

141. M. Henze: Die Oxydation homologer Pyridine und Chinoline durch Selendioxyd.

[Aus d. Medizin.-chem. Institut, Universität Innsbruck.]

(Eingegangen am 19. März 1934.)

Soweit bisher bekannt wurde, lassen sich gewisse aliphatische Verbindungen durch Selendioxyd in ganz spezifischer Weise oxydieren. Es entsteht dabei aus einer durch eine benachbarte CO-Gruppe aktivierten Methylgruppe eine Aldehydgruppe, und analog verwandeln sich saure Methylengruppen in Ketogruppen (Literatur bei Müller¹⁾).

Bei derartigen Versuchen, die speziell in Hinblick auf biochemisch interessante Substanzen unternommen wurden¹⁾, beobachteten wir, daß Pyridin, welches lediglich als Lösungsmittel dienen sollte, von Selendioxyd momentan angegriffen wurde. Als wir jedoch feststellten, daß durch gleiche Mengen Pyridin auch bei Anwendung sehr verschiedener SeO_2 -Mengen immer gleiche Gew.-Tle. Selen abgeschieden wurden, lag es nahe, diese Tatsache nicht auf das Pyridin selbst, sondern auf Beimengungen desselben zurückzuführen. Es zeigte sich denn auch, daß absolut reines Pyridin von SeO_2 nicht angegriffen wird, daß aber die homologen Pyridine und Chinoline äußerst leicht oxydiert werden und dabei in der Hauptsache in die entsprechenden Carbonsäuren übergehen. Die Hoffnung, die Oxydation der Methylgruppen bei der Aldehyd-Stufe festhalten zu können, hat sich bisher nur insofern erfüllt, als wir kleine Ausbeuten an Chinolin-aldehyd bekamen und auch Pyridin-aldehyd fassen konnten, die beide schwer zugänglich sind. Möglicherweise aber läßt sich die Methode noch weiter präparativ ausgestalten. Wir haben die quantitativen Verhältnisse bisher nur zum Teil verfolgt, da reine Pyridine nur schwer zugänglich sind. Nach den Erfahrungen aber am Chinaldin glauben wir, daß unsere Methode z. B. zur Darstellung der Chinaldinsäure, was Einfachheit und Ausbeute anlangt, dem sonstigen Verfahren sicher weit überlegen ist.

Methodisch verfahren wir meist so, daß wir das betreffende Pyridin-Derivat mit SeO_2 unter Zusatz von Xylol (einigemal auch von Amylalkohol, der den Vorteil hat, das SeO_2 zu lösen) als Verdünnungsmittel mehrere Stunden unter Rückfluß auf etwa 125° erhitzten. Ein Verdünnungsmittel ist nötig, da die Reaktion oft sehr plötzlich und exotherm verläuft und der Ansatz direkt zum Kühler hinausgeschleudert werden kann. Nach Abfiltrieren des reduzierten Selen werden Xylol und unangegriffenes Pyridin mit Wasserdampf abgeblasen. Der wäßrige Teil wird von Harz befreit und etwa unverbrauchtes SeO_2 mit Barythydrat gefällt oder mit SO_2 bei saurer Reaktion reduziert und als Selen abgeschieden. Im Filtrat kann dann die Säure meist mit Kupferacetat gefällt werden.

Beschreibung der Versuche²⁾.

Pyridinum pur. (Merck) reduzierte verhältnismäßig stark, und es ließ sich aus dem Reaktionsprodukt Picolinsäure in Form ihres charak-

¹⁾ Ztschr. physiol. Chem. **214**, 281 [1933]; B. **66**, 1668 [1933].

²⁾ Alle Schmp. sind mit dem Mikro-Schmelzpunktsapparat nach Kofler gemacht, der alle Vorgänge, besonders auch die Sublimation, ausgezeichnet beobachten läßt, und dessen Benutzung wir allen Fachgenossen nur wärmstens empfehlen können; s. z. B. Arch. Pharmaz. u. Ber. Pharmazeut. Ges. **270**, 293 [1932].

teristischen Cu-Salzes isolieren. Die aus dem Salz mit H_2S freigemachte Säure sublimierte prachtvoll ab etwa 100° und schmolz bei 137° . Das Pyridin enthielt also α -Picolin als Verunreinigung.

