

kann, und da sie ferner bei 139° schmilzt und ungesättigter Natur ist. Ebenso wenig ist die obige Säure identisch mit der Methylglutaconsäure von Conrad und Guthzeit¹⁾, welche bei 137° schmilzt und wohl identisch mit Kiliāni's Säure ist.

Wir sind mit Fortsetzung der obigen Arbeit beschäftigt.

Im Anschluss an diese Mittheilung möchten wir berichten, dass wir das Strontium-, Baryum-, Mangan- und Quecksilberoxydsalz der Lävulinsäure in krystallisirter Form erhalten haben; das erstgenannte Salz krystallisirt leicht, die übrigen nur mit Schwierigkeit bei langem Stehen der syrup- oder gummiartigen Lösungen. Das Magnesiumsalz haben wir bis jetzt nur zu anfangender Krystallisation gebracht.

Göttingen, 10. Juli 1885.

400. R. Michael: Neue Synthese von Pyridinderivaten aus Acetessigäther, Aldehyden und Ammoniak.

(Eingegangen am 23. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Es ist bereits seit längerer Zeit bekannt, dass sich Pyridinderivate bilden durch Einwirkung von 1 Molekül Ammoniak auf 2 Moleküle Acetessigäther und 1 Molekül eines Aldehyds (z. B. Acetaldehyd) im Sinne der Gleichung:



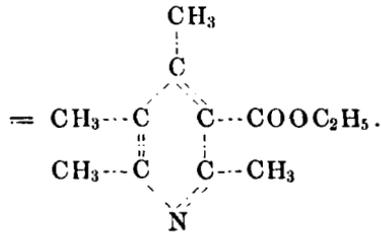
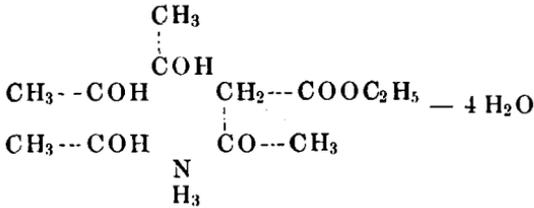
Es resultirt eine Hydroverbindung, die erst nach Verlust von 2 Wasserstoffatomen in das echte Pyridinderivat $\text{C}_5\text{N}::\begin{matrix} (\text{CH}_3)_3 \\ (\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \end{matrix}$ übergeht. Bezüglich der Erklärung dieses Processes verweise ich auf die Abhandlung von Hantzsch²⁾.

Durch Betrachtung der dort gegebenen Formulirung des Condensationsprocesses wurde ich veranlasst, zu untersuchen, ob sich vielleicht durch Ersatz des einen Moleküls Acetessigäther durch 2 Moleküle Acetaldehyd unter Abspaltung von 4 Molekülen Wasser die Condensation in dem Sinne vollzöge, dass sofort ein echtes Pyridin-

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 222, 259.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 215, 1—82

derivat, in diesem Falle ein tetramethylirter Pyridinmonocarbonsäure-äther, gebildet würde:

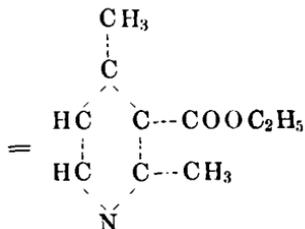
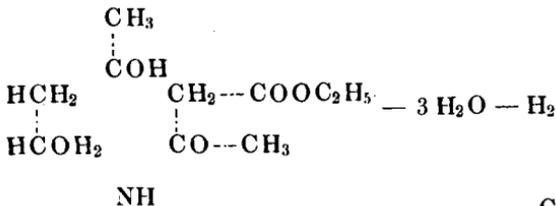


Die Untersuchung, deren Resultate hier mitgeteilt werden, hat nun gezeigt, dass allerdings zwar statt eines Moleküls Acetessigäther Aldehyd, aber nicht 2, sondern nur 1 Molekül angewandt werden kann.

