

197. A. Pinner: Ueber Pyridinocarbonsäuren.

(Eingegangen am 25. April.)

Die im vorigen Heft der Berichte erschienene Abhandlung von Ladenburg und Scholtze über α' -Methylpyridinocarbonsäure (S. 1081) veranlasst mich, im Interesse einiger jüngerer Fachgenossen, schon jetzt die ersten Ergebnisse einer grösseren Untersuchung zu veröffentlichen, welche ich unternommen habe, um, wenn möglich, die Synthese des Nicotins zu verwirklichen. Meine Absicht war, aus dem Aethyl-ester der Nicotinsäure ($C_5H_4N.CO_2C_2H_5$) und Essigester mit Hülfe von Natriumalkoholat den Pyridoylessigester, $C_5H_4N.CO.CH_2.CO_2C_2H_5$, darzustellen, aus diesem mittels Aethylenbromids das Brom-

äthylderivat, $C_5H_4N.CO.CH.CO_2C_2H_5$
 $BrCH_2.CH_2$, zu bereiten und nach der

schönen, von Lipp¹⁾ beschriebenen Methode diese Verbindung in das
 $C_5H_4N.CH.CH_2$

Methylpyrrolidinderivat, $CH_3.N \begin{matrix} \diagup CH_2 \\ \diagdown CH_2 \end{matrix}$, überzuführen. Leider konnte

ich bis jetzt diese Aufgabe nicht lösen, weil bei der Einwirkung von Aethylenbromid auf Kaliumpyridoylessigester stets starke Verschmierung eintrat und die unerquicklichen Reactionsproducte zu weiterer Verarbeitung sich nicht eigneten. Da jedoch die verschiedenen Pyridoylessigester mit äusserster Leichtigkeit sich darstellen lassen, so hoffe ich, durch Abänderung der Methode zum gesteckten Ziele zu gelangen, ausserdem habe ich einige jüngere Fachgenossen mit der weiteren Untersuchung dieser zu Synthesen so sehr verwendbaren Verbindungen veranlasst.

Seitdem Pyridinbasen als Denaturierungsmittel für Spiritus fabrikmässig dargestellt werden, ist zwar die Beschaffung des Materials für die Bereitung der Pyridinocarbonsäuren sehr erleichtert; leider aber scheint die Zusammensetzung des Gemenges von Pyridinbasen, welches jetzt ausschliesslich aus Steinkohlentheer gewonnen wird, eine andere zu sein, als die der Basen des Knochenöls, sodass die schöne Methode von Weidel zur Trennung der Pyridinocarbonsäuren nicht vollkommen zum Ziele führt.

Um das Material der für die ausgedehnte Untersuchung erforderlichen Pyridinocarbonsäuren zu gewinnen, habe ich aus der Fabrik in Erkner durch das liebenswürdige Entgegenkommen des Hrn. Dr. Spilker, dem ich auch an dieser Stelle dafür Dank abstatte, Pyridinbasen verschiedener Fractionen erhalten, um festzustellen, aus welchen Antheilen sich die einzelnen Pyridinocarbonsäuren in vortheilhaftester

1) Ann. d. Chem. 289, 173.

Weise würden darstellen lassen. Ich habe 12 Proben von je 150 g oxydirt, die zum grösseren Theil innerhalb dreier Grade siedeten und deren Hauptsiedepunkt zwischen 128 und 148° lag. Dabei hat sich herausgestellt, dass die einzelnen Fractionen stets aus einem Gewirre verschiedener Pyridinbasen bestanden, von denen ich als Oxydationsproducte die drei Pyridincarbonsäuren, die $\alpha\alpha'$ -Methylpyridincarbonsäure und die $\alpha\alpha'$ -Pyridindicarbonsäure in grösserer Menge rein darstellen konnte. Da die $\alpha\alpha'$ -Methylpyridincarbonsäure die einzige der sechs isomeren Säuren $C_5H_3N(CH_3)_2.CO_2H$ war, welche in der Literatur noch nicht beschrieben war, so wurde sie von Hrn. Dr. Lewin unter meiner Leitung etwas näher untersucht.

