

157. Ernst Koenigs und Walter Jaeschke: Synthese von γ -alkylierten Pyridinen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 23. Februar 1921.)

Zum Aufbau der γ -Alkylderivate des Pyridins dient bisher im wesentlichen die Methode von Ladenburg, bei der die Halogenalkylate des Pyridins durch energisches Erhitzen im Einschmelzrohr in ein Gemisch der α - und γ -Alkylpyridine umgelagert werden. Dies Verfahren ist zwar neuerdings von Tschitschibabin und Rjumschin¹⁾ verbessert worden, indem sie durch Verwenden von Kupferbronze als Katalysator das lästige Arbeiten im Einschmelzrohr vermeiden, es bleibt aber die umständliche Trennung der α - und γ -Derivate, außerdem führt in manchen Fällen die Reaktion infolge der hohen Temperatur zu weiteren Umlagerungen und zur Bildung unerwarteter Produkte. So lassen sich nach dieser Methode die Propylpyridine nicht darstellen, da beim Erhitzen des Pyridin-Jodpropylates ein Gemenge von α - und γ -Isopropylpyridin²⁾ entsteht.

Da die Einführung von Alkylgruppen in den Pyridinkern nach den in der aromatischen Reihe üblichen Methoden nicht gelingt, lag es nahe, in einer bei aliphatischen Verbindungen üblichen Weise die γ -Halogenpyridine zu verwenden, die ja eine weit größere Reaktionsfähigkeit als die Halogenbenzole besitzen.

Immerhin ist nach unseren Versuchen das γ -Chlorpyridin doch zu träge, um sich mit Natriummalonester umzusetzen. Wir suchten daher nach einem Derivat desselben, in dem durch Eintritt anderer Gruppen die Beweglichkeit des Chloratoms weiter erhöht ist; dies fanden wir in der γ -Chlordipicolinsäure. Diese haben bereits Sedgwick und Collie³⁾ aus Dehydracetsäure über das Lutidon durch Chlorieren und Oxydieren der beiden Methylgruppen erhalten; sehr viel einfacher gestaltet sich die Darstellung, wenn man von Chelidonsäure ausgeht, die sich nach der Vorschrift von Willstätter und Pummerer⁴⁾ bequem gewinnen läßt, diese nach Haitinger und Lieben⁵⁾ in Chelidamsäure (I.) überführt, um schließlich mittels Phosphorpentachlorids zur Chlordipicolinsäure zu gelangen.

¹⁾ A. Tschitschibabin und P. Rjumschin, *Ж.* **47**, 1297 [1915].

²⁾ A. Ladenburg, *A.* **247**, 22 [1888].

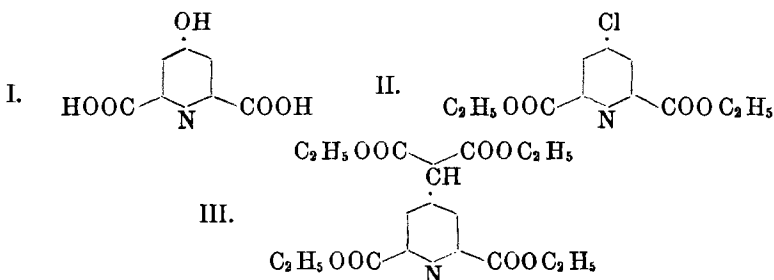
³⁾ A. P. Sedgwick und N. Collie, *Soc.* **67**, 401 [1895].

⁴⁾ R. Willstätter und R. Pummerer, *B.* **37**, 3744 [1904].

⁵⁾ L. Haitinger und A. Lieben, *M.* **6**, 285 [1885].

Ihr Ester (II.) reagiert ziemlich gut mit Natrium-malonester, nur muß unter Ausschluß von Alkohol in Toluol-Lösung gearbeitet werden, da in alkoholischer Lösung die Äthoxygruppe an die Stelle des Chlors tritt. Durch Verseifen und Abspalten der 4 Carboxylgruppen des γ -Dipicolinsäure-malonesters (III.) gelangten wir zum γ -Picolin und, indem wir in analoger Weise Äthyl-malonester anwandten, zu dem bisher unbekanntem γ -Propylpyridin.