Mischt man nämlich 1 Molekül Acetessigäther, 2 Moleküle Aldehyd und 1 Molekül Aldehydammoniak, so tritt wirklich reichliche Wasserabscheidung unter gleichzeitiger, starker Erwärmung ein. Das gebildete Pyridinderivat erwies sich jedoch nicht als der erwartete Parvolin-carbonsäureäther, sondern die Analysen desselben deuteten auf einen Körper von niedrigerem Kohlenstoffgehalt, und zwar auf einen

Lutidinmonocarbonsäureäther,

hin. Dass ein solcher vorliegt, wurde im Laufe der Untersuchung vollständig bestätigt gefunden. Der Verlauf der Reaction lässt folgende symbolische Deutung zu:



Durch später zu beschreibende Versuche ist das Product in der That als β -Carbonsäureäther des α - γ -Lutidins erkannt worden. Die obige Formulirung giebt daher den wahren Verlauf der Reaction wieder, und sie zeigt somit die größte Aehnlichkeit mit der Synthese von Chinolinbasen aus Aldehyd und Anilin und seinen Homologen, die von Doebner und v. Miller ¹⁾ aufgefunden wurde. Denn offenbar spielt der Aldehyd hier wie dort die gleiche Rolle. Er wird vermuthlich erst zu Crotonaldehyd condensirt, der dann unter Wasserabspaltung mit dem Acetessigäther und Ammoniak zum Pyridinderivat zusammentritt. Auch hierbei wird, ähnlich wie bei der Doebner und v. Millerschen Synthese, der Wasserstoff nicht als solcher abgespalten, sondern er veranlasst Reductionsprocesse, die zur Entstehung der ziemlich reichlich auftretenden Nebenproducte beitragen.

Zur Darstellung des Lutidincarbonsäureäthers setzt man zu einem Gemische von 1 Molekül Acetessigäther (130 g) und 1 Molekül Aldehydammoniak (61 g) etwas mehr als 1 Molekül Acetaldehyd (etwa 50 g). Die Mischung erhitzt sich stark unter Abscheidung von beträchtlichen Mengen Wasser. Durch längeres Erwärmen auf 100° wird die Reaction beendet. Das noch heisse, dickflüssige und braun gefärbte Reactionsproduct wird durch Wasserdampf von flüchtigen Nebenproducten befreit, mit Aether aufgenommen, über Kaliumcarbonat getrocknet und der Destillation unterworfen. Der zwischen 220 — 270° siedende Theil wird besonders aufgefangen und wiederholt fractionirt. Man erhält endlich ein zwischen 246 — 248° siedendes, gelbliches Oel von schwachem Geruch. Die höher siedenden Antheile besitzen den charakteristischen Geruch der Aldehydbasen, von denen sich der Lutidincarbonsäureäther durch Fractioniren nur schwer trennen lässt. Die Ausbeute an reinem Material wird aus diesem Grunde bedeutend herabgedrückt. Doch eignet sich zur weiteren Verarbeitung auch das weniger reine, zwischen 240 — 252° siedende Product. An solchem wurden etwa 25 pCt. der theoretischen Menge gewonnen.

Die Stickstoffbestimmung nach Dumas des bei 246 — 247° (uncorr.) siedenden Aethers ergab folgendes Resultat:

	Berechnet für		Gefunden
	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{N} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{H}_2 \end{array} \end{array}$		I. II.
N	7.82	7.89	8.22 pCt.

Der frisch destillirte, fast farblose Aether färbt sich beim Aufbewahren dunkler. Er löst sich leicht in verdünnten Mineralsäuren, bildet damit jedoch keine krystallisirenden Verbindungen. Durch Alkalien wird er unverändert wieder abgeschieden. Mit Jodmethyl ver-

¹⁾ Diese Berichte XIV, 2812; XV, 3075; XVI, 2464.

einigt er sich weder bei gewöhnlicher Temperatur, noch auch bei Wasserbadwärme. Mit Wasserdämpfen ist er nicht flüchtig, gleichwie die ihm verwandten Aether der Collidindicarbonsäure¹⁾ und Collidinmonocarbonsäure²⁾.

Der Lutidincarbonsäureäther bildet ein charakteristisches Platindoppelsalz, welches durch Vermischen einer salzsauren Lösung des Aethers mit alkoholischem Platinchlorid als braungelbes, krystallinisches Pulver ausfällt. Nach dem Umkrystallisiren bildet es dünne, spießförmige Prismen. Es ist sehr schwer löslich in starkem Alkohol und ebenso in Wasser. Durch Kochen mit letzterem scheint es zersetzt zu werden. Leicht wird das Salz gelöst von stark wässerigem, heissem Alkohol.

