

173. E. Knoevenagel und W. Ruschhaupt:
Synthesen in der Pyridinreihe.

(3. Mittheilung)¹⁾.

Ueber einige acetylrte Pyridine und Dihydropyridine.

(Eingegangen am 22. April.)

Die nachfolgenden Versuche sind als Vorarbeiten zur Gewinnung ringförmiger Körper mit sogen. brückenartiger Atomverkettung unternommen worden, in welchen ein Pyridinring mit einem hydrirten Benzolring in Para- oder Meta-Stellung verbunden ist. Es schien uns möglich, dass aus acetylrten und diacetylrten Hydropyridinen ähnliche Verbindungen entstehen, wie sie nach Merling's Auffassung in den Tropinbasen und nach Ciamician und Silber²⁾ in den Granataninbasen vorliegen. Die Versuche, zu diesem letzten, bisher noch unerreichten Ziele zu gelangen, werden von dem Einen von uns noch fortgeführt.

Ueber die Gewinnung der zum grössten Theil noch nicht bekannten Ausgangsmaterialien sei indessen jetzt schon Mittheilung gemacht, um in der angedeuteten Richtung ungestört weiter arbeiten zu können.

Vor einiger Zeit stellten Claisen³⁾ aus Methenylbisacetylaceton durch Einwirkung von Ammoniak Diacetyl lutidin und Scholtz⁴⁾ aus dem Methylenbisacetylaceton⁵⁾ durch Einwirkung von Ammoniak Dihydroacetyl lutidin dar, welches er durch Dehydrirung ebenfalls in Diacetyl lutidin überführte.

Scholtz führt in seiner Mittheilung auch die übrigen bekannt gewordenen Methoden zur Gewinnung von Pyridylketonen auf, denen wir nur noch die von C. Beyer bewerkstelligte Synthese des β -Benzoylcollidinmonocarbonsäureesters⁶⁾ hinzufügen. Beyer erhielt aus Aethylidenacetessigester und Amidobenzoylaceton in Erweiterung der Hantzsch'schen Dihydropyridinsynthese⁷⁾ zunächst β -Benzoyldihydrocollidinmonocarbonsäureester, welchen er durch Dehydrirung in den oben erwähnten Phenylpyridylketoncarbonsäureester überführte.

¹⁾ 1. und 2. Mittheilung, diese Berichte 31, 761 u. 767.

²⁾ Diese Berichte 29, 481.

³⁾ Ann. d. Chem. 297, 71.

⁴⁾ Diese Berichte 30, 2295.

⁵⁾ Das Methylenbisacetylaceton, welches Scholtz durch Condensation von Formaldehyd und Acetylaceton mittels Piperidin als syrupdicke wasserhelle Flüssigkeit erhielt, wurde auch von dem Einen von uns vor längerer Zeit bereits dargestellt. Es ist in reinem Zustande ein fester, aus Wasser krystallisirbarer Körper vom Schmp. 87—88°, der später im Zusammenhange mit anderen Condensationen von Acetylaceton mit Aldehyden durch organische Basen genauer beschrieben werden soll.

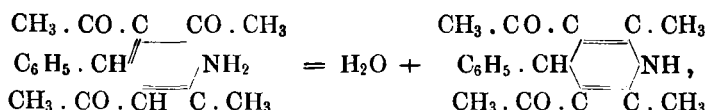
⁶⁾ Diese Berichte 24, 1662.

⁷⁾ Vergl. dazu auch E. Knoevenagel, diese Berichte 31, 738.

Dadurch zeigte C. Beyer einen Weg, auf welchem eine grössere Zahl acidilyrirter Pyridine gewonnen werden kann, und auf welchem auch wir die im Folgenden beschriebenen Körper darstellten, obwohl hierzu in den meisten Fällen — wenigstens so weit es sich um symmetrisch substituirte Pyridine handelte — auch der Weg über die 1.5-Diketone eingeschlagen werden konnte.