Die Bearbeitung der Pyridinbasen geschah in folgender, von der vorzüglichen, von Weidel angegebenen Methode etwas abweichenden Weise. Je 150 g Pyridinbasen wurden in eine siedende Lösung von 540 g Kaliumpermanganat in 13 L Wasser langsam eingetragen und so lange (mit Rückflusskühlung) gekocht, bis vollständige Entfärbung eingetreten war. Dann wurde die Flüssigkeit in einer Nutsche von dem Brausteinschlamm getrennt, Letzterer noch einmal mit Wasser aufgeköcht und abgesaugt, aus der erhaltenen Lösung durch Destillation die noch vorhandenen, nicht angegriffenen Pyridinbasen entfernt, der Rückstand mit Schwefelsäure bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt und auf ein kleines Volumen (etwa 300—400 ccm) eingedampft, darauf mit wenigen Tropfen Schwefelsäure genau neutralisirt und weiter verdampft, bis ein erheblicher Theil des Kaliumsulfats auskrystallisirt war. Jetzt wurde die Flüssigkeit zur Entfernung des Sulfats mit etwa der dreifachen Menge Alkohol versetzt, nach 12-stündigem Stehen vom Kaliumsulfat filtrirt und das Filtrat durch Destillation von Alkohol befreit und zur Trockne verdampft. So wurden im Durchschnitt 210 g eines Gemenges von Kaliumsalzen verschiedener Monocarbonsäuren, zum Theil auch kleiner Mengen Dicarbonsäuren des Pyridins erhalten. Die Trennung dieser Salze von einander gelingt am besten mit Benutzung des von Weidel angegebenen Weges. Die Salzmasse wurde in der anderthalbfachen Menge Wasser gelöst, im Wasserbade auf 70° erwärmt und zur Lösung eine kalt gesättigte Kupferacetatlösung so lange zugesetzt, bis beim Umrühren ein Niederschlag zu entstehen begann. Es ist an der Farbe des Niederschlages sofort zu erkennen, ob das Kupfersalz der Picolinsäure oder das der beiden isomeren Säuren entstanden ist. Ersteres bildet violette Blättchen, welche in heissem Wasser ziemlich leicht sich lösen, Letzteres blaue oder grünblaue, kurze, dicke Prismen, welche in kochendem Wasser völlig unlöslich sind. Bei den Fractionen von Pyridinbasen, welche hauptsächlich bei 128—134° sieden, besteht der Niederschlag ausschliesslich aus Picolinsäure oder α -Pyridincarbonsäure, und die tiefblaue, nach dem Erkalten von dem Niederschlag getrennte Lösung liefert

bei abermaligem Erhitzen auf 70° und Zusatz von Kupferacetat weitere, sehr erhebliche Mengen desselben Salzes. Es ist namentlich bei den Oxydationsproducten der etwas höher siedenden Fractionen (135 - 142°) rathsam, nicht auf einmal eine sehr grosse Menge Kupferacetat zuzusetzen¹⁾, sondern den Zusatz zu unterbrechen, sobald der Niederschlag sich zu bilden beginnt, und nach dem Erkalten aus dem Filtrat die weitere Fällung zu bewirken, um die Niederschläge in reinerem Zustande zu erhalten.

Die Oxydationsproducte der Basen, welche oberhalb 135° sieden, lieferten von diesem violetten Salz um so geringere Niederschläge, je höher sie siedeten, und diejenigen Fractionen, welche höher als 138° sieden, liefern überhaupt kein Kupfersalz der Picolinsäure mehr, enthalten also α -Picolin nicht mehr in nennenswerther Menge.

