

145. E. Knoevenagel und A. Fries:  
Synthesen in der Pyridinreihe.

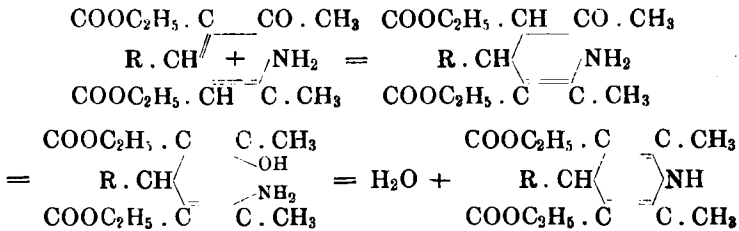
[1. Mittheilung.]

Ueber eine Erweiterung der Hantzsch'schen Dihydropyridin-  
synthese.

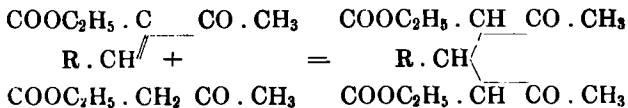
(Eingegangen am 7. April.)

In einer vor Kurzem<sup>1)</sup> veröffentlichten Arbeit über die condensirende Wirkung des Ammoniaks und organischer Amine stützte der Eine von uns die von C. Beyer<sup>2)</sup> früher schon ausgesprochene Vermuthung, dass die Hantzsch'sche Hydropyridinsynthese auf Condensationen zwischen  $\beta$ -Amidocrotonsäureester und Alkylidenacetessigester zurückzuführen sei.

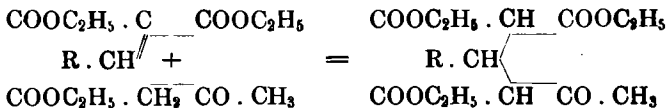
Stellt man diese Reactionsvorgänge



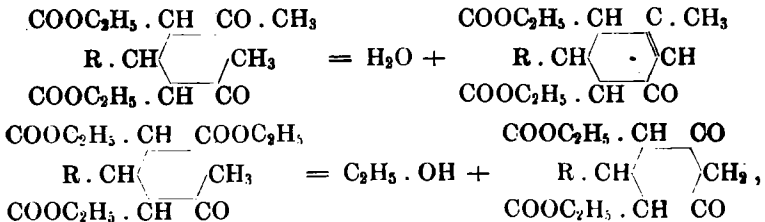
in Parallele mit den Anlagerungsreactionen zur Bildung von 1.5-Di-  
ketonen



und  $\delta$ -Ketonsäureestern



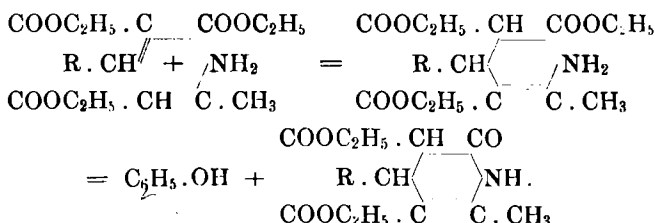
und deren Ringschliessungen



<sup>1)</sup> Diese Berichte 31, 738.

<sup>2)</sup> Diese Berichte 24, 1662.

welche früher bereits eingehend studirt wurden, so kommt man dadurch auf die Vermuthung, dass auch die Alkylidenmalonsäureester mit  $\beta$ -Amidocrotonsäureester — in ähnlicher Weise wie die Alkylidenacetessigester bei der Hantzsch'schen Synthese — Hydro-pyridinderivate liefern könnten, nur dass anstatt Wasser Alkohol abgespalten werden müsste.



Eine solche Analogie hat sich, wie die folgenden, zunächst in der Benzaldehydreihe angestellten Versuche zeigen, vollkommen bestätigt.

#### Einwirkung von Benzalmalonsäureester auf $\beta$ -Amidocrotonsäureester zu gleichen Molekülen.

Bringt man Benzalmalonsäureester und  $\beta$ -Aminocrotonsäureester zu gleichen Molekülen zusammen und erwärmt, so finden die soeben allgemein formulirten Prozesse unter Zusammenlagerung und Abspaltung von Alkohol statt. Am besten verlaufen sie, wie bei Hantzsch's Dihydropyridinsynthese, ohne Zusatz irgend eines Condensationsmittels, allerdings erst bei Temperaturen, die etwas höher liegen, als die zur Hantzsch'schen Synthese erforderlichen.