β - β_1 -Diacetyl- γ -phenyldihydrolutidin.

Der Körper wurde durch Einwirkung von Benzalacetylaceton auf Amidoacetylaceton dargestellt.



Das dazu erforderliche Amidoacetylaceton wurde nach den Angaben von Combes ¹⁾ dargestellt, das Benzalacetylaceton nach denen von E. Knoevenagel und Werner ²⁾.

Wurden Aminoacetylaceton und Benzalacetylaceton in molekularem Verhältniss zusammengebracht, so trat bei Zimmertemperatur keine bemerkbare Reaction ein, wohl aber bei etwa zweistündigem Erwärmen auf einem lebhaft siedenden Wasserbade. Die Masse röthete sich, wurde dick und schied Wasser aus; beim Erkalten erstarrte sie zu einem gelblich rothen Krystallkuchen. Krystallisirt man die Verbindung aus Alkohol um, so erhält man gelbe, harte Krystalle, die bei 180° schmelzen. Im Vacuum siedet der Körper unzersetzt zwischen 225—235° unter 25 mm Druck; das Destillat stellt nach dem Erkalten eine glasige Masse dar, die auf Zusatz von Aether krystallinisch wird und nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol wieder bei 180° schmilzt.

C₁₇H₁₉O₂N. Ber. C 75.83, H 7.06, N 5.20.
Gef. » 75.94, 75.73, 75.91, » 7.13, 7.12, 6.83, » 5.17.

Der Körper ist leicht löslich in Chloroform und kaltem Alkohol, sehr leicht löslich in heissem Alkohol, kaum löslich in Benzol und Aether. In heissem Wasser löst er sich schwer und fällt beim Erkalten körnig wieder aus. In verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure löst er sich schlecht, etwas besser in concentrirter Schwefelsäure.

¹⁾ Compt. rend. **104**, 920.

²⁾ Ann. d. Chem. **281**, 80 und Werner, Diss. Heidelberg 1894.

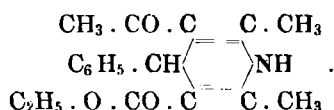
Nebenher wurde es aber auch durch Condensation von Benzaldehyd und Acetylaceton mittels Piperidin gewonnen. Vergl. dazu diese Berichte **29**, 172 u. **31**, 730.

β - β_1 -Diacetyl- γ -phenyllutidin.

Erwärmt man das Dihydroacetylphenyllutidin mit verdünnter Salpetersäure gelinde, so wird es bei etwa 60—70° dehydrirt; die Lösung färbt sich braun unter Entwicklung rother Dämpfe. Beim Versetzen mit verdünntem Alkali fällt das β - β_1 -Diacetyl- γ -phenyllutidin aus der sich dunkelfärbenden Flüssigkeit als weisses Pulver.

Auch salpetrige Säure wirkt in alkoholischer Lösung in der Wärme dehydrirend; aber erst bei längerem Kochen und andauerndem Einleiten von salpetriger Säure wird die Reaction vollständig.

Der dehydrirte Körper unterscheidet sich von dem Dihydroproduct durch seine völlig weisse Farbe und seine leichte Löslichkeit in verdünnten Säuren. Er schmilzt bei 188°.

 β -Acetyl- γ -phenyldihydrolutidin- β_1 -monocarbon-säureester.

Dieser Körper wurde auf zweierlei Weise erhalten: erstens durch Einwirkung von Benzalacetessigester auf Aminoacetylaceton und zweitens aus Benzalacetylaceton und β -Amidocrotonester.

1. Erhitzt man Benzalacetessigester und Aminoacetylaceton in molekularen Mengen 1—2 Stunden auf dem Wasserbade, so scheidet sich Wasser ab und die röthlich gewordene Masse erstarrt beim Erkalten zu einem festen Krystallbrei. Der Körper schmilzt im rohen Zustande bei 157°. Nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man gelbe Krystalle, die bei 167° schmelzen.

