

Lösungsmitteln schwer löslich ist und aus Alkohol farblose Nadeln vom Schmp. 288° bildet. Die Analysen-Zahlen stimmen mit denen eines Dicamphenyl-harnstoffs überein.

3.610 mg Sbst.: 10.170 mg CO₂, 3.135 mg H₂O. — 3.340 mg Sbst.: 0.240 ccm N (19°, 760 mm).

C₂₇H₃₂ON₂. Ber. C 76.82, H 9.75, N 8.50. Gef. C 76.83, H 9.72, N 8.42.

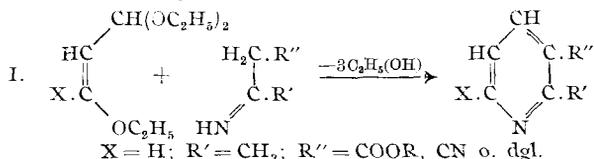
Beim Destillieren unter Alkali-Zusatz gibt die wäßrig-essigsäure Schicht ein Destillat, das beim Ausäthern etwa 0.5 g einer eigentümlich riechenden Base liefert.

259. Alfred Dornow: Über eine Synthese von in 3-Stellung substituierten 2,6-Dimethyl-pyridinen.

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

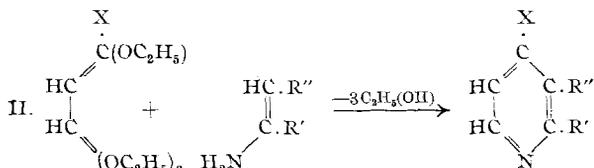
(Eingegangen am 19. Juli 1939.)

In einer früheren Arbeit¹⁾ wurde festgestellt, daß der in freier Form nicht bekannte Malondialdehyd als Ätheracetal mit Ketimin-Verbindungen der allgemeinen Formel R'.C(:NH).CH₂.R'' unter Bildung von 2,3-Derivaten des Pyridins reagiert. Bei dieser Kondensation wurde der Verlauf der Reaktion folgendermaßen formuliert:

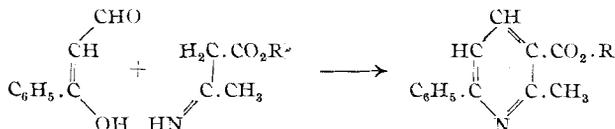


Es reagiert also unter Alkoholabspaltung und Ringschluß die Äthoxygruppe des Acetals mit dem Wasserstoff der Iminogruppe und die acetalisierte Aldehydgruppe mit der aktiven Methylengruppe des Ketimins.

Unter der Annahme, daß hier die tautomere Enaminform H₂N.CR':CHR'' in Reaktion tritt, so daß sich die Aminogruppe mit der acetalisierten Aldehydgruppe und die Alkoxygruppe mit dem durch die benachbarte negative Gruppe aktivierten Wasserstoff kondensiert, wären in dem beschriebenen Falle (X = H) die gleichen Derivate zu erwarten:



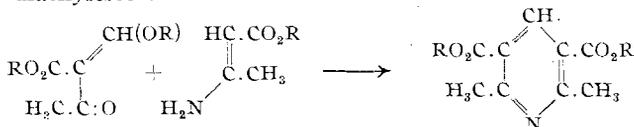
Der zuerst angenommene Reaktionsmechanismus (I) fand eine Stütze in der von Späth²⁾ untersuchten Umsetzung von Benzoylacetaldehyd mit β-Amino-crotonsäureester, die nach folgendem Schema zum 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-carbonsäureester führt:



¹⁾ P. Baumgarten u. A. Dornow, B. 72, 563 [1939].

²⁾ Monatsh. Chem. 49, 265 [1928].

In anderen ähnlichen Fällen reagiert jedoch der β -Amino-crotonsäure-äthylester in der Enaminform, z. B. nach Claisen³⁾ mit α -[Äthoxy-methylen]-acetessigsäure-äthylester unter Bildung von 2.6-Dimethyl-pyridin-dicarbon-säure-(3.5)-diäthylester:



Es war daher nicht vorauszusehen, welche von den beiden Möglichkeiten, (I) oder (II), bei der Kondensation ungesättigter β -Äthoxy-aldehyd-acetale mit Ketimin-enamin-Verbindungen zutrifft.

Eine Entscheidung sollte nun die Umsetzung des β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetals, $\text{H}_5\text{C}_2\text{O} \cdot \text{C}(\text{CH}_3) : \text{CH} \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, mit Ketimin-enamin-Verbindungen liefern. Dieses Acetal müßte mit Amino-croton-säureester nach der Annahme (II) [$\text{X} = \text{CH}_3$; $\text{R}' = \text{CH}_3$; $\text{R}'' = \text{CO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_5$] den 2.4-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-ester oder nach (I) den 2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-ester⁴⁾ bilden, den in ähnlicher Weise Rabe⁵⁾ bei der Umsetzung von Formylaceton, Acetessigester und Ammoniak erhalten hat.

Bei der Kondensation des oben genannten Acetals mit Amino-crotonsäure-ester konnte aber nur der in bezug auf die Methylgruppen symmetrisch gebaute 2.6-Dimethyl-carbonsäure-(3)-ester isoliert werden. Somit war der ursprünglich angenommene Reaktionsverlauf (I) bewiesen.