5 g Benzalmalonsäureester (1 Mol.) und 2.6 g  $\beta$ -Amidocrotonsäureester (1 Mol.) werden in einem Fractionirkölbchen unter Rückflusskühlung bei 40 mm Druck in einem zunächst auf ca. 130°, später auf ca. 150° erhitzten Oelbade in Reaction gebracht.

Man steigt dabei mit der Temperatur in dem Maasse, dass das Gemisch in ruhigem, nicht zu heftigem Sieden bleibt. Es bildet sich bei 9-stündigem Erhitzen ein braungelber Syrup, der in der Kälte hornartig erstarrt; löst man die Masse aber in wenig heissem Alkohol, so erstarrt sie beim Erkalten krystallinisch. Die Krystalle schmelzen nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 149.5—150°. Die Ausbeute an direct auskrystallisirendem Product beträgt bei dieser Arbeitsweise 75 pCt. der Theorie.

Die Ausbeute wurde wesentlich schlechter (ca. 45 pCt. der Theorie), als der nämliche Versuch bei 130—150° unter gewöhnlichem Druck in offenem Gefäss ausgeführt wurde.

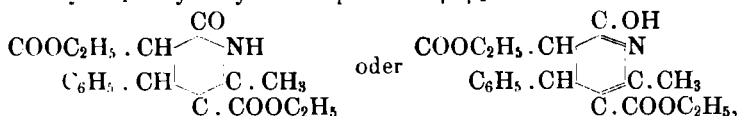
Ebenso ergab ein Versuch im Einschmelzrohr, bei welchem dieselben Mengen 9 Stunden in der gleichen Weise erhitzt wurden, schlechte Ausbeute (ca. 30 pCt. der Theorie).

Noch schlechter wurde die Ausbeute, als wir versuchten, durch Zugabe von Natriumalkoholat (auf die oben angegebenen Mengen 0.5 g Natrium, entsprechend 1 Atom gelöst in 6 g Alkohol) die Prozesse der Anlagerung und Alkoholabspaltung zu fördern. Einmal wurde in diesen Mengenverhältnissen 8–9 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt, ein zweites Mal die Temperatur im offenen Gefäß innerhalb 9 Stunden allmählich auf 130–150° gebracht und ein drittes Mal wurde 9 Stunden im Rohr auf 130–150° erhitzt. Es entstand derselbe Körper von 149.5–150° Schmelzpunkt, aber nur in Ausbeuten, die zwischen 20–25 pCt. der Theorie schwankten. Die Analyse des Körpers ergab:

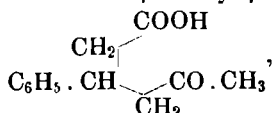
$C_{18}H_{21}O_5N$ . C 65.25, H 6.34, N 4.23.  
 » 65.14, 65.12, » 6.50, 6.28, » 4.44, 4.24.

Dieses Resultat stützt die Vermuthung, dass die Reaction nach dem oben gegebenen allgemeinen Schema sehr wohl zum

$\gamma$ -Phenyldihydro- $\alpha$ -picolin- $\beta$ - $\beta_1$ -dicarbonsäureester bzw.  $\gamma$ -Phenyl- $\alpha_1$ -oxydihydro- $\alpha$ -picolin- $\beta$ - $\beta_1$ -dicarbonsäureester.



geführt haben konnte. Diese Vermuthung wurde zur Gewissheit durch die weiter unten beschriebene Spaltung des Körpers mit Salzsäure, wobei die schon bekannte  $\beta$ -Phenyl- $\gamma$ -acetylbuttersäure,



in guter Ausbeute erhalten wurde.

Der Phenyloxydihydropicolindicarbonsäureester ist fast unlöslich in Aether und Ligroin, wenig löslich in Aceton, löslich in Benzol, schwer löslich in kaltem und leicht löslich in heissem Alkohol, löslich in kaltem und sehr leicht löslich in heissem Eisessig. In Chloroform ist er schon in der Kälte sehr leicht löslich. Von Alkalien wird er in der Kälte nicht gelöst, in der Wärme zersetzt unter Ammoniakabspaltung und Bildung harziger Producte, die zur Untersuchung wenig einladen. In kohlensauren Alkalien ist er unlöslich. In concentrirter Salzsäure ist er erst nach mehrtägigem Stehen und häufigem Umschütteln löslich, während verdünnte Salzsäure ihn in der Kälte kaum angreift.

