

**291. H. Nienburg: Zur Methylierung von Pyridin-carbonsäuren.**

[Aus d. Biolog. Laborat. d. I.-G. Farbenindustrie A.-G., Ludwigshafen a/Rh.,  
Werk Oppau.]

(Eingegangen am 29. Juni 1935.)

Bei Versuchen, die von Späth und Burger<sup>1)</sup> beschriebene 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-3-carbonsäure in ihr Methyl-betain nach den üblichen Methoden überzuführen, ergaben sich Schwierigkeiten. Wir versuchten folgende Verfahren ohne Erfolg: Erhitzen der Säure mit Methyljodid und Methanol auf 150° oder auf 100°<sup>2)</sup>, mit Dimethylsulfat auf 100—130°<sup>3)</sup>, Behandeln der baryt-alkalischen Lösung der Säure mit Dimethylsulfat<sup>4)</sup> und schließlich Einwirkung von Methyljodid auf die soda-alkalische Lösung der Pyridin-carbonsäure<sup>5)</sup>. In allen Fällen wurde nach dem Aufarbeiten entweder die Ausgangs-Säure im wesentlichen zurückgewonnen, oder es waren Zersetzungen eingetreten. Daß  $\alpha, \alpha'$ -substituierte Pyridin-carbonsäuren sich nicht mit Methyljodid in soda-alkalischer Lösung methylieren lassen, hat schon H. Meyer (l. c.) an mehreren Beispielen gezeigt.

Sehr glatt kamen wir jedoch zum Ziel, als wir eine Methode benutzten, die unseres Wissens bisher lediglich in einer Dissertation<sup>6)</sup> an zwei Beispielen, nämlich an dem des  $\gamma$ -Benzyl-lutidin-dicarbonensäure-äthylesters und des Kollidin-dicarbonensäure-esters, beschrieben worden ist und darin besteht, daß man die Dimethylsulfat-Anlagerungsverbindungen von Pyridin-carbonsäure-estern einer sauren Verseifung zu den entsprechenden Betainen unterwirft. Die in der genannten Dissertation angegebenen Verseifungs-Bedingungen — 12-stdg. Erhitzen mit konz. HCl auf 120° — mußten wir aber wesentlich mildern, weil sonst die Methylgruppe vom Stickstoff wieder gelöst wurde unter Rückbildung der Ausgangs-Säure. Wir verseiften 1 Stde. bei 100°. Die salzsaure Lösung hinterließ, zur Trockne gebracht, direkt die gut krystallisierenden schwefelsauren Salze der gesuchten Betaine in guter Ausbeute. Als zweites Beispiel geben wir die Methylierung der Picolinsäure auf diesem Wege an.

**Beschreibung der Versuche.**

Dimethylsulfat-Verbindung des 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-3-carbonsäure-äthylesters: 4 g Ester (Schmp. 46°, l. c.) wurden mit 2.3 g (ber. 2.2 g) Dimethylsulfat 6—8 Stdn. in offenem Gefäß unter Ausschluß von Luft-Feuchtigkeit auf 60—70° erwärmt. Das Öl erstarrte nach wenigen Stunden bei —6° zu einem farblosen Krystallkuchen. Nach dem Digerieren mit Äther ist die Verbindung bereits rein. Sie kann gut aus Alkohol-Äther umkrystallisiert werden, ist aber ziemlich hygroskopisch. Ausbeute etwa 90% d. Th.

Verseifung der Dimethylsulfat-Anlagerungsverbindung: 4.2 g Dimethylsulfat-Produkt wurden im Rohr mit 12 ccm konz. Salzsäure 1 Stde.

<sup>1)</sup> Monatsh. Chem. **49**, 265 [1928].

<sup>2)</sup> Hantzsch, B. **19**, 31 [1886].

<sup>3)</sup> Winterstein, Ztschr. physiol. Chem. **100**, 181.

<sup>4)</sup> F. A. Hoppe-Seyler, Ztschr. physiol. Chem. **222**, 105 [1933].

<sup>5)</sup> H. Meyer, Monatsh. Chem. **24**, 195 [1903], **25**, 1196 [1905].

