

HERMANN STETTER und CARL-WOLFGANG SCHELLHAMMER
ZUR KENNTNIS DER 4.6-DIHYDROXY-PICOLINSÄURE

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München
und dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 26. Februar 1957)

Die von W. WISLICENUS und K. SCHÖLLKOPF¹⁾ durch Ammoniakwirkung auf 4-Äthoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6)-äthylester erhaltene Verbindung ist das Amid der 4-Äthoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) und nicht der 4.6-Dihydroxy-picolinsäure-äthylester, wie diese Autoren angenommen hatten. Es werden die Bedingungen beschrieben, unter denen es gelingt, aus 4-Hydroxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) 4.6-Dihydroxy-picolinsäure in glatter Weise zu erhalten.

Von W. WISLICENUS und K. SCHÖLLKOPF¹⁾ wurde die Herstellung des 4.6-Dihydroxy-picolinsäure-äthylesters (VII) durch Erhitzen der alkoholischen Lösung von 4-Äthoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6)-äthylester (I) mit wäßrigem Ammoniak beschrieben. A. P. SEDGEWICK und J. N. COLLIE²⁾ berichten über die Synthese der freien Säure (VI) aus 4.6-Dihydroxy-picolin. Diese Methode ist wenig ergiebig und erfordert einen hohen Arbeitsaufwand. Da wir größere Mengen der Säure benötigten, versuchten wir, diese nach W. WISLICENUS und K. SCHÖLLKOPF darzustellen. Die alkalische Verseifung der auf diesem Wege erhaltenen Verbindung führte aber nicht zu der schwerlöslichen 4.6-Dihydroxy-picolinsäure. Statt dessen stellten wir fest, daß die Substanz mit Alkali Ammoniak entwickelt und daß bei der Zinkstaubdestillation kein Pyridin gebildet wird. Außerdem reagiert die Verbindung nicht sauer und gibt mit Eisen(III)-chlorid keine Farbreaktion. Beim Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure in Eisessig wurde 4-Hydroxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) (V) erhalten.

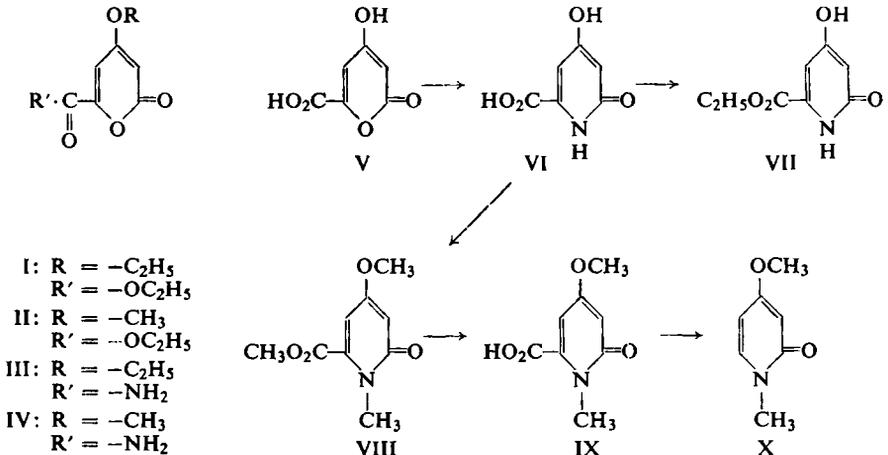
Alle diese Befunde lassen sich nur so deuten, daß es sich bei der von W. WISLICENUS und K. SCHÖLLKOPF dargestellten Verbindung um das Amid der 4-Äthoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) (III) handelt. Um auch die Möglichkeit auszuschließen, daß der 4-Amino-pyron-(2)-carbonsäure-(6)-äthylester vorliegt, wurde unter den gleichen Bedingungen 4-Methoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6)-äthylester (II) mit Ammoniak umgesetzt. Da hierbei eine neue Verbindung mit der Zusammensetzung des Amids der 4-Methoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) (IV) erhalten wurde, kann die Amidstruktur der Verbindungen III und IV als gesichert gelten.