Hiermit ist ein Weg gefunden, der gestattet, die γ -Alkyl-pyridine in reinem Zustand frei von den Isomeren darzustellen. Da aber die Ausbeuten mäßig sind, ist die Methode für präparative Zwecke nur begrenzt geeignet.



γ -Chlor-dipicolinsäure-ester (II.).

10 g reine Chelidamsäure (I.) werden 2 Stdn. bei 150° getrocknet, fein gepulvert, mit 34 g Phosphorpentachlorid (3 Mol.) schnell verrieben und in einen Kolben mit Kühlrohr und vorgelegtem Chlorcalcium-Rohr gegeben. Bald beginnt eine stürmische Reaktion, die Masse schmilzt und kommt ins Sieden. Sobald die Salzsäure-Entwicklung etwas nachgelassen hat, wird noch 1 Stde. gekocht. Nach dem Erkalten wird die tiefbraune Flüssigkeit mit 50 ccm Chloroform aufgenommen und im Scheidetrichter schnell mit 10 ccm Eiswasser durchgeschüttelt, die Chloroform-Schicht abgelassen und filtriert. Die Hauptmenge der Phosphorchloride wird hierbei zerstört, während bei schnellem Arbeiten das in Chloroform enthaltene γ -Chlor-dipicolinsäure-dichlorid nicht wesentlich angegriffen wird. Die Chloroform-Lösung wird vorsichtig mit absolutem Alkohol versetzt, bis die anfangs sehr stürmische Reaktion nachgelassen hat und weiterer Zusatz von Alkohol keine Salzsäure-Entwicklung mehr bewirkt. Die Flüssigkeit wird nun auf etwa 75 ccm eingedampft und bei 0° der Krystallisation überlassen. Nach 2 Stdn. ist die ganze Masse erstarrt; der Chlor-dipicolinsäure-ester hat sich in langen, feinen Spießeln abgeschieden. Er wird abgesaugt und auf Ton von den Resten der öligen Mutterlauge befreit. Durch einmaliges Umkrystallisieren aus heißem

Toluol wird er annähernd rein erhalten. Die Ausbeute betrug 8 g oder 75% der Theorie.

Zur Analyse wurde eine Probe aus Alkohol umkrystallisiert und 24 Stdn. über Schwefelsäure getrocknet.

0.1731 g Sbst.: 0.3248 g CO₂, 0.0753 g H₂O. — 0.1673 g Sbst.: 0.0900 g Ag Cl.

C₁₁H₁₂O₄NCl. Ber. C 51.24, H 4.70, Cl 13.76.

Gef. » 51.17, » 4.87, » 13.31.

Der Chlor-dipicolinsäure-ester krystallisiert in schönen, sehr langen, weißen Nadeln vom Schmp. 92—94° (korr.). Er ist leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Benzol, Toluol, weniger in Äther, sehr schwer löslich in Wasser.

Durch $\frac{1}{2}$ -stündiges Kochen mit 20-proz. Salzsäure wird der Ester verseift; die so erhaltene γ -Chlor-dipicolinsäure stimmt in allem vollkommen mit der von Sedgwick und Collie (l. c.) erhaltenen überein.

γ -Dipicolinsäure-malonester (III).

0.8 g Natrium werden durch energisches Schütteln in siedendem Xylol in ein möglichst feines Pulver verwandelt; das Xylol wird abgegossen und durch 100 ccm Toluol ersetzt. Nun werden 5.5 g Malonester zugefügt, die sofort eine lebhaftere Reaktion hervorrufen. Sobald diese nachläßt, wird unter Wasserabschluß 2—3 Stdn. auf dem Wasserbade erwärmt, bis alles Natrium verschwunden ist. Ohne Rücksicht darauf, daß ein Teil des Natrium-malonesters sich gallertartig abgeschieden hat, werden 4 g γ -Chlor-dipicolinsäure-ester zugegeben und weitere 4 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Es ist nötig, die doppelte Menge der berechneten an Natrium-malonester anzuwenden, weil der gebildete Picolinsäure-malonester anscheinend dem Natrium-malonester das Natrium unter Bildung eines Natriumsalzes entzieht. Nach Beendigung der Reaktion hat sich ein zähes, rotes Öl abgeschieden, das in dichter Schicht den Boden des Gefäßes bedeckt und beim Erkalten zu einer glasigen Masse erstarrt. Die Toluol-Lösung wird abgegossen, der Rückstand mit Toluol gewaschen und mit verd. Salzsäure versetzt, wobei sich ein leicht rotbraun gefärbtes Öl abscheidet. Dies wird mit Äther aufgenommen und die ätherische Lösung nach dem Trocknen vorsichtig eingedampft. Nachdem das zurückbleibende Öl im Vakuum von Resten Äther und Toluol befreit ist, beginnt eine reichliche Krystallisation, die aber anscheinend durch geringe Mengen Toluol sehr beeinträchtigt wird. Ist der Geruch nach Toluol völlig verschwunden, wird der Krystallbrei mit der doppelten Menge Alkohol verrieben und 24 Stdn. bei 0°

stehen gelassen. Nun wird der Niederschlag abgepreßt und aus wenig heißem Alkohol umkrystallisiert. So werden 1.7 g annähernd reines Produkt erhalten. In den Mutterlaugen ist noch viel Ester enthalten, er läßt sich zwar selbst nicht isolieren, aber durch Verseifen gelang es, die zugehörige Säure zu gewinnen und zwar in einer Menge, die 1 g Ester entspricht; es haben sich also bei der Reaktion etwa 2.7 g des gesuchten Esters gebildet, was annähernd 50% der Theorie entspricht.

Zur Analyse wurde eine Probe mehrmals aus Alkohol umkrystallisiert.

0.1461 g Sbst.: 0.3025 g CO₂, 0.0800 g H₂O. — 0.1622 g Sbst.: 5.2 ccm N (27°, 766 mm).

C₁₈H₂₃O₃N. Ber. C 55.66, H 6.08, N 3.68.
Gef. » 56.47, » 6.13, » 3.60.

Der Dipicolinsäure-malonester krystallisiert in feinen, langen, biegsamen Nadeln, die beim Erhitzen im Röhrchen bei 70—72° (korr.) schmelzen.

Er ist spielend löslich in Äther und Toluol, leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser, löslich in wäßrigen Alkalien. Schüttelt man eine wäßrige Suspension des Esters mit Barytwasser, so fällt momentan ein aus langen, feinen Blättchen bestehender Niederschlag aus.

γ-Methyl-pyridin-α,α'-dicarbonsäure.

2 g Dipicolinsäure-malonester werden mit 20 ccm 12-proz. Salzsäure 14 Stdn. im Einschlußrohr auf 110° erhitzt. Die resultierende gelbe Lösung wird unter stark vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und ihr Rückstand aus ziemlich viel heißem Wasser umkrystallisiert. So erhält man schöne, farblose Nadeln in einer Ausbeute von 0.8 g.

Diese Substanz enthält lufttrocken 1 Mol. Krystallwasser, das sie bei 10-stündigem Trocknem bei 105° verliert.

0.4947 g Sbst.: 0.0462 g H₂O.

C₈H₇O₄N + H₂O. Ber. H₂O 9.05. Gef. H₂O 9.35.

Die so getrocknete Substanz wurde analysiert.

0.1320 g Sbst.: 0.2563 g CO₂, 0.0492 g H₂O. — 0.1798 g Sbst.: 12.1 ccm N (18°, 759 mm).

C₈H₇O₄N. Ber. C 53.01, H 3.90, N 7.74.
Gef. » 52.96, » 4.17, » 7.78.

Die Analyse zeigt, daß der Dipicolinsäure-malonester nicht nur völlig verseift ist, sondern auch 2 Carboxylgruppen verloren hat. Die Stellung der beiden noch vorhandenen Carboxylgruppen haben wir nicht ermittelt, doch ist mit Sicherheit anzunehmen, daß die bei-

den an der γ -ständigen Methylgruppe haftenden Carboxylgruppen abgespalten worden sind, so daß eine γ -Methyl-dipicolinsäure vorliegen dürfte.

Die γ -Methyl-pyridin- α, α' -dicarbonsäure ist in heißem Wasser ziemlich schwer löslich, etwas leichter löst sie sich in siedendem Alkohol. Sie krystallisiert in feinen Spießen, die beim schnellen Erhitzen im Röhrchen sich bei etwa 245° (korr.) zersetzen.

Zur Überführung in γ -Picolin haben wir 2 g der Dicarbonsäure in einem Destillierkolben im Ölbad auf 230 – 240° erhitzt. Unter stürmischer Kohlensäure-Entwicklung geht das γ -Picolin über. Es wird mit wenig Äther aufgenommen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und nochmals destilliert. Es siedet fast vollständig zwischen 141 – 143° (korr.). Die Ausbeute betrug 0.7 g.

Zur Identifizierung wurde es in das goldchlorwasserstoffsäure Salz verwandelt, das sich beim Zufügen von Goldchlorid zur salzsauren Lösung der Base schön krystallisiert abscheidet; beim Erhitzen sintert es bei 185° (korr.) und schmilzt bei 205° (korr.).

0.1761 g Sbst.: 0.0800 g Au.

$C_6H_7N, HAuCl_4$. Ber. Au 45.50. Gef. Au 45.43.

Sowohl der Siedepunkt der Base, wie auch der Schmelzpunkt des Goldsalzes stimmen mit den von andern Autoren gemachten Angaben vollkommen überein.

γ -Propyl-pyridin.

In der beim Dipicolinsäure-malonester angegebenen Weise wird eine Lösung von 6.4 g Äthyl-malonsäure-diäthylester und 8 g Na in 100 ccm Toluol bereitet. Diese wird nach Zufügen von 8 g γ -Chlor-dipicolinsäure-ester am Rückflußkühler gekocht. Nach 4 Stdn. wird der Prozeß unterbrochen und nach dem Erkalten das Reaktionsgemenge mit verd. Salzsäure durchgeschüttelt. Die Toluollösung wird abgehoben, das Toluol im Vakuum verjagt und der Rückstand 2 Stdn. mit 10-proz. Salzsäure gekocht. Nun wird die Lösung auf dem Wasserbade eingeengt und wiederholt mit Wasser aufgenommen und zur Trockne eingedampft, bis der Geruch nach Buttersäure völlig verschwunden ist.

Der ölige Rückstand erstarrt beim Übergießen mit Wasser zu einem Krystallkuchen. Dieser wird abgesaugt und durch Kochen mit Tierkohle und Umkrystallisieren aus heißem Wasser gereinigt, er schmilzt dann bei 250 – 255° (korr.). Auch nach wiederholtem Umkrystallisieren gab die neue Säure keine genau stimmenden Analysenwerte.

Es scheint eine Propyl-pyridin-tetracarbonsäure vorzuliegen, die noch mit einer Di- oder Tricarbonsäure verunreinigt ist. Es wurde deshalb auf eine Reinigung dieser Säure verzichtet und die rohe Säure durch Erhitzen auf Propyl-pyridin verarbeitet. Die Ausbeute betrug etwa 4 g.

Die Mutterlaugen wurden mit Natriumcarbonat neutralisiert und zur Trockne eingedampft. Aus dem so gewonnenen Natriumsalz ließ sich durch Erhitzen auch noch eine kleine Menge Propyl-pyridin gewinnen.

4 g der gereinigten Propyl-pyridin-polycarbonsäure werden in einem kleinen Destillierkolben mit freier Flamme vorsichtig erhitzt. Zugleich mit dem Schmelzen setzt eine stürmische Gasentwicklung ein, und es destilliert ein wasserklares Öl, später ein höher siedendes gelbes bis rotes Öl über. Dies letztere ist nicht basisch und wurde nicht näher untersucht. Die erste Fraktion wird wiederholt destilliert und geht schließlich als klares, kaum gelbgefärbtes Öl zwischen 184—186° (korr.) konstant über. Die Ausbeute war mäßig.

0.0959 g Sbst.: 0.2766 g CO₂, 0.0810 g H₂O. — 0.1153^g Sbst.: 11.8 ccm N (16°, 768 mm).

C₈H₁₁N. Ber. C 79.27, H 9.15, N 11.6.

Gef. » 78.67, » 9.45, » 12.1.

Die Bestimmung des spezifischen Gewichts gab den Wert 0.9381 bei 15°.

In Alkohol und Äther ist das γ -Propyl-pyridin leicht, in Wasser mäßig löslich; es besitzt einen intensiven, pyridinähnlichen Geruch.

Das chlorwasserstoffsäure γ -Propyl-pyridin erhält man beim Eindampfen der salzsauren Lösung. Es ist spielend löslich in Wasser. Aus heißem wäßrigem Alkohol krystallisiert es in langen, derben Spießen vom Schmp. 215° (korr.).