Es schmilzt, im Capillarrohr erhitzt, unter starkem Schäumen bei 191^o.

Die Elementaranalyse des Salzes ergab Folgendes:

Berechnet für		Gefunden			
$(C_5N_2 \begin{matrix} \diagup (CH_3)_2 \\ -COOC_2H_5 HCl \end{matrix})_2 PtCl_4$	H_2	I.	II.	III.	
	C	31.14	31.43	31.34	— pCt.
	H	3.63	3.81	3.94	— „
	Pt	25.68	—	—	25.19 „

Der Lutidincarbonsäureäther wird durch längeres Erwärmen mit alkoholischem Kali zum Kalisalz der

Lutidincarbonsäure

verseift. Die freie Säure lässt sich, genau wie es bei der Isolirung der Collidinmonocarbonsäure³⁾ ohne Erfolg versucht wurde, nicht an Schwermetalle binden und durch Zersetzung derselben gewinnen, da auch sie mit Letzteren durchgängig leicht lösliche Salze bildet. Es wurde deshalb derselbe Weg eingeschlagen, wie er bei der Darstellung der Collidinmonocarbonsäure zum Ziele führte.

Man dampft das Verseifungsproduct zur Trockene, nimmt mit Wasser auf und schüttelt etwa noch unverseift gebliebenes Material mit Aether aus. Die wässerige Lösung des Kalisalzes wird mit Salzsäure eingedampft und im Trockenrückstand das Chlorhydrat der Lutidincarbonsäure durch Auskochen mit absol. Alkohol vom Chlorkalium getrennt. Das nach dem Abdestilliren des Alkohols zurückbleibende Chlorhydrat löst man in sehr wenig Wasser und lässt über Schwefelsäure krystallisiren. Die salzsaure Verbindung scheidet sich

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 215, 21.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 225, 131.

³⁾ Ann. Chem. Pharm. 225, 133.

ausserst langsam, aber in grossen, wohlausgebildeten Prismen oder dicken Tafeln ab. Sie krystallisirt wasserfrei, ist luftbeständig und schmilzt bei 166°

Die Chlorbestimmung ergab folgendes Resultat:

Ber. für $C_5 N \begin{array}{l} \diagup (CH_3)_2 \\ \cdot COOH \\ \diagdown H_2 \end{array} Cl$	Gefunden
Cl 18.93	18.55 pCt.

Zur Abscheidung der Lutidincarbonsäure kocht man die Lösung des Chlorhydrats mit Silberoxyd, engt das Filtrat vom Chlorsilber bis zur Syrupconsistenz ein und stellt zur Krystallisation über Schwefelsäure. Die Säure scheidet sich, jedoch wieder nur sehr langsam in klaren, luftbeständigen Prismen ab, welche 2 Moleküle Krystallwasser enthalten.

Berechnet für $2H_2O$	Gefunden
19.30	19.60 pCt.

Die Analyse der wasserfreien Säure lieferte folgende Procentzahlen:

Berechnet für $C_5 N \begin{array}{l} \diagup (CH_3)_2 \\ \cdot COOH \\ \diagdown H_2 \end{array}$	Gefunden
C 63.58	63.31 pCt.
H 5.96	6.32 »

Was die Eigenschaften der Lutidincarbonsäure betrifft, so sind dieselben denen der Collidinmonocarbonsäure zum Verwechseln ähnlich, nur gilt das von letzterer in Bezug auf Salzbildung und Löslichkeit Gesagte¹⁾ in noch höherem Maasse für die Lutidincarbonsäure. Dieselbe löst sich nämlich noch leichter in Wasser und Alkohol und bildet fast durchgängig nur mangelhaft krystallisirende und wenig charakteristische Salze. Auch in den nur wenige Grade auseinander liegenden Schmelzpunkten der beiden verglichenen Säuren und ihrer Chlorhydrate ist die Aehnlichkeit derselben ausgesprochen.

Das gut krystallisirende Chlorhydrat bildet ein ebensolches Platindoppelsalz, welches, auf bekannte Weise dargestellt, aus rothgelben, mässig löslichen Prismen besteht. Das Salz bindet, zum Unterschied vom Platinsalz der Collidinacarbonsäure, welches nur 1 Molekül Wasser enthält, davon 2, welche bei 100° entweichen.