6.990 mg Stbst.: 0.714 ccm N (20° , 721 mm). — $C_5H_5NO_2$. Ber. N 11.40. Gef. N 11.29.

Setzt man zu der wäßrigen Flüssigkeit, die man durch Dampf von Xylol und Pyridin befreit hat, Barythydrat, so färbt sie sich tiefrot. Mit Chloroform läßt sich der Farbstoff ausschütteln und krystallisiert daraus in roten Nadeln. Sie sublimieren ab etwa 240° sehr schön und schmelzen bei 268° . Die Substanz wird weiter untersucht.

α -Picolin: Ein älteres Präparat, als „käuflich“ (Kahlbaum) bezeichnet, reduzierte SeO_2 sofort. Bei Aufarbeitung erhielten wir aus einem schwerlöslichen Ba-Salz eine Säure, die ab 150° sublimierte und bei 233° unter Verflüchtigung schmolz. Zweifellos handelt es sich um Nicotinsäure, und der von Camps³⁾ angegebene Schmp. ist der richtige.

6.552 mg Stbst.: 0.670 ccm N (19° , 720 mm). — $C_5H_5NO_2$. Ber. N 11.40. Gef. N 11.35.

Daneben ließ sich auch etwas Picolinsäure isolieren.

Mit einem Picolin puriss. (Schuchardt) machten wir folgende Versuche: 6 g der Base wurden mit der dem Übergang in die Säure entsprechenden Menge von 10.7 g SeO_2 in Xylol 4.5 Stdn. erhitzt. Es hatten sich 7 g Selen abgeschieden (ber. 7.6 g), doch war auch noch etwas unverändertes Picolin vorhanden. Wir isolierten 4.5 g reines picolinsaures Kupfer. Das Wasserdampf-Destillat, mit dem Xylol und Picolin übergegangen waren, reduzierte ammoniakalische Silberlösung, worauf wir es nach Ansäuern mit Salzsäure eindampften und nach dem Versetzen mit Pottasche mit Äther ausschüttelten. Der Äther-Rückstand wurde mit verd. Alkohol aufgenommen und mit Phenylhydrazin versetzt, wobei sich das schön krystallisierende Hydrazon des α -Pyridin-aldehyds vom Schmp. 175° ausschied. Lénart⁴⁾ hat dasselbe bei der Oxydation des Stilbazols durch Ozon erhalten.

Bei einem anderen Versuch mit 20 g α -Picolin (etwas Überschuß) setzten wir nach und nach 21 g SeO_2 zu, die ebenso wie das Picolin in Amylalkohol gelöst waren. Es ist das die Menge, die zur Überführung der Methylgruppe in den Aldehyd nötig wäre. Nach 5-stdg. Erhitzen hatten sich 11.5 g Selen abgeschieden (ber. 11.9 g). Zunächst wurde bei salzsaurer Reaktion der Amylalkohol mit Wasserdampf abgetrieben. Dann wurde alkalisch gemacht und weiter destilliert. Es gingen viel unverändertes Picolin und etwas Aldehyd über. Das mit Salzsäure versetzte Destillat wurde eingeeengt und auf ein bestimmtes Volumen gebracht. In einem aliquoten Teil wurde das wiedergewonnene Picolin als Pikrat bestimmt und in einem anderen die Aldehyd-Menge in Form des Nitrophenylhydrazons. Es wurden 8.7 g Picolin zurückgewonnen und nur 0.8 g Hydrazon erhalten. Aus dem Destillations-Rückstand gewannen wir 7.5 g picolinsaures Kupfer, entspr. 4.6 g Picolin.

β -Picolin: Ein Präparat mit der Bezeichnung „gereinigt“ (Kahlbaum) lieferte als Oxydationsprodukte Nicotinsäure vom Schmp. 233° , daneben aber eine Säure, die violettrote Eisenchlorid-Reaktion gab und vermutlich Lutidinsäure (Schmp. 255° unter CO_2 -Abspaltung) war. Außerdem wurde noch eine nicht näher zu definierende Säure festgestellt.

α, α' -Lutidin: 5 g eines Lutidin puriss. (Schuchardt) wurden mit der zur völligen Oxydation zweier Methyle erforderlichen Menge SeO_2 (15.5 g) unter Verdünnung mit Xylol erhitzt. Es wurden 10.6 g Selen (Theorie 11.0 g) abgeschieden. Nach Abtreiben des Xylols wurde die wäßrige Flüssigkeit, da sie noch SeO_2 enthielt, in der Wärme durch Zusatz von Na-Bisulfit

³⁾ Arch. Pharmaz. **240**, 353 [1902].

