

Rohprodukt, das sich an der Luft in eine braun-schwarze Schmiere verwandelt, durchaus luftbeständig. Ausbeute 4 g. Aus der tief braun-schwarz gefärbten methylalkoholischen Mutterlauge ließ sich noch etwas desselben Produktes isolieren. Nach 2-maligem Umkrystallisieren aus wäßrigem Alkohol, das erste Mal unter Anwendung von Tierkohle, ist es rein. Es krystallisiert dann auch sehr gut aus gewöhnlichem Alkohol. Es bildet blendend weiße, blau fluoreszierende, vierseitige Täfelchen und schmilzt bei 132°. In verd. Salzsäure und verd. Natronlauge ist es auch beim Kochen unlöslich.

0.1336, 0.1080 g Sbst.: 0.3434, 0.2764 g CO₂, 0.0883, 0.0681 g H₂O. — 0.2559 g Sbst.: 9.40 ccm N (21°, 760.5 mm).

C₂₀H₂₅NO₄. Ber. C 69.94, H 7.34, N 4.08. Gef. C 70.12, 69.82, H 7.40, 7.06, N 4.19.

Der früher bereits beschriebene isomere *N*-Methyl- α -dihydro-phenyl-lutidin-dicarbonsäure-ester (XII) bildet, wie zum Vergleich angegeben sei, derbe, gelbe Säulen, die nicht fluorescieren und bei 127° schmelzen. Der Schmelzpunkt einer Mischung gleicher Teile beider Stoffe lag bei etwa 110°.

b) *N*-Methyl- γ -dihydro-dimethyl-cinchomeronsäure-ester²⁰).

21.0 g Dimethyl-cinchomeronsäure-ester-Dimethylsulfat wurden in 50 ccm Wasser gelöst und nach dem Ansäuern mit Essigsäure unter Umschwenken bei 0° nach und nach mit 103 g 2.5-proz. Natriumamalgam versetzt. Durch Eintropfenlassen von 5-proz. Essigsäure wurde die Lösung dauernd schwach sauer gehalten. Das Amalgam wurde sehr schnell verbraucht, und es schied sich sofort ein anfangs grünes, dann aber schnell dunkel werdendes Öl ab. Dieses wurde mit Äther aufgenommen, die ätherische Lösung zur Entfernung von Essigsäure mit eiskalter, stark verd. Soda-Lösung durchgeschüttelt, mit Na₂SO₄ getrocknet und der Äther abdestilliert. Es blieben 9.9 g eines Öles zurück, das unter 17 mm Druck bei 184–186° siedete. Der Dampf ist citronengelb und das Destillat anfangs rotbraun, färbt sich aber schon nach wenigen Stunden dunkel.

0.1646, 0.2036, 0.1719 g Sbst.: 0.3753, 0.4687, 0.3957 g CO₂, 0.1129, 0.1384, 0.1154 g H₂O. — 0.2319 g Sbst.: 12.0 ccm N (19.6°, 755 mm). — 0.3396 g Sbst. lieferten so viel NH₃, wie 11.16 ccm *n*/₁₀-HCl entspricht. — 0.3860 g Sbst. in 13.56 g Benzol: 0.455° Depression.

C₁₄H₂₁O₄N. Ber. C 62.92, H 7.86, N 5.24, Mol.-Gew. 267.
Gef. „ 62.20, 62.80, 62.80, „ 7.68, 7.61, 7.51, „ 5.87, 4.60, „ 253.

255. Otto Mumm und Rudolf Neumann: Über zwei Homologe der Cinchomeronsäure und ihren Abbau.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Kiel.]

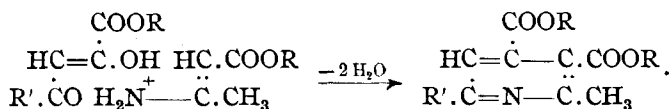
(Eingegangen am 3. Juni 1926.)

In den α, α' -substituierten Cinchomeronsäuren, für deren Darstellung früher eine bequeme Methode¹⁾ beschrieben worden ist, verfügen wir über genügend leicht zugängliche Ausgangsmaterialien auch zur Gewinnung anderer, einfacherer Pyridin-Abkömmlinge, vornehmlich der zugehörigen homologen Pyridine und Mono-carbonsäuren.

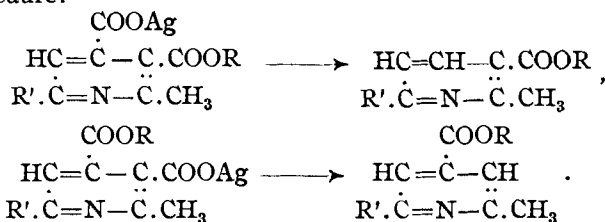
²⁰⁾ Diese Verbindung hat Hr. Rudolf List bearbeitet; vergl. dessen Inaugural-Dissertat., Kiel 1926.

