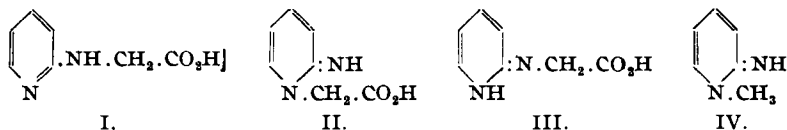


203. Alfred Kirpal und Bruno Wojnar: Über Pyridinium-Verbindungen und Betaine.

[Aus d. Chem. Institut d. Deutschen Universität Prag.]

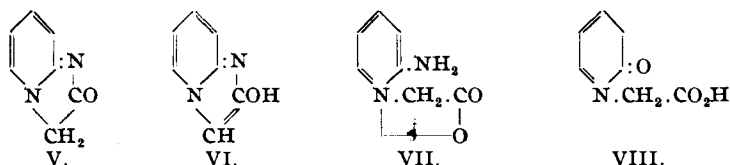
(Eingegangen am 13. Mai 1938.)

F. Reindel¹⁾ hat für das Pyridyl-glycin, das Einwirkungsprodukt von Monochlor-essigsäure auf 2-Amino-pyridin in sodaalkalischer Lösung, drei Formeln zur Diskussion gestellt, ohne jedoch eine bestimmte Wahl zu treffen.



Tschitschibabin²⁾ hat später durch Destillation der Verbindung *N*-Methylpyridon-(2)-imid (IV) erhalten, eine Reaktion, die für Formel II sprach, unter der Voraussetzung, daß bei der thermischen Zersetzung keine Alkylwanderung eintritt.

Mit dieser Feststellung war auch die Struktur des aus Pyridyl-glycin durch Ringschluß entstehenden Pyrimidazol-Derivates V (tautomere Formel VI) erkannt.



A. Kirpal und F. Poisel³⁾ haben für das Pyridyl-glycin die Betainformel VII in Erwägung gezogen.

Seither wurde ermittelt, daß die Verbindung alle charakteristischen Eigenschaften der Pyridinbetaine besitzt. Sie ist unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, aus verd. wäßrigen Alkalien kann sie unverändert umkrystallisiert werden, mit konz. Natronlauge entsteht das Natriumsalz der Pyridon-(2)-imid-essigsäure (II), welches bei weiterem Erhitzen in die Natriumverbindung des Pyrimidazol-Derivates VI übergeht. Kocht man 2-Aminopyridin-betain mit verd. Alkali, so entsteht Pyridon-(2)-essigsäure (VIII), ein sicherer Beweis für die Formel II bzw. VII des Betains.

Die leichte Abspaltbarkeit der Aminogruppe in 2-Stellung hat ihre Analogie im Verhalten des *N*-Methylpyridon-(2)-imids, welches gegen Säuren wohl beständig ist, mit Alkalien aber *N*-Methylpyridon-(2) liefert⁴⁾.

Ein Diazotierungsversuch des Betains in saurer Lösung führte ebenfalls zu Pyridon-(2)-essigsäure.

¹⁾ B. 57, 1381 [1924].

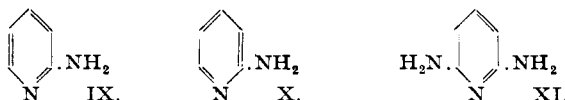
²⁾ B. 57, 2092 [1924].

³⁾ B. 70, 2367 [1937].

⁴⁾ A. E. Tschitschibabin, R. A. Konowalowa u. A. A. Konowalowa, B. 54, 814 [1921].

Die Anlagerung von Chloressigsäure an 2-Amino-pyridin erfolgt demnach am Ringstickstoff, wie dies beim 4-Amino-pyridin⁵⁾ der Fall ist, ebenso dürfte diesem die Befähigung zur Salzbildung zukommen, die durch die Aminogruppe verstärkt wird.