Erhitzt man mit Salzsäure, so entsteht

$\beta$ -Phenyl- $\gamma$ -acetylbuttersäure.

2 g des Esters wurden mit 5 g concentrirter Salzsäure (37 pCt.) und 10 g Wasser 7 Stunden im Rohr auf 125–130° erhitzt. Beim

Oeffnen des Bombenrohres wurde starker Druck beobachtet und ein dunkelbraunes Oel hatte sich gebildet, welches mittels Aether von der wässrigen Flüssigkeit getrennt wurde. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung und Verdampfen des Aethers war das rückständige Oel aber nicht zum Erstarren zu bringen. Behandelt man es indessen mit heissem Ligoïn, so geht es langsam (und nur in viel Ligoïn) in Lösung, während die harzigen Bestandtheile zurückbleiben. Aus der Ligoïnlösung krystallisirte beim Erkalten ein Körper (1 g) in fast reinem Zustande, der durch seinen Schmelzpunkt (84—85°), seine Löslichkeitseigenschaften und durch Analyse mit der  $\beta$ -Phenyl- $\gamma$ -acetylbuttersäure von Vorländer<sup>1)</sup> identificirt werden konnte.

$C_{12}H_{14}O_3$ . Ber. C 69.90, H 6.79.  
Gef. » 69.91, 69.77, 70.03, » 6.83, 6.89, 6.95.

Es ist übrigens nicht erforderlich, dass man bei der Verseifung mit Salzsäure im Bombenrohr arbeitet. Später wurden 2 g des Esters mit 5 g concentrirter Salzsäure und 10 g Wasser 10 Stunden unter Rückfluss auf freier Flamme erhitzt und dabei 0.9 g  $\beta$ -Phenyl- $\gamma$ -acetobuttersäure erhalten.

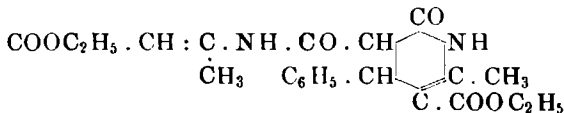
#### Einwirkung von Benzalmalonsäureester (1 Mol.) auf $\beta$ -Amidocrotonsäureester (2 Mol.).

Als das eine Mal bei Versuchen zur Verbesserung der Ausbeute an oben beschriebenem Phenyloxydihydronicolindicarbonsäureester (Schmp. 149.5—150°) ein Gemisch gleicher Moleküle Benzalmalonsäureester (5 g) und  $\beta$ -Amidocrotonsäureester (2.6 g) zunächst 18 Stunden auf 130—150° und dann 9 Stunden auf 150—170° bei 40 mm unter Rückfluss erhitzt wurde, bildete sich ein anderer Körper, der nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 179—180° schmolz.

Die Analyse desselben führte auf die Formel  $C_{22}H_{26}O_6N_2$ .

$C_{22}H_{26}O_6N_2$ . Ber. C 63.77, H 6.28, N 6.76.  
Gef. » 64.03, 63.75, » 6.45, 6.22, » 6.69, 6.79.

Die weitere Untersuchung zeigte, dass der Körper sich aus 1 Molekül Benzalmalonsäureester und 2 Molekülen  $\beta$ -Amidocrotonsäureester bildete und vielleicht die Constitution



besitzt.

Mit dieser Vermuthung stimmt zunächst die Ausbeute bei obiger Versuchsordnung (wo gleiche Moleküle Benzalmalonsäureester und  $\beta$ -Amidocrotonsäureester auf einander einwirkten) überein, welche sich

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 2057.

im Mittel aus mehreren Versuchen zu ca. 3.4 g, entsprechend ca. 40 pCt. der Theorie (auf den angewandten Benzalmalonsäureester ausgerechnet) ergab. Lässt man die Hälfte des Benzalmalonsäureesters, welche der Reaction gemäss nicht in Wirkung trat, bei der Berechnung der Ausbeute ausser Betracht, so entsprechen obige 3.4 g ca. 80 pCt. der Theorie.

