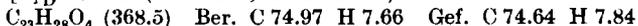
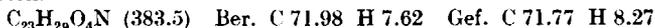


Aktivitätsstufe I chromatographiert wurde. Mit Benzol + Äther und mit Benzol + Chloroform wurden Verunreinigungen aus der Säule eluiert; das Dianhydro-adonitoxigenin erschien erst mit Chloroform. Es wurde aus Äthanol + Wasser umkristallisiert und schmolz dann bei 212–214°; Ausb. 28 mg. Es zeigte im UV ein Maximum der Absorption bei 222 und 339 m μ ; $[\alpha]_D^{20}$: +541° (c=0.2623, in Methanol).



Oxim des Dianhydro-adonitoxigenins: 15 mg Dianhydro-adonitoxigenin wurden in 0.25 ccm Äthanol mit 7 mg Hydroxylamin-hydrochlorid in üblicher Weise umgesetzt. Es wurden 12 mg unreines Oxim gewonnen, die nach dem Umkristallisieren aus Äthanol + Wasser bei 249–251° schmolzen. Qualitativ wurde in den Kristallen N nachgewiesen.



Monoanhydro-adonitoxinacetat: Jeweils 2 mg Adonitoxinacetat bzw. Gigtogeninacetat wurden in so viel Benzol gelöst, daß die 100fache Menge des angewandten Aluminiumoxyds gerade vollkommen durchfeuchtet war. Das Gefäß blieb 1–8 Tage verschlossen stehen. Zur Aufnahme der UV-Absorption wurden dem Gemisch einige ccm Methanol zugefügt, dann wurde das Aluminiumoxyd abgesaugt und nach Auswaschen die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kam in Methanol zur Messung im Beckman-Apparat DUV.

92. Wilhelm Mathes, Walter Sauermilch und Theo Klein: Über einige Derivate des 2.6-Lutidins

[Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Dr. F. Raschig G.m.b.H., Ludwigshafen am Rhein]

(Eingegangen am 16. Januar 1953)

Es wird über Reaktionsprodukte der katalytischen Oxydation von 2.6-Lutidin in der Gasphase berichtet, über Versuche zur Darstellung der Pyridin-aldehyd-(2)-carbonsäure-(6) und über die Cannizzaro-Reaktion des Pyridin-dialdehyds-(2.6).

Das von uns früher in seinen Einzelheiten mitgeteilte Verfahren der katalytischen Oxydation von Pyridin homologen in der Gasphase¹⁾ hat bei seiner Anwendung auf 2.6-Lutidin (I) zu einer Reihe neuer Verbindungen geführt.



I: R' = CH ₃	R'' = CH ₃	V: R' = CH ₂ OH	R'' = CO ₂ H
II: „ = CH ₃	„ = CHO	VI: „ = CHO	„ = CHO
III: „ = CH ₃	„ = CO ₂ H	VII: „ = CHO	„ = CO ₂ Me
IV: „ = CH ₂ OH	„ = CH ₂ OH	VIII: „ = CO ₂ H	„ = CO ₂ H

Neben dem früher beschriebenen Aldehyd II konnten wir mit guter Ausbeute auch den Dialdehyd VI fassen. Durch Oxydation desselben zu Pyridindicarbonsäure-(2.6) („Dipicolinsäure“) (VIII) war unschwer der Beweis für die Richtigkeit der Dialdehyd-Formulierung zu erbringen. Der Aldehyd II ließ sich ebenfalls unter den Bedingungen der beschriebenen Gasphasenoxydation mit Erfolg zum Dialdehyd VI weiteroxydieren. Unsere Erwartung, in dem Reaktionsgemisch der katalytischen Oxydation auch die der Verbindung VII entsprechende freie Aldehydsäure anzutreffen, hat sich indessen bisher nicht erfüllt. Wir versuchten aber, die Aldehydsäure auf indirektem Wege zu synthetisieren.

¹⁾ Chem. Ber. 84, 452 [1951]; Dtsch. Bundes-Pat. 837535 v. 29. 10. 50, ausg. 28. 4. 52.

