

Untersuchungen über Meso-ionischen Verbindungen. XI. Versuche zur Darstellung von 3-(2'-Pyridyl)sydnon

Von Masaki OHTA und Mitsuo MASAKI

(Eingegangen am 11. März, 1960)

In der X. Mitteilung¹⁾ dieser Reihe wurde gezeigt, daß bei der Einwirkung von Bisulfitverbindungen der Aldehyde und Alkalicyanid auf 3-Aminopyridin α -substituierte 3-Pyridylglycinnitrile bzw. 3-Pyridylglycinnitril selbst entstehen, und daß diese Nitrile sich durch Hydrolyse in die entsprechenden Glycine umsetzen, die weiter bei der Einwirkung von Natriumnitrit in *N*-Nitrosokörper umgewandelt werden und aus den letzteren 4-substituierte 3-(3'-Pyridyl)sydnone durch Cyclisierung-Reaktion mit Essigsäureanhydrid dargestellt werden können.

Nach dieser Methode haben wir eine Reihe von Untersuchungen ausgeführt, die das Ziel hatten, 2-Pyridylglycin, 3-(2'-Pyridyl)sydnon und dessen derivate darzustellen.

Schon ist von Bristow u. a.²⁾ die Darstellung von 2-Pyridylglycinnitril nach der oben erwähnten Methode berichtet worden. Andererseits wurde von Reynaud u. a.³⁾ beschrieben, daß sie nach dieser Methode nur ein dunkelfarbiges Produkt und kein Nitril erharthen konnten. Sie erhielten dabei das Nitril durch einen anderen Weg, nämlich bei der Einwirkung von Bromdiäthylacetal auf 2-Aminopyridin in der Gegenwart von Natriumamid erhielten sie Pyridylaminodiäthylacetal, das durch Hydrolyse in das entsprechende Aldehyd umgewandelt wurde, dessen Oxim beim Versetzen mit Essigsäureanhydrid den *N*-Acetylkörper des Nitrils lieferte.

Durch die Einwirkung von Bisulfitverbindung des Formaldehyds und Natriumcyanid auf 2-Aminopyridin erhalten wir das Nitril (I), das durch Kochen mit Salzsäure salzsaures *N*-(2-Pyridyl)glycin³⁾ (II) ergibt.

Bei der Einwirkung von Natriumnitrit auf II in Kälte, entsteht eine kristalline Substanz von Schmp. 119°C, die nicht *N*-Nitroso-*N*-(2-pyridyl)glycin (III), sondern α -Nitroso-*N*-(2-pyridyl)glycin (IV) ist, dessen Konstitution durch Elementaranalyse und durch Reaction mit Essigsäureanhydrid festgestellt wurde.

Wenn man die Nitrosoverbindung in Essig-

säureanhydrid löst und bei Raumtemperatur stehen läßt, so fällt langsam der farblose Niederschlag vom Schmp. 196~8°C aus, dessen Molekularformel, $C_7H_5O_3N_2$, durch Elementaranalyse festgestellt wurde. Unsere Vermutung, daß dieses Produkt *N*-(2-Pyridyl)-oxamidsäure (V) sei, wurde durch IR-Absorptionen bei 1300, 1540 und 1655 cm^{-1} als dem sekundären Amid typische Banden und durch die Bildung von *N,N'*-Di-(2-pyridyl)oxamid (VII) bei der Pyrolyse bestätigt.

Beim Erhitzen auf 200~220°C ergibt V in guter Ausbeute VII, das durch die Mischprobe mit dem authentischen⁴⁾ Präparat bestätigt wurde. Laurent u. a.⁵⁾ beobachteten beim Erhitzen von Oxanilsäure auf höheren Temperaturen die Bildung von Oxanilid. Man kann sich die Bildung von VII aus V so denken, daß zunächst aus V durch Pyrolyse 2-Aminopyridin entsteht, und das letztere durch weitere Einwirkung von V in VII umgewandelt wird. In der Tat kann man Aminopyridiniumsalz vom V als Zwischenverbindung erhalten.

