

Persäure-Reaktionen; in seinen Eigenschaften stimmte es mit Dipyrosulfat überein.

0.1735 g  $K_2S_2O_8$ : 0.0500 g Gewichtszunahme und 0.0103 g O-Verlust, also 0.0603 g (1.17 Mol.)  $SO_3$ .

Bei einem zweiten Versuch wurde das für die Reaktion verwandte Schwefeltrioxyd nicht unmittelbar aus Oleum abdestilliert, sondern, wie oben beschrieben, aus zuvor in der Retorte A kondensiertem Schwefeltrioxyd. Außerdem wurde das Reaktionsrohr an der Stelle, wo sich das Schiffchen mit der Substanz befand, von außen durch Berieselung mit Wasser von  $16^\circ$  gekühlt. Trotzdem trat auch jetzt allmählich stärker werdende Gasentwicklung auf, und die Substanz schmolz im Verlauf von 1 Stde. klar zusammen. Nach einer weiteren Stunde war die Gasentwicklung beendet, die Schmelze größtenteils erstarrt. Darauf wurde überschüss. Schwefeltrioxyd bei Raumtemperatur ( $19^\circ$ ) durch 30-stdg. Stehenlassen unter Vakuum in die vorgelegte, einmal erneuerte Schwefelsäure getrieben.

0.2301 g  $K_2S_2O_8$ : 0.1592 g Gewichtszunahme und 0.0136 g O-Verlust, 0.1728 g (2.53 Mol.)  $SO_3$ .

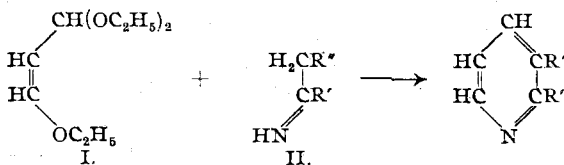
Die an der Luft rauchende Substanz gab keine Persäure-Reaktionen; ihr Röntgendiagramm zeigte die charakteristischen Linien von Kaliumdipyrosulfat.

## 95. Paul Baumgarten und Alfred Dornow: Über eine Synthese von 2.3-Derivaten des Pyridins.

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

(Eingegangen am 17. Februar 1939.)

Für eine in einer späteren Arbeit zu beschreibende Synthese wurde ein in der benachbarten  $\beta$ -Stellung substituiertes Picolin benötigt. Stoffe dieser Art sind bisher nicht bekannt, und es mußte daher nach einer geeigneten Darstellungsmethode gesucht werden. Als eine solche erschien die Kondensation von Malondialdehyd,  $OCH_2CH_2CHO$ , mit Ketiminverbindungen vom Typus  $HN:CR'.CH_2R'' \rightleftharpoons H_2N.CR':CHR''$ , worin  $R'$  Methyl oder ein anderer Rest,  $R''$  aber eine aktivierende Gruppe: Carboxyl, Cyan oder dergl. ist. Ähnliche Synthesen sind bereits unter Verwendung von 1.3-Keto-aldehyden<sup>1)</sup> bzw. 1.3-Diketonen<sup>2)</sup> als der einen Komponente durchgeführt worden; ihre Produkte sind aber Pyridin-Abkömmlinge, die außer in 2.3-Stellung noch in 6-, bzw. 4.6-Stellung substituiert sind.



Der Malondialdehyd selbst konnte für die Synthese nicht verwendet werden, da er in freier Form bisher nicht zu erhalten war; doch eignen sich

<sup>1)</sup> Rabe, *B.* **45**, 2170 [1912]; Späth, *Monatsh. Chem.* **49**, 265 [1928].

<sup>2)</sup> Basu, *Journ. Indian chem. Soc.* **12**, 289, 665 [1935].

hierfür Ätheracetale seiner Enolform, wie z. B. das Äthoxy-acrolein-diäthylacetal(I), dessen Kondensation mit den genannten Ketimin-enamin-Verbindungen wohl im Sinne des vorstehenden Schemas verläuft.

Die hier gemachte Annahme, daß die Ketimin-Form(II) mit dem Äthoxy-acrolein-acetal reagiert, ist in Übereinstimmung mit dem Befunde Späths<sup>1)</sup> bei der Kondensation von Benzoyl-acetaldehyd mit Amino-croton-säure-ester, die zu 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-carbonsäure-(3)-ester führt.

Die Synthese ist breiter Anwendung fähig; denn R' und R'' können weitgehend variiert werden, nur muß hierbei R'' den Charakter einer aktivierenden Gruppe behalten. Praktisch durchgeführt wurden bisher Synthesen von benachbart substituierten Picolinen. R' war also stets die Methyl-Gruppe, während für R'' verschiedene Reste, —COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, —CN, —COCH<sub>3</sub> und —COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, fungierten. So liefert β-Amino-crotonsäure-ester 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-ester (2-Methyl-nicotinsäure-ester), β-Amino-crotonsäure-nitril 2-Methyl-3-cyan-pyridin, Acetyl-acetonimin 2-Methyl-3-acetyl-pyridin und Benzoyl-acetonimin 2-Methyl-3-benzoyl-pyridin.