¹⁾ Mumm und Hüncke, B. 50, 1569 [1917]; Mumm und Böhme, B. 54, 726 [1921].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Abbau der 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure-(3.4) und der 2-Methyl-6-phenyl-cinchomeronsäure-(3.4), deren Ester durch Kondensation von β -Amino-crotonsäure-ester mit Pinakolin-oxalester bzw. mit Acetophenon-oxalester im Sinne folgender Gleichung²⁾ erhalten werden:

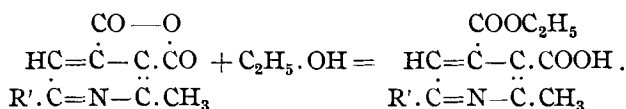


Die Umwandlung in die Monocarbonsäuren gelingt leicht durch trockene Vakuum-Destillation der Silbersalze der beiden isomeren Halbestere jeder Säure:



Die zunächst entstehenden Ester lassen sich ohne Schwierigkeit zu den Säuren selbst verseifen.

Die für diese Reaktion erforderlichen β -Halbestere wurden durch Halbverseifung der zugehörigen Cinchomeronsäure-diäthylester mit der berechneten Menge alkohol. Kalilauge erhalten. Zur Darstellung der γ -Halbestere wurden die Anhydride der Dicarbonsäuren mit absol. Alkohol behandelt:



Daß bei der Halbverseifung der Diäthylester die β -Halbestere entstehen, muß angenommen werden, weil die sterisch nicht behinderte Carboxäthylgruppe zweifellos am leichtesten angegriffen wird. Bei der Anlagerung von Alkohol an die Anhydride muß hingegen, ebenfalls infolge sterischer Hinderung, der Alkohol-Rest in die γ -Stellung gehen.

Die Richtigkeit ganz ähnlicher, für die Halbestere der 2.6-Dimethyl-cinchomeronsäure-(3.4) angestellter Überlegungen war zwar von Wegscheider³⁾ angezweifelt worden, Mumm und Gottschaldt⁴⁾ haben aber, als sie daraufhin die Versuche wieder aufnahmen, ihre Berechtigung experimentell beweisen können. Wenn demnach kaum daran gezweifelt werden konnte, daß auch in den hier untersuchten Fällen der Verlauf der Reaktionen, die zur Bildung der Halbestere führen, durch sterische Einflüsse bestimmt wird, so war doch, unabhängig hiervon, eine Bestätigung für die den Halbestern beigelegten Formeln erwünscht, um so mehr, als bei den isomeren Halbestern der Methyl-phenyl-cinchomeronsäure eine Schmelzpunkts-Anomalie zu beobachten war. Während nämlich bei der Cinchomeronsäure

²⁾ Bei den folgenden Formeln ist unter R' sowohl der *tert.*-Butyl-, wie der Phenyl-Rest zu verstehen.

³⁾ B. 51, 1478 [1918]; M. 41, 203 [1920].

⁴⁾ B. 55, 2064 [1922].

selbst, bei der Dimethyl-cinchomeronsäure und auch bei der Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure der γ -Halbester etwa 10^0 niedriger schmilzt als der entsprechende β -Halbester, liegt der Schmelzpunkt des γ -Halbesters der Methyl-phenyl-cinchomeronsäure 40^0 über demjenigen seines Isomeren.

Diese Bestätigung für die Richtigkeit der den Halbestern beigelegten Formeln ergibt sich nun, wie folgende Tabelle zeigt, wenn man die Schmelzpunkte der aus ihnen erhaltenen Monocarbonsäuren vergleicht.

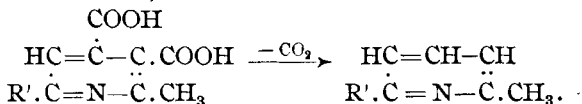
| | | | |
|------------------------------------|------------------------|-------------------|----------------------|
| -Nicotinsäure.. | 232 ⁰ | -i-Nicotinsäure.. | 315 ⁰ |
| Äthyl- | 136—136.5 ⁰ | | 216—217 ⁰ |
| Methyl- <i>tert.</i> -butyl- | 137—138 ⁰ | | 219 ⁰ |
| Methyl-phenyl- | 190—191 ⁰ | | 272 ⁰ . |

Die Schmelzpunkts-Differenz zwischen der Nicotinsäure- und der *i*-Nicotinsäure-Reihe beträgt in allen Fällen rund 80^0 .