Die Analogie der gesuchten Aldehydsäure mit der Isophthalaldehydsäure veranlaßte uns, zunächst, nach der von H. Simonis²⁾ für die Darstellung dieser Verbindung beschriebenen Methode auch den Dialdehyd VI mit Brom und Wasser im Einschlußrohr einseitig zu oxydieren. Das gelang ebensowenig wie die ebenfalls versuchte halbseitige Oxydation von VI mit Hydroperoxyd. In diesen Fällen wurde nur „Dipicolinsäure“ neben unverändertem Dialdehyd in den Reaktionsprodukten nachgewiesen.

Erfolgreicher ließ sich 6-Methyl-pyridin-carbonsäure-(2) als Ausgangsmaterial zur Bildung der Aldehydsäure verwenden. Der Methylester dieser Säure, so hofften wir, könnte in der Gasphase zum Aldehydester oxydiert werden. Es erwies sich, daß tatsächlich die Methylgruppe in eine Aldehydgruppe überging, aber zugleich eine Decarboxylierung stattfand, so daß das Reaktionsprodukt aus Pyridin-aldehyd-(2) bestand. Als wir jedoch den Methylester von III nach H. L. Riley³⁾ mit Selendioxyd oxydierten, gelangten wir mit Leichtigkeit zu dem Methylester VII der gesuchten Aldehydsäure. Das Vorliegen der Verbindung VII wurde dadurch bewiesen, daß wir durch katalytische Hydrierung daraus eine farblose Verbindung vom Schmp. 88° erhielten, die sich durch Misch-Schmelzpunkt als identisch erwies mit dem aus der Carbinolsäure V dargestellten Methylester.

Eine weitere Bestätigung für das Vorliegen der Verbindung VII erbrachten wir, indem wir in Wasser mit Hydroperoxyd die Aldehydgruppe zur Carboxygruppe oxydierten. Hierbei erhielten wir eine sauer reagierende, farblose Verbindung vom Schmp. 151°. Die Veresterung dieser Verbindung mit Methanol ergab den von H. Meyer⁴⁾ beschriebenen „Dipicolinsäure“-ester vom Schmp. 121°, wodurch nachgewiesen ist, daß es sich bei der neuen Verbindung um den Monomethylester von VIII handelt. Behandelte man diesen erneut mit Hydroperoxyd, so erhielt man unter Decarboxylierung 6-Methylpicolinsäure-N-oxyd, identisch mit der von O. Diels und H. Pistor⁵⁾ beschriebenen Verbindung vom Schmp. 177°, die nach der Originalvorschrift aus Methylpicolinsäure mit Hydroperoxyd in Eisessig-Lösung hergestellt war.

Der Aldehydsäureester VII unterliegt, wie Pyridinaldehyd-(2), mit wenig Kaliumcyanid leicht der Acyloin-Kondensation. Das hierbei entstehende Pyridoin (gelbe Nadeln vom Schmp. 239°) zeigt im Gegensatz zu 2-Pyridoin keine Neigung, sich in alkoholischer Lösung an der Luft spontan zum entsprechenden Pyridil zu oxydieren. Wohl aber führte die Oxydation mit konz. Salpetersäure zum Pyridil, das an beiden Kernen in der 2-Stellung durch die Carboxymethoxygruppe substituiert ist. Es ist eine schwach gelbliche Verbindung vom Schmp. 163°, die sich am Licht grün verfärbt.

Die Verbindung VI dürfte der erste aufgefundene Dialdehyd der Pyridin-Reihe sein. Es lag nahe, zu prüfen, wie hier die Cannizzaro-Reaktion verläuft. Die Umsetzung des Dialdehyds mit starker Kalilauge erfolgte unter beträchtlicher Wärmeentwicklung. Als Reaktionsprodukte isolierten wir außer der „Dipicolinsäure“ das bisher noch nicht beschriebene Dicarbinol IV und die ebenfalls neue Carbinolsäure V, die sowohl wasserfrei als auch mit 1 Mol. Kristallwasser erhalten werden konnte. Im Gange der Aufarbeitung des An-

²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 1584 [1912].