Berechnet	Gefunden
4.46	4.40 pCt.

Die Elementaranalyse des wasserfreien Salzes, welches bei 216° schmilzt, lieferte folgende Werthe:

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 225, 134.

Berechnet für		Gefunden			
$\begin{array}{c} \text{(C}_5\text{N} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_3)_2 \\ \searrow \text{COOH} \\ \text{H}_2 \end{array})_2 \cdot \text{HCl})_2 \text{ Pt Cl}_4 \end{array}$		I.	II.	III.	
	C	26.87	27.05	26.32	— pCt.
	H	2.80	3.56	3.48	— »
	Pt	27.85	—	—	27.42 »

Die im Vorstehenden beschriebenen Verbindungen wurden bis jetzt für Derivate eines Lutidins, und zwar, wie aus dem eingangs angeführten Formelbild ersichtlich, der α γ -Base ausgegeben.

Im Folgenden wird für die aufgestellten Formeln der experimentelle Nachweis dadurch erbracht, dass:

- 1) aus der Lutidincarbonsäure durch Kohlensäureabspaltung wirklich eine Base von den Eigenschaften eines Lutidins, und zwar des α γ -Lutidins gewonnen werden kann und
- 2) die supponirte Stellung des Carboxyls der Lutidincarbonsäure als richtig constatirt wird durch Identificirung der durch Oxydation der Monocarbonsäure entstehenden Tricarboxypyridinsäure mit einer solchen von bekannter Constitution.

1. Lutidin.

Zur Darstellung desselben verfährt man analog wie bei der Gewinnung des Collidins aus Collidindicarbonsäure.

Man destillirt nämlich das Kalisalz der Säure mit der gleichen Gewichtsmenge Aetzkalk aus Verbrennungsröhren in einem Strom von Wasserstoff.

Das übergelassene braune Oel wird über Aetzkali entwässert und destillirt. Die Hauptmenge siedet zwischen 150—160°, woraus das reine Lutidin als eine bei 156—157° siedende, farblose Flüssigkeit vom charakteristischen Geruch der Pyridinbasen gewonnen wird.

Die Analyse des Platindoppelsalzes ergab folgende Werthe:

Berechnet für		Gefunden	
$\begin{array}{c} \text{(C}_5\text{N} \begin{array}{l} \nearrow (\text{CH}_3)_2 \\ \searrow \text{H}_3 \end{array})_2 \text{ HCl})_2 \text{ Pt Cl}_4 \end{array}$			
	C	26.83	26.80 pCt.
	H	3.19	3.04 »
	Pt	31.60	31.61 »

Das Salz fällt beim Vermischen der salzsauren Lösung mit alkoholischem Platinchlorid als gelbes Pulver aus.

Es löst sich schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser, aus welchem es sich beim Erkalten in kurzen Prismen oder Tafeln abscheidet, die sich häufig zu zackigen, leicht zerfallenden Nadeln aneinanderreihen. Krystallwasser enthält das Salz nicht.

Das oben beschriebene Lutidin erwies sich bei näherer Untersuchung als identisch mit den Basen, welche von Ladenburg¹⁾ aus Thierölbasen und von Hantzsch aus Lutidintricarbonsäure²⁾ (von Voges näher untersucht) und aus Pseudolutidoxyl³⁾ durch Reduction mit Zinkstaub gewonnen wurden.

Ein Vergleich der über diese Basen bekannt gewordenen Daten mit den von mir erhaltenen lässt die Identität derselben sofort erkennen.

	Lutidin von		
	Ladenburg	Hantzsch u. Voges	Michael
Siedepunkt	157°	155°	156–157°
Platinsalz	Schmelzp. 219–220°	217°	217°
Quecksilberchloridsalz	Schmelzp. 129° lange, weisse Nadeln	129°	129–130° lange, feine Nadeln
Golddoppelsalz	kurze, stumpfe Prismen	krystallinisch aus Salzsäurelösung der Base. Im heissen Wasser schmelzend	aus Salzsäurelösung der Base kurze, stumpfe Prismen
Pikrat	Schmelzp. 179° lange, gelbe Nadeln	181° hellgelbe Nadeln	177° lange, gelbe Nadeln

Ferner stimmen auch die Reactionen der wässrigen Lösungen der Basen überein.

