

BRUNO EMMERT

Synthesen unter dem dehydrierenden Einfluß elementaren Schwefels, III¹⁾

Weitere Reaktionen des α - oder γ -methylierten Pyridins mit Aminen

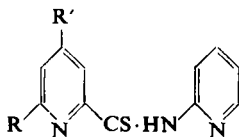
Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg

(Eingegangen am 31. März 1958)

Die Einwirkung von α - und γ -methylierten Pyridinen auf α -Amino-pyridin bei Gegenwart von Schwefel sowie eine derartige Reaktion zwischen γ -Picolin und *p*-Dimethylamino-anilin werden beschrieben.

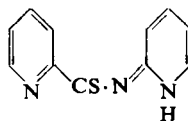
Nach Veröffentlichung unserer ersten²⁾ und zweiten¹⁾ Arbeit über obiges Thema erschienen Mitteilungen anderer Forscher, welche sich mit den unsrigen berühren und sie bestätigen, so von H. D. PORTER³⁾, H. SAIKACHI, T. HISANO und S. YOSHINA⁴⁾, J. SCHMITT und M. SUQUET⁵⁾, P. E. MILLER, G. L. OLIVER, J. R. DANN und J. W. GATES JR.^{6,7)}.

In Fortsetzung unserer Arbeiten über die Einwirkung von Schwefel auf ein Gemisch von methylierten Heterocyclen und aromatischen Aminen wurde nun versucht, Schwefel mit einem Gemisch von α - oder γ -methylierten Pyridinen und einem primären *heterocyclischen* Amin zur Reaktion zu bringen. Als solches wurde α -Amino-pyridin gewählt. Es zeigte sich, daß diese Verbindung unter dem Einfluß des Schwefels mit α -Picolin in annehmbarer Ausbeute zu einer schön kristallisierenden gelben Substanz $C_{11}H_9N_3S$ reagiert. Die Farbe, wie auch die Löslichkeit in starken Säuren und



I(a-c)

- a: R = R' = H
b: R = CH₃, R' = H
c: R = H, R' = CH₃



II

1) II. Mitteil.: B. EMMERT und A. HOLZ, Chem. Ber. 87, 676 [1954].

2) B. EMMERT und M. GROLL, Chem. Ber. 86, 208 [1953].

3) J. Amer. chem. Soc. 76, 127 [1954].

4) J. pharmac. Soc. Japan 74, 1318 [1954].

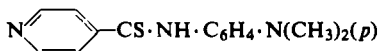
5) Bull. Soc. chim. France 1956, 755.

6) J. org. Chemistry 22, 664 [1957].

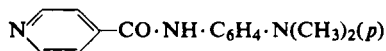
7) Von der Mehrzahl dieser Autoren werden die Reaktionen von alkylierten Heterocyclen mit Aminen unter dem Einfluß des Schwefels als angewandte WILLGERODTSche oder Anwendung der Reaktion von WILLGERODT und KINDLER aufgefaßt. — Meines Erachtens beschränkt sich der Begriff der Willgerodtschen Reaktion auf die Umsetzung eines *Ketons* mit Ammoniumpolysulfid oder (Modifikation der Reaktion durch Kindler) mit elementarem Schwefel und einem (meist sekundären) Amin. Der Mechanismus der Reaktionen mag in manchen Teilen Parallelen aufweisen.

Basen deutet darauf hin, daß die Reaktion analog wie bei der Verwendung von Anilin als Amin, also zu Thiopicolinsäure-[α -pyridyl-amid] (Ia), verläuft⁸⁾. α -Amino-pyridin kann an sich auch in der Imid-Form reagieren. Doch gibt die Formel II ohne besondere Annahmen nicht die sauren Eigenschaften der Substanz wieder.

α,α' -Lutidin gibt in entsprechender Reaktion mit α -Amino-pyridin unter den angegebenen Bedingungen 6-Methyl-thiopicolinsäure-[α -pyridyl-amid] (Ib), während γ -Picolin nur eine amorphe Masse bildet. α,γ -Lutidin liefert in nur geringer Ausbeute eine gelbe Substanz, die als 4-Methyl-thiopicolinsäure-[α -pyridyl-amid] (Ic) angesehen wird, da ja auch die 4-ständige Methylgruppe des γ -Picolins der vorliegenden Reaktion nicht zugänglich zu sein scheint.