O. A. Seide und A. J. Titow⁶⁾ bringen die chemischen Eigenschaften des 2-Amino-pyridins mit der Lage der Doppelbindungen im Pyridinkern in Beziehung. Von den beiden nach Kekulé's Oszillations-Hypothese möglichen Strukturformeln des 2-Amino-pyridins, IX und X,



halten die genannten die Formel IX, nach welcher sich der Substituent an einem Kohlenstoff mit einfacher Kohlenstoffbindung befindet, für die wahrscheinlichere und erklären die Einwertigkeit der Base XI, des 2,6-Diaminopyridins, damit, daß die Aminogruppe an einem Kohlenstoff mit doppelter Kohlenstoffbindung ihre basischen Eigenschaften verliert. Dieser Auffassung widerspricht die Tatsache, daß sich alle drei isomeren Amino-pyridine als einwertige Basen scharf titrieren lassen und 3- sowie 4-Amino-pyridin nach dem gebräuchlichen Pyridinschema die Aminogruppe unausweichlich an einem Kohlenstoff mit doppelter Kohlenstoffbindung trägt. Dieser Widerspruch entfällt bei der Annahme der salzbildenden Kraft des Ringstickstoffes.

Nach R. Willstätter⁷⁾ unterscheiden sich die Betaine der Fettreihe in ihren Eigenschaften voneinander je nachdem, ob sie sich von α -, β -, γ - oder δ -Aminosäuren ableiten.

α -Betaine isomerisieren sich beim Erhitzen zu Estern tertiärer Aminosäuren, die Reaktion ist umkehrbar⁸⁾.

β -Betaine zeigen geringe Beständigkeit, Trimethyl-propionbetain wird durch wäßrige Alkalien in Trimethylamin und Acrylsäure gespalten, beim Erhitzen für sich entsteht acrylsaures Trimethylamin.

γ -Trimethyl-butyrobetain ist gegen Alkalien beständig, beim Erhitzen zerfällt es in Trimethylamin und Butyrolacton. δ -Trimethyl-valerobetain zeigt wieder die gleiche Umlagerungsfähigkeit in den zugehörigen Ester, wie die α -Betaine, daneben entstehen in geringem Maße Trimethylamin und δ -Valerolacton. R. Kuhn und F. Giral⁹⁾ haben das thermische Verhalten von Betainen aus Aminosäuren mit noch viel größerer Kettenlänge untersucht und Umlagerungserscheinungen ähnlich jenen der α -Betaine beobachtet.

In teilweiser Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen steht das Verhalten verschiedener Betaine der Pyridinreihe. Pyridin-acetobetain, kurzweg Pyridinbetain genannt, entsteht aus dem Hydrat $C_5H_5N(OH).CH_2.CO_2H$ bei 100°, es ist gegen wäßrige Alkalien beständig. Bei 150° bräunt es sich

⁵⁾ l. c. ⁶⁾ B. **69**, 1884 [1936].

⁷⁾ B. **35**, 588 [1902]; R. Willstätter u. W. Kahn, B. **37**, 401, 1853 [1904].

⁸⁾ Cinchomeronsäure- γ -methylester lagert sich beim Schmelzen in Apophyllensäure um, die Reaktion ist nicht umkehrbar. A. Kirpal, Monatsh. Chem. **28**, 239 [1902].

⁹⁾ B. **68**, 387 [1935].

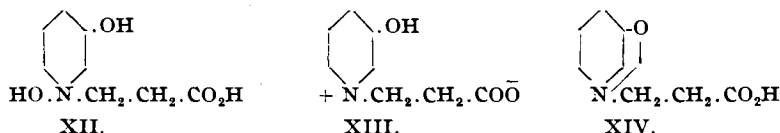
und verkohlt dann allmählich bei höherer Temperatur. Auch die anderen bisher untersuchten substituierten Pyridin-acetobetaine sind gegen Alkalien beständig und zersetzen sich erst bei hohen Temperaturen unter Bräunung.