Sowohl Ladenburg als Hantzsch sprechen dieses Lutidiu, aber aus verschiedenen Gründen, für $\alpha\gamma$ -Base an.

Der Umstand, dass, wie schon Ladenburg hervorhob⁴⁾, einem von verschiedenen Forschern und auf verschiedenen Wegen erhaltenen Körper dieselbe Constitution zuerkannt wird, lässt mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Richtigkeit unserer heutigen Anschauungen über die Constitution der Pyridinderivate schliessen.

Die zu Anfang der Abhandlung dem Lutidincarbonsäureäther und dem daraus entstehenden Lutidin vindicirten Constitutionsformeln gewinnen durch den oben geführten Identitätsnachweis einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit, wenn nicht Gewissheit.

Wie im Vorstehenden die Stellung der zwei Methyle zum Stickstoff im Lutidin als $\alpha\gamma$ bestimmt worden ist, so wird im Folgenden gezeigt, dass durch Oxydation der Lutidinmonocarbonsäure eine Pyridin-

¹⁾ Diese Berichte VIII, 914.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 215, 56.

³⁾ Diese Berichte XVII, 2908.

⁴⁾ Diese Berichte XVIII, 1593.

tricarbonsäure entsteht, durch deren Studium auch die Stellung des ursprünglichen Carboxyls aufgeklärt wird.

Zur Oxydation wurde das Chlorhydrat der Lutidincarbonensäure verwendet, da es von deren Salzen das am leichtesten rein zu gewinnende ist. Man neutralisirt die verdünnte, wässrige Lösung desselben mit Kali und erwärmt mit der berechneten Menge Kaliumpermanganat auf dem Wasserbad bis zur Entfärbung der Flüssigkeit. Trotzdem die entstehende Tricarbonsäure gegen Chamäleon sehr beständig ist, liessen sich doch beim Neutralisiren der vom Braunstein abfiltrirten alkalischen Flüssigkeit erhebliche Mengen von Kohlensäure nachweisen. Auch kleine Mengen von Oxalsäure wurden in dem Oxydationsproduct aufgefunden.

Die Tricarbopyridinsäure wurde theils an Baryt, theils an Kupfer und Blei gebunden und aus diesen Salzen durch Zersetzung mit Schwefelsäure bezw. Schwefelwasserstoff abgeschieden. Sie krystallisirt in rhombischen Tafeln, welche $1\frac{1}{2}$ Mól. Krystallwasser enthalten.

Bei 105° wird die Säure wasserfrei.

Berechnet	Gefunden
11.35	11.45 pCt.

Weder an der Luft, noch über Schwefelsäure tritt Verwitterung der Krystalle ein.

Die Verbrennung der Säure lieferte folgende Werthe:

1. Wasserfreie Säure.

Ber. für $C_5N \begin{array}{l} \diagup (COOH)_3 \\ \diagdown H_2 \end{array}$	Gefunden
C 45.50	45.68 pCt.
H 2.37	2.99 »

2. Krystallwasserhaltige Säure.

Ber. für $C_5N \begin{array}{l} \diagup (COOH)_3 \\ \diagdown H_2 \end{array} + 1\frac{1}{2}H_2O$	Gefunden
C 40.34	40.05 pCt.
H 3.36	3.65 »

Diese Pyridintricarbonensäure erwies sich in jeder Beziehung als identisch mit der von Hoogewerf und v. Dorp¹⁾ und von Ramsay und Dobbie²⁾ aus dem Chinin, Cinchonin, Conchinin, Cinchonidin und aus Lepidin mit Kaliumpermanganat, von Weidel²⁾ aus Cinchonin

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 204, 84.

²⁾ Soc. 35, 189.

mit Salpetersäure, von Skraup aus Cinchoninsäure¹⁾ und Chininsäure²⁾ und Kaliumpermanganat, von Hoogewerf und v. Dorp³⁾ aus Methylchinolinsäure³⁾ mit Kaliumpermanganat und mit der aus α -Oxy-cinchoninsäure mit Kaliumpermanganat von Weidel und Cobenzl⁴⁾ erhaltenen sogenannten Carbocinchomeronsäure. Die tafelförmigen Krystalle der Säure zeigen, besonders wenn sie noch von der Mutterlauge bedeckt sind, einen deutlichen grünen Schimmer, wie er auch von den oben genannten Forschern beobachtet wurde.