Um die Herstellung der gesuchten 4.6-Dihydroxy-picolinsäure auf dem gleichen Wege zu erreichen, wurden nunmehr die Bedingungen der Ammoniakwirkung verschärft. An Stelle des Esters I wurde die freie 4-Hydroxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) (V) mit wäßrigem Ammoniak umgesetzt. Die Überführung in die 4.6-Dihydroxy-picolinsäure (VI) gelang erst bei 18 stg. Erhitzen auf 120° im Einschlußrohr. Die Säure VI konnte auf diese Weise in 93.7-proz. Ausbeute erhalten werden. Da sie einen Schmp. von 323° (Zers.) zeigt und von A. P. SEDGEWICK und J. N. COLLIE²⁾

¹⁾ J. prakt. Chem. [2] **95**, 269 [1917].

²⁾ J. chem. Soc. [London] **61**, 410 [1892].

für die gleiche Säure ein Zers.-P. von 273° angegeben wird, haben wir die Konstitution der Verbindung durch Überführung in eine Reihe charakteristischer Derivate sichergestellt.



Durch Veresterung mit Alkohol und Salzsäure wurde der Äthylester VII vom Schmp. 229° hergestellt. Die Umsetzung mit Diazomethan führte zum *N*-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6)-methylester (VIII). Eine partielle Verseifung dieses Esters zu *N*-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6) (IX) gelingt glatt nach L. CLAISEN³⁾ in ätherischer Lösung durch Zugabe von methanolischem Natriumhydroxyd. Diese Säure läßt sich durch Erhitzen mit Kupferpulver decarboxylieren. Man erhält in 65-proz. Ausbeute *N*-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2) (X), das sich in allen Eigenschaften mit der von E. SPÄTH und E. TSCHELNIK⁴⁾ auf anderem Wege erhaltenen Verbindung X als identisch erwies.

Um auszuschließen, daß bei der Diazomethan-Einwirkung auf VI primär eine *O*-Methylierung zu 4,6-Dimethoxy-picolinsäure-methylester stattfindet, der sich, wie bei ähnlichen Verbindungen beobachtet⁴⁾, erst bei der Verseifung in die *N*-Methyl-Verbindung IX umwandelt, haben wir IX wieder mit Diazomethan behandelt, wobei der Ester VIII zurückgebildet wurde.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

4-Äthoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6)-amid (III): *4*-Äthoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6)-äthylester (I) wird nach der Vorschrift von W. WISLICENUS und K. SCHÖLLKOPF¹⁾ in 67-proz. Ausbeute dargestellt.

0.9 g I werden mit 4 ccm Äthanol und 4 ccm konz. wäßrigem Ammoniak 10 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fallen Nadeln oder Prismen aus, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 203° schmelzen. Ausb. 0.7 g (90% d. Th.).

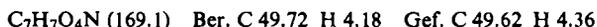
Leicht löslich in Wasser und Alkohol; weniger löslich in Äther und Benzol. Die wäßrigen Lösungen reagieren nicht sauer und geben mit Eisen(III)-chlorid sowie Salpetriger Säure keine Farbreaktion. Beim Erhitzen der Substanz mit Zinkstaub entsteht kein Pyridin.

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 703 [1905].

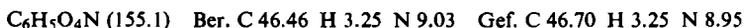
⁴⁾ Mh. Chem. 42, 259 [1921].

4-Hydroxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) (V): 0.5 g III werden mit einer Mischung von 4 ccm Eisessig und 2 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nachdem zuerst alles in Lösung gegangen ist, fällt die Säure V aus. Zers.-P. 295° (aus Wasser). Sie ist in allen Eigenschaften identisch mit der früher⁵⁾ von uns hergestellten Säure. Gemische mit dieser Säure zeigen keine Veränderung des Zersetzungspunktes.