³⁾ J. chem. Soc. [London] **1932**, 1875.

⁴⁾ Mh. Chem. **24**, 205 [1903].

⁵⁾ Liebigs Ann. Chem. **580**, 87 [1912].

satzes fiel noch eine weitere Verbindung vom Schmp. 178° auf, die bei Salzsäurezusatz aus der Carbinolsäure entstand. Es wurde durch Analyse und Verseifung festgestellt, daß es sich hierbei um einen Ester aus 2 Moll. Carbinolsäure handelt, der bei alkalischer Behandlung ohne weiteres wieder zu dieser verseift wird.

Aus der Carbinolsäure V wurde das bei 195° schmelzende *N*-Oxyd erhalten, sowie der Methylester vom Schmp. 88°, aus welchem mit Hydrazinhydrat das Hydrazid dargestellt wurde, eine farblose Verbindung vom Schmp. 185°.

Die aufgefundenen Derivate des 2.6-Lutidins sind z.Tl. pharmakologisch interessant; hierüber werden wir an anderer Stelle berichten.

Beschreibung der Versuche⁶⁾

6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) (II) und Pyridin-dialdehyd-(2.6) (VI) aus 2.6-Lutidin (I): In der früher beschriebenen⁷⁾ Versuchsanordnung zur katalytischen Darstellung von Pyridin-aldehyd-(2) aus α -Picolin und unter den gleichen Versuchsbedingungen ließ man pro Stunde die Dämpfe von 100 ccm einer 4–5-proz. wäßr. Lösung von I sowie 25 l Luft über den Katalysator streichen. Die aus dem Kontaktraum abgeleiteten Dämpfe kondensierte man in einem Kühler und sammelte das bläulich gefärbte Destillat in einer Vorlage. 2000 ccm Destillat wurden sodann zweimal mit je 1000 ccm Chloroform gründlich ausgeschüttelt, um die gebildeten Aldehyde und unverbrauchtes Lutidin zu extrahieren. Das Chloroform wurde abdestilliert. Der verbleibende flüssige Rückstand wurde in einer Schlißapparatur mit gutem Vakuum über einen 10 cm hohen Fraktionieraufsatz mit Raschigringen destilliert. Nach Abtrennung eines Vorlaufs von Chloroform und Pyridinbase ging zunächst der Methylaldehyd II über: farblose, etwas stechend riechende Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 77–78°, die beim Abkühlen in Eiswasser zu schönen, linealförmigen Kristallen vom Schmp. 33° erstarrte.

Die Destillation unterbrach man zweckmäßig, sobald sich im Fraktionieraufsatz Kristalle des Dialdehyds VI abzuschneiden begannen. Der Destillationsrückstand (Dialdehyd) erstarrte meistens nach Abtreiben des Aldehyds II und wurde dann auf Ton abgepreßt und danach gesondert destilliert. Bei 1–3 Torr sublimierte der Dialdehyd, ohne erst zu schmelzen. Zweckmäßig nimmt man daher die Destillation bei geringerer Evakuierung vor; Sdp.₁₀₃ 152–154°. Die Verbindung kann auch aus Wasser umkristallisiert werden; farblose Kristalle vom Schmp. 124°. Die Dämpfe und Stäubchen reizen die Atemwege und verursachen heftiges Niesen.

(C₇H₅O₂N (135.1) Ber. C 62.22 H 3.73 N 10.37 Gef. C 62.46 H 3.89 N 10.20

Das Hydrochlorid schmilzt bei 90°, das Phenylhydrazon bei 199.5°.

Das Oxim vom Schmp. 211.5° bildet ein Hydrochlorid vom Schmp. 227° (Zers.), das Thiosemicarbazon vom Schmp. 253° (Zers.) ein Hydrochlorid vom Schmp. 231° (Zers.).