2. Erhitzt man ein molekulares Gemenge von Benzalacetylaceton und β -Aminocrotonester 1—2 Stunden auf dem Wasserbade, so erstarrt das Gemisch nach dem Erkalten krystallinisch. Der gewonnene Körper ist identisch mit dem unter 1. erhaltenen; er schmilzt nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol ebenfalls bei 167°.

Der Acetylphenyldihydrolutidincarbon-säureester siedet bei 25—30 mm fast unzersetzt zwischen 210—230°; das Destillat erstarrt amorph, geht aber beim Verreiben mit Aether in den krystallinischen Zustand über und schmilzt nach dem Umkrystallisiren wieder bei 167°.

Der Körper ist unlöslich in Schwefelkohlenstoff, kaum löslich in in Aether und Benzol, ziemlich löslich in heissem Wasser bei anhaltendem Kochen, leicht löslich in kaltem, sehr leicht löslich in heissem Alkohol. In Säuren löst er sich schwer. Gegen Alkalien ist

er ziemlich beständig. Der Körper ist stickstoffhaltig. Die Kohlenwasserstoffbestimmung ergab:

$C_{18}H_{21}O_3N$. Ber. C 72.24, H 7.02,
Gef. » 71.70, 72.10, 72.02, » 7.00, 6.70, 7.00.

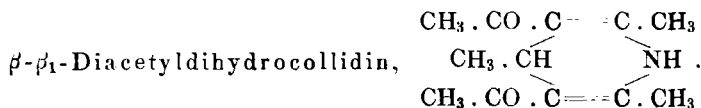
β -Acetyl- γ -phenyllutidin- β_1 -monocarbonsäureester.

Wird der eben beschriebene Körper in sehr verdünnter Salpetersäure aufgeschlämmt und schwach erwärmt (nicht über 40°), so tritt bald Reaction ein. Von harzigen Producten filtrirt man ab und fällt den dehydrirten Körper durch verdünnte Natronlauge aus. Es wurde ein Oel erhalten, welches mit Chloroform aufgenommen wurde. Nach dem Verdunsten der getrockneten Chloroformlösung hinterbleibt ein zähes, rothes Oel, das beim Reiben mit einem Glasstab erstarrt. Das Rohproduct schmilzt nach dem Waschen mit Aether bei 140° und scheint durch nitrirte und oxydirte Nebenproducte stark verunreinigt zu sein. Aus Lösungsmitteln scheidet es sich stets ölig ab. Wird es wiederholt in heissem Alkohol gelöst, das beim Erkalten sich zunächst abscheidende Oel abgegossen, und die alkoholische Lösung stark mit Wasser verdünnt, so erhält man im Gegensatz zu dem gelben Ausgangsmaterial einen weissen Körper in geringer Ausbeute, der bei $85-86^\circ$ schmilzt. Günstigere Bedingungen zur Dehydrirung müssen noch ausprobiert werden.

Der Körper ist in Säuren äusserst leicht löslich. In Ligroin und Aether ist er fast unlöslich; in Chloroform, Benzol und kaltem Alkohol leicht, in heissem Alkohol sehr leicht löslich, in Wasser unlöslich.

Die Analyse ergab für einen Acetylphenyllutidinmonocarbonsäureester stimmende Zahlen.

$C_{18}H_{19}O_3N$. Ber. C 72.73, H 6.40.
Gef. » 72.43, » 6.60.



Diese Verbindung entsteht durch Einwirkung von Aethylidenacetylaceton auf Aminoacetylaceton. Das dazu erforderliche Aethylidenacetylaceton, über welches wir in der Literatur keine Angaben vorfinden, sei zunächst beschrieben.