Die Filtrate wurden wieder auf 70° erwärmt, eine kleine Menge Essigsäure (1—2 ccm) hinzugefügt und mit Kupferacetat bis zur abermaligen Entstehung eines Niederschlags versetzt. (Es wurden meist 500 ccm Acetatlösung gebraucht.) Nach dem Erkalten wurden die blauen oder grünblauen Niederschläge abfiltrirt und eine Probe durch Auskochen mit Wasser auf etwaige Beimengung von violettem, picolinsäurem Salz untersucht. Diese Niederschläge sind, trotzdem sie unter dem Mikroskop als aus völlig einheitlich gestalteten, kurzen, dicken Prismen bestehend erscheinen, Gemenge neutraler Kupfersalze der β - und γ -Pyridincarbonensäure und der $\alpha\alpha'$ -Methylpyridincarbonensäure.

Die von diesen Niederschlägen gewonnenen Filtrate wurden auf etwa die Hälfte eingedampft, wenn nöthig wieder filtrirt, zum Kochen erhitzt und abermals mit Kupferacetat versetzt. Jetzt entstanden kaum krystallinische Niederschläge von basischen Kupfersalzen. Wenn schliesslich die davon gewonnenen Filtrate auch bei längerem Kochen keine Fällung mehr gaben, wurden sie bis zum dicken Syrup eingedampft und die aus Kaliumacetat und leicht löslichen Kupfersalzen bestehende Masse ebenso wie die verschiedenen Niederschläge weiter verarbeitet.

Wie sich bei der weiteren Untersuchung herausstellte, wird aus dem Gemisch der Kaliumsalze der oxydirten Pyridinbasen, welches aus den Salzen der drei isomeren Pyridinmonocarbonensäuren, $C_5H_4NCO_2H$, dem Salz der $\alpha\alpha'$ -Methylpyridincarbonensäure und dem der $\alpha\alpha'$ -Pyridindicarbonensäure besteht, nach der beschriebenen Methode zuerst das Kupfersalz der α -Pyridincarbonensäure, dann vorwiegend das der γ -Säure neben dem der β -Säure und dem der $\alpha\alpha'$ -Methylpyridincarbonensäure gefällt, während das der Dicarbonensäure in Lösung bleibt.

¹⁾ Bis zur Entstehung des Niederschlags wurden für die Kaliumsalze aus 2 Oxydationsproben (also 400—420 g) meist 750 ccm Kupferacetatlösung gebraucht.

Von der Picolinsäure erhielten wir das Kupfersalz stets in reinem Zustande, dagegen immer ein Gemenge der Kupfersalze der drei anderen erwähnten Monocarbonsäuren.

Die weitere Verarbeitung geschah stets in gleicher Weise durch Zersetzung mit Schwefelwasserstoff. Das Kupfersalz wurde in der achtfachen Menge Wasser vertheilt und Schwefelwasserstoff so lange in den kochend heiss gemachten Brei geleitet, bis beim Absitzen des Niederschlags die Flüssigkeit vollkommen farblos sich erwies. Jetzt wurde heiss filtrirt, der Niederschlag von Schwefelkupfer mit etwas Wasser wieder aufgeköcht und filtrirt und das Filtrat verdampft. Da die Pyridincarbonensäuren mit Wasserdampf etwas flüchtig sind, so können durch zu langes Eindampfen leicht recht erhebliche Verluste eintreten. Man dampft deshalb die Lösungen, welche β - und γ -Pyridincarbonensäure enthalten, so lange ein, bis eine Krystallhaut sich bildet, filtrirt nach dem Erkalten und dampft das Filtrat wieder bis zur Krystallhautbildung ein und wiederholt diese Operation, bis alles Wasser verdampft ist. Die Lösung der α -Säure (der Picolinsäure) ist bei der Leichtlöslichkeit der Säure so weit einzudampfen, bis genommene Proben beim Erkalten die Säure auskrystallisiren lassen. Durch Umkrystallisiren aus Benzol, worin sie in der Kälte sehr schwer, in der Hitze ziemlich schwer löslich ist, wird diese Säure in durchsichtigen, glänzenden, harten Krystallen vollkommen rein erhalten.