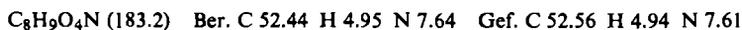
4-Methoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6)-amid (IV): Eine Mischung von 0.4 g *4-Methoxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6)-äthylester*⁵⁾, 1 ccm absol. Methanol und 1.5 ccm konz. wäßrigem Ammoniak wird 5 Min. zu lebhaftem Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Amid aus. Es kann durch Umkristallisieren aus Wasser gereinigt werden. Schmp. 259°. Ausb. 0.23 g (67.5% d. Th.). Die Verbindung zeigt das gleiche Verhalten wie III.



4,6-Dihydroxy-picolinsäure (VI): 15 g *4-Hydroxy-pyron-(2)-carbonsäure-(6) (V)* (Herstellung durch Verseifung von I auf die früher beschriebene Weise⁵⁾) werden mit 65 ccm konz. wäßrigem Ammoniak 18 Stdn. im Bombenrohr auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten und Öffnen des Bombenrohres wird der Inhalt mit konz. Salzsäure bis zur deutlich kongosauren Reaktion angesäuert. Die ausgefallene Säure wird abfiltriert und mit Alkohol und Äther gewaschen. Farblose Kristalle, die bei 323° unter Zersetzung schmelzen. Ausb. 14 g (93.7% d. Th.). Die Säure kann aus halbkonzentrierter Bromwasserstoffsäure umkristallisiert werden, ändert aber hierbei nicht ihren Schmp. Die wäßr. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine ziegelrote und mit Natriumnitrit eine grüne Färbung. Beim Erhitzen mit Zinkstaub tritt intensiver Pyridingeruch auf.



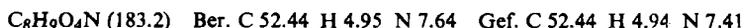
4,6-Dihydroxy-picolinsäure-äthylester (VII): 0.5 g VI werden in 10 ccm absol. Äthanol suspendiert. Man sättigt die Suspension mit trockenem Chlorwasserstoff und erhitzt anschließend 4 Stdn. zum Sieden. Dann wird rasch i. Vak. auf dem Wasserbad eingedampft. Die letzten Salzsäurereste entfernt man im Exsiccator über Kaliumhydroxyd. Der Ester wird aus Wasser umkristallisiert; farblose Prismen, die in Wasser und Alkohol leicht, in Benzol, Äther und Ligroin schwer löslich sind. Die wäßr. Lösung gibt mit Eisen(III)-chlorid eine orange und mit Natriumnitrit eine hellgrüne Farbreaktion. Schmp. 229°. Ausb. 0.48 g (81% d. Th.).



N-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6)-methylester (VIII): 13 g (0.084 Mol) VI werden in 100 ccm Äther suspendiert und mit einer äther. Diazomethan-Lösung (aus 52 g *N-Nitroso-N-methyl-harnstoff*, 104 ccm 50-proz. Kalilauge und 800 ccm Äther) versetzt. Nach 16 Stdn. wird der Äther abdestilliert. Durch Umkristallisieren des krist. Rückstandes (Schmp. 101–103°) aus wenig Wasser erhält man die reine Verbindung. Schmp. 109°. Ausb. 15.2 g (91.5% d. Th.).



N-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2)-carbonsäure-(6) (IX): 5 g (0.025 Mol) VIII werden in 200 ccm Äther gelöst und mit einer Lösung von 0.03 Mol Natriumhydroxyd in absol. Methanol versetzt. Es fällt nach kurzer Zeit ein gelblich gefärbtes Produkt aus. Nach 16 Stdn. filtriert man das Natriumsalz ab, löst in wenig Wasser und säuert mit Salzsäure an. Das Rohprodukt schmilzt bei 237°. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Wasser. Schmp. nach sorgfältigem Trocknen 261° (Zers.). Ausb. 3.5 g (76.5% d. Th.).