Die Pyridinium-Verbindungen, die aus den Anlagerungsprodukten von β -Chlor-propionsäure an Pyridin und seine Derivate entstehen, sind gegen Alkalien unbeständig und erleiden beim Erhitzen meist Acrylsäurespaltung, ähnlich den aliphatischen β -Betainen.

Die Anhydrierung führt, wo sie durchführbar ist, nicht zu Betainen, sondern, unter Bindungswechsel, zu andersartigen Verbindungen.

Propionsäure- β -pyridinium-hydroxyd wird durch wäßrige Alkalien schon bei Zimmertemperatur zersetzt und erleidet bereits unterhalb seines Schmp. von 90° eine Spaltung im Sinne der Gleichung: $C_5H_5N(OH) \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H = C_5H_5N + CH_2:CH \cdot CO_2H + H_2O$.

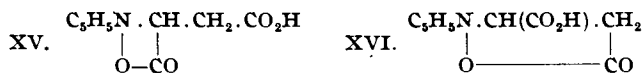
Besonders bemerkenswerte Eigenschaften zeigt das Propionsäure-(β)-3-oxy-pyridinium-hydroxyd (XII); es verliert bei 100° ein Mol. Wasser und destilliert dann unzersetzt bei $267-269^{\circ}$. Die Eigenschaft, unzersetzt zu destillieren, ist mit der Salznatur eines Dipolgebildes im Sinne der P. Pfeifferschen¹⁰⁾ Auffassung XIII unvereinbar, die Verbindung wird daher als ein Phenol-betain (XIV) anzusehen sein. Bei raschem Erhitzen des Hydrates tritt teilweise Acrylsäurespaltung ein.



Bei *ortho*-Betainen sind die positiv und negativ geladenen Atomgruppen benachbart, so daß hier nach Pfeiffer von einer Ringbildung besonderer Art gesprochen werden kann; sie werden als „dipolare Ringe“ bezeichnet.

Auch bei den Betainen der Pyridinreihe ist nach unserer Anschauung die ringförmige Schreibweise der beste Ausdruck ihrer Eigenschaften.

Am Propionsäure- β -pyridinium-hydroxyd und insbesondere an dem Beispiel des Propionsäure-(β)-3-oxy-pyridinium-hydroxyds (XII) konnte gezeigt werden, daß es zur Bildung eines β -Betains nicht fähig ist. Damit ist zugleich die noch offene Teilfrage nach der Struktur der Anhydro-pyridinium-bernsteinsäure¹¹⁾, XV oder XVI, beantwortet, sie kann nur ein α -Betain (XV) sein.



Dasselbe gilt von den Verbindungen: Anhydro-pyridinium-maleinsäure¹²⁾, Anhydro-picolin-, -lutidin- und -kollidin-bernsteinsäure¹³⁾, auch diese sind α -Betaine.

¹⁰⁾ B. 55, 1762 [1922].

¹¹⁾ O. Lutz, B. 43, 2636 [1910].

¹²⁾ P. Pfeiffer u. A. Langenberg, B. 43, 2926 [1910].

¹³⁾ O. Lutz, C. 1916 II, 216.

Beschreibung der Versuche.

2-Amino-pyridin-betain (Pyridyl-glycin) wurde nach dem Verfahren von Reindel¹⁾ mit der Abänderung von Tschitschibabin²⁾ dargestellt. Zers.-Pkt. 260°, nach Bräunung. Die Verbindung ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln unlöslich. Aus verd. wäßrigem Alkali kann sie unverändert umkrystallisiert werden. Kocht man eine solche Lösung bis zum Verschwinden der Ammoniak-Entwicklung, so erhält man beim Ansäuern und Eindampfen Pyridon-(2)-essigsäure, Schmp. 222°.

Zu einem gleichen Ergebnis führt die Behandlung einer salzsauren Lösung des Betains mit Natriumnitrit, auch hier scheidet sich beim Eindampfen Pyridon-(2)-essigsäure ab.