III



IV

Als Ergänzung zu früheren Arbeiten sei noch erwähnt, daß beim Kochen eines Gemisches von γ -Picolin, *p*-Dimethylamino-anilin und Schwefel das erwartete Thioisonicotinsäure-[*p*-dimethylamino-anilid] (III) entsteht. Daneben bildet sich wohl durch teilweise Hydrolyse dieser Substanz während der Aufarbeitung Isonicotinsäure-[*p*-dimethylamino-anilid] (IV).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Thiopicolinsäure-[α -pyridyl-amid] (Ia): Eine über Kaliumhydroxyd getrocknete Lösung von 15 g α -Amino-pyridin in 22 g α -Picolin wurde nach dem Abgießen vom Kaliumhydroxyd mit 15 g Schwefel gemischt und auf einer Asbestplatte 30 Stdn. unter Rückfluß bis zur schwachen Gasentwicklung (Schwefelwasserstoff) erhitzt. Die nach dem Abkühlen erstarrende Masse wurde auf dem Wasserbad mit ca. 150ccm 70-proz. Äthanol ausgezogen. Beim Abkühlen fielen 8–12 g des Amids in gelben, dünnen, langgestreckten Prismen. Durch teilweises Eindunsten der Mutterlauge über Schwefelsäure konnten noch 1–2 g gewonnen werden. Zur Analyse wurde nochmals aus 70-proz. Äthanol umkristallisiert. Schmp. 82°.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ (215.1) Ber. C 61.37 H 4.22 N 19.53 S 14.88

Gef. C 61.50 H 4.50 N 19.49 S 14.76

Die Substanz ist schon bei Zimmertemperatur gut löslich in Chloroform, Aceton, Benzol, auch Äther. Aus der salzsauren Lösung fällt sie mit Ammoniak, aus der stark alkalischen mit Essigsäure. Beim längeren Kochen mit Salzsäure scheiden sich Schwefelwasserstoff und viel Schwefel ab. Der Schwefelwasserstoff wirkt also teilweise reduzierend. Der Eindampfdruckstand ist uneinheitlich und nur teilweise kristallinisch.

6-Methyl-thiopicolinsäure-[α -pyridyl-amid] (Ib): Eine Mischung von 22 g α,α' -Lutidin, 15 g α -Amino-pyridin und 15 g Schwefel wurde 30 Stdn. im Ölbad von 140–150° erhitzt und unveränderte Basen, soweit sie leicht übergehen, i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit kalter verd. Salzsäure ausgezogen, die filtrierte Lösung sofort mit Ammoniak gefällt. Es schied sich ein amorpher oder körniger Niederschlag ab, der 2 mal mit je 150ccm ca. 30-proz.

⁸⁾ Selbstverständlich kommen daneben noch eine Formel mit $-\text{C}(\text{SH})=\text{N}$ -Bindung und eine sinngemäße Pyridyl-imid-Formel in Betracht. In Lösung stehen diese Tautomeren wohl im Gleichgewicht.

Kalilauge geschüttelt wurde, wobei nur ein Teil in Lösung ging. Beim Versetzen mit einem kleinen Überschuß von Essigsäure fiel *Ib* in gelben krist. Flocken aus. Ausb. 10g schöne dünne Prismen vom Schmp. 89° (aus 70-proz. Äthanol). Die Eigenschaften ähneln denen der obigen Substanz.

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229.1) Ber. C 62.86 H 4.84 N 18.34 S 13.97
Gef. C 63.21 H 4.86 N 17.94 S 14.22

4-Methyl-thiopicolinsäure-[α -pyridyl-amid] (*Ic*) entsteht bei 30stdg. Erhitzen von 33g α - γ -*Lutidin*, 15g α -*Amino-pyridin* und 15g *Schwefel* im Ölbad von 140°. Die Aufarbeitