

6-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro-pyrimidon-(2)-carbonsäure-(5)-äthylester (X): 8.6 g α -[Methyl-mercaptomethyl]-acetessigsäure-äthylester wurden mit 2.7 g Harnstoff 1 Stde. erhitzt, wobei intensiver Geruch nach Mercaptan auftrat. Es wurden 6.6 g (80% d.Th.) farbloser Kristalle vom Schmp. 262° (aus 50-proz. Alkohol sowie Dioxan) erhalten, die im Mischschmp. mit einem aus Methylen-harnstoff und Acetessigester hergestellten Vergleichspräparat⁶⁾ keine Erniedrigung zeigten.

$C_8H_{12}O_3N_2$ (184.2) Ber. C 52.16 H 6.57 N 15.21 Gef. C 52.56 H 6.54 N 15.32

α -Methyl- α -[methyl-mercaptomethyl]- α -acetyl-aceton (XI): Aus 2.0 g Natrium-Draht unter Äther, 10.0 g α -Methyl- α -acetyl-aceton und 8.5 g Chlormethyl-methyl-sulfid wurden 5 g (33% d.Th.) vom Sdp.₁₂ 120° erhalten.

$C_8H_{14}O_2S$ (174.3) Ber. C 55.14 H 8.10 S 18.40 Gef. C 56.18 H 8.04 S 17.73

α -Methyl- α -[methyl-mercaptomethyl]- α -benzoyl-aceton (XII): Aus 1.0 g Natrium-Draht unter Äther, 7.8 g α -Methyl- α -benzoyl-aceton und 4.3 g Chlormethyl-methyl-sulfid wurden 5.5 g (53% d.Th.) vom Sdp.₁₁ 180° erhalten.

$C_{13}H_{16}O_2S$ (236.3) Ber. C 66.06 H 6.82 S 13.57 Gef. C 66.89 H 6.91 S 13.01

α -[Methyl-mercaptomethyl]- α -phenyl-indandion (XIII): Aus 20 g α -Phenyl-indandion-natrium in 50 ccm Methanol und 7.9 g Chlormethyl-methyl-sulfid wurden 14 g (61% d.Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 111° aus absol. Alkohol erhalten.

$C_{17}H_{14}O_2S$ (282.3) Ber. C 72.31 H 5.00 S 11.35 Gef. C 72.33 H 5.00 S 10.89

Sulfon: Aus 3.0 g Substanz und 6.0 g Phthalmonopersäure⁸⁾ in Äther 2.8 g 84% d.Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 141° (aus 50-proz. Alkohol).

$\{C_{17}H_{14}O_4S$ (314.3) Ber. C 64.95 H 4.49 S 10.20 Gef. C 64.98 H 4.50 S 9.91

236. Ferdinand Bohlmann und Magdalene Bohlmann: Zur Reduktion von Pyridin-Derivaten mit Lithiumaluminiumhydrid

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]
(Eingegangen am 9. September 1953)

Werden Pyridin-Derivate, die in 3- und 5-Stellung Ester- oder Cyangruppen tragen, mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, so wird zuerst der Ring angegriffen. Dagegen werden bei 2.4- und 6-substituierten Pyridinen die funktionellen Gruppen reduziert, ohne daß der Kern in Mitleidenschaft gezogen wird. Die Unterschiede lassen sich durch die verschiedene Polarisierung der Pyridin-Derivate erklären. Bei der katalytischen Hydrierung wurden ähnliche Unterschiede festgestellt.

Vor kurzem wurde über die Reduzierbarkeit heterocyclischer Ringe zu Dihydroverbindungen mit Lithiumaluminiumhydrid berichtet¹⁾. Im allgemeinen gelingt jedoch die Reduktion funktioneller Gruppen am Pyridinkern mit Lithiumaluminiumhydrid, ohne daß der Ring angegriffen wird. In bestimmten Fällen wird allerdings vor der Reduktion der funktionellen Gruppe der Kern in eine Dihydroverbindung übergeführt.