Aethylidenacetylaceton. Versuche, den Körper aus Acetaldehyd und Acetylaceton durch Condensation mittels Piperidin zu bereiten, haben bis jetzt keine befriedigenden Resultate gegeben. Es bildete sich wohl eine geringe Menge des Körpers, aber der Hauptsache nach fand selbst in starker Kältemischung Vereinigung von

einem Molekül Acetaldehyd mit zwei Molekülen Acetylaceton zum Aethylidenbisacetylaceton statt, über welches später berichtet werden soll.

. Auch durch Condensation mit Salzsäure, nach Claisen's Verfahren, wollte die Gewinnung des Aethylidenacetylacetons zunächst nicht gelingen. Auch bei niedrigen Temperaturen fand stets Verharzung statt. Erst als die Mischung gleicher Moleküle Acetylaceton und Acetaldehyd mit viel Chloroform verdünnt, und die Salzsäure bei 0° nur etwa eine halbe Stunde lang eingeleitet wurde, nahm die Reaction besseren Verlauf. Ein Theil des Chloroforms und der Salzsäure wurden darauf bei 0° im Vacuum entfernt. Schüttelt man alsdann die zurückbleibende Chloroformlösung mit Soda kräftig durch, und vertreibt, nach dem Trocknen der Chloroformlösung, das Chloroform im Vacuum, so bleibt eine helle Flüssigkeit zurück, welche im Vacuum

	unter 10 mm Druck bei 87°
» 13 »	» » 92°
» 18 »	» » 97°

siedet.

Das Aethylidenacetylaceton besitzt einen stechenden Geruch, der aber nicht so stark ist wie beim Aethylidenacetessigester. Eine Analyse wurde nicht ausgeführt, da der Körper hinreichend gekennzeichnet wird, durch das aus ihm gewonnene

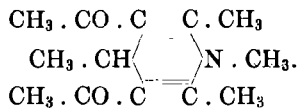
β - β_1 -Diacetyldihydrocollidin.

Mischt man molekulare Mengen Aethylidenacetylaceton und Aminoacetylaceton, so findet Wasserabscheidung unter Erwärmung statt, wobei die helle Farbe in gelbroth umschlägt. Beim Erkalten entsteht ein fester Krystallkuchen. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man gelbe Krystalle vom Schmp. 152°. Der Körper destillirt im Vacuum unter 20 mm Druck ziemlich unzersetzt bei 220—230° als zähes, gelbrothes Oel, das erst beim Verreiben mit Aether wieder erstarrt.

Der Körper ist unlöslich in Schwefelkohlenstoff und Ligroin, sehr schwer löslich in Aether. In heissem Wasser löst er sich schwer und krystallisirt daraus beim Erkalten in langen Nadeln. Er ist in Chloroform und kaltem Alkohol löslich, in heissem Alkohol sehr leicht löslich.

Der Körper ist stickstoffhaltig. In Säuren löst er sich schwer, hat also, wie die Dihydropyridinderivate im Allgemeinen, nur schwach basischen Charakter.

$C_{12}H_{17}NO_2$.	Ber. C 69.56,	H 8.20.
	Gef. » 69.73, 69.00, 69.26,	» 8.10, 8.14, 8.36.

β - β_1 -Diacetyldihydro-*N*-methylcollidin,

C. Beyer¹⁾ zeigte, dass ein am Stickstoff methylirtes Dihydropyridinderivat bei der Einwirkung von Methylamidobenzoyl-aceton auf Aethylidenacetessigester entsteht.

In analoger Weise gewannen wir das β - β_1 -Diacetyldihydro-*N*-methylcollidin aus Methylamidoacetylaceton und Aethylidenacetessigester.

Da wir über das Methylamidoacetylaceton keine Angaben in der Literatur fanden, möge seine Beschreibung hier Platz greifen.

Das Methylamidoacetylaceton wurde gewonnen durch Zusammenbringen einer wässrigen 33-procentigen Lösung von Methylamin mit der berechneten Menge Acetylaceton. Beim Mischen fand starke Erwärmung statt, welche später auf dem Wasserbade noch unterstützt wurde. Das abgeschiedene Wasser wurde von dem Oel getrennt. Das rückständige Oel ging bei gewöhnlichem Druck bei 200° über und erstarrte zu prächtigen Tafeln, die bei 45° schmolzen.

