

Untersuchungen über Meso-ionischen Verbindungen. X¹⁾ Synthesen von 4-Substituierten 3-(β -Pyridyl)sydnonen

Von Masaki OHTA und Mitsuo MASAKI

(Eingegangen am 16 Oktober, 1959)

N-Pyridylglycin, das in der Synthese von 3-(β -Pyridyl)sydnon eine Zwischenverbindung ist, kann nicht durch die gewöhnlichen Reaktionen, z. B. durch die Reaktion von β -Aminopyridin mit Chloressigsäure, gewonnen werden, sondern nur durch Reduktivkondensation von β -Aminopyridin und Glyoxylsäureäthylester im Autoklaven, wie es schon berichtet worden ist²⁾. Bisher ist kein 4-substituiertes 3-(β -Pyridyl)sydnon erhalten worden.

Nach der Umsetzungsmethode von Amin über Aminoacetonitril in Aminoessigsäure, die von Knoevenagel³⁾, Tiemann⁴⁾, Bristow⁵⁾, u. a. beschrieben worden sind, haben wir *N*-(β -Pyridyl)-*N*-nitrosoglycin (IV-a), *N*-(β -Pyridyl)-*N*-nitroso- α -methylglycin (IV-b), und *N*-(β -Pyridyl)-*N*-nitroso- α -phenylglycin (IV-c) gewonnen, und diese drei *N*-Nitrosoglycine setzen sich durch Erwärmen mit Acetanhydrid in die entsprechenden Meso-ionischen Verbindungen um.

Wir stellten so 3-(β -Pyridyl)sydnon (V-a), 3-(β -Pyridyl)-4-methylsydnon (V-b) und 3-(β -Pyridyl)-4-phenylsydnon (V-c) dar.

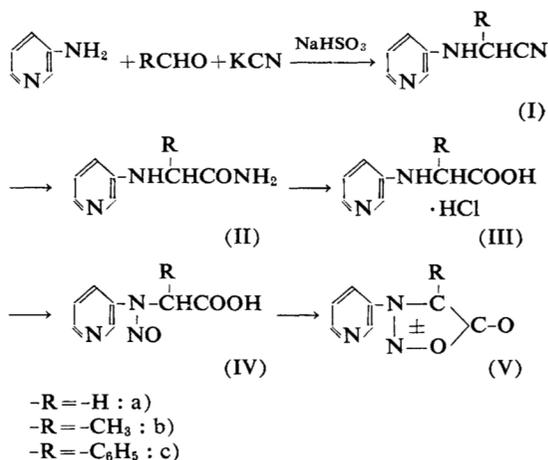
In Wasser als Lösungsmittel reagiert β -Aminopyridin mit Bisulfitverbindung des Formaldehyds und Alkalicyanids, und β -Pyridylaminoacetonitril (I-a) wird erhalten, das durch Erhitzen im Reaktionsgemisch β -Pyridylaminoacetamid (II-a) liefert, aus dem durch Hydrolyse mit Alkali oder Säure *N*-(β -Pyridyl)glycin zugänglich ist.

Das Glycin wurde durch sein Salzsäuresalz (III-a) festgestellt. Man kann aber das *N*-Nitrosoglycin unmittelbar durch das Zusetzen des Natriumnitrits zu der salzsäuresauereren wässrigen Lösung von Glycin gewinnen, nachdem man das Amid in Alkalilösung erwärmt hat. Das *N*-Nitrosoglycin liefert phototropisches Sydnon, wenn man es mit Acetanhydrid erwärmt, wie J. M. Tien u. a.²⁾ beschrieben haben.

Ganz analog reagiert β -Aminopyridin mit Bisulfitverbindung des Acetaldehyds oder des Benzaldehyds und Alkalicyanid, wobei α -(β -

Pyridylamino)propionitril (I-b) oder α -(β -Pyridylamino)-phenylacetnitril (I-c) entsteht, das sich in das entsprechende Amid durch Auflösen in konz. Schwefelsäure überführen läßt.

Durch das Erhitzen mit Salzsäure läßt sich α -(β -Pyridylamino)phenylacetamid (II-c) in das salzsäuerere α -(β -Pyridylamino)phenylglycin (III-c) verseifen. Nur α -(β -Pyridylamino)-propionamid (II-b) zersetzt sich bei Erwärmen mit konzentrierter oder verdünnter Salzsäure in braunrotes Öl* und Ammoniumchlorid.