Wenn man IV mit Essigsäureanhydrid erhitzt, so erhält man *N*-(2-Pyridyl)acetylformamidoxim (VIII), dessen Bildung man sich so vorstellen kann, daß zunächst in der tautomeren Form (IV-a) des IV Acetylierung erfolgt, darauf dieses sich unter Decarboxylierung in VIII überführen läßt.

Wie oben erwähnt, ist die bei Nitrosierung auf 2-Pyridylglycin erhaltene Verbindung nicht *N*-Nitroso- (III), sondern α -Nitroso-körper (IV), so versuchten wir die substituierten 2-Pyridylglycine, die CH_3 - oder C_6H_5 - Gruppe am α -Kohlenstoffatom tragen, darzustellen, um *N*-Nitroso-(2-pyridyl)glycin zu erhalten, das durch Cyclisierung 3-(2'-Pyridyl)sydnon ergeben sollte.

Im Wasser reagiert 2-Aminopyridin mit Bisulfitverbindung des Acetaldehyds oder des Benzaldehyds und Natrium cyanid, wobei α -(2-Pyridylamino)propionitril (IX) oder α -(2-Pyridylamino)phenylacetonitril (XI) entsteht.

Unter verschiedenen Bedingungen versuchten wir die Hydrolyse des XI, doch konnten wir kein entsprechendes Glycin erhalten, z. B. beim Erhitzen von XI mit Mineralsäuren entsteht

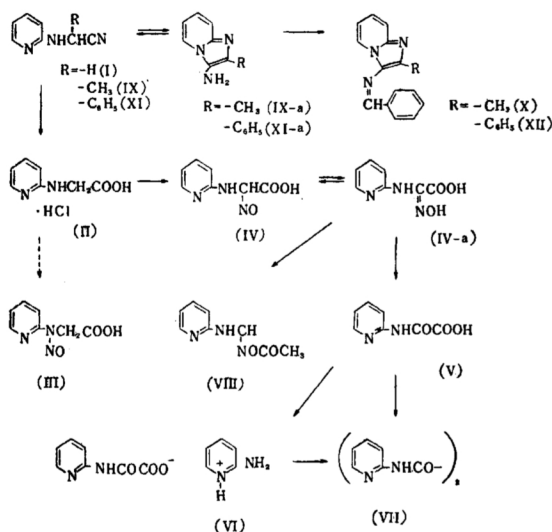
1) M. Ohta und M. Masaki, Dieses Bulletin, 33, 649 (1960).

2) N. W. Bristow, P. T. Charlton, D. A. Peak und W. F. Short, *J. Chem. Soc.*, 1954, 616.

3) P. Reynaud, T. Tupin und R. Delaby, *Bull. soc. chim.*, 1957, 718.

4) A. E. Tschitschibabin, *Ber.*, 57, 1172 (1924).

5) A. Laurent und C. Gerhardt, *Ann.*, 68, 20 (1848).



nur sein stabiles Salz. Diese Tatsache scheint zu zeigen, daß bei XI Ringschluß eintritt²⁾ und ein Imidazol-Kern sich bildet, nämlich, XI befindet sich in der tautomeren Form (XI-a). In der Tat läßt sich XI mit Benzaldehyd in nah-quantitativer Ausbeute in Benzal-Derivat (XII) überführen.

Es gelang uns auch nicht aus IX das entsprechende Glycin darzustellen. In ähnlicher Weise ergibt IX bei Einwirkung von Benzaldehyd Benzal-Derivat (X) in guter Ausbeute.