β - β_1 -Diacetyldihydro-*N*-methylcollidin. Bringt man molekulare Mengen Methylamidoacetylaceton und Aethylidenacetylaceton zusammen, so findet unter starker Wärmeentwicklung sofort Vereinigung beider unter Wasseraustritt statt. Nach kurzer Zeit erstarrt alles zu einem grünlich-gelben Krystallbrei. Die Löslichkeit ist fast dieselbe wie bei dem schon von Beyer dargestellten β -Acetyldihydrocollidin- β_1 -monocarbonsäureester. In Schwefelkohlenstoff, Ligroin und Aether ist das Product fast völlig unlöslich, in Chloroform und Alkohol leicht löslich und in heissem Wasser löslich. Der Körper schmilzt im rohen Zustande bei 98°. Durch Umkrystallisiren erhält man grünlich-gelbe Nadeln vom Schmp. 118°. Das Diacetyldihydrocollidin schmilzt bei 152°. Durch den Eintritt der Methylgruppe ist also der Schmelzpunkt erniedrigt.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 70.59, H 8.63, N 6.36.
Gef. » 70.26, 70.68, » 8.53, 8.70, » 6.45, 6.87.

Einwirkung von Alkalien auf acetylrte Dihydropyridine.

Die in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Diacetyldihydropyridine sind 1-5-Diketone. Es erschien daher möglich, dass sie unter dem Einfluss von Wasser abspaltenden Mitteln die für 1-5-Diketone allgemeine Reaction der Cyclohexanon-Ringschliessung unter Wasseraustritt zeigen würden, wobei Körper entstehen müssten, welche

¹⁾ Diese Berichte 24, 1662.

10-procentigen Alkalien nicht angegriffen. 50-procentige Natronlauge bildete aber in geringer Menge unter Ammoniakentwicklung Methyl-1-phenyl-3-cyclohexanon, welches durch seinen Siedepunkt mit dem früher auf anderem Wege erhaltenen Producte¹⁾ identificirt wurde.

Diacetyldihydrocollidin und Acetyldihydrocollidinmonocarbonsäureester gaben beim Kochen mit 10-procentiger Natronlauge oder Kalilauge während 4 Stunden unter Ammoniakentwicklung und Abspaltung der Acetyls bezw. Carboxäthyle Dimethyl-1-3-cyclohexanon-5.

Die Einwirkung stärkerer Alkalien wurde bisher nur beim Acetyldihydrocollidinmonocarbonsäureester studirt.

Wurde dieser Ester mit 20-procentiger, anstatt 10-procentiger, Kalilauge gekocht, so wurde der Hauptmenge nach zwar auch Dimethylcyclohexanon gebildet, nebenher entstand aber noch ein anderer Körper, auf den wir aufmerksam wurden, als derselbe bei der Wasserdampfdestillation im Kühlrohr erstarrte.

Dieser Körper entstand in noch besserer Ausbeute bei Anwendung stärkerer Alkalien.

Er wurde schliesslich in folgender Weise dargestellt: Der Acetyldihydrocollidinmonocarbonsäureester wurde mit 40-procentiger Natronlauge etwa eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde durch Abdestilliren die Lauge concentrirt, wobei ein Theil des Körpers mit den Wasserdämpfen bereits überging. Sobald die Concentrirung soweit getrieben ist, dass die Masse zu schäumen anfängt, wird der Rest des gebildeten Körpers mit überhitztem Wasserdampf überdestillirt. Aus dem wässrigen Destillat krystallisirte die entstandene Verbindung in feinen glänzenden Blättchen. Der Körper destillirte im Vacuum unzersetzt bei 15 mm Druck zwischen 150° und 160° (die grösste Menge zwischen 155° und 160°) und schmolz nach dem Erstarren bei 86°, während der Schmelzpunkt der aus Alkohol umkrystallisirten Verbindung bei 82—83° lag.