Aus dem 2-Methyl-nicotinsäure-ester wurde die freie Säure und daraus durch Umsetzung des Säurechlorids mit Diäthylamin das 2-Methyl-nicotinsäure-diäthylamid dargestellt. Diese Verbindung wurde pharmakologisch geprüft, um zu sehen, ob ihre Wirkung der des Nicotinsäure-diäthylamids gleicht, das als „Coramin“ ein wichtiges Analeptikum darstellt. Die Prüfung<sup>3)</sup> ergab indessen, daß ihr eine dem Coramin ähnliche Wirkung nicht zukommt, daß sie im Gegenteil eine Schädigung des Herzmuskels beim Frosch herbeiführt. Im 2-Methyl-nicotinsäure-diäthylamid bewirkt also die benachbarte Methylgruppe ein Verschwinden der analeptischen Eigenschaften.

Die synthetischen Versuche mit Äthoxy-acrolein-acetal, das für diese Zwecke bisher noch nicht herangezogen worden ist, werden fortgesetzt.

### Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester (2-Methyl-nicotinsäure-äthylester).

60 g β-Amino-crotonsäure-äthylester wurden mit 70 g β-Äthoxy-acrolein-diäthylacetal etwa 24 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Salzsäure bis zur stark sauren Reaktion (gegen Kongo) versetzt, die saure Lösung 3-mal mit Äther ausgeschüttelt, durch Zusatz von Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und der in Freiheit gesetzte Methylnicotinsäure-ester mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers wurde im Vak. destilliert, wobei der Ester bei 118°/20 mm bzw. 126—127°/24 mm überging. Farblose, esterartig riechende Flüssigkeit. Ausb. 20 g (rd. 30% d. Th.).

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>N (165.1). Ber. C 65.42, H 6.72, N 8.48. Gef. C 65.10, H 6.83, N 8.19.

<sup>3)</sup> Für die pharmakologische Untersuchung des Präparates danken wir der I.-G. Farbenindustrie A.-G., Werk Elberfeld, verbindlichst.

Das Pikrat fällt aus alkohol. Lösung mit Pikrinsäure. Gelbe Nadeln, die, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 146—147° schmelzen.

$C_{15}H_{14}O_9N_4$  (394.15). Ber. N 14.21. Gef. N 14.01.

Auch aus dem, wie oben beschrieben, erhaltenen Reaktionsgemisch kann man ohne weitere Aufarbeitung das Pikrat unmittelbar mit alkoholischer Pikrinsäure-Lösung zur Abscheidung bringen.

### 2-Methyl-pyridin-carbonsäure-(3) (2-Methyl-nicotinsäure).

2-Methyl-nicotinsäure-äthylester wurde mit  $2\frac{1}{2}$  Tln. 33-proz. Kalilauge am Rückflußkühler bis zur Lösung erhitzt, die Lösung nach dem Abkühlen mit überschüss. Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade zur Trockne gedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit heißem Alkohol extrahiert und der alkoholische Auszug eingengt. Es krystallisierten farblose Prismen des Hydrochlorids der 2-Methyl-nicotinsäure. Ausbeute quantitativ. Schmp. 226°.

$C_7H_7O_2N, HCl$  (173.53). Ber. C 48.40, H 4.65, Cl 20.46. Gef. C 48.06, H 4.55, Cl 20.46.

Zur Darstellung der freien 2-Methyl-nicotinsäure wurde das Hydrochlorid mit der berechneten Menge Natriumalkoholat in warmer absolut-alkoholischer Lösung umgesetzt. Nach längerem Stehenlassen wurde vom Natriumchlorid — Lösung zuvor erhitzen — abfiltriert. Aus dem Filtrat krystallisierte beim Abkühlen die 2-Methyl-nicotinsäure in glänzenden Schüppchen vom Schmp. 226—227°. Sie ist im Vak. sublimierbar, löslich in Wasser und Alkohol, besonders gut in der Wärme, schwer löslich in Äther.

$C_7H_7O_2N$  (137.06). Ber. C 61.29, H 5.15, N 10.21. Gef. C 60.87, H 5.44, N 10.31.