Die beiden Amide sind aber am besten durch das mehrstündige Erwärmen mit Alkali in die entsprechende Säure unzuwandeln. Wenn man die erhaltenen Lösungen mit Salzsäure und Natriumnitrit unter Kühlen versetzt, so entstehen die entsprechenden *N*-Nitrosoglycine, aus denen durch Dehydratisierung die zwei 4-substituierten 3-(β -Pyridyl)sydnone zugänglich sind. Sie zeigen sich aber nicht phototropisch.

Beschreibung der Versuche

3-(β -Pyridyl)sydnon (V-a).— β -Pyridylaminoacetonitril (I-a).—Man versetzt 41 g von etwa 37% Formaldehydlösung mit 13.2 g von ca. 40% Natriumbisulfitlösung und darauf mit 4.7 g β -Aminopyridin. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbad eine Std. erwärmt, dann setzt man 4 g Natriumcyanid in konzentrierter, wässriger Lösung zu. Nach einigem Stehen scheidet sich ein Öl ab, das 2~3 mal mit Chloroform ausgeschüttelt wird. Das nach dem

1) IX. Mitteil. : H. Kato und M. Ohta, Dieses Bulletin, 32, 282 (1959).

2) J. M. Tien und I. M. Hunsberger, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 6604 (1955).

3) E. Knoevenagel *Ber.*, 37, 4073 (1904).

E. Knoevenagel und Merkin, ebenda, 37, 4090 (1904).

4) F. Tiemann und R. Stephan, ebenda, 15, 2028 (1882).

F. Tiemann u. a., ebenda, 15, 2034 (1882).

5) N. W. Bristow, *J. Chem. Soc.*, 1954, 616.

* Diese Reaktion untersuchen wir noch jetzt.

Abdampfen des Chloroforms zurückgebliebene Nitril wird aus Chloroform umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 77°C. Ausb. 4.9 g (74% d. Th.)



Ber. N 31.56

Gef. N 31.69

β-Pyridylaminoacetamid (II-a).—Ohne Extrahierung mit Chloroform erhitzt man das Nitril in dem oben erhaltenen Reaktionsgemisch auf dem siedenden Wasserbad noch 2~3 Stdn. Das abgeschiedene Öl läßt sich wieder lösen und die Lösung färbt sich braunschwarz, woraus sich beim Erkalten derbe Prismen abscheiden, und dann werden sie abfiltriert und aus dem Wasser umkristallisiert. Farblose derbe Nadeln vom Schmp. 166°C. Ausb. 4.7 g. (63% d. Th.)



Ber. C 55.61 H 6.00 N 27.80

Gef. C 55.23 H 6.23 N 28.04

Salzsaures *N*-(*β*-Pyridyl)glycin (III-a).—Man löst 1.5 g *β*-Pyridylaminoacetamid in einer Mischung von 5 ccm konz. Salzsäure und 3 ccm Äthanol, und erhitzt dieses auf einem Wasserbad 3~4 Stdn. Der beim Erkalten abgeschiedene, farblose Niederschlag, Ammoniumchloride, wurde abfiltriert. Das Filtrat trocknet man durch Eindampfen unter vermindertem Druck, und die zurückgebliebene Kristallmasse kristallisiert sich aus konz. Salzsäure in farblose Prismen vom Schmp. 222~224°C. Ausb. 1.3 g (72% d. Th.).



Ber. N 14.85

Gef. N 14.80

In 14 ccm Wasser löst man 1.3 g. *β*-Pyridylaminoacetnitril, setzt 0.69 g. K_2CO_3 und 0.28 g. CaO zu, und dann wird es 4 Stdn. lang gelinde, unter Anwendung eines Asbestdrahtnetzes erhitzt. Wenn die Entwicklung von Ammoniak aufgehört hat, so kühlt man diese Lösung. Man filtriert den gebildeten farblosen Niederschlag, CaCO_3 , ab, sättigt dann das Filtrat mit Chlorwasserstoff unter Kühlung, fügt etwa 15 ccm Äthanol hinzu und sättigt wieder die Flüssigkeit mit Chlorwasserstoff. Der abgeschiedene Niederschlag, KCl, läßt sich abfiltrieren und das Filtrat wird durch Eindampfen im Vakuum getrocknet, wobei salzsauerer *N*-(*β*-Pyridyl)glycin hinterbleibt.