0.1023 g Sbst.: 0.2282 g CO₂, 0.0715 g H₂O, 0.0227 g Cl.

C₈H₁₂NCl. Ber. C 60.91, H 7.68, Cl 22.50.

Gef. » 60.84, » 7.82, » 22.19.

Das goldchlorwasserstoffsäure γ -Propyl-pyridin fällt beim Versetzen der salzsauren Lösung der Base mit Goldchlorid als gelber krystallinierter Niederschlag vom Schmp. 113—115° (korr.).

0.1528 g Sbst.: 0.0658 g Au.

C₈H₁₁N, H Au Cl₄. Ber. Au 42.77. Gef. Au 43.06.

Das platinchlorwasserstoffsäure γ -Propyl-pyridin läßt sich in analoger Weise durch Versetzen einer Lösung des γ -Propyl-pyridin-Hydrochlorids mit Platinchloridlösung erhalten; es fällt als bräunlich-gelber Niederschlag vom Schmp. 204° (korr.).

0.1031 g Sbst.: 0.0307 g Pt.

(C₈H₁₁N)₂, H₂PtCl₆. Ber. Pt 29.91. Gef. Pt 29.78.

Pikrat des γ -Propyl-pyridins. Fügt man zu einer alkoholischen Lösung des γ -Propyl-pyridins etwas mehr als 1 Mol. Pikrinsäure, die gleichfalls in Alkohol gelöst ist, so fällt ein seidenglänzendes Pikrat in feinen, kleinen Nadeln aus. Sie werden mit wenig Alkohol und Äther gewaschen und dann aus viel Alkohol umkrystallisiert. Beim Erhitzen im Capillarröhrchen schmelzen sie scharf bei 153° (korr.).

0.1251 g Sbst: 17.5 ccm N (18° , 735 mm).

$C_8H_{11}N$, $HO C_6 H_2(NO_2)_3$. Ber. N 16.00. Gef. N 15.70.

158. Ernst Koenigs und Georg Kinne: Über γ -Pyridylmercaptan und γ -Pyridin-sulfonsäure.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 23. Februar 1921.)

Das γ -Mercapto- α, α' -dimethyl-pyridin ist bereits vor längerer Zeit¹⁾ dargestellt worden. Marckwald, Klemm und Trabert haben es aus dem γ -Chlor-lutidin erhalten und es durch Oxydation in die Sulfonsäure übergeführt, während die entsprechenden Derivate des Pyridins selbst bisher nicht bekannt waren. Der eine von uns hat nun gemeinsam mit Hrn. W. Jaeschke²⁾ in dem γ -Chlor-dipicolinsäure-ester ein Pyridin-Derivat mit leicht beweglichem Chloratom in γ -Stellung aufgefunden, und uns schien zum Aufbau der oben genannten Verbindungen des Pyridins die dem Ester entsprechende Säure, die bereits von Sedgwick und Collie³⁾ aus der Dehydracetsäure in ziemlich beschwerlicher Weise gewonnene γ -Chlor-dipicolinsäure besonders geeignet. Zu ihrer Darstellung wurde die Chelidamsäure in der beim Ester angegebenen³⁾ Weise chloriert und dann das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen; hierbei schied sich die Hauptmenge der Säure ab, ein weiterer Teil konnte noch durch Abdampfen der Mutterlaugen und Aufnehmen des Rückstandes mit Wasser gewonnen werden. Die Ausbeute war annähernd theoretisch. Diese Säure setzte sich zwar leicht und glatt mit Kaliumsulphydrat zur Mercapto-dipicolinsäure um, doch die neue Säure war nicht leicht zu isolieren und sie gab bei der Destillation eine schlechte Ausbeute an γ -Pyridylmercaptan. Wir griffen deshalb auf das γ -Chlor-pyridin zurück und unterwarfen es derselben Reaktion. Es reagierte zwar

¹⁾ M. Guthzeit und W. Epstein, B. 20, 2113 [1887]; W. Marckwald, W. Klemm und H. Trabert, B. 33, 1556 [1900].

²⁾ Vergl. die voranstehende Mitteilung.

³⁾ Sedgwick und Collie, Soc. 67, 401.