Pyridin-dialdehyd-(2.6) (VI) aus 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) (II): Eine 5-proz. wäßr. Lösung von II wurde unter den Bedingungen des vorstehenden Versuchs in Dampfform mit Luft über den Katalysator geschickt. Die Aufarbeitung des Destillats durch Ausschütteln mit Chloroform führt mit etwa 60% Ausbeute zum Dialdehyd VI.

Pyridin-dicarbonsäure-(2.6), „Dipicolinsäure“ (VIII) aus Dialdehyd VI: In einem Rundkolben mit Rührer wurden 100 g 30-proz. Hydroperoxyd vorgelegt und die Lösung im Wasserbad auf 60° erhitzt. In kleinen Anteilen trug man sodann unter lebhaftem Rühren 40 g VI ein, wobei man Sorge trug, daß die Temperatur der Reaktionslösung 70° nicht überschritt. Nach dem Eintragen des Dialdehyds wurde noch 1 Stde. auf 70° gehalten. Beim Abkühlen kristallisierte „Dipicolinsäure“ in hoher Reinheit und mit guter Ausbeute aus; Schmp. 237° (Zers.) (W. Epstein⁸⁾: 236–237° (Zers.).

⁶⁾ Die Versuche wurden unter Mitarbeit von cand. chem. D. Blum ausgeführt.

⁷⁾ Chem. Ber. 84, 455 [1951]. ⁸⁾ Liebigs Ann. Chem. 231, 27 [1885].

6-Methyl-pyridin-carbonsäure-(2) (III) aus 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) (II): Bei dieser Reaktion wurde zweckmäßig der Aldehyd II in wäbr. Lösung vorgelegt und bei Zimmertemperatur beginnend aus einem Tropftrichter das 30-proz. Hydroperoxyd vorsichtig zugefropt, bis mit Jodkaliumstärkepapier ein bleibender Überschuß von H_2O_2 nachweisbar war. Die Temperatur ließen wir auch hier bis höchstens 75° steigen. Die Carbonsäure III kristallisierte infolge ihrer Leichtlöslichkeit beim Erkalten nicht aus. Erst aus der i. Vak. weitgehend eingeeengten Lösung kristallisierte die hydratisierte Säure beim Stehen im Eisschrank aus; Schmp. 96° (A. Ladenburg u. K. Scholtze⁹⁾: Kristalle mit 1 H_2O vom Schmp. 95°).

Der Methylester von III wurde aus 150 g III, 300 g Methanol und 300 g konz. Schwefelsäure durch 3stdg. Erhitzen unter Rückfluß hergestellt. Der Ansatz wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert, 3 mal mit 500 ccm und noch 2 mal mit 250 ccm Chloroform ausgeschüttelt und durch Destillation i. Vak. gereinigt; Ausb. 110 g. Farblose Flüssigkeit von schwachem Geruch. Sdp.₂₃ 137° ; Schmp. $28-29^\circ$ (H. Meyer¹⁰⁾; Schmp. 29°).

Ließ man unter den im ersten Versuch geschilderten Bedingungen die Dämpfe einer 5-proz. wäbr. Emulsion des Methylesters von III mit Luft über den Katalysator streichen, so konnte man aus dem Reaktionsprodukt Pyridin-aldehyd-(2) gewinnen.

Pyridin-aldehyd-(2)-carbonsäure-(6)-methylester (VII) aus dem Methylester von III: 15.1 g ($1/10$ Mol) Methylester von III wurden mit 11.1 g ($1/10$ Mol) Selen-dioxyd und 30 ccm Eisessig 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die Essigsäure dampfte man i. Vak. ab und zog den krist. Rückstand mit heißem Benzol aus. Nach dem Abdampfen des Benzols verblieben etwa 5 g Substanz vom Schmp. $94-98^\circ$. Nach 2maligem Umkristallisieren aus Wasser wurde der Aldehydsäureester VII in farblosen Nadelchen vom Schmp. 102° erhalten.

$C_8H_7O_3N$ (165.1) Ber. C 58.18 H 4.27 N 8.48 Gef. C 57.82 H 4.32 N 8.45

Die Verbindung reduziert beim Erwärmen ammoniakal. Silbernitrat-Lösung.