Die Ausbeute an diesem Körper betrug bei der oben angegebenen Arbeitsweise im Durchschnitt 35—40 pCt., im günstigsten Falle 50 pCt. vom angewandten Ausgangsmaterial, wenn 10 — 12 g des Ausgangskörpers auf einmal verarbeitet wurden.

In Aether und Chloroform ist er leicht löslich. In Alkohol ist er in der Kälte leicht, in der Wärme sehr leicht löslich. In heissem Wasser ist er etwas löslich.

Besonders im rohen Zustande ist er unbeständig und verwandelt sich beim Stehen an der Luft in ein Oel. Unter Wasser lässt er sich längere Zeit und im zugeschmolzenen Rohre beliebig lange aufbewahren. Nach dem Umkrystallisiren und nach dem Destilliren war

¹⁾ Ann. d. Chem. 281, 84.

er etwas beständiger, bot aber seiner Unbeständigkeit wegen bei der Analyse immer noch Schwierigkeiten. Aus seiner, dem Grade der Reinigung nach, wechselnden Beständigkeit und auch aus den Analysenresultaten muss geschlossen werden, dass ein Gemenge verschiedener Verbindungen vorlag.

Die Analysen des destillirten Productes (Schmp. 86°) ergaben:

C 69.10, 67.51, 69.16, 67.60, H 8.83, 8.80, 8.64, 8.55, N 7.51, 6.10.

Nach seiner Löslichkeit, seinem Schmelzpunkt und einem Theil der ausgeführten Analysen drängt sich die Vermuthung auf, dass in ihm ein mit wenig anderen Producten verunreinigter Dihydrocollidinmonocarbonester vorliegt, welcher gemäss der später ausgeführten Arbeit von Cohnheim¹⁾ auch aus Dihydrocollidindicarbonsäureester erhalten wird, in reinem Zustande bei $89-90^{\circ}$ schmilzt und die Zusammensetzung besitzt.

$C_{11}H_{17}O_2N$. Ber. C 67.69, H 8.71, N 7.18.

Weiteren Untersuchungen bleibt der sichere Nachweis der Identität der beiden, auf verschiedenen Wegen gewonnenen Verbindungen vorbehalten. Dabei wird besonderes Augenmerk auch auf die Nebenproducte zu richten sein, welche die leichte Zersetzlichkeit und andere geringe Abweichungen in den Eigenschaften der hier gewonnenen Verbindung gegenüber dem von Cohnheim dargestellten Dihydrocollidinmonocarbonsäureester bedingen, welcher im reinen Zustande durchaus luftbeständig ist.

Heidelberg, Universitäts-Laboratorium.

174. O. Cohnheim: Ueber die Einwirkung concentrirter Alkalien auf Dihydrocollidindicarbonsäureester.

(Eingegangen am 22. April.)

Der Dihydrocollidindicarbonsäureester wurde schon von seinem Entdecker abgebaut²⁾. Dabei wurden einmal dehydrirte Producte (Collidindicarbonsäureester und Collidin), ferner in geringen Mengen Dihydrocollidin und endlich ein stickstoffreies Keton erhalten. Den stickstofffreien Körper identificirte E. Knoevenagel mit dem unterdessen auf anderem Wege gewonnenen Dimethylcyclohexanon³⁾. Später erhielten Knoevenagel und Ruschhaupt⁴⁾ durch Kochen mit 10-procentigen Alkalien aus Diacetyldihydrocollidin und Acetyldi-

¹⁾ Vergl. die folgende Abhandlung.

²⁾ A. Hantzsch, Ann. d. Chem. 215, 1.

³⁾ Ann. d. Chem. 281, 25.

⁴⁾ Vergl. die vorhergehende Abhandlung.