Verhalten von 2-Amino-pyridinbetain gegenüber konzentrierter Natronlauge: 2 g Betain wurden in 5 ccm verd. Natronlauge gelöst und die lauwarme Lösung mit einem Überschuß 40-proz. Lauge versetzt. Beim Erkalten schied sich das Natriumsalz der Pyridon-(2)-imid-essigsäure in prismatischen Täfelchen ab. Das Salz läßt sich schwer analysenrein gewinnen. Aus wäßr. Lösung scheidet sich, infolge von Hydrolyse, das freie Betain unverändert ab. Aus 80-proz. Alkohol erhält man zeitweise das Salz krystallisiert, meist erstarrt die Masse gallertig.

0.2889 g Sbst. ergaben bei 100° 0.0648 g H₂O. — 0.1038 g Sbst.: 0.0343 g Na₂SO₄. C₇H₇O₂N₂Na + 3H₂O. Ber. H₂O 23.68, Na 10.09. Gef. H₂O 22.43, Na 10.6.

Pyridin-chlorpropionsäure, C₅H₅N(Cl)(CH₂.CH₂.CO₂H): 2 g Pyridin wurden mit 4 g β-Chlor-propionsäure auf dem Wasserbad erhitzt; nach 2 Stdn. erstarrte die Masse krystallinisch. Aus absol. Alkohol monokline Prismen, Schmp. 160°. Ausb. nahezu theoretisch.

0.2114 g Sbst. verbraucht. z. Neutralisat. 11.2 ccm n_{/10}-Lauge und 11.3 ccm n_{/10}-AgNO₃.

C₆H₁₀O₂Cl. Ber. 11.3 ccm n_{/10}-Lauge und 11.3 ccm n_{/10}-AgNO₃.

Die Umsetzung erfolgt nach der Gleichung: C₅H₅N(Cl)(CH₂.CH₂.CO₂H) + NaOH = C₅H₅N(OH)(CH₂.CH₂.CO₂H) + NaCl.

Pyridin-chlor-propionsäure zerfällt beim Erhitzen in Pyridin, Salzsäure und Acrylsäure.

N-Carboxy-äthyl-pyridinium-hydroxyd, Propionsäure-β-pyridinium-hydroxyd, C₅H₅N(OH)(CH₂.CH₂.CO₂H): Pyridin-chlorpropionsäure wurde in wenig Wasser gelöst und so lange unter Schütteln feuchtes Silberoxyd eingetragen, bis die Farbe des Silberoxyds bestehen blieb. Die nach Absaugen des Chlorsilbers erhaltene klare Flüssigkeit wurde mit verd. Salzsäure vorsichtig versetzt, um überschüss. Silber abzuscheiden, nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade vom Chlorsilber abfiltriert und das klare Filtrat bei Zimmertemperatur im Luftstrom eingedunstet. Nach mehrtägigem Trocknen über Schwefelsäure wurde der krystalline Rückstand in absol. Alkohol gelöst und die Pyridiniumverbindung durch vorsichtigen Zusatz von trockenem Äther in Form monokliner Tafeln zur Krystallisation gebracht, Schmp. 90°. Die Verbindung ist äußerst hygroskopisch, sie zerfließt an der Luft. Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer. Beim Erwärmen spaltet sie sich schon weit unterhalb ihres Schmelzpunktes in Pyridin, Wasser und Acrylsäure. Ebenso unbeständig ist sie gegen Laugen; auf deren Zusatz tritt schon bei Zimmertemperatur Pyridingeruch auf.

0.1590 g Sbst.: 12.5 ccm N (25°, 752 mm).

C₉H₁₁O₃N. Ber. N 8.28. Gef. N 8.63.

2-Oxy-pyridin-chlor-propionsäure, $C_5H_4(OH)N(Cl)(CH_2.CH_2.CO_2H)$: Gleiche Mengen 2-Oxy-pyridin und β -Chlor-propionsäure wurden in alkohol. Lösung 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, die Lösung eingedampft und der Rückstand aus ganz wenig Wasser umkrystallisiert. Lange asbestartige Krystalle, die jenen der 2-Oxy-pyridin-chlor-essigsäure sehr ähnlich sind¹⁴⁾. Schmp. 96°. Ausb. 75% d. Th. Das Chlor ist, analog der 2-Oxy-pyridin-chlor-essigsäure, nicht ionogen gebunden.