Das der Verbindung VII entsprechende, an beiden Pyridinkernen substituierte 6,6'-Carbomethoxy-pyridoin entstand quantitativ beim Versetzen einer wäbr. Lösung von VII mit einigen Tropfen Kaliumcyanid-Lösung und nachfolgendem kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad. Das Pyridoin fällt in Form feinkristalliner, gelber Flocken aus, die fast unlöslich in Wasser sind. Aus heißem Pyridin braungelbe Nadeln vom Schmp. 239° (Zers.).

$C_{16}H_{14}O_2N_2$ (330.3) Ber. C 58.18 H 4.27 N 8.48 Gef. C 57.93 H 4.39 N 8.66

Pyridin-dicarbonsäure-(2,6)-monomethylester aus dem Aldehyd-carbonsäureester VII: Dampfte man eine Mischung des Esters VII mit 1 Mol. Hydroperoxyd in wäbr. Lösung auf dem Wasserbad ein, so verblieb der „Dipicolinsäure“-monomethylester als krist. Rückstand, der aus Wasser umkristallisiert wurde; Schmp. 151° .

$C_8H_7O_4N$ (181.1) Ber. C 53.04 H 3.90 N 7.73 Gef. C 53.37 H 4.15 N 7.77

Kochte man die gewonnene Verbindung mit Kalilauge, so kristallisierte nach Ansäuern auf pH 3.8 „Dipicolinsäure“ aus. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt konnte man Kohlendioxyd-Entwicklung beobachten. Das sich hierbei abscheidende Kondensat hatte den Geruch von α -Picolin.

Veresterung mit Methanol führte zu farblosen Kristallen des Pyridin-dicarbonsäure-(2,6)-dimethylesters vom Schmp. 121° (H. Meyer⁴⁾; Schmp. 121°).

Methylester der Carbinolsäure V: 3 g Aldehyd-säureester VII wurden in 50 ccm Methanol nach Zusatz von 1 g Palladium-Katalysator (5% Pd auf Aluminiumoxyd) hydriert. Es wurden 395 ccm Wasserstoff bei 10° aufgenommen (ber. 407 ccm). Nach der Aufarbeitung der Reaktionslösung erhielt man 2.8 g farblose Kristalle des Methylesters der Carbinolsäure V vom Schmp. 88° . Dieselbe Verbindung wurde bei der methanol. Veresterung der Carbinolsäure V selbst erhalten. Der Misch-Schmelzpunkt der auf beiden Wegen hergestellten Verbindung zeigte keine Erniedrigung.

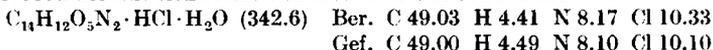
$C_8H_9O_3N$ (167.2) Ber. C 57.48 H 5.43 N 8.38 Gef. C 57.53 H 5.31 N 8.60

⁹⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **33**, 1081 [1900].

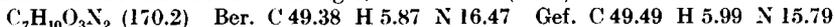
¹⁰⁾ Recueil Trav. chim. Pays-Bas **44**, 323 [1925].

(Cannizzaro-Reaktion des Pyridin-dialdehyds-(2.6): 204 g Dialdehyd VI wurden mit 288 g Kaliumhydroxyd in 192 ccm Wasser zur Reaktion gebracht. Unter starker Wärmeentwicklung, die zeitweiliges Kühlen erforderlich machte, bildete sich ein Kristallbrei, der vorsichtig mit 484 g 38.8-proz. Salzsäure angesäuert wurde. Hierbei bildete sich eine heiße, klare Lösung, aus der beim Abkühlen farblose Kristalle ausfielen. Diese wurden abgesaugt (Mutterlauge A) und mit Methanol ausgekocht (Rückstand A). Aus der warmen Methanol-Lösung fielen 6 g farblose Kristalle des sauren Kaliumsalzes von VIII aus. Nach Absaugen desselben leitete man in die methanol. Lösung Ammoniakgas ein, wobei 62.5 g Ammoniumsals von VIII ausfielen. Der Rückstand A wurde mit 100 ccm Wasser ausgekocht und ergab nach Abkühlen noch 27 g des sauren Kaliumsalzes von VIII. Aus dem Kaliumsalz und dem Ammoniumsals isolierte man in üblicher Weise insgesamt 82 g „Dipicolinsäure“ (VIII).