Gleichzeitig liefert diese Reaktion ein weiteres Beispiel für die Anwendbarkeit von Acetalen an Stelle von freien Aldehyden oder Ketonen für derartige Umsetzungen.

Außer zur Darstellung des schon bekannten 2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-esters wurde das β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal noch zur Synthese von weiteren Pyridinderivaten herangezogen. So wurde mit Acetyl-acetonimin 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin, mit Diacetonitril 2.6-Dimethyl-3-cyan-pyridin und mit Benzoyl-acetonimin 2.6-Dimethyl-3-benzoyl-pyridin erhalten.

Beschreibung der Versuche.

2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester.

3.8 g β -Äthoxy-crotonaldehyd-diäthylacetal wurden mit 3 g Amino-crotonsäure-äthylester längere Zeit (4 Tage) auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, die Lösung mit Äther extrahiert, mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und wiederum mit Äther ausgeschüttelt. Der ätherische Auszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Verdampfen des Äthers verbliebene Rest im Vak. destilliert. Die Hauptmenge, der 2.6-Dimethyl-pyridin-carbonsäure-(3)-äthylester, ging bei 132⁰/25 mm über. Ausb. 1.5 g (40% d. Th.).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (179.1). Ber. N 7.82. Gef. N 8.04.

³⁾ A. **297**, 40 [1897].

⁴⁾ Guareschi u. Grande, C. **1899** II, 440; Mumm u. Gottschaldt, B. **55**, 2064 [1922].

⁵⁾ B. **45**, 2170 [1912].

Das Pikrat schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums bei 137—138°.

$C_{16}H_{16}O_8N_4$ (408.13). Ber. N 13.72. Gef. N 13.88.

2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin.

7.5 g des Acetals wurden mit 4 g Acetyl-acetonimin 1 Tag auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung, wie im vorherigen Beispiel beschrieben aufgearbeitet, ergab 2.6-Dimethyl-3-acetyl-pyridin; Ausb. 1.8—2.4 g (30—40% d. Th.). Farblose, dumpf riechende Flüssigkeit. Sdp.₁₂ 108°.

$C_9H_{11}ON$ (149.09). Ber. C 72.44, H 7.44, N 9.40. Gef. C 72.44, H 7.33, N 9.66.

Ließ man das Dimethyl-acetal-pyridin in Wasser gelöst stehen, schüttelte mit Äther aus und vertrieb den Äther ohne vorher zu trocknen, so verblieb ein flüchtiges Dihydrat vom Schmp. 41—42°, das mit alkoholischer Pikrinsäure-Lösung das unten beschriebene Pikrat lieferte.

$C_9H_{15}O_3N$ (185.12). Ber. N 7.56. Gef. N 7.49.

Mit alkoholischer Pikrinsäure-Lösung fiel das Pikrat des Dimethyl-acetyl-pyridins in gelben Nadeln aus. Schmp. 129—130°.

$C_{15}H_{14}O_8N_4$ (378.11). Ber. N 14.81. Gef. N 14.92.

2.6-Dimethyl-3-cyan-pyridin.

3.8 g β -Äthoxy-crotonaldehydacetal wurden mit 1.7 g Diacetonitril 5 Tage auf dem Wasserbade erhitzt. Die Lösung wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Äther extrahiert, dann mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und das entstandene Pyridinderivat mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und der Äther verdampft. Es krystallisierte das Dimethyl-3-cyan-pyridin (0.65 g), das zur Analyse aus Benzol umgelöst wurde. Schmp. 83°.

$C_8H_8N_2$ (132.06). Ber. C 72.70, H 6.11, N 21.20. Gef. C 72.65, H 6.20, N 21.26.

Zur Ausbeutebestimmung wurde wegen der Flüchtigkeit des 2.6-Dimethyl-3-cyan-pyridins der Ätherrest eines gleichen Ansatzes mit alkoholischer Pikrinsäure-Lösung versetzt. Man erhielt 2.5 g Pikrat (35 % d. Th.). Aus Alkohol umkrystallisiert, gelbe Blättchen vom Schmp. 179—180°.

$C_{14}H_{11}O_7N_5$ (361.09). Ber. N 19.39. Gef. N 19.30.

2.6-Dimethyl-3-benzoyl-pyridin.

3.8 g Acetal wurden mit 3 g Benzoyl-acetonimin 8 Tage auf dem Wasserbade erhitzt. Es wurde, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Der Ätherrest gab mit 20-proz. wäßriger Perchlorsäure zugespitzte Prismen des 2.6-Dimethyl-3-benzoyl-pyridiniumperchlorates, die aus angesäuertem Wasser umkrystallisiert wurden. Ausb. 2.4 g (etwa 40% d. Th.). Schmp. 171—172°.

$C_{14}H_{14}O_8NCl$ (311.5). Ber. C 53.93, H 4.49, N 4.49. Gef. C 54.34, H 4.73, N 4.73.

Zur Herstellung des freien 2.6-Dimethyl-3-benzoyl-pyridins wurde die wäßrige Lösung des Perchlorats mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand im Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 170—173°. Farblose, ölige Flüssigkeit.

$C_{14}H_{13}ON$ (211.1). Ber. C 79.62, H 6.21, N 6.64. Gef. C 79.26, H 5.93, N 6.88.

Dem Reichsforschungsrat sage ich für die materielle Unterstützung vorliegender Arbeit meinen verbindlichsten Dank.