0.2016 g Sbst. verbraucht. z. Neutralisat. 9.95 ccm n_{10} -Lauge; ber. für eine 1-bas. Säure 9.9 ccm n_{10} -Lauge.

0.1412 g Sbst.: 0.1002 g AgCl.

$C_8H_{10}O_3NCl$. Ber. Cl 17.44. Gef. Cl 17.56.

Oberhalb des Schmelzpunktes spaltet sich die Verbindung in Salzsäure, Acrylsäure und 2-Oxy-pyridin, welches letzteres bei der Temperatur seines Siedepunktes überdestilliert. Beim Kochen mit wäßrigen Laugen tritt rasch Acrylsäurespaltung ein. 2 g Sbst. wurden mit 20-proz. Natronlauge 10 Min. zum Sieden erhitzt, die Lösung mit Schwefelsäure angesäuert und die gebildete Acrylsäure abdestilliert. Nach Zusatz von Pottasche konnten aus dem Rückstand beträchtliche Mengen 2-Oxy-pyridin mit Chloroform extrahiert werden.

3-Oxy-pyridin-chlor-propionsäure, $C_5H_4(OH)N(Cl)(CH_2.CH_2.CO_2H)$: Gleiche Teile 3-Oxy-pyridin und β -Chlor-propionsäure wurden in alkohol. Lösung 3 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten schied sich das Additionsprodukt krystallinisch ab. Aus Alkohol kurze Prismen, Schmp. 183°. Das Chlor ist ionogen gebunden und läßt sich mit $AgNO_3$ titrieren.

0.2025 g Sbst. verbraucht. z. Neutralisat. 19.8 ccm n_{10} -Lauge und 9.8 ccm n_{10} - $AgNO_3$.

$C_8H_{10}O_3NCl$. Ber. 19.8 ccm n_{10} -Lauge und 9.9 ccm n_{10} - $AgNO_3$.

Die Umsetzung erfolgt nach der Gleichung: $C_5H_4(OH)N(Cl)(CH_2.CH_2.CO_2H) + 2NaOH = C_5H_4(OH)N(OH)(CH_2.CH_2.CO_2Na) + NaCl + H_2O$.

N-Carboxyäthyl-3-oxy-pyridinium-hydroxyd, Propionsäure-(β)-3-oxy-pyridinium-hydroxyd, $C_5H_4(OH)N(OH)(CH_2.CH_2.CO_2H)$: In eine konz. Lösung von 3-Oxy-pyridin-chlor-propionsäure wurde die für ein Äquivalent der Säure erforderliche Menge Natriumhydroxyd eingetragen und der Krystallbrei, der sich abgeschieden hatte, aus Wasser umkrystallisiert. Salpeterähnliche Prismen, Schmp. 180°.

Bei 100° verliert die Verbindung ein Mol. Wasser, das beim Liegen an der Luft rasch wieder aufgenommen wird. Wasserfrei: Schmp. 184°.

0.1987 g Sbst. ergaben bei 100° 0.0188 g H_2O .

$C_8H_{11}O_4N$. Ber. H_2O 9.73. Gef. H_2O 9.46.

0.1432 g lufttrockner Sbst.: 0.2694 g CO_2 , 0.0750 g H_2O . — 0.2025 g Sbst.: 14.1 ccm N (22°, 755 mm).

$C_8H_{11}O_4N$. Ber. C 51.89, H 5.94, N 7.56. Gef. C 51.31, H 5.86, N 7.79.

0.2052 g lufttrockner Subst. verbraucht. z. Neutralisat. 11.3 ccm n_{10} -Lauge.

$C_8H_{11}O_4N$. Ber. für eine einbasische Säure 11.3 ccm n_{10} -Lauge.