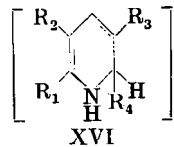
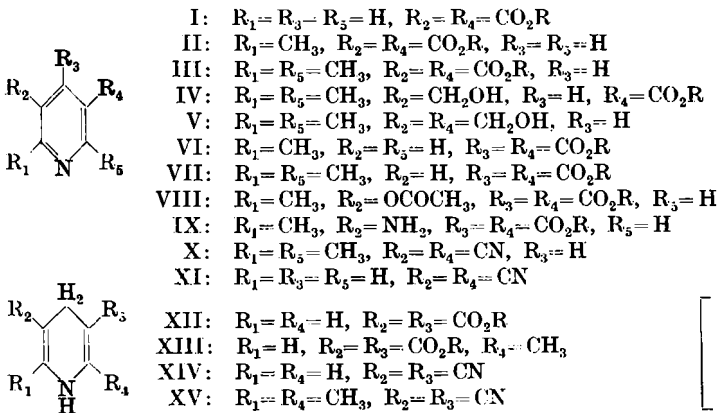
Für eine Synthese wurden nun Pyridinderivate benötigt, die in 3- und 5-Stellung eine $-CH_2OH$ -Gruppe trugen. Diese sollten durch Reduktion der entsprechenden Ester mit Lithiumaluminiumhydrid gut zugänglich sein. Es zeigte sich jedoch, daß z.B. der Dinicotinsäureester (I) zuerst zur Dihydro-

¹⁾ F. Bohlmann, Chem. Ber. 85, 390 [1952].

verbindung reduziert wird, bevor überhaupt eine Estergruppe angegriffen wird. Das in gelben Kristallen erhaltene Reaktionsprodukt ist offenbar die 1.4-Dihydro-Verbindung XII. Die Verbindung gibt nämlich mit neutraler Silberosalz-Lösung erst in der Wärme eine Silberabscheidung, während 1.2-Dihydro-Verbindungen bereits in der Kälte reagieren²⁾.

In den Mutterlaugen sind allerdings auch Stoffe enthalten, die schon in der Kälte Silberabscheidung bewirken. Möglicherweise entstehen zuerst 1.2-Dihydro-Verbindungen vom Typ XVI, die sich dann in die stabileren 1.4-Dihydro-Verbindungen umlagern.

Auch der 2-Methyl-dinicotinsäureester (II) gibt bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid eine Dihydroverbindung, die das gleiche Verhalten zeigt wie XII. Dagegen gibt der 2.6-Lutidin-dicarbonsäure-(3.5)-ester (III) in der Kälte das Monocarbinol IV und beim Kochen das Diol V, ohne daß der Kern angegriffen wird.



Auch der einfache Nicotinsäureester zeigt bereits eine leichte Hydrierbarkeit des Ringes. Nur bei vorsichtiger Reduktion, bei der die Lithiumaluminiumhydrid-Lösung bei 0° tropfenweise zum Ester gegeben wird, und nicht wie üblich umgekehrt, wird in guter Ausbeute das β -Pyridyl-carbinol erhalten. α -Picolinsäureester gibt in befriedigender Ausbeute das entsprechende Carbinol; das gleiche stellte M. Protiva³⁾ bei der γ -Verbindung fest. Ebenso glatt läßt sich Pyridyl-(2)-essigester zum α -Picolyl-carbinol reduzieren.

Interessant ist nun, daß es gelingt, Pyridin-dicarbonsäure-(3.4)-ester (VI bis IX) glatt zu den Diolen zu reduzieren, ohne daß eine Reduktion des Kernes beobachtet wurde⁴⁾.

Dagegen konnte festgestellt werden, daß die Pyridin-dicarbonsäure-(3.5)-dinitrile X und XI zu den Dihydropyridinen XIV und XV reduziert werden. Auch hier handelt es sich wohl um 1.4-Dihydro-Verbindungen, was im Falle der Verbindung X durch Mischschmelzpunkt mit einem authentischen Präparat⁵⁾ bewiesen werden konnte.

²⁾ P. Karrer u. O. Warburg, *Biochem. Z.* **285**, 297 [1936].

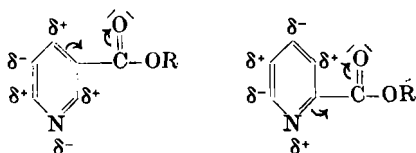
³⁾ *Chem. Listy* **45**, 20, 309 [1951].

⁴⁾ R. G. Jones u. E. Kornfeld, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 107 [1951].

⁵⁾ E. v. Meyer, *J. prakt. Chem.* [2] **78**, 509 [1908].

Außer der Reaktion mit neutraler Silbersalzlösung weisen auch die UV-Spektren auf das Vorhandensein von Dihydropyridinen hin. Während die Pyridinderivate selbst keine Absorption oberhalb von 300 $m\mu$ zeigen, besitzen die Dihydropyridine ein Maximum zwischen 360 und 380 $m\mu$ (vergl. die Abbild.).

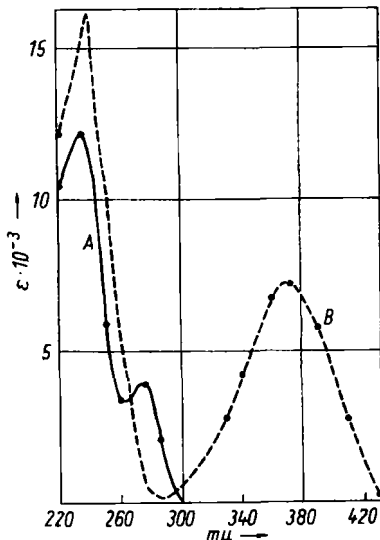
Das unterschiedliche Verhalten der Pyridin-carbonsäure-ester und -nitrile gegenüber Lithium-aluminiumhydrid hat offenbar seinen Grund in der verschiedenen Polarisierung des Pyridinringes: Während die Substitution mit elektronenaffinen Gruppen in 3- und 5-Stellung den Ring für eine Addition von Lithiumaluminiumhydrid im günstigen Sinne polarisiert, ist dieses bei 2,4- und 6-Substitution gerade umgekehrt:



Wenn nun der Pyridinring in 3- und 4-Stellung Estergruppen trägt, dann heben sich diese Effekte offenbar gegenseitig auf, so daß in diesen Fällen eine Reduktion der funktionellen Gruppen möglich ist, ohne daß der Kern angegriffen wird. Beim 2,6-Lutidin-dicarbonsäure-(3,5)-ester wirken die beiden Methylgruppen durch sterische Hinderung einer Anlagerung von Lithiumaluminiumhydrid entgegen. Ähnliches wurde schon beim 2,4,6-Triphenyl-pyridin beobachtet¹⁾.

Pyridincarbonsäure-amide konnten nicht zu den entsprechenden Aminen reduziert werden. Ebenso gelingt es nicht, halogensubstituierte Pyridine zu den halogenfreien Verbindungen zu reduzieren. 2-Chlor-pyridin reagiert in der Kälte gar nicht; in der Wärme wird es in unübersichtlicher Weise verändert. 3,5-Dibrom-pyridin gibt eine sehr labile Dihydroverbindung, die nicht isoliert werden konnte. Pyridone gaben beim Versuch der Reduktion lediglich Harze, was am Beispiel des *N*-Methyl-pyridons-(2) geprüft wurde. K. Campbell⁶⁾ beobachtete dasselbe beim *N*-Methyl-2,6-dimethyl-pyridon-(4).

Die Ergebnisse, die bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid gesammelt werden konnten, zeigten, daß 3,5-Dioxymethyl-pyridine so nicht darstellbar waren. Leider liegen die Verhältnisse bei der katalytischen Hydrierung der Nitrile sehr ähnlich. Während Pyridin-dicarbonsäure-(3,4)-dinitrile mit Platin glatt zu den Diaminen reduziert werden können, ohne daß der Ring hydriert wird⁷⁾, werden die 3,5-substituierten Verbindungen zu Dihydro-



UV-Spektren von 2,6-Lutidin-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (III) (A) und von 1,4-Dihydro-2,6-lutidin-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (B) in Methanol

⁶⁾ J. org. Chemistry 15, 337 [1950].

⁷⁾ R. Kuhn, K. Westphal, G. Wendt u. O. Westphal, Naturwiss. 27, 469 [1939]; K. Westphal, Dtsch. Reichs-Pat. 704761, C. 1941 II, 374.

pyridinen reduziert. Diese Ergebnisse konnten auch durch Salzbildung am Pyridin-Stickstoff nicht verändert werden.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Arbeitsmethodik bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid: Die absolut ätherische Lösung der Substanz wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einem geringen Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid in Äther versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung zersetzt, ohne daß dabei eine wässrige Phase auftrat. Der Niederschlag wurde mit Äther ausgewaschen und die vereinigten Ätherlösungen eingedampft.