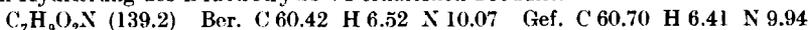
Die salzsaure Mutterlauge A schied beim Erkalten in Eiswasser 40.5 g farblose Blättchen vom Schmp. 178° aus, die man aus Wasser umkristallisierte. Sie bestanden aus dem Hydrochlorid der mit sich selbst veresterten Carbinolsäure V.



Die Mutterlauge hiervon wurde i. Vak. stark eingeengt und schied eine weitere Menge Kristalle ab, die man mit Methanol auskochte. Die methanol. Lösung sättigte man mit Ammoniakgas, wobei eine Abscheidung von 47.2 g farbloser Kristalle des Ammoniumsalses der Carbinolsäure V erfolgte, das bei 210° (Zers.) schmolz.

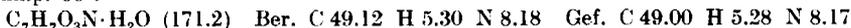


Durch völliges Einengen der methanol. Mutterlauge wurden weitere 56.9 g einer zwischen 95 und 120° schmelzenden Kristallmenge abgeschieden, die aus unreinem Dicarbinol IV bestand. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man die reine Verbindung mit einem Schmp. 114.5–115°, ohne Schmp.-Erniedrigung in Mischung mit dem durch Hydrierung des Dialdehyds VI erhaltenen Produkt.

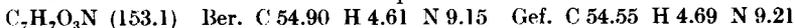


Pyridin-dicarbinol-(2.6) (IV) aus Pyridin-dialdehyd-(2.6) (VI): 10 g VI wurden in 50 g Methanol gelöst und mit 1 g eines Palladium-Aluminiumoxyd-Katalysators (5% Pd) in einer Schüttelbirne hydriert. Die Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff vollzog sich nur langsam und wurde durch nochmalige Zugabe von 1 g Katalysator nach etwa 18stdg. Schütteln etwas belebt, so daß nach 30 Stdn. die Sättigung erreicht war. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Wegdampfen des Methanols wurden etwa 10 g eines bei 110–111° schmelzenden Rohprodukts von IV erhalten. Dieses wurde aus Alkohol und danach nochmals aus Benzol umkristallisiert; farblose Blättchen vom Schmp. 114.5–115°.

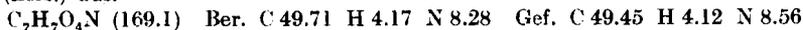
Die freie Carbinolsäure V erhielten wir einerseits in hydratisierter Form aus dem Ester vom Schmp. 178° durch Verseifen mit *n* NaOH als farblose Nadelchen vom Schmp. 88°.



Andererseits erhielten wir die Säure aus dem Ammoniumsals vom Schmp. 210° durch Ansäuern auf p_{H} 3.8. Im Vak.-Exsiccator verliert die Substanz ihr Kristallwasser und geht in die wasserfreie Säure vom Schmp. 137° über.



N-Oxyd-Verbindung der Carbinolsäure V: 5 g Carbinolsäure V wurden mit 10 ccm Eisessig und 25 ccm 30-proz. Hydroperoxyd 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten kristallisierten 4.2 g der *N*-Oxyd-Verbindung in farblosen Nadeln vom Schmp. 195° (Zers.) aus.



Hydrazid der Carbinolsäure V: 2 g Carbinolsäuremethylester wurden mit 3 ccm 80-proz. wäfr. Hydrazinhydrat-Lösung erwärmt; es trat Lösung ein. Beim Abkühlen kristallisierte das Hydrazid in farblosen Kristallen aus, die man aus Äthanol umkristallisierte; Schmp. 185°.