Das Gemisch der β - und γ -Säure wird mit je der fünffachen Menge absolutem Alkohol mehrere Male ausgeköcht und kochend heiss filtrirt, wobei die γ -Säure ungelöst zurückbleibt und durch Umkrystallisiren aus Wasser völlig gereinigt werden kann. Das alkoholische Filtrat lässt beim Erkalten die β -Säure, welche bekanntlich leicht in heissem, sehr schwer in kaltem Alkohol löslich ist, verunreinigt mit etwas γ -Säure, welche sehr schwer in heissem Alkohol löslich ist, auskrystallisiren. Durch wiederholtes Auflösen in heissem, absolutem Alkohol erhält man sie nicht vollkommen rein. Sie zeigt dann einen Schmelzpunkt von etwa 215° statt 234° . Die alkoholischen Filtrate liefern beim Abdestilliren der grössten Menge des Alkohols noch etwas unreine β -Säure, dann aber erhält man Laugen, die erst nach völligem Verjagen des Lösungsmittels allmählich in der Kälte erstarren. Die so erhaltene Substanz ist die $\alpha\alpha'$ -Methylpyridincarbonensäure, welche sich durch ihre grosse Löslichkeit in Wasser und Alkohol auszeichnet und durch Umkrystallisiren aus Benzol vollkommen rein gewonnen werden kann.

Es ist oben erwähnt worden, dass die Mutterlaugen von den Kupferniederschlägen, welche auch nach viertelstündigem Kochen kein Kupfersalz mehr ausschieden, nach dem Eindampfen und Wiederauflösen mit Schwefelwasserstoff entkupfert worden sind. Die vom

Schwefelkupfer getrennte Lösung, welche neben Essigsäure Kaliumacetat und $\alpha\alpha'$ -Pyridindicarbonsäure enthält, wird verdampft, bis beim Erkalten die Masse zum grossen Theil erstarrt, noch heiss mit der vierfachen Menge 80-procentigem Weingeist angerührt und erkalten gelassen. Die Lösung enthält hauptsächlich Kaliumacetat, der Niederschlag aber das Kaliumsalz der Pyridindicarbonsäure. Aus diesem kann man sehr leicht in reinem Zustand ein schwer lösliches Salz der $\alpha\alpha'$ -Pyridindicarbonsäure erhalten, wenn man es in der dreifachen Menge kalten Wassers löst und die Hälfte seines Gewichts concentrirte Salzsäure hinzufügt. Es scheidet sich in schönen, langen, dünnen, glänzenden Nadeln das Salz $C_7H_4NO_4K \cdot C_7H_5NO_4 + 3H_2O$ aus:

0.4509 g verloren bei 120° 0.0576 g H_2O und gaben dann 0.0977 g K_2SO_4 . — 0.3575 g verloren bei 120° 0.0153 g H_2O . — 0.2557 g bei 120° getrocknete Subst.: 16.4 ccm N (24° , 762 mm).

$C_{11}H_9N_2O_8K + 3H_2O$. Ber. H_2O 12.6, K 10.5, N 7.5.
Gef. » 12.6, 12.7, » 11.1, » 7.2.

Bezüglich der Mengenverhältnisse der drei Picoline und des $\alpha\alpha'$ -Dimethylpyridins hat sich ergeben, dass die bei $128-134^\circ$ siedenden Antheile hauptsächlich α -Picolin enthalten und zur Bereitung der Picolinsäure sich eignen, dass ferner die zwischen 137° und 142° siedenden Fractionen in etwa gleichen Mengen β - und γ -Picolin, neben wenig α -Picolin und sehr viel Dimethylpyridin, enthalten und sich zur Darstellung der β - und γ -Pyridincarbonsäure (Nicotinsäure und Isonicotinsäure) eignen. Bekanntlich hat Weidel bei der Untersuchung der Pyridinbasen aus Knochenöl in den bei $132-140^\circ$ siedenden Antheilen nur α - und β -Picolin aufgefunden¹⁾.