N-Nitroso-*N*-(*β*-pyridyl)glycin (IV-a).—Man löst 1.5 g NaOH in 40 ccm Wasser auf, versetzt mit 5.0 g *β*-Pyridylaminoacetamid, und erwärmt es 5~6 Stdn. unter mechanischem Rühren auf 40~50°C. Hierauf kühlt man die Lösung auf 0°C ab, fügt langsam 7.1 g konz. Salzsäure hinzu, und versetzt dann diese Lösung mit 2.5 g Natriumnitrit, wobei die Temperatur nicht über +1°C steigen soll. Nach einigem Stehen scheidet sich ein farbloser Niederschlag ab, der bei 158°C schmilzt. Die Mischprobe mit dem durch das Verfahren von J. M. Tien²⁾ erhaltenen *N*-Nitroso-*N*-(*β*-pyridyl)glycin, zeigt keine Schmelzpunktniederung.

3-(*β*-Pyridyl)sydnon (V-a).—Eine Mischung von 1.5 g (IV-a) und 20 ccm Essigsäureanhydrid wird auf siedendem Wasserbad erhitzt. Nach einer halben Stunde wird die Lösung unter vermindertem Druck

in N_2 eingengt, wobei 3-(*β*-Pyridyl)sydnon sich abscheidet. Die aus dem Wasser umkristallisierten, farblosen Prismen vom Schmp. 119~121°C sind eine phototropische Verbindung.

3-(*β*-Pyridyl)-4-methylsydnon (V-b).—*α*-(*β*-Pyridyl)aminopropionitril (I-b).—Man versetzt 26.4 g von etwa 40 proz. Natriumbisulfidlösung mit 10 g von 44 proz. Acetaldehyd und dann mit 9.4 g *β*-Aminopyridin. Zuerst eine halbe Stunde lang bei Raumtemperatur, darauf rührt man eine Stunde lang in einem Wasserbad von 80°C die Mischung um, und nach dem Abkühlen bis zur Raumtemperatur setzt man dazu 6.5 g Kaliumcyanid in wenigem Wasser zu. Nach einigem Stehen scheidet sich ein Öl ab. 4~5 Stdn. lang rührt man das Gemisch bei Raumtemperatur um, darauf schüttelt man es 6~7 mal mit Chloroform aus, trocknet die vereinigten Chloroformextrakte mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Es hinterbleiben 8 g *α*-(*β*-Pyridyl)aminopropionitril (Ausb. 54% d. Th.) die zur Analyse 2 mal mit Äther gewaschen werden. Farblose Nadeln vom Schmp. 98~100°C.



Ber. N 28.55

Gef. N 28.50

α-(*β*-Pyridyl)aminopropionamid (II-b).—Man fügt 8 g (I-b) zu 60 g konz. Schwefelsäure unter Umrühren nach und nach hinzu, wobei die Temperatur nicht über 5°C steigen soll. Nach 4~5 Stdn. Umrühren läßt man die schwefelsäure Lösung einen Tag bei Raumtemperatur stehen, gießt die klare Lösung in 200 g zerstoßenes Eis und versetzt diese mit Ammoniak bis zur neutralen Reaktion. Der nach einigem Stehen abgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 179°C. Ausb. 6.8 g (76% d. Th.).



Ber. N 25.44

Gef. N 25.84

N-Nitroso-*N*-(*β*-pyridyl)methylglycin (IV-b).—Eine Mischung von 2 g des fein pulverisierten Amids und 16 ccm ca. 4 proz. Natronlauge ist solange umzurühren und auf einem Wasserbad von 40~50°C zu erwärmen, bis das Amid ganz in Auflösung übergegangen ist. Nach 9~10 Stdn. fügt man unter Kühlung 3 ccm konz. Salzsäure vorsichtig hinzu, und versetzt mit 1 g Natriumnitrit, wobei die Temperatur unter 0°C zu behalten ist. Bald scheidet sich ein Niederschlag ab, der nach einer Stunde abfiltriert wird und den man, wenn notwendig, aus dem Wasser umkristallisieren kann. Farblose Prismen vom Schmp. 135°C. Ausb. 2.2 g (92% d. Th.).



Ber. N 21.53

Gef. N 21.50

3-(*β*-Pyridyl)-4-methylsydnon (V-b).—Man löst 1.7 g (IV-b) in 20 ccm Essigsäureanhydrid durch Erhitzen auf siedendem Wasserbad an. Nach einer Viertelstunde wird die Lösung unter vermindertem Druck in N_2 abgedampft. Es hinterbleibt 1 g 3-(*β*-Pyridyl)-4-methylsydnon, das mit verdünntem Alkohol gewaschen wird. Aus Wasser umkristallisiert zeigen farblose schuppige Kristalle den Schmp. 143°C. Ausb. 70% d. Th.