Reduktion von 2,6-Lutidin-dicarbonsäure-(3,5)-diäthylester (III): 5 g Ester⁸⁾ in 50 ccm Äther wurden mit einer Lösung von 780 mg Lithiumaluminiumhydrid in 40 ccm Äther bei 0° reduziert. Nach 1/2 Stde. wurde aufgearbeitet. Der Ätherrückstand lieferte aus Benzol weiße Kristalle von 3-Oxymethyl-2,6-lutidin-carbonsäure-(5)-äthylester(IV); Schmp. 100–101°, Ausb. 40%.

$C_{11}H_{16}O_3N$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 Gef. C 63.11 H 7.18

Der gleiche Ansatz wurde 2 Stdn. gekocht. Aus Benzol/Aceton wurden weiße Kristalle von 3,5-Di-oxymethyl-2,6-lutidin (V), Schmp. 141–142°, erhalten; Ausb. 65%.

$C_9H_{13}O_2N$ (167.2) Ber. C 64.65 H 7.84 Gef. C 64.77 H 7.79

Reduktion von Dinicotinsäure-dimethylester (I): 4.5 g Ester⁸⁾ in 50 ccm Äther wurden mit einer Lösung von 750 mg Lithiumaluminiumhydrid in 20 ccm Äther reduziert. Nach 30 Min. wurde zersetzt und aufgearbeitet. Aus Benzol gelbe Kristalle von 1,4-Dihydro-dinicotinsäure-dimethylester (XII); Schmp. unscharf 150–160°, Ausb. 50%. $\lambda_{max} = 220, 375 \mu$ (in Methanol).

$C_9H_{11}O_4N$ (197.2) Ber. C 54.81 H 5.50 Gef. C 54.78 H 5.53

Reduktion von 2-Methyl-dinicotinsäure-dimethylester (II): Die nach J. Weber⁹⁾ dargestellte Säure wurde mit Methanol und Schwefelsäure verestert und der Ester durch Destillation gereinigt, Sdp._{0.02} 115–120°. Die Analyse weist auf einen kleinen Gehalt an Monocarbonsäureester hin. Eine weitere Reinigung gelang nicht.

$C_{10}H_{11}O_4N$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.30 Gef. C 58.06 H 5.50

10 g Ester wurden mit einer Lösung von 1.9 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Gelbe Nadeln von 2-Methyl-1,4-dihydro-dinicotinsäure-dimethylester (XIII). Aus Benzol umkristallisiert: Schmp. 126°; Ausb. 35%. $\lambda_{max} = 220, 375 \mu$ (in Methanol).

$C_{10}H_{13}O_4N$ (211.2) Ber. C 56.86 H 6.21 Gef. C 57.45 H 6.38

Reduktion von 2-Chlor-pyridin: 10 g Chlor-pyridin wurden mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 100 ccm Äther 2 Stdn. bei 0° behandelt. Es wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Der gleiche Ansatz gab nach 3stdg. Kochen nur harzige Produkte.

Reduktion von α -Picolinsäure-äthylester: 1 g Ester in 20 ccm Äther wurde mit 150 mg Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Das erhaltene α -Pyridyl-carbinol wurde als Pikrat identifiziert; Schmp. 159°¹⁰⁾.

Reduktion von Pyridyl-(2)-essigsäure-äthylester: 5 g Ester¹¹⁾ wurden mit 1 g Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Der erhaltene β -Pyridyl-äthylalkohol siedete bei 120°/15 Torr, Ausb. 2.5 g. Pikrat vom Schmp. 120° (mit authentischem Präparat¹²⁾ keine Schmp.-Erniedrigung).

⁸⁾ H. Meyer u. H. Tropsch, *Mh. Chem.* **35**, 207 [1914].

⁹⁾ Liebig's Ann. Chem. **241**, 1 [1887].

¹⁰⁾ C. Harries u. G. Lénart, *Liebigs Ann. Chem.* **410**, 107 [1915].

¹¹⁾ *Org. Syntheses* **29**, 44.