Im Capillarrohr erhitzt färbt sich die wasserfreie Säure von 190° an braun, schäumt bei 193° kurz auf, ohne zu schmelzen, dabei ein krystallinisches Sublimat bildend, wird dann ganz schwarz und schmilzt endlich unter starkem Schäumen bei 249—250°.

Hr. Professor Dr. Skraup hatte die Güte, mir eine Probe seiner aus Cinchoninsäure erhaltenen Tricarboxypyridinsäure zu senden, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Ein Vergleich der Salze der von Skraup dargestellten Säure mit denen meiner synthetisch erhaltenen setzte die Identität beider Säuren vollends ausser Zweifel.

Von Salzen wurden dargestellt und mit denen der Carbocinchomeronsäure identificirt:

Das neutrale Baryumsalz. Es fällt anscheinend amorph aus, verwandelt sich aber beim Erwärmen in der Flüssigkeit in kleine Nadeln.

Das neutrale Calciumsalz, erhalten durch Sättigen einer heissen, verdünnten Lösung der Säure mit Calciumcarbonat, scheidet sich während des Eindampfens in zu Warzen vereinigten Nadeln aus.

Das saure Silbersalz fällt aus der Lösung der Säure bei Zusatz von Silbernitratlösung aus. Es krystallisirt in glänzenden Nadeln.

Die Silberbestimmung ergab folgenden Werth:

Ber. für $C_5N \begin{array}{l} \nearrow (COO Ag)_2 \\ \vdots COOH \\ \searrow H_2 \end{array}$	+ H ₂ O	Gefunden
Ag	48.77	48.71 pCt.

Das neutrale Kupfersalz, aus dem Ammonsalz der Säure durch Füllen mit Kupferacetat erhalten, bildet einen hellblauen, amorphen Niederschlag.

Wird die synthetische Tricarboxypyridinsäure längere Zeit auf ca. 180° erhitzt, so geht sie unter Kohlensäureabspaltung in eine Säure

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 201, 308.

²⁾ Monatsschr. f. Chem. 2, 600.

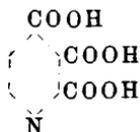
³⁾ Diese Berichte XVI, 1382.

⁴⁾ Monatsschr. f. Chem. 1, 865.

über, die sehr schwer in reinem, leichter in säurehaltigem Wasser löslich ist und in Prismen krystallisirt, welche bei 258° schmelzen. Kupferacetat fällt aus der kalten Lösung der Säure nichts aus; beim Kochen scheidet sich ein blauer, flockiger Niederschlag ab, der sich während des Erkaltes wieder löst.

Die hier angeführten Daten weisen sämmtlich darauf hin, dass die aus der Pyridintricarbonensäure durch Abspaltung von Kohlensäure hervorgehende Säure Cinchomeronsäure ist. Auch das neutrale Kalksalz erwies sich als identisch mit dem von Hoogewerf und v. Dorp¹⁾ dargestellten und von Arzruni beschriebenen und gemessenen Kalksalz der Cinchomeronsäure.

Was die Constitution der Carbocinchomeronsäure betrifft, so ist, nach ihrer Entstehung aus Cinchoninsäure, Lepidin und Methylchinolinsäure, die Stellung der Carboxyle zum Stickstoff, N = 1 genommen, wohl zweifellos 1 : 2 : 3 : 4.



Durch die Identificirung der aus Lutidinmonocarbonsäure gewonnenen Säure mit der Carbocinchomeronsäure wird somit das letzte bindende Argument für die an den Anfang der Abhandlung gestellte Formulirung des Condensationsprocesses zwischen Acetessigäther, Acetaldehyd und Aldehydammoniak beigebracht: das Carboxyl des Acetessigäthers tritt in die β -Stellung zum Stickstoff.

Versuche, welche die allgemeine Anwendbarkeit der im Vorstehenden mitgetheilten Synthese auch auf andere Aldehyde zu prüfen bezwecken, sind noch im Gang.

Zürich, Laboratorium des Prof. A. Hantzsch.

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 204, 110.