Beschreibung der Versuche

2-Pyridylaminoacetnitril (I).—Man versetzt 4.1 g von 37proz. Formalin mit einer Lösung von 5.4 g Natriumbisulfit in 8 ccm Wasser, erhitzt 0.5 Std und versetzt daraufhin mit 4.7 g 2-Aminopyridin. Nach ein stdg. Erhitzen und Umrühren setzt man 5 g Natriumcyanid in wenigem Wasser zu. Das Gemisch wird unter mechanischem Rühren noch 4 Std auf dem siedendem Wasserbad erwärmt, und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat schüttelt man 5 mal mit je 30~50 ccm Chloroform aus. Das vereinigte Chloroformextract wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt schwarzes Öl, wozu 30~40 ccm Äther hinzugefügt wird und läßt es stehen. Dabei fallen braune Prismen aus. Ausbeute 2~3 g (30~45%). Schmp. 126~7°C (aus Benzol).

Salzsaures 2-Pyridylglycin (II).—Man löst 2.1 g I in 20proz. Salzsäure, erhitzt 3~4 Std auf dem Wasserbad und dampft das Reaktionsgemisch im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Äthanol ausgezogen, die Lösung mit Aceton versetzt und bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dabei fallen farblose Kristalle aus. Ausbeute 2.7 g (70%). Schmp. 206°C (aus Äthanol).

Gef.: N 14.71. Ber. für $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$: N 14.85.

Pikrat. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 199°C (aus Methanol)

Gef.: N 18.59. Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_9\text{N}_5$: N 18.37.

α -Nitroso-(2-pyridyl)glycin (IV).—Man löst 1.9 g II in 20 ccm Wasser und fügt 0.7 g Natriumnitrit unter Eiskühlung hinzu, wobei sich langsam ein farbloser Niederschlag abscheidet. Nach 3~4 std. Stehen unter Eiskühlung wird er abfiltriert. Ausbeute 1.5 g. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 119°C (aus Wasser).

Gef.: C 46.61; H 3.90; N 23.20. Ber. für $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3$: C 46.31; H 4.02; N 23.32.

Diese Substanz zeigt Liebermannsche Reaktion.

N-(2-Pyridyl)oxamidsäure (V).—Man löst 1 g IV in 35 ccm Essigsäureanhydrid auf, wobei fast augenblicklich Farbumschlag von grün nach gelb erfolgt, und läßt dies bei Raumtemperatur stehen. Bald fängt sich ein farblos amorpher Niederschlag auszuscheiden an. Nach eintägigem Stehen wird der Niederschlag abfiltriert, und das Filtrat läßt sich bei Raumtemperatur untergehalten. Nach noch zwei Tagen filtriert man den aufs neue abgeschiedenen Niederschlag ab, der zusammen mit dem oben erhaltenen Produkt umkristallisiert wird. Farblose Nadeln vom Schmp. 196~8°C (aus Äthanol oder Essigsäure). Ausbeute 0.8 g (87%).

Gef.: C 50.71; H 4.13; N 16.95. Ber. für $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3\text{N}_2$: C 50.60; H 3.61; N 16.87.

IR-Spektrum in KBr: 1300, 1540 und 1655 cm^{-1} (—NHCO—).

N,N'-Di-(2-pyridyl)oxamid (VII).—Beim Erhitzen auf 200~220°C in Ölbad schmilzt V unter heftiger Zersetzung, und nach 2~3 min. Erhitzen wird das erhaltene, ölige Produkt abgekühlt, das bald kristallinisch erstarrt. Aus Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln oder Prismen zeigen den Schmp. 161°C.

Gef.: C 59.30; H 4.19; N 23.19. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$: C 59.50; H 4.16; N 23.13.

Mischprobe mit dem authentischen⁴⁾ Präparat zeigt keine Depression.

N-(2-Pyridyl)oxamidsäure-Aminopyridiniumsalz (VI).—Man erhitzt V in einem Kolben im Ölbad vorsichtig auf 200~210°C, und wenn V unter der Zersetzung kaum anfängt zu schmelzen, da kühlt man den Kolben ab. Bald erstarrt die erhaltene, ölige Substanz kristallinisch. Aus Äthanol umkristallisiert, erzeugen sich grünliche Blättchen vom Schmp. 206°C.