Eine wesentliche Stütze für die oben angegebene Auffassung erblicken wir aber darin, dass es uns gelang, aus dem eingangs beschriebenen Phenyloxydihydropicolindicarbonsäureester durch Einwirkung der äquimolekularen Menge  $\beta$ -Amidocrotonsäureester denselben Körper,  $C_{22}H_{26}O_6N_2$ , zu erhalten.

5 g (1 Mol.) des weiter oben beschriebenen Esters,  $C_{18}H_{21}O_5N$ , wurden mit 3 g (anstatt 2.2 g = 1 Mol.)  $\beta$ -Amidocrotonsäureester wie sonst bei 40 mm Druck unter Rückfluss 27 Stunden auf 150—170° erhitzt und gaben 3.8 g des Körpers  $C_{22}H_{26}O_6N_2$  (entsprechend ca. 60 pCt. der Theorie).

Schliesslich wurde auch ein Molekül Benzalmalonsäureester (5 g) direct mit zwei Molekülen  $\beta$ -Amidocrotonsäureester (5.3 g) 18 Stunden auf 130—150° und dann noch 9 Stunden auf 150—170° erhitzt. Dabei entstanden die beiden besprochenen Körper  $C_{18}H_{21}O_5N$  (Schmp. 149.5—150°) und  $C_{22}H_{26}O_6N_2$  (Schmp. 179—180°) stets neben einander, und zwar der erste in grösserer und der zweite — obwohl gerade zu seiner Bildung die richtigen Mengenverhältnisse angewandt waren — in weit geringerer Ausbeute.

Ausserdem wurde aber hierbei noch die Bildung zweier anderer Körper beobachtet von den Schmelzpunkten 206—206.5° und 262—263°, die sich identisch erwiesen mit zwei in der folgenden Abhandlung genauer beschriebenen Körpern  $C_9H_{11}O_4N$  (Schmp. 206—206.5°) und  $C_{13}H_{13}O_5N$  (Schmp. 262—263°).

Diese beiden zuletzt erwähnten Körper konnten dem Reaktionsgemisch durch sehr viel heisses Wasser, in welchem sie löslich sind, entzogen werden und wurden dann durch Chloroform von einander getrennt, worin der Körper vom Schmp. 206—206.5° in der Kälte leicht löslich ist (er konnte in dem Reaktionsgemisch nur in geringer Menge nachgewiesen werden), während der Körper vom Schmp. 262—263° darin sehr schwer löslich ist (und in grösserer Menge isolirt wurde).

Die beiden zuerst angeführten Körper (Schmp. 149.5—150° und 179—180°) sind nur schwierig durch fractionirte Krystallisation aus Alkohol zu trennen, worin der höher schmelzende etwas schwerer löslich ist, als der niedriger schmelzende. In Folge der nur schwer möglichen und mit Verlusten verknüpften Trennung dieser Beiden kann eine genauere Ausbeute nicht angegeben werden.

Da nun der Körper  $C_9H_{11}O_4N$  den Mittheilungen in der nächsten Abhandlung zu Folge aus gleichen Molekülen  $\beta$ -Amidocrotonsäureester und Malonester entsteht, so muss bei den obigen Versuchen ein Theil des Benzalmalonsäureesters unter Wasseraufnahme in seine Componenten Benzaldehyd und Malonester zerfallen sein.

Die Bildung des Körpers  $C_{13}H_{13}O_5N$  erklärt sich, wie gleichfalls aus der folgenden Arbeit zu ersehen ist, aus der Einwirkung eines Moleküls Malonester auf 2 Moleküle  $\beta$ -Amidocrotonester unter Austritt von drei Molekülen Alkohol und einem Molekül Ammoniak.

Alle Versuche, welche darauf abzielten, den Körper  $C_{22}H_{26}O_6N_2$  bei der Einwirkung von ein Molekül Benzalmalonester auf zwei Moleküle  $\beta$ -Amidocrotonester allein zu erhalten, schlugen bisher fehl.

Die Löslichkeit des Esters  $C_{22}H_{26}O_6N_2$  ist ganz ähnlich wie die des Esters  $C_{18}H_{21}O_4N$ ; nur ist ersterer im Allgemeinen etwas schwerer löslich, als letzterer.