### 2-Methyl-nicotinsäure-diäthylamid.

10 g 2-Methyl-nicotinsäure-hydrochlorid wurden mit etwa 50 g Thionylchlorid am Rückflußkühler bis zur Lösung erhitzt, worauf überschüssiges Thionylchlorid im Vak. abgedampft und der verbliebene Rückstand mit 6.3 g Diäthylamin-hydrochlorid 2 Stdn. im Ölbade auf 150—160° erhitzt wurde. Man löste in Wasser, filtrierte, versetzte mit konz. Kalilauge (1:1) und schüttelte mit Äther aus. Die ätherische Lösung wurde mit Ätzkali getrocknet, der Äther verjagt und der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.<sub>12</sub> 167°. Ausb. 5 g. Farblose, etwas hygroskopische Flüssigkeit, die schon bei Raumtemperatur krystallin erstarrt und bei etwa 30° wieder schmilzt.

$C_{11}H_{16}ON_2$  (192.17). Ber. N 14.58. Gef. N 14.31.

### 2-Methyl-3-cyan-pyridin.

0.82 g  $\beta$ -Amino-crotonsäure-nitril wurden mit 1.75 g  $\beta$ -Äthoxy-acrolein-diäthylacetal längere Zeit (4 Tage) auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in überschüssiger verd. Salzsäure gelöst, die Lösung mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Soda alkalisch gemacht und wieder mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther abgedampft. Der Rückstand krystallisierte. Beim Umkrystallisieren aus Benzin erhielt man das 2-Methyl-3-cyan-pyridin in nach Mäusekot riechenden, farblosen, rechtwinklig abgeschnittenen Prismen vom Schmp. 58°.

$C_7H_6N_2$  (118.07). Ber. C 71.17, H 5.12, N 23.73. Gef. C 70.22, H 5.46, N 23.20.

Die etwas zu gering gefundenen Werte für C und N sind wohl auf die Flüchtigkeit der Substanz zurückzuführen.

Zur Ausbeute-Bestimmung wurde bei einem gleichen Ansatz der nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Rückstand gleich mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung umgesetzt. Man erhielt 1.5 g Pikrat (43% d. Th.). Gelbe Prismen, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 170° schmelzen.

$C_{18}H_9O_7N_6$  (347.12). Ber. N 20.18. Gef. N 20.20.

### 2-Methyl-3-acetyl-pyridin.

1 g Acetyl-acetonimin wurde mit 1.75 g Äthoxy-acroleinacetal 2 Tage auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in der gleichen Weise, wie beim 2-Methyl-3-cyan-pyridin beschrieben, aufgearbeitet. Der schließlich aus dem Ätherextrakt erhaltene Rückstand gab mit alkohol. Pikrinsäure-Lösung 0.9 g 2-Methyl-3-acetyl-pyridin-pikrat (25% d. Th.). Aus Alkohol umkrystallisiert, gelbe Nadeln vom Schmp. 174°.

$C_{14}H_{12}O_8N_4$  (364.14). Ber. N 15.38. Gef. N 15.08.

Zur Darstellung des freien 2-Methyl-3-acetyl-pyridins wurde das Pikrat mit verd. Salzsäure zerlegt, die salzsaure Lösung zur Entfernung der Pikrinsäure mit Äther ausgezogen, mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und das in Freiheit gesetzte Amin mit Äther extrahiert. Man trocknete die ätherische Lösung mit Natriumsulfat, verjagte den Äther und destillierte im Vakuum. Sdp.<sub>15</sub> 99—100°. Das Destillat erstarrt zu farblosen Prismen, die bei 30—31° schmelzen. Die Substanz riecht campherähnlich.

$C_9H_9ON$  (135.08). Ber. C 71.10, H 6.72, N 10.35. Gef. C 70.99, H 6.91, N 10.39.

### 2-Methyl-3-benzoyl-pyridin.

0.35 g Äthoxy-acroleinacetal wurden mit 0.32 g Benzoyl-acetonimin 1 $\frac{1}{2}$  Tage im Ölbad auf 150—160° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, die erhaltene Lösung mit Äther extrahiert, mit Soda alkalisch gemacht und wiederum mit Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Trocknen und Verdampfen des Äthers verbliebene Rückstand gab mit 20-proz. wäßriger Perchlorsäure farblose, rechtwinklige Prismen des 2-Methyl-3-benzoyl-pyridiniumperchlorates, die aus angesäuertem Wasser umkrystallisiert wurden. Ausb. 0.15 g (5% d. Th.). Schmp. 175°.

$C_{13}H_{12}O_5NCl$  (297.57). Ber. C 52.45, H 4.06, N 4.71. Gef. C 52.73, H 4.30, N 4.64.

Zur Herstellung des freien 2-Methyl-3-benzoyl-pyridins wurde die wäßrige Lösung des Perchlorats mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Man trocknete die ätherische Lösung mit Natriumsulfat, verdampfte den Äther und destillierte den Rückstand im Vakuum. Sdp.<sub>10</sub> 165°. Farblose, schwach pfefferähnlich riechende Flüssigkeit.

$C_{13}H_{11}ON$  (197.1). Ber. C 79.18, H 5.63, N 7.10. Gef. C 79.50, H 5.59, N 6.92.