⁴⁾ B. **47**, 808 [1914].

und Schwefelsäure von dieser befreit. Nach Abtrennung des abgeschiedenen Selen wurde mit Baryt die Schwefelsäure genau entfernt. Beim Einengen schied sich ein schwerlösliches Krystallinat ab, in dem jedoch keine freie Säure, sondern offenbar ein saures Natriumsalz, wie ein solches von Pinner⁵⁾ beschrieben wurde, vorlag. Es wurde erst durch Kochen mit ziemlich starker Salzsäure zersetzt. Die so in Freiheit gesetzte Säure krystallisierte aus Wasser in glänzenden Blättchen.

0.7856 mg Sbst.: 0.606 ccm N (21°, 721 mm). — $C_7H_5O_4N$. Ber. N 8.40. Gef. N 8.50.

Im Mikro-Schmelzpunktsapparat sublimiert die Säure ab 210° in schönen Prismen, ab 230° tritt sehr langsam Zersetzung unter CO_2 -Abspaltung ein, während man trotzdem einen ziemlich scharfen Schmp. bei 252° beobachtet. Es handelt sich um Dipicolinsäure. In der Literatur wird der Schmp. zu 236–237° (Epstein)⁶⁾ und andererseits zu 226° (Ladenburg)⁷⁾ angegeben.

Chinolin: Ein käufliches Präparat reduzierte SeO_2 sofort sehr stark, während, wie zu erwarten, reinstes Chinolin nicht angegriffen wird.

Chinaldin (puriss. synthet.) wird im Vergleich mit den homologen Pyridinen sehr viel leichter oxydiert. Wir machten zunächst zwei Versuche mit je 7.9 g Chinaldin und 8.3 g SeO_2 , indem wir einmal Xylol, das andere Mal Amylalkohol als Verdünnungsmittel verwandten. Das SeO_2 wurde portionsweise zugesetzt, da die Reaktion sonst zu heftig war. Als Nebenprodukt bildet sich ein tiefroter Körper, der bei der Wasserdampf-Destillation in Form einer Schmiere zurückbleibt, sich aber mit starker Salzsäure in ein krystallinisches Chlorhydrat verwandelt. Aus den letzten Anteilen des Wasserdampf-Destillates schieden sich weiße, verfilzte Nadelchen aus, in denen der α -Chinolin-aldehyd vorlag. Sie schmolzen scharf bei 51°. Krystallisiert man aus Petroläther um, so erhält man glasglänzende Prismen vom Schmp. 71°. Das ist der von v. Miller⁸⁾ angegebene Schmp., während im Gegensatz dazu Einhorn⁹⁾ 103–104° fand. Vermutlich liegt in der aus Wasser umkrystallisierten, bei 51° schmelzenden Form ein Hydrat vor.

0.5750 mg Sbst.: 0.482 ccm N (21°, 703 mm). — $C_{10}H_7ON$. Ber. N 9.00. Gef. N 8.92.

Der Aldehyd liefert ein Hydrazon in Form gelber Blättchen (aus Alkohol), die von etwa 180° ab sublimieren und bei 195–198° schmelzen.

Aus der bei der Wasserdampf-Destillation im Kolben zurückbleibenden, wäßrigen Flüssigkeit fällt Kupferacetat ein graugrünes Kupfersalz (6.2 g), das beim Zersetzen mit Schwefelwasserstoff eine Säure in Gestalt asbestähnlicher Nadeln liefert; Schmp. 154°. Die Säure färbt sich beim Kochen mit Essigsäure-anhydrid tiefrot. Beim Erkalten der Flüssigkeit krystallisieren braunrote Nadeln aus (vergl. Besthorn¹⁰⁾). Es handelt sich also um Chinaldinsäure, die in ziemlich guter Ausbeute entsteht.

Ein weiterer Versuch wurde insofern abgeändert, als wir nur soviel SeO_2 zusetzten (zu 10 g Chinaldin 7.9 g SeO_2) als zum Übergang des Chinaldins in den Aldehyd genügen mußte, und außerdem ließen wir die Reaktion bei Wasserbad-Temperatur vor sich gehen. Die Ausbeuten an Aldehyd waren jedoch unter diesen Bedingungen nicht besser, sondern eher schlechter.