Ber. C 54.23 H 3.98 N 23.72

Gef. C 53.98 H 4.26 N 23.83

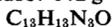
3-(β -Pyridyl)-4-phenylsydnon (V-c). — α -Phenyl-(β -pyridylamino)acetonitril(I-c).—Man schüttelt 15 g Benzaldehyd mit 41 g ca. 40% Natriumbisulfidlösung, und der erhaltene Kristallbrei wird mit 15 g β -Aminopyridin versetzt. Dann erwärmt man das Gemisch auf dem Wasserbad solange, bis die wässrige Reaktionsmischung vollständig verflüssigt und klar wird. Dann setzt man 11 g Kaliumcyanid, in wenigem Wasser gelöst, zu. Nach ungefähr 2~3 Stdn. Umrühren wird der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Äther gut gewaschen und aus siedendem Äthanol umkristallisiert. Rotgelbliche Prismen vom Schmp. 117°C. Ausb. 24 g (76% d. Th.).



Ber. N 20.08

Gef. N 20.19

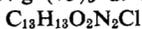
α -Phenyl-(β -pyridylamino)acetamid (II-c).—Zu 160 g konz. Schwefelsäure fügt man 24 g (I-c) unter Kühlung allmählich hinzu, hierbei ist das Gemisch solange umzurühren, bis Nitril völlig in Auflösung gegangen ist. Bei Raumtemperatur läßt man die klare Lösung einen Tag stehen, gießt sie dann in 300 g zerstoßenes Eis, und neutralisiert darauf vorsichtig mit Ammoniak, wobei α -Phenyl-(β -pyridylamino)acetamid sich als ein gelblicher Niederschlag ausscheidet. Aus Äthanol umkristallisiert, erzeugen sich farblose Nadelchen vom Schmp. 191°C. Ausb. 5.2 g (26% d. Th.).



Ber. N 18.49

Gef. N 18.44

Salzsaures α -Phenyl-(β -pyridylamino)essigsäure (III-c).—Man löst 2 g (II-c) in 18 ccm konz. Salzsäure und erhitzt dies 4~5 Stdn. auf siedendem Wasserbad. Das gebildete Ammoniumchlorid filtriert man ab, und dampft das Filtrat bis zum Trocknen im Vakuum ein. Der Rückstand wird 2~3 mal aus konz. Salzsäure umkristallisiert. Farblose Prismen vom Schmp. 218~220°C. Ausb. 1.7 g (73% d. Th.).



Ber. N 10.59

Gef. N 10.67

N-Nitroso-*N*-(β -pyridyl)phenylglycin (IV-c). — (1) In 7 ccm Wasser wird 1 g salzsaures *N*-(β -Pyridyl)phenylglycin gelöst und dann dazu 0.3 g NaNO_2 hinzugefügt, wobei die Temperatur unter 0°C bleiben soll. Nach einigem Stehen wird der gebildete, farblose Niederschlag abfiltriert, der bei 147°C schmilzt und zur Analyse vollständig rein ist. Ausb. 0.8 g (84% d. Th.).



Ber. N 16.34

Gef. N 16.35

(2) Eine Mischung von 5.2 g (II-c) und 40 ccm ca. 2.5 proz. Natronlauge wird unter mechanischem Rühren auf einem Wasserbad von 70~80°C solange erwärmt, bis das Amid vollständig aufgelöst ist. Zur, nach 5~6 Stdn. erhaltenen, klaren, wässrigen Lösung fügt man 5 ccm konz. Salzsäure hinzu und versetzt darauf das Gemisch mit 1.9 g Natriumnitrit, wobei die Temperatur nicht über 0°C steigen soll. Der bald ausgefallene Niederschlag schmilzt bei 147°C, und zeigt bei der Mischprobe mit der aus Glycin hergestellten Verbindung keine Schmelzpunktniederung. 4.5 g (76% d. Th.).

3-(β -Pyridyl)-4-phenylsydnon (V-c).—Man fügt 4.7 g (IV-c) zu 40 ccm Essigsäureanhydrid hinzu, und erhitzt es 20 minutenlang auf siedendem Wasserbad. Die erhaltene, klare, braune Lösung wird unter vermindertem Druck in N_2 eingedampft, wobei 3.7 g Rückstand hinterbleibt, der mit ein wenig verd. Alkohol gewaschen wird. Die aus verd. Äthanol umkristallisierte, gelbliche Nadeln zeigen den Schmp. 118~120°C. Ausb. 3.1 g (70% d. Th.).



Ber. C 65.26 H 3.79 N 17.57

Gef. C 64.85 H 3.94 N 17.59

Herrn Asaji Kondo danken wir bestens für seine Ausführung der Mikro-analyse.

Organisch-Chemisches Laboratorium
Technische Hochschule zu Tokyo
Meguro-ku, Tokyo