Die Esterificirung der Säuren ist in der Weise ausgeführt worden, dass die betreffende Carbonsäure mit der achtfachen Menge absoluten Alkohols am Rückflusskühler zum Kochen erhitzt und Salzsäuregas eingeleitet wurde. Da die zunächst sich bildenden salzsauren Salze der vier erwähnten Monocarbonsäuren auch in heissem Alkohol schwer löslich sind, muss die Salzsäure, um Verstopfungen zu vermeiden, durch ein Rohr mit weiter Oeffnung eingeleitet werden. Allmählich entsteht eine völlig klare Lösung in dem Maasse, wie die Esterificirung vorschreitet. Nachdem die Flüssigkeit klar geworden, leitet man noch etwa 15–20 Minuten Salzsäuregas in langsamem Strome hindurch, lässt erkalten, destillirt den überschüssigen Alkohol im Vacuum ab und zersetzt den Rückstand mit einer concentrirten Lösung von Kaliumcarbonat. Das sich abscheidende Oel wird in etwas Aether aufgenommen, mit frisch geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und durch Destillation im Vacuum gereinigt. Bei der Abscheidung der Ester aus ihren salzsauren Salzen durch Kalium-

¹⁾ Vergl. Marcuse und Wolfenstein, diese Berichte 32, 2526.

carbonat, vielleicht schon beim Abdestilliren des salzsäurehaltigen Alkohols, wird meist ein nicht unerheblicher Theil der Ester verseift. Es lohnt deshalb, die wässrigen Laugen, welche die Kaliumsalze der Säuren enthalten, wieder mit Kupferacetat zu fällen, um die Säuren wieder zu gewinnen.

Setzt man zu einem Gemisch von einem Pyridincarbonensäureester und etwas mehr als der berechneten Menge Essigester die berechnete Menge Natriumalkoholat, so findet erhebliche Erwärmung statt, und nach kurzer Zeit erstarrt der Brei zu einer harten Masse. Die so entstandenen Natriumsalze der Pyridoylessigester, $C_5H_4N.C(ONa):CH.CO_2C_2H_5$, die in Wasser und in heissem Alkohol leicht löslich und aus Alkohol leicht umzukrystallisiren sind, lassen auf vorsichtigen Zusatz von Essigsäure die freien Pyridoylessigester als Oele sich abscheiden. Es ist jedoch bisher nur bei der γ -Säure gelungen, den freien Ester in reinem Zustande zu gewinnen, weil dieser fest ist, während die beiden andern flüssig sind und auch bei der Destillation im Vacuum sich zersetzen. Dagegen kann man sehr leicht in reinem Zustande die Kaliumsalze und die Kupfersalze, Erstere durch Zusatz concentrirter Kaliumcarbonatlösung, Letztere von Kupferacetat, gewinnen. Die salzsauren Salze der Ester sind viel leichter zersetzlich als die Metallsalze. Ueber die Eigenschaften und die weitere Untersuchung dieser Verbindungen soll demnächst berichtet werden.

Bei dieser Untersuchung wurde ich von den HHrn: Donchi, Lewin und Drexler, welche die eingehendere Untersuchung der Pyridoylessigester übernommen und zum Theil bereits ausgeführt haben, unterstützt.

198. A. Pinner und J. Lewin: Ueber $\alpha\alpha'$ -Methylpyridin-carbonsäure.

(Mitgetheilt von Hrn. Pinner in der Sitzung vom 9. April.)

Wie in der vorhergehenden Abhandlung ausgeführt ist, erhält man durch Oxydation der bei 135—142° siedenden Antheile der aus dem Steinkohlentheer isolirten Pyridinbasen mittels Kaliumpermanganats die Kaliumsalze verschiedener Säuren, die sich zunächst durch die Kupfersalze, dann durch ihre verschiedene Löslichkeit in reinem Zustande erhalten lassen. Nach dem Auskrystallisiren der β - und γ -Pyridincarbonensäure erhält man schliesslich syrupdicke Lösungen, welche allmählich zu einem festen Kuchen erstarren. Diese Massen stellen die in der Literatur noch nicht beschriebene sechste Methylpyridin-carbonsäure dar. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Benzol, in welchem sie in der Wärme ziemlich leicht, in der Kälte schwer löslich ist, gereinigt, bildet sie lange, weisse, schöne, glänzende Nadeln, die