Die für die Darstellung der γ -Halbester benötigten Anhydride der beiden Cinchomeronsäure-Homologen lassen sich aus den Säuren leicht durch Kochen mit Essigsäure-anhydrid gewinnen. In der Tatsache, daß unsere Säuren zur Bildung von Anhydriden befähigt sind, liegt zugleich der bisher noch ausstehende Beweis dafür, daß die Kondensation von Aminocrotonsäure-ester mit Pinakolin- bzw. Acetophenon-oxalester wirklich in der oben formulierten Weise verläuft. Dieser Reaktionsverlauf ist nämlich der einzige unter den möglichen, der zu *ortho*-Dicarbonsäuren führt, die allein der Anhydrid-Bildung fähig sind.

Das Anhydrid der Methyl-phenyl-cinchomeronsäure fällt mit seinem Schmelzpunkte, der nur 20^0 unter dem der freien Säure liegt, auch wieder aus der Reihe der übrigen Cinchomeronsäure-Homologen heraus, deren Anhydride alle $130—180^0$ tiefer schmelzen als sie selbst. Daß trotzdem ein normales Anhydrid vorliegt, wurde noch durch Überführung desselben in das γ -Halbamid und das Imid bewiesen.

Nachdem durch die Synthese im Verein mit der Anhydrid-Bildung die Strukturformeln unserer beiden Cinchomeronsäuren sicher bewiesen waren, konnten auch über die Konstitution der Pyridin-Homologen, die durch Destillation der Kaliumsalze mit gebranntem Kalk mit leichter Mühe daraus hergestellt werden können, keine Zweifel bestehen:



Das aus Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure erhaltene 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-pyridin war noch nicht bekannt. Bei dem Abbauprodukte der Methyl-phenyl-cinchomeronsäure konnte die völlige Identität mit dem schon von Scholtz⁵⁾ auf eine ganz andere Weise synthetisierten 2-Methyl-6-phenyl-pyridin festgestellt werden. Während aber die Methode von Scholtz wohl nur als Bildungsweise Interesse hat, handelt es sich hier um verhältnismäßig bequeme Verfahren zur Darstellung der Homologen.

Beschreibung der Versuche.

A. 2-Methyl-6-phenyl-cinchomeronsäure-(3.4).

1. Anhydrid: Die Methyl-phenyl-cinchomeronsäure wurde nach Mumm und Böhme⁶⁾ aus ihrem durch Kondensation von Acetophenon-oxal-

⁵⁾ B. 28, 1726 [1895].

⁶⁾ B. 54, 730 [1921].

ester mit β -Amino-crotonsäure-ester hergestellten Diäthylester durch Verseifen mit Natronlauge gewonnen. Die Verseifung gelingt auch durch 3—4-stdg. Kochen des Esters mit konz. Salzsäure. Das zunächst entstehende Chlorhydrat, das teils beim Erkalten auskrystallisiert, teils durch Eindampfen der Mutterlauge gewonnen wird, läßt sich mit der berechneten Menge Natronlauge leicht in die Säure selbst verwandeln.

Zur Überführung in ihr Anhydrid wird sie mit der 7-fachen Menge Essigsäure-anhydrid bis zur Lösung — was schnell geht — und dann noch 15 Min. gekocht. Beim Erkalten scheidet sich das Reaktionsprodukt größtenteils ab, indem die Lösung zu einem Krystallbrei erstarrt. Zweckmäßig wird jedoch, ohne erst abzufiltrieren, das Essigsäure-anhydrid im Vakuum vollständig fortgedampft und der Rückstand aus Benzol umkrystallisiert. Die Ausbeute ist nahezu quantitativ. Das Anhydrid bildet weiße Nadeln vom Schmp. 196° . Es ist in Äther, Essigester, Benzol und Petroläther leicht löslich. Mit Wasser wird es in die Säure zurückverwandelt.

0.1498 g Sbst.: 0.3848 g CO_2 , 0.0530 g H_2O . — 0.1494 g Sbst.: 7.94 ccm N (21° , 735 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 70.3, H 3.8, N 5.9. Gef. C 70.1, H 4.0, N 5.9.

2. γ -Halbamid: In 20 g absol. Alkohol wurde sorgfältig getrocknetes Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Alsdann wurde unter Kühlung 1 g Anhydrid eingetragen, das sich spielend löste, während es in reinem Alkohol in der Kälte nur schwer löslich ist. Nach kurzem Stehen wurde die Lösung im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur zur Trockne gebracht, der pulverisierte Rückstand, aus dem Ammoniumsalz des Halbamids bestehend, in 20 ccm absol. Alkohol gelöst und in der Kälte mit der berechneten Menge alkohol. Salzsäure zersetzt. Nach kurzem Stehen war ein kleiner Teil des Halbamids sehr rein ausgefallen, weitere Anteile konnten durch vorsichtiges Aufarbeiten der Mutterlauge gewonnen werden. In den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln ist das Halbamid schwer löslich, doch läßt es sich aus Alkohol umkrystallisieren. Der Schmelzpunkt liegt bei 199° .

0.1198 g Sbst.: 0.2888 g CO_2 , 0.0525 g H_2O . — 0.1568 g Sbst.: 14.95 ccm N (21° , 768 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 65.6, H 4.7, N 10.9. Gef. C 65.8, H 4.9, N 11.0.

3. Imid: 2 g Anhydrid wurden in möglichst wenig konz. Ammoniak gelöst und unter häufigem Umrühren zuerst auf dem Wasserbade, dann im Vakuum vollständig getrocknet. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung in Portionen von 0.5—0.7 g in einem weiten zugedeckten Reagensglase, das sich in einem Paraffinbade befand, auf 240° erhitzt. Das Imid sublimierte dann und setzte sich an den kälteren Teilen des Reagensglases in Form haarfeiner, langer, weißer Nadelchen ab. Auf dem Boden des Reagensglases hinterbleibt ein kohligter Rückstand. Aus 2 g Anhydrid wurden 1.3 g (65% der Theorie) Imid erhalten. Es ist in allen organischen Lösungsmitteln löslich und läßt sich am besten aus Aceton, woraus es in Nadeln anschießt, krystallisieren. Schmp. 249° .

0.1690 g Sbst.: 0.4359 g CO_2 , 0.0623 g H_2O . — 0.1148 g Sbst.: 11.65 ccm N (20° , 776 mm).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$. Ber. C 70.6, H 4.2, N 11.8. Gef. C 70.4, H 4.1, N 11.9.

4. γ -Halbester: Das Methyl-phenyl-cinchomeronsäure-anhydrid reagiert mit Alkohol verhältnismäßig schwer. Zur vollständigen

Umwandlung in den γ -Halbester muß es längere Zeit mit absol. Alkohol gekocht werden. Beim Erkalten krystallisiert der Halbester zum Teil aus, der Rest wird beim Eindunsten erhalten. Er ist in Salzsäure, Natronlauge leicht, in Wasser schwer und in Äther, Essigester, Benzol und Petroläther mittelschwer löslich. Aus Essigester krystallisiert, bildet er in Drusen angeordnete Nadeln vom Schmp. 185°.

0.1594 g Subst.: 0.3916 g CO₂, 0.0766 g H₂O (nach Dennstedt). — 0.1596 g Subst. gaben so viel NH₃, wie 5.77 ccm 0.1-n. HCl entspricht.

C₁₈H₁₆O₄N. Ber. C 67.4, H 5.3, N 4.9. Gef. C 67.0, H 5.4, N 5.1.

0.0966 g Subst. titriert verbrauchten 3.32 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für C₁₅H₁₄O₂N(COOH): 3.39 ccm 0.1-n. NaOH.

5. β -Halbester: Zur Gewinnung des entsprechenden β -Halbesters wurden 7.1 g Methyl-phenyl-cinchomeronsäure-diäthylester unter sehr guter Kühlung allmählich mit der für ein Mol berechneten Menge absol. alkoholischer Kalilauge versetzt und dann 12 Stdn. im Eisschrank stehen gelassen. Es waren 6.5 g Kaliumsalz des Halbesters auskrystallisiert. Sie wurden abgesaugt, einmal mit ganz wenig Wasser, darauf mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Aus der Mutterlauge konnten noch 0.7 g gewonnen werden, so daß die Ausbeute nahezu theoretisch war.

Um aus dem Salz den Halbester frei zu machen, wurde es unter Kühlung mit der berechneten Menge stark verdünnter Salzsäure versetzt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Alsdann wurde im Exsiccator vollständig zur Trockne gebracht und durch Auskochen des zurückbleibenden Kuchens mit absol. Alkohol der Halbester von dem entstandenen Chlorkalium getrennt. Bei teilweisem Abdunsten des Lösungsmittels krystallisierte der Halbester in einer Ausbeute von 78% aus.

Der Halbester ist in Salzsäure, Natronlauge, Aceton und Essigester leicht, in Benzol, Äther, Petroläther und Alkohol schwerer und in Wasser sehr schwer löslich. Aus Alkohol und besser aus Petroläther läßt er sich krystallisieren. Aus dem letzten Lösungsmittel wird er in feinen Nadeln erhalten, die bei 145° schmelzen.

0.1564 g Subst.: 0.3868 g CO₂, 0.0724 g H₂O (nach Dennstedt). — 0.1466 g Subst. lieferten so viel NH₃, wie 5.20 ccm 0.1-n. HCl entspricht.

C₁₈H₁₆O₄N. Ber. C 67.4, H 5.3, N 4.9. Gef. C 67.5, H 5.2, N 5.0.

0.0912 g Subst. titriert verbrauchten 3.24 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für C₁₅H₁₄O₂N(COOH): 3.20 ccm 0.1-n. NaOH.

6. Abbau zur 2-Methyl-6-phenyl-nicotinsäure-(3): Zur Darstellung des Silbersalzes des Methyl-phenyl-cinchomeronsäure- β -halbesters wurden 3.4 g seines eben beschriebenen Kaliumsalzes in Wasser aufgelöst und mit einer Lösung von 1.9 g Silbernitrat versetzt. Das sofort als schlammig-weißer Niederschlag ausfallende Silbersalz wurde nach 12-stdg. Stehen abgesaugt, mit Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. 3.7 g dieses Silbersalzes wurden in einem Rohr aus schwer schmelzbarem Glase durch sehr vorsichtiges Erhitzen der trockenen Destillation im Vakuum unterworfen. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und der beim Abdampfen des Äthers bleibende Rückstand destilliert. Durch 2-malige Destillation im Vakuum wurde 1 g reiner 2-Methyl-6-phenyl-nicotinsäure-äthylester-(3) erhalten.

Der Ester ist ein unter 13 mm Druck bei 185° fast unzersetztes siedendes, wasserklar übergehendes, stark lichtbrechendes Öl. Es ist dickflüssig und wird von Wasser nicht, von Alkohol und Äther leicht aufgenommen.

0.1010 g Sbst.: 0.2745 g CO₂, 0.0558 g H₂O (nach Dennstedt). — 0.1372 g Sbst.: 7.10 ccm N (21°, 769 mm).

C₁₅H₁₅O₂N. Ber. C 74.7, H 6.2, N 5.8. Gef. C 74.2, H 6.2, N 6.0.

Zur Verseifung des Esters wurde er mit überschüssiger, etwa 4-n. Natronlauge, deren Menge genau bekannt war, 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Die Lösung wurde alsdann filtriert und kalt mit einer der angewendeten Menge Base genau entsprechenden Menge Salzsäure versetzt. Dabei fiel die freie Methyl-phenyl-nicotinsäure sofort aus. Sie ist in Wasser, Äther, Benzol und Petroläther schwer, in Aceton und Essigester leichter und in Natronlauge, sowohl wie in Salzsäure leicht löslich. Aus Alkohol krystallisiert sie in Form kurzer, dicker Stäbchen vom Schmp. 190 bis 191°.

0.0800 g Sbst.: 0.2148 g CO₂, 0.0368 g H₂O. — 0.0833 g Sbst.: 4.70 ccm N (21°, 774 mm).

C₁₃H₁₁O₂N. Ber. C 73.2, H 5.2, N 6.6. Gef. C 73.3, H 5.2, N 6.6.

0.0392 g Sbst. titriert verbrauchten 1.88 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für C₁₂H₁₀N(COOH): 1.84 ccm 0.1-n. NaOH.

7. Abbau zur 2-Methyl-6-phenyl-*i*-nicotinsäure-(4): 7.0 g γ -Halbester der Methyl-phenyl-cinchomeronsäure wurden in etwa 50 ccm Wasser suspendiert und durch Zugeben der berechneten Menge Kalilauge gelöst. Diese Lösung wurde mit einer Auflösung von 4.2 g Silbernitrat versetzt, worauf das Silbersalz des γ -Halbesters ausfiel. Nach 12 Stdn. wurde abgesaugt, nacheinander mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet.

8.0 g dieses Silbersalzes wurden wie oben der trockenen Destillation im Vakuum unterworfen, der entstehende Ester aus der Vorlage und dem Destillierrohr mit Äther herausgelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Ausbeute 1.1 g analysenreines Produkt.

Der 2-Methyl-6-phenyl-*i*-nicotinsäure-äthylester-(4) ist ein unter 16 mm Druck bei 194° ohne Zersetzung siedendes, farbloses Öl, das in der Vorlage zu einem Brei feiner Nadeln erstarrt. Er ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

0.0800 g Sbst.: 0.2196 g CO₂, 0.0438 g H₂O (nach Dennstedt). — 0.2122 g Sbst.: 11.0 ccm N (21°, 768 mm).

C₁₅H₁₅O₂N. Ber. C 74.7, H 6.2, N 5.8. Gef. C 74.9, H 6.1, N 6.0.

Die Verseifung des Esters zur freien 2-Methyl-6-phenyl-*i*-nicotinsäure-(4) erfolgte wie unter 6 beschrieben. Die Säure scheidet sich auch hier beim Zusetzen von Salzsäure zur alkalischen Lösung unlöslich ab. Sie ist außer in Wasser und in Äther, Benzol und Petroläther schwer, in Alkohol, Essigester und Aceton leichter und in Salzsäure und Natronlauge leicht löslich. Aus Alkohol krystallisiert sie in kleinen Stäbchen, die im zugeschmolzenen Rohr bei 272° schmelzen.

0.0906 g Sbst.: 0.2423 g CO₂, 0.0423 g H₂O. — 0.1159 g Sbst.: 6.81 ccm N (21°, 769 mm).

C₁₃H₁₁O₂N. Ber. C 73.2, H 5.2, N 6.6. Gef. C 73.0, H 5.2, N 6.8.

0.0588 g Sbst. titriert verbrauchten 2.85 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für C₁₂H₁₀N(COOH): 2.76 ccm 0.1-n. NaOH.

8. Abbau zum 2-Methyl-6-phenyl-pyridin: 5 g Methyl-phenyl-cinchomeronsäure wurden zur Überführung in ihr Kaliumsalz in der 10-fachen Menge Wasser suspendiert, durch Zugeben der berechneten Menge Kalilauge in Lösung gebracht und die Lösung vollkommen eingedampft. Das Kaliumsalz wurde fein gepulvert, mit der 3-fachen Menge ebenfalls fein gepulvertem gebranntem Kalk gemischt und unter gewöhnlichem Druck aus einem Rohr aus schwer schmelzbarem Glase trocken destilliert. Die Base sammelte sich mit dem gleichzeitig übergehenden Wasser in der Vorlage und wurde nach dem Trocknen mit Kaliumhydroxyd — unter möglicher Vermeidung der Anwendung von Äther — zweimal destilliert. Die Ausbeute an reinem Produkt betrug 2.25 g (68% der Theorie).

Das Methyl-phenyl-pyridin stellt ein in ganz reinem Zustande wasserhelles, schwach grünlich fluorescierendes, mittel-schwerflüssiges Öl von aromatischem Geruche dar. Es siedet bei $281-282^{\circ}$ (korr.) und hat bei 0° das spez. Gew. 1.0731. Es mischt sich nicht mit Wasser, wird aber von Äther und Alkohol leicht aufgenommen und ist mit Äther-Dämpfen flüchtig.

0.2080 g Sbst.: 0.6492 g CO_2 , 0.1217 g H_2O . — 0.1444 g Sbst.: 10.58 ccm N (21° , 768 mm).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$. Ber. C 85.2, H 6.5, N 8.3. Gef. C 85.2, H 6.6, N 8.4.

Die Base ist bereits von Scholtz⁷⁾ durch trockne Destillation des Cinnamyliden-aceton-oxims erhalten worden. Er beschreibt sie in Übereinstimmung mit unseren Befund als bei der Destillation farblos übergehende, nach kurzer Zeit sich gelb färbende, mit Wasserdämpfen flüchtige Flüssigkeit vom Siedepunkt $280-281^{\circ}$ (korr.).

Auch die von uns zum Vergleich hergestellten Salze stimmen nach Krystallform und Schmelzpunkt mit den von Scholtz bestimmten überein. Das Pikrat bildet goldgelbe, rhombische Tafeln vom Schmp. 135° , das Goldchlorid-Doppelsalz scheidet sich aus salzsäure-haltigem Wasser in Form dunkel goldgelber Nadeln ab, die scharf bei 150.5° schmelzen, und das platinchlorwasserstoffsäure Salz wird aus dem gleichen Lösungsmittel in weinroten Nadeln vom Schmp. 200° erhalten.

B. 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure-(3,4).

1. Anhydrid: Der durch Kondensation von Pinakolin-oxalester mit β -Amino-crotonsäure-ester nach Mumm und Böhme⁸⁾ hergestellte Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure-ester läßt sich statt mit Natronlauge auch sehr glatt durch 4-stdg. Kochen mit konz. Salzsäure verseifen. Das salzsaure Salz der Säure, das beim Eindampfen der Lösung zurückbleibt, wird mit der berechneten Menge Natronlauge in möglichst konz. Lösung versetzt. Ein Teil der Säure krystallisiert gleich aus, der Rest wird durch Eindunsten der Mutterlauge und erneute Krystallisation gewonnen.

Zur Überführung in das Anhydrid wurden 1.5 g Säure im Claisen-Kolben in 9 g Essigsäure-anhydrid unter Erwärmen gelöst und dann noch 10 Min. gekocht. Alsdann wurde das Lösungsmittel im Vakuum aus dem Wasserbade vollkommen abdestilliert. Das im Kolben zurückbleibende, bei Wasserbad-Temperatur flüssige, beim Abkühlen erstarrende Anhydrid wurde mit möglichst wenig heißem Petroläther aus dem Kolben herausgelöst. Nach längerem Stehen in der Kälte war es in Form kurzer, dicker Prismen zum Teil ausgefallen, weitere Mengen wurden durch Einengen gewonnen. Aus der angegebenen Menge wurden 1.1 g Anhydrid erhalten, was 92% der Theorie entspricht.

⁷⁾ B. 28, 1726 [1895].

⁸⁾ B. 54, 734 [1921].

Das Anhydrid ist in Äther, Aceton, Essigester, Benzol und Petroläther leicht löslich. Aus den letzten beiden Lösungsmitteln läßt es sich krystallisieren und zeigt dann den Schmelzpunkt 75° . Durch Behandeln mit Wasser wird es in Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure zurückverwandelt.

0.0810 g Sbst.: 0.1947 g CO_2 , 0.0426 g H_2O . — 0.1678 g Sbst.: 9.88 ccm N (21° , 755 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 65.7, H 5.9, N 6.4. Gef. C 65.6, H 5.9, N 6.7.

2. γ -Halbester: 2.5 g Anhydrid wurden unter Kühlung in absol. Alkohol gelöst, darauf 12 Stdn. in den Eisschrank gestellt und alsdann die Lösung bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum eingedunstet. Der Halbester schied sich dabei zuerst ölig ab und erstarrte erst allmählich krystallinisch. Er ist in Salzsäure, Natronlauge, Alkohol, Aceton und Essigester leicht, in Äther, Benzol und Petroläther schwerer und in Wasser kaum löslich. Aus Petroläther krystallisiert er in rhombischen Krystallen vom Schmp. 105° .

0.1608 g Sbst.: 0.3726 g CO_2 , 0.1012 g H_2O (nach Dennstedt). — 0.2250 g Sbst. lieferten so viel NH_3 , wie 8.65 ccm 0.1-n. HCl entspricht.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 63.4, H 7.2, N 5.3. Gef. C 63.2, H 7.0, N 5.4.

0.2180 g Sbst. titriert verbrauchten 8.35 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}(\text{COOH})$: 8.23 ccm 0.1-n. NaOH.

3. β -Halbester: Der 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure-diäthylester wurde in der Kälte mit der für ein Mol. berechneten Menge etwa 1-n. absol.-alkoholischer Kalilauge versetzt und das Gemisch 12 Stdn. im Eisschrank stehen gelassen. Ein Teil des entstandenen Kaliumsalzes vom Halbester war auskrystallisiert und wurde abgesaugt, der Rest aus der Mutterlauge gewonnen. Zu diesem Zweck wurde sie im Exsiccator ganz zur Trockne gebracht und der Rückstand durch Waschen mit Äther von unverändertem Neutralester und mit wenig Wasser von etwa noch vorhandenem Kaliumhydroxyd befreit. Zur Überführung in den freien Halbester wurde das Kaliumsalz genau in der gleichen Weise, wie beim β -Halbester der Methylphenyl-cinchomeronsäure beschrieben, mit der berechneten Menge Salzsäure zersetzt.

Der Halbester ist in Natronlauge, Salzsäure, Aceton und Essigester leicht, in Alkohol, Benzol und Petroläther etwas schwerer löslich. Aus Petroläther krystallisiert, bildet er kleine Nadeln, die bei 116° schmelzen.

0.1328 g Sbst.: 0.3082 g CO_2 , 0.0832 g H_2O (nach Dennstedt). — 0.3162 g Sbst. lieferten so viel NH_3 , wie 11.93 ccm 0.1-n. HCl entspricht.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 63.4, H 7.2, N 5.3. Gef. C 63.3, H 7.0, N 5.3.

0.1070 g Sbst. titriert verbrauchten 4.02 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}(\text{COOH})$: 4.04 ccm 0.1-n. NaOH.

4. Abbau zur 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-nicotinsäure-(3): 6 g des in der eben beschriebenen Weise hergestellten Kaliumsalzes vom β -Halbester der Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure wurden in wäßriger Lösung mit einer Lösung von 3.5 g Silbernitrat versetzt. Das Silbersalz schied sich sofort als weißer, flockiger Niederschlag aus, der nach 12 Stdn. abgesaugt wurde. 6.5 g dieses Silbersalzes wurden, wie oben angegeben, der trocknen Destillation im Vakuum unterworfen. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und im Vakuum destilliert. Ausbeute an Rohprodukt 3.4 g, an reinem Ester 2.8 g.

Der 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-nicotinsäure-ester-(3) siedet unter 17 mm Druck bei 180° als wasserklares Öl über, das sich beim Stehen rasch

gelb färbt und das Licht stark bricht. Es wird von Wasser kaum, von Alkohol und Äther leicht aufgenommen.

0.1302 g Sbst.: 0.3376 g CO₂, 0.0979 g H₂O (nach Dennstedt). — 0.1236 g Sbst.: 7.00 ccm N (22°, 768 mm).

C₁₃H₁₉O₂N. Ber. C 70.6, H 8.6, N 6.4. Gef. C 70.7, H 8.4, N 6.5.

Der Ester wurde, wie unter A, 6 beschrieben, durch Natronlauge zur 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-nicotinsäure-(3) verseift. Sie ist in Wasser mittelschwer, in Salzsäure, Natronlauge und Alkohol leicht, in Aceton, Essigester, Benzol und Petroläther schwerer und in Äther schwer löslich. Aus Wasser krystallisiert sie in Form viereckiger Tafeln, die bei 137—138° schmelzen und zwei Mole Krystallwasser enthalten.

0.1170 g Sbst. verloren bei 100° im Vakuum 0.0185 g. — 0.0948 g Sbst.: 5.11 ccm N (21°, 774 mm).

C₁₁H₁₆O₂N + 2 H₂O. Ber. 2 H₂O 15.7, N 6.1. Gef. 2 H₂O 15.8, N 6.3.

0.0986 g Sbst. (entwässert): 0.2459 g CO₂, 0.0689 g H₂O.

C₁₁H₁₆O₂N. Ber. C 68.4, H 7.8. Gef. C 68.0, H 7.8.

0.1368 g Sbst. titriert verbrauchten 7.03 ccm 0.1-n. NaOH.

Ber. für C₁₀H₁₄N(COOH): 7.09 ccm 0.1-n. NaOH.

5. Abbau zur 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-*i*-nicotinsäure-(4): Der Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure-γ-äthylhalbester wurde in gewohnter Weise in sein Silbersalz verwandelt und dieses der trockenen Destillation im Vakuum unterworfen. Der erhaltene Methyl-*tert.*-butyl-*i*-nicotinsäure-äthylester bildet ein farbloses Öl, das unter 14 mm Druck zwischen 170° und 180° siedet.

Die freie 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-*i*-nicotinsäure-(4), die durch Verseifung mittels Natronlauge nach der früher angegebenen Methode leicht erhalten werden kann, ist in Wasser mittelschwer, in Salzsäure, Natronlauge und Alkohol leicht, in Aceton, Essigester, Benzol und Petroläther schwerer und in Äther schwer löslich. Aus Wasser krystallisiert sie mit einem Mol Krystallwasser in kleinen Tafeln vom Schmp. 219°.

0.1140 g Sbst. (lufttrocken): 0.2600 g CO₂, 0.0735 g H₂O. — 0.0980 g Sbst.: 5.72 ccm N (21°, 769 mm).

C₁₁H₁₆O₂N + H₂O. Ber. C 62.6, H 7.1, N 6.6. Gef. C 62.2, H 7.2, N 6.7.

6. Abbau zum 2-Methyl-6-*tert.*-butyl-pyridin: 5.7 g fein pulverisiertes Kaliumsalz der Methyl-*tert.*-butyl-cinchomeronsäure wurden mit der 3-fachen Menge gepulvertem gebranntem Kalk gut gemischt und unter gewöhnlichem Druck in der früher angegebenen Weise trocken destilliert. Da die Base mit Äther-Dämpfen flüchtig ist, wurde das Destillat direkt mit festem Kaliumhydroxyd versetzt, die wäßrige Kalilauge abgehebert und die Base erneut mit Ätzkali getrocknet. Die Base siedet unter gewöhnlichem Druck bei 179—180° (korr.), bildet ein wasserhelles, schwach grünlich fluoreszierendes Öl von lutidin-ähnlichem Geruch und hat bei 0° das spez. Gew. 0.9158. Es mischt sich mit Wasser nicht, wird aber von Alkohol und Äther leicht aufgenommen. Aus der angegebenen Menge Kaliumsalz wurden 2.0 g reines (zweimal destilliertes) Produkt gewonnen, d. h. 74% der Theorie.

0.0858 g Sbst.: 0.2526 g CO₂, 0.0756 g H₂O. — 0.1024 g Sbst.: 8.47 ccm N (20°, 763 mm).

C₁₀H₁₅N. Ber. C 80.5, H 10.0, N 9.4. Gef. C 80.3, H 9.9, N 9.5.