Gef.: C 55.08; H 4.98; N 21.40. Ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_4$: C 55.39; H 4.62; N 21.54.

Die Substanz läßt sich durch nochmaliges Erhitzen unter Wasserabspaltung in VII umwandeln.

N-(2-Pyridyl)acetylfomamidoxim (VIII).—Man löst 2 g IV in 25 ccm Essigsäureanhydrid und erhitzt auf siedendem Wasserbad. Nach einer Stunde wird die schwarze Lösung in N_2 unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleibt ein braunrotes Öl, das mit Äther ausgeschüttelt wird. Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei ein roter Rückstand erhalten wird, der aus Benzol umkristallisiert wird. Ausbeute 0.2 g. Bräunliche Nadeln vom Schmp. 192~5°C.

Gef.: C 53.87; H 5.15; N 23.50. Ber. für $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$: C 53.62; H 5.06; N 23.45.

α -(2-Pyridylamino)phenylacetnitril (XI).—Man versetzt 10.6 g Benzaldehyd mit einer Lösung von 10.4 g Natriumbisulfit in 25 ccm Wasser, erhitzt 1

Std und dann versetzt man es mit 9.4 g 2-Aminopyridin. Nach 3 stdg. Erhitzen setzt man dazu 6.5 g Kaliumcyanid in wenigem Wasser zu, rührt 2~3 Std bei Raumtemperatur um und filtriert den gebildeten gelben Niederschlag ab. Gelbe Nadeln vom Schmp. 210~211°C (aus Äthanol). Ausbeute 8.5 g (40%).

Gef.: N 20.15. Ber. für $C_{13}H_{11}N_3$: N 20.08.

4-Phenyl-5-benzylidenaminopyrimidazol (II).—Eine Lösung von 2 g XI und 1 g Benzaldehyd in 10 ccm Äthanol wird 2 Std am Rückfluß erhitzt und dann eingeeengt. Es hinterbleibt ein gelbes Fett, das aus Ligroin umkristallisiert wird. Gelbe Nadeln vom Schmp. 137°C. Ausbeute nah-quantitativ.

Gef.: C 80.86; H 5.37; N 13.94. Ber. für $C_{20}H_{15}N_3$: C 80.80; H 5.05; N 14.14.

α -(2-Pyridylamino)propionitril (IX).—Man versetzt eine Lösung von 10.5 g Natriumbisulfit in 20 ccm Wasser mit 10 g. von 44 proz. Acetaldehyd, erhitzt 1 Std auf dem Wasserbad und dann fügt man 9.4 g 2-Aminopyridin hinzu. Nach 2 stdg. Erhitzen setzt man 7 g Natriumcyanid, in 10 ccm

von heissem Wasser gelöst zu, und erhitzt es unter mechanischem Rühren 2 Std auf dem Wasserbad. Das abgeschiedene Öl kristallisiert beim Abkühlen bis Raumtemperatur. Ausbeute 8 g. Gelbliche Nadeln vom Schmp. 133~135°C (aus Benzol).

Gef.: N 28.33. Ber. für $C_8H_9N_3$: N 28.57.

4-Methyl-5-benzylidenaminopyrimidazol (X).—Eine Lösung von 1 g IX und 1 g Benzaldehyd in 10 ccm Äthanol wird 2 Std am Rückfluß erhitzt und das Gemisch wird wie vorstehend aufgearbeitet, wobei 1.5 g X erhalten wird. Gelbe Schuppen vom Schmp. 52~56°C (aus Ligroin).

Gef.: N 17.59. Ber. für $C_{15}H_{13}N_3$: N 17.86.

Herrn Asaji Kondo für die Ausführung der Mikroanalysen und Dr. Tadashi Sato (Waseda Universität) für die Aufnahme der IR-Spektren danken wir bestens.

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