Reduktion von Dinicotinsäure-dinitril (XI): Zur Darstellung des Nitrils wurden 50 g Dinicotinsäure⁸⁾ mit 150 ccm Thionylchlorid 15 Stdn. gekocht. Nach Verdampfen des überschüssigen Thionylchlorids wurde in konz. Ammoniak eingetragen. Der Niederschlag wurde aus viel Wasser umkristallisiert. Das Diamid schmolz bei 302°; Ausb. 26 g.

26 g Diamid wurden in 130 ccm Pyridin suspendiert und unter Rühren (Wasserkühlung) mit 19 ccm Phosphoroxychlorid versetzt. Es wurde 3 Stdn. auf 60° erwärmt, auf Eis gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Eindampfrückstand wurde aus wäßrigem Methanol umkristallisiert, Schmp. 113°; Ausb. 15 g. Zur Analyse wurde bei 70°/1 Torr sublimiert.

$C_7H_3N_3$ (129.1) Ber. C 65.26 H 2.35 Gef. C 65.31 H 2.51

1 g Dinitril in 20 ccm Äther wurde mit 300 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ccm Äther reduziert. Gelbe Kristalle von 1.4-Dihydro-dinicotinsäure-dinitril (XIV) aus verd. Methanol, dann Benzol/Methanol; Schmp. 197°. $\lambda_{\max} = 360 \mu$ (in Methanol).

$C_7H_6N_3$ (131.1) Ber. C 64.11 H 3.84 Gef. C 64.02 H 3.93

Reduktion von 2.6-Lutidin-dicarbonensäure-(3.5)-dinitril (X): 0.43 g Dinitril⁵⁾ in 20 ccm Äther wurden mit 110 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ccm Äther reduziert. Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 225°, keine Schmp.-Erniedrigung mit einem authentischen Präparat von 1.4-Dihydro-2.6-lutidin-dicarbonensäure-(3.5)-dinitril (XV)¹²⁾. $\lambda_{\max} = 362.5 \mu$ (in Methanol).

Katalytische Hydrierung von Dinicotinsäure-dinitril (XI): 0.5 g Dinitril wurden in 20 ccm Methanol mit 50 mg Platinoxid bis zur Aufnahme von 45 ccm H_2 (0.5 Mol.) hydriert (3 Stdn.). Die gelb gewordene Lösung zeigte ein UV-Max. bei 360 μ (in Methanol) und gab mit neutraler Silberatzlösung eine Silberabscheidung. Das gleiche Ergebnis wurde bei der Hydrierung in Eisessig und in 1-proz. methanolischer Salzsäure erzielt. Auf eine Isolierung der Reaktionsprodukte wurde verzichtet.

Reduktion von Nicotinsäure-methylester: Der Ester wurde über das Säurechlorid dargestellt. 46 g Ester in 300 ccm Äther wurden unter Rühren bei 0° innerhalb von 30 Min. mit 6.5 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm Äther versetzt. Nach weiteren 30 Min. bei 0° wurde der Überschuß an Hydrid mit Methanol zersetzt und dann mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Äther gut ausgewaschen. Nach Verdampfen des Äthers wurde i. Vak. destilliert, Sdp._{0.1} 110°; Ausb. 31.3 g β -Pyridyl-carbinol. Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach Zeriwitinoff ergab 0.97 akt. H. Das Pikrat schmolz bei 158–160° (vergl. ¹³⁾).

237. Werner Deckers und Josef Maier: Über zwei neue Alkaloide aus *Duboisia leichhardtii*

[Aus der Alkaloid-Abteilung und dem Analytischen Zentrallaboratorium der Fa. C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rhein]

(Eingegangen am 11. September 1953)

Aus *Duboisia leichhardtii* wurde ein bisher nicht beschriebenes Hydrobromid isoliert. Es wurde festgestellt, daß es sich um das Hydrobromid einer Mischung von 1.25 Tln. Isobutyryl-tropein mit einem Tl. α -Methylbutyryl-tropein handelt.

Die in Australien und Neuseeland beheimateten Solanaceenarten *Duboisia leichhardtii* und *Duboisia myoporoides* sind wegen ihres Gehalts an Tropaalkaloiden von Interesse. Die Gattung *leichhardtii* enthält als Hauptalkaloide Hyoscyamin und Scopolamin, wobei

¹²⁾ W. Koenigs u. G. Happe, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1343 [1902].

¹³⁾ L. Panizzon, Helv. chim. Acta **24** E, 24 [1941].