Von concentrirter Salzsäure wird der Körper  $C_{22}H_{26}O_6N_2$  nur schwer, erst nach mehrtägigem Stehen bei häufigem Umschütteln gelöst. In kohlen-sauren Alkalien ist er unlöslich; in kalten Alkalien ist er unlöslich, in der Wärme wird dadurch sofort Ammoniak abgespalten.

Mit Salzsäure liefert er in der Wärme  $\beta$ -Phenyl- $\gamma$ -acetobuttersäure vom Schmp.  $84-85^\circ$ , genau wie der Phenyloxydihydropicolindicarbonsäureester:

Die Verseifung wurde ausgeführt, entweder durch siebenstündiges Erhitzen des Esters mit seiner fünffachen Menge ca. 20-procentiger Salzsäure bei  $125-130^\circ$  im Rohr, oder mit demselben Erfolg im offenen Gefäss auf freier Flamme mit der zehnfachen Menge ca. 20-procentiger Salzsäure.

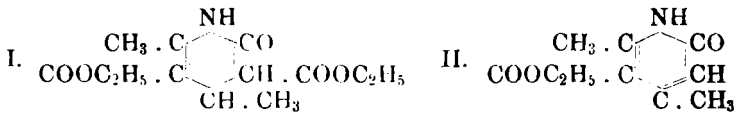
Ob hier angedeutete Dihydropyridon- oder Oxydihydropyridin-Synthese einerseits auf andere Alkyldenmalonester, und andererseits ganz allgemein auf Amidoderivate der  $\beta$ -Ketonsäureester und auch auf Ammoniakabkömmlinge der 1.3-Diketone ausgedehnt werden kann, soll eingehend untersucht werden.

Ebenso werden Versuche angestellt, die gewonnenen Oxydihydropyridine zu Oxy-pyridinderivaten zu dehydriren.

Zum Schluss möchte ich noch hervorheben, dass aus Aethylidenmalonester und  $\beta$ -Amidocrotonester ein Körper (Formel I) entstehen müsste, welcher mit einer von Collie<sup>1)</sup> durch Erhitzen des salz-

<sup>1)</sup> Ann. d. Chem. **226**, 310; diese Berichte **20**, 445; Centralblatt **1897**, 652.

sauren  $\beta$ -Amidocrotonester für sich erhaltenen Verbindung (Formel II):



in näher, aus den Formelbildern zu ersehender Beziehung steht. Im Uebrigen ist aber der durch Collie bewerkstelligte Reactionsvorgang völlig verschieden von dem von uns ausgeführten. Bei Collie's Reaction tritt Condensation unter Alkohol- und Ammoniak-Abspaltung ein. Bei den hier beschriebenen Processen findet ausser einer Condensation unter Alkoholaustritt noch eine Anlagerungsreaction statt, die als besonders charakteristisch für diese Synthese hervorzuheben ist.

Heidelberg. Universitätslaboratorium.

146. E. Knoevenagel und A. Fries:  
Synthesen in der Pyridinreihe.

[2. Mittheilung.]

Ueber die Einwirkung von Malonester auf  $\beta$ -Amidocrotonester.

(Eingegangen am 7. April.)

In der vorigen Abhandlung wurde gezeigt, dass  $\beta$ -Amidocrotonester und Alkyldenmalonester unter Zusammenlagerung und Alkoholaustritt miteinander reagiren und Oxydihydropyridinderivate liefern.

Es schien uns von Interesse zu versuchen, ob auch der Malonester zu Reactionen mit dem  $\beta$ -Amidocrotonester befähigt ist, wobei freilich keine Anlagerungsreaction stattfinden kann, sondern nur eine Alkoholabspaltung. Diese findet thatsächlich statt, wenn man Malonester und  $\beta$ -Amidocrotonester unter geeigneten Bedingungen zusammenbringt. Dabei bilden sich auch in diesem Falle Ringkörper, die bei näherer Untersuchung gleichfalls als Pyridinderivate erkannt wurden.

Die Condensation erfolgt in zweierlei Weise:

I. reagiren gleiche Moleküle Malonester und  $\beta$ -Amidocrotonester unter zweimaligem Alkoholaustritt;

II. reagiren ein Molekül Malonester und zwei Moleküle  $\beta$ -Amidocrotonester unter Abspaltung von drei Molekülen Alkohol und einem Molekül Ammoniak.