<sup>6)</sup> W. Friedrichsen, Inaug.-Dissertat., Kiel 1931.

im Wasserbade auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen war die salzsaure Lösung von einer kleinen Schicht Äthylchlorid bedeckt (Sdp. + 12°), das beim Öffnen des Rohres absiedete. Nach mehrfachem Einengen und Wiederaufnehmen mit Wasser auf dem Wasserbade wurde die wäßrige Lösung im Vakuum zur Trockne gebracht. Es hinterblieb ein farbloser Krystallkuchen des schwefelsauren Salzes des 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-3-carbonsäure-Methylbetains. Das Salz kann gut aus Alkohol umkrystallisiert werden, lange Prismen mit Schmp. 223—224°, Ausbeute 80% d. Th. Es ist leicht löslich in Wasser, mäßig in Alkohol, kaum löslich in Äther.

5.100, 6.206 mg Sbst.: 9.720, 11.840 mg CO<sub>2</sub>, 2.180, 2.600 mg H<sub>2</sub>O. — 6.400 mg Sbst.: 4.88 mg AgJ.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (325.19). Ber. C 51.66, H 4.65, (N)CH<sub>3</sub> 4.63.  
Gef. „, 51.98, 52.03, „, 4.78, 4.87, „, 4.87.

Das freie Betain wurde aus dem schwefelsauren Salz durch Behandeln mit Bleioxyd, Fällen des überschüssigen Bleis und Aufnehmen des im Vakuum abgedampften Filtrats in wenig Alkohol unter Zusatz von Äther oder Essigester in derben Krystallen erhalten. Es krystallisiert mit 1 Mol. Wasser, zeigt Schmp. 240° unt. Zers. und vorheriger Bräunung. Es ist spielend löslich in Wasser, leicht in Alkohol, kaum in Essigester und Äther. Das Krystallwasser wird im Hochvakuum bei 80° leicht abgegeben, an feuchter Luft wird es wieder aufgenommen.

50.320 mg Sbst. verloren 3.612 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N + H<sub>2</sub>O (245.12). Ber. H<sub>2</sub>O 7.35. Gef. H<sub>2</sub>O 7.18.

Das Goldsalz wurde aus der salzsauren Lösung des Betains auf Zugabe eines kleinen Überschusses 10-proz. Goldchlorid-Lösung erhalten. Goldgelbe, schöne Nadeln, schwer löslich in Wasser und 10-proz. Salzsäure, leicht in Alkohol, Schmp. 160—161°.

7.875, 7.520 mg Sbst.: 8.620, 8.215 mg CO<sub>2</sub>, 1.500, 1.440 mg H<sub>2</sub>O. — 8.11 mg Sbst.: 3.975 mg AgJ. — 14.073 mg Sbst.: 4.891 mg Au.

C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>N, HAuCl<sub>4</sub> (567.15). Ber. C 29.69, H 2.49, (N)CH<sub>3</sub> 2.65, Au 34.77.  
Gef. „, 29.85, 29.79, „, 2.13, 2.14, „, 3.14, „, 34.76.

Dimethylsulfat-Verbindung des Picolinsäure-äthylesters: Aus äquivalenten Mengen von Ester und Dimethylsulfat beim 8-stdg. Erwärmen auf 60—70° wie oben. Erstarrt in wenigen Stunden bei —20° zu einem farblosen Krystallkuchen. Kann aus Alkohol-Äther umgelöst werden, hygroskopisch, Ausbeute fast quantitativ.

Verseifung der Dimethylsulfat-Anlagerungsverbindung: 9 g Dimethylsulfat-Produkt wurden mit etwa 20 ccm konz. HCl 1 Stde. im Rohr auf 100° erhitzt. Es hatte sich wieder Äthylchlorid gebildet. Aufarbeitung wie oben. Beim Abdampfen im Vakuum hinterblieb das schwefelsaure Salz des Picolinsäure-Methylbetains als farbloser Krystallkuchen in fast quantitativer Ausbeute. Umlösen aus Alkohol ergab schöne, zu Büscheln vereinigte Nadeln, Schmp. 125—126°, leicht löslich in Wasser, mäßig in warmem Alkohol.

8.510, 8.345 mg Sbst.: 11.190, 11.000 mg CO<sub>2</sub>, 2.790, 2.750 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (235.15). Ber. C 35.72, H 3.86.  
Gef. „, 35.86, 35.95, „, 3.67, 3.69.

Chlorhydrat: Schmp. 170—175° (F. A. Hoppe-Seyler: Schmp. 170—175°, 1. c.)

Pikrat: Schmp. 158—160° (F. A. Hoppe-Seyler: Schmp. 158—160°, 1. c.).