⁵⁾ H. STETTER und C. W. SCHELLHAMMER, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

Einwirkung von Diazomethan auf IX: 3 g (0.0164 Mol) der *Verbindung IX* werden in 50 ccm Äther suspendiert und mit einer äther. Lösung von *Diazomethan* (aus 5 g *N*-Nitroso-*N*-methyl-harnstoff, 10 ccm 50-proz. Kalilauge und 100 ccm Äther) versetzt. Nach 16 Stdn. wird der Äther abdestilliert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 2.9 g (89% d. Th.); Schmp. 109°. Da auch mit *VIII* keine Schmp.-Depression auftritt, muß es sich um *VIII* handeln.

N-Methyl-4-methoxy-pyridon-(2) (X): 0.65 g der *Verbindung IX* werden in einem Mörser innig mit 1 g Kupferpulver gemischt und in ein etwa 30 cm langes, einseitig geschlossenes Glasrohr von 6 mm Durchmesser gefüllt. An der Wand hängengebliebene Teilchen werden mit einem kleinen Pfropfen aus Asbestfasern zur Hauptmenge gedrückt. Dann erhitzt man das Gemisch fächelnd mit entleuchteter Flamme. Neben geringen Mengen weißer Nebel destilliert eine farblose Flüssigkeit, die sich im oberen Teil des Rohres kondensiert und nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Diesen Rohrteil schneidet man ab und kristallisiert aus Ligroin (Sdp.: 80–110°) um. Ausb. 0.32 g (65% d. Th.). Zur Sicherstellung der Konstitution wurde das Pikrat und das Pikronolat der *Verbindung* hergestellt. Pikrat: Schmp. 155°, Pikronolat: Schmp. 126° (Zers.). Die Schmelzpunkte stimmen mit den von E. SPÄTH und E. TSCHELNIK¹⁾ angegebenen überein.

WILHELM MATHES und WALTER SAUERMILCH

ÜBER EINIGE SUBSTITUIERTE ALDEHYDE DER CHINOLIN- UND PYRIDINREIHE

Aus dem Wissenschaftlichen Laboratorium der Dr. F. Raschig GmbH.,
Ludwigshafen a. Rhein

(Eingegangen am 28. Februar 1957)

Eigenschaften und Daten einiger substituierter Chinolin- und Pyridinaldehyde
werden mitgeteilt.

Im Rahmen unserer Versuche über die Oxydation von Methylheterocyclen hatten wir vor längerer Zeit u. a. aus 2.7-Dimethyl-chinolin durch Gasphasenoxydation mit Luft den 7-Methyl-chinolin-aldehyd-(2) als farblose Kristalle vom Schmp. 87–88° erhalten. Diesen Aldehyd beschrieben kürzlich M. SEYHAN und W. C. FERNELIUS¹⁾ mit dem Vorbehalt, daß bei ihrer durch Selendioxydoxydation gewonnenen Verbindung (vom Schmp. 69–70°) „die Stellung der Aldehydgruppe nicht nachgewiesen“ sei. Bei unseren Versuchen ist dieser Nachweis in der Weise erbracht worden, daß wir die aus dem Aldehyd mit Hydroperoxyd erhaltene 7-Methyl-chinolin-carbonsäure-(2) zum 7-Methyl-chinolin decarboxylierten. Die Base wurde als Pikrat vom Schmp. 234–235° identifiziert. Weitere Oxydationsversuche dieses Programms — teils Gasphasenoxydationen teils Selendioxydoxydationen — führten zu folgenden substituierten Chinolin-aldehyden-(2):

	Schmp.°		Schmp.°
6-Methoxy-chinolin-aldehyd-(2)	105	7-Chlor-chinolin-aldehyd-(2)	159
8-Methoxy-chinolin-aldehyd-(2)	103	8-Chlor-chinolin-aldehyd-(2)	146
6-Chlor-chinolin-aldehyd-(2)	140	6-Brom-chinolin-aldehyd-(2)	164

¹⁾ Chem. Ber. **89**, 2212 [1956].