⁵⁾ B. 33, 403 [1912]. ⁶⁾ A. 231, 29 [1885]. ⁷⁾ A. 247, 33 [1889].

⁸⁾ B. 18, 3404 [1885], 19, 132 [1886]. ⁹⁾ B. 18, 3467 [1885].

¹⁰⁾ B. 37, 1236 [1904].

Auch war nicht alles Chinaldin umgesetzt worden. Wir erhielten aus den Wasserdampf-Destillaten, die nach vorherigem Ansäuern mit Salzsäure eingengt worden waren, insgesamt 1.6 g *p*-Nitrophenyl-hydrason des Aldehyds. Chinaldinsäure war überhaupt nicht entstanden.

Das *p*-Nitrophenyl-hydrason des α -Chinolin-aldehyds ist noch nicht beschrieben. Es entsteht leicht schon in der Kälte in etwa 30-proz. Essigsäure als Lösungsmittel. Es ist so gut wie unlöslich in Alkohol, Essigester, Benzol und Äther, läßt sich aber gut aus konz. Essigsäure umkrystallisieren. Verfilzte, gelbe Nadeln, die von etwa 225° ab sublimieren und scharf bei 250° schmelzen.

Eine wäßrig-alkohol. Lösung des Chinolin-aldehyds kondensiert sich übrigens leicht unter dem Einfluß von Cyankalium, wahrscheinlich zu einem Benzoin-Analogon. Die Verbindung krystallisiert aus Benzol in dunkelbraunen Nadelchen vom Schmp. 261°.

α -Äthyl- β -methyl-chinolin: Zur Orientierung, ob sich die oxydierende Wirkung des SeO₂ nur auf Methylgruppen des Pyridin- resp. Chinolin-kerns beschränkt, Äthylgruppen dagegen nicht oder in anderer Weise angegriffen werden, unterwarfen wir das obengenannte Chinolin der Oxydation. Wir stellten die Base nach Döbner und v. Miller¹¹⁾ aus Anilin und Propionaldehyd dar und erhielten sie in mäßiger Ausbeute nach Reinigung aus Äther in großen, farblosen Prismen vom Schmp. 56°. Die Reaktion, in der üblichen Weise mit der berechneten Menge SeO₂ in Xylol durchgeführt, verläuft offenbar nicht so glatt, denn nach der Behandlung des Reaktionsproduktes mit Wasserdampf bleiben ziemliche Mengen rotbrauner Schmierer zurück. Man gießt davon nach Erkalten ab und reinigt mit Tierkohle. Kupferacetat erzeugt in der so vorbehandelten wäßrigen Flüssigkeit einen graugrünen Niederschlag. Die mittels H₂S freigemachte Säure krystallisiert aus Wasser in verfilzten Nadelchen, die Krystallwasser enthalten, das schon unterhalb 100° entweicht. Bei etwa 110° sublimiert die Säure in schönen Prismen, die bei 142° schmelzen.

0.8068 mg Subst.: 0.550 ccm N (20°, 722 mm). — Gef. 7.55% N; ber. für Äthyl-chinolin-carbonsäure 6.96, für Methyl-chinolin-carbonsäure 7.49% N.

Cu-Salz: Gef. 14.50% Cu; ber. für das Salz der Äthyl-chinolin-carbonsäure 13.60, für das der Methyl-chinolin-carbonsäure 14.56% Cu.

Durch Fe(II)-Salze wird die Säure tiefviolett gefärbt, und es scheidet sich langsam ein analog gefärbter Niederschlag ab. Es handelt sich demnach um die 3-Methyl-chinolin-carbonsäure-(2), die von Döbner und v. Miller¹¹⁾ aus dem gleichen Chinolin durch Chromsäure-Oxydation erhalten wurde. Die Autoren geben den Schmp. zu 140° an.

Auffallender Weise wird also die in α -Stellung stehende Äthylgruppe zuerst oder zum mindesten leichter angegriffen als die Methylgruppe, was nach den bisherigen Erfahrungen bei Oxydationen mit SeO₂ unerwartet und unbekannt war.

¹¹⁾ B. 17, 1714 [1884].