Beim Erhitzen über ihren Schmp. zerfällt die Verbindung teilweise in 3-Oxy-pyridin und Acrylsäure. Der größte Teil destilliert als Anhydrid unzersetzt bei einer Temperatur von 267—269°. Das Destillat erstarrt sehr rasch und läßt sich aus Alkohol unverändert umkrystallisieren. Schmp. 184°.

¹⁴⁾ A. Kirpal, B. 57, 1954 [1924].

4 - Oxy - pyridin - chlor - propionsäure, $C_5H_4(OH)N(Cl)(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H)$: Gleiche Teile 4-Oxy-pyridin und β -Chlor-propionsäure wurden auf dem Wasserbad verschmolzen. Nach 2-stdg. Erhitzen erstarrte der Kolbeninhalt zu langen Nadeln und ging nach weiterem 5-stdg. Erhitzen in eine harte krystalline Masse über. Aus Alkohol farblose, zu Büscheln vereinigte Nadeln, Schmp. 196°.

Die Verbindung krystallisiert ohne Krystallwasser.

0.2009 g Sbst. verbraucht. z. Neutralisat. 19.9 ccm n_{10} -Lauge und 9.8 ccm n_{10} -AgNO₃.

$C_8H_{10}O_3NCl$. Ber. 19.7 ccm n_{10} -Lauge und 9.8 ccm n_{10} -AgNO₃.

2 - Amino - pyridin - chlor - propionsäure, $C_5H_4(NH_2)N(Cl)(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H)$: Versuche, β -Chlor-propionsäure in gleicher Weise wie Chlor-essigsäure an 2-Amino-pyridin anzulagern, verliefen negativ. Am zweckmäßigsten erwies sich folgendes Verfahren: 10 g β -Chlor-propionsäure und 5 g 2-Amino-pyridin wurden verschmolzen und 7 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt; nach dieser Zeit erstarrte die Masse krystallinisch und wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Kurze Prismen, Zers.-Pkt. 285°. Die Verbindung läßt sich nicht titrieren.

0.2087 g Sbst.: 0.1504 g AgCl.

$C_8H_{11}O_3N_2Cl$. Ber. Cl 17.51. Gef. Cl 17.83.

Propionsäure-(β)-2-amino-pyridinium-hydroxyd, $C_5H_4(NH_2)N(OH)(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H)$: 2 g 2-Amino-pyridin-chlor-propionsäure wurden in 20 ccm Wasser gelöst und feuchtes Silberoxyd zugesetzt, bis dessen Farbe bestehen blieb. Das Filtrat wurde durch vorsichtigen Zusatz von verd. Salzsäure vom überschüss. Silber befreit und die klare Lösung auf dem Wasserbade eingedampft. Der krystalline Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Monokline Prismen oder Tafeln, die bei 156° unter Gasentwicklung schmelzen.

0.1856 g Sbst.: 27.3 ccm N (25°, 729 mm).

$C_8H_{12}O_3N_2$. Ber. N 15.21. Gef. N 15.63.

Die Verbindung verliert bei 120° ein Mol. Wasser, unter Umlagerung entsteht Pyridon-(2)-imid-propionsäure, $HN:C_5H_4N(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H)$.

0.2265 g Sbst. ergaben bei 120° 0.0225 g H₂O.

$C_8H_{12}O_3N_2$. Ber. H₂O 9.77. Gef. H₂O 9.93.

Bei längerem Liegen des Anhydrides an der Luft wird ein Mol. Wasser wieder aufgenommen.

Titration der drei isomeren Amino-pyridine
mit Methylorange-Indigo als Indicator.

	Einwaage in g	z. Neutralisat. verbrauchte ccm n_{10} -HCl	für eine einwertige Base berechnet
2-Amino-pyridin	0.1666	17.6	17.7
3-Amino-pyridin	0.2210	23.5	23.5
4-Amino-pyridin	0.1877	19.9	19.9