloroform, Benzol und Wasser gut löslich.

$C_9H_8O_2N_2$. Ber. C 61,37, H 4,58. Gef. C 61,15, H 4,58.

2-Pyridyl-phthalamidsäure (VII).

310 mg (I) (3,3 mMol), gelöst in 4 ml absol. Benzol, wurden mit 500 mg (3,3 mMol) frisch geschmolzenem Phthalsäureanhydrid, gelöst in 15 ml absol. Benzol, bei Raumtemp. vereinigt. Nach 1 Std. wurde noch kurz auf dem Wasserbad erhitzt und heiß abgesaugt. Ausbeute 720 mg feine Nadeln. Geringe Mengen noch vorhandenen Ausgangsmaterials eluierte man mit heißem Benzol. Die Substanz schmilzt scharf bei 168°, erstarrt wenige Grade über dem Schmp. und schmilzt erneut bei 225°.

$C_{13}H_{10}O_3N_2$. Ber. C 64,43, H 4,16, N 11,57. Gef. C 65,16, H 4,34, N 11,42.

2-Pyridyl-phthalimid (VIII) durch Synthese nach Gabriel.

2-Chlorpyridin wurde aus I nach *Tschitschibabin*¹⁵ dargestellt. Sdp. 167 bis 168°, das Phthalimidkalium aus Phthalimid¹⁶.

2,4 g Phthalimidkalium (0,013 Mol) und 1,45 g 2-Chlorpyridin (0,013 Mol) wurden im Bombenrohr 22 Stdn. zuletzt bis 280° Badtemp. erhitzt, der Inhalt mit Wasser und Chloroform in einen Scheidetrichter gebracht und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde mit n NaOH gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Bei 12 mm wurde wenig Chlorpyridin abdestilliert

¹⁵ A. *Tschitschibabin* und M. *Rjasanzew*, J. russ. phys. chem. Ges. **47**, 1571; Chem. Zbl. **1916 II**, 228.

¹⁶ *Houben*, Bd. IV, S. 366. 1941.

und der harzige Rückstand aus Benzol umgelöst; das Kristallisat sublimiert bei 180°/12 mm Badtemp. in kubischen, stark lichtbrechenden Kristallen. Schmp. 225°, Mischprobe 225°. Das Vergleichsmaterial war nach ⁶ dargestellt.

6-Amino-2-pyridyl-citraconamidsäure (IXa bzw. IXb).

360 mg (II) (3,3 mMol), in 5 ml Dioxan gelöst, werden mit 370 mg (3,3 mMol), gelöst in 1 ml Dioxan, vereinigt; die Lösung färbt sich orange-rot und nach wenigen Minuten fiel ein hellgelber Niederschlag aus. Nach 1 Std. werden 700 mg Rohprodukt abgesaugt und mit heißem Methanol vom Ausgangsmaterial befreit. Die Amidsäure zersetzt sich bei 290°. Unlöslich in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, mäßig löslich in Wasser.

$C_{10}H_{11}O_3N_3$. Ber. C 54,28, H 5,02. Äquiv.-Gew. 221,1.

Gef. C 54,19, H 5,11. Äquiv.-Gew. 222,2, 218,3.

6-Amino-2-pyridyl-citraconimid.

Kleine Mengen (etwa 50 mg) IXa bzw. IXb wurden im Hochvak. auf 220 bis 230° im Kugelrohr erhitzt. Dabei sublimiert ein geringer Teil, während sich die Hauptmenge zersetzt. Das gelbe Sublimat aus 6 solchen Ansätzen reichte für eine Analyse; gelbe, mikrokristalline Nadeln, in Wasser mit blauer Fluoreszenz löslich. Zersetzung bei etwa 350°.

$C_{10}H_9O_2N_3$. Ber. C 59,09, H 4,47, N 20,69. Gef. C 59,09, H 3,90, N 20,75.

2,6-Disuccinimido-pyridin.

550 mg II (5 mMol) und 1 g Bernsteinsäureanhydrid (10 mMol) im Ölbad 2 Stdn. auf 150° erhitzen. Bei der Acetonbehandlung der erkalteten Schmelze bleiben 250 mg einer farblosen Substanz ungelöst, die aus Benzol-Methanol in Blättchen, aus Eisessig in Nadeln kristallisiert. Schmp. 260 bis 265°. Diese Fraktion wurde nicht weiter untersucht.

Die Acetonlösung wurde eingedampft und geringe Mengen Ausgangsmaterials absublimiert. Die Hauptmenge war selbst im Hochvak. bei 200° nicht flüchtig; sie gab nach 6maligem Umkristallisieren aus Eisessig farblose Blättchen vom Schmp. 279 bis 280°. Sie ist schwer bis unlösl. in Äthanol, Benzol, Xylol, Chloroform; in der Hitze lösl. in Eisessig, Essigsäureanhydrid und Wasser.

$C_{13}H_{11}O_4N_3$. Ber. C 57,12, H 4,06, N 15,38. Gef. C 56,00, H 4,01, N 15,42.

6-Amino-2-pyridyl-phthalamidsäure (XIII).

Die heißen Lösungen von 3 g (0,02 Mol) Phthalsäureanhydrid in 60 ml Xylol und 1,1 g (0,01 Mol) (II) in 45 ml Xylol wurden vereinigt. Es fielen 2,25 g einer schwach gelb gefärbten Substanz aus, die abgesaugt, mit absol. Alkohol gewaschen und dann in der Mindestmenge kaltgesättigter Bicarbonatlösung gelöst wurde. Nach Filtrieren von wenig Ungelöstem wird mit 2 n Salzsäure neutralisiert. Rohausbeute 900 mg Amidsäure, die nach mehrfachem Umfällen bei 127° schmilzt.

$C_{13}H_{11}O_3N_3$. Ber. C 60,68, H 4,31. Äquiv.-Gew. 257,1.

Gef. C 59,53, H 4,43. Äquiv.-Gew. 259,6, 257.

Die wäßr. Filtrate der Rohfällung von XIII wurden im Vak. eingengt. Es schied sich das Monohydrat von (XIII) aus, das nach mehrfachem Umfällen bei 140° schmilzt. Über den Schmp. erhitzt, wird es wie auch XIII wieder fest und schmilzt nicht unter 340°.

$C_{13}H_{13}O_4N_3$. Ber. C 56,70, H 4,76. Gef. C 56,82, H 4,89.

Salz von II mit dem Phthalsäuremonoäthylester.

A. 360 mg II und 500 mg Phthalsäureanhydrid wurden in käuflichem Chloroform (zirka 1% Alkohol) gelöst und 3 Stdn. erhitzt. Nach Einengen im Vak. Kristalle, die nach mehrfachem Umlösen aus Chloroform bei 140° schmelzen. Die Schmelze erstarrt wenige Grade höher und schmilzt nicht unter 340°. Das gleiche Salz entsteht auch bei der Reaktion obiger Partner in absol. Alkohol.

$C_{15}H_{17}O_4N_3$. Ber. C 59,38, H 5,65, N 13,86.
Gef. C 59,56, 59,41, H 5,81, 5,76, N 13,88.

B. 550 mg II werden in 30 ml absol. Chloroform gelöst und mit 1 g Phthalsäure-monoäthylester¹⁴ in 3 ml absol. Chloroform versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. bleibt ein viskoses Öl, das nach Animpfen mit einem Kristall aus Ansatz A rasch kristallisiert. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Chloroform feine, farblose Nadeln vom Schmp. 140°. Mischprobe mit dem Salz aus Ansatz A: 140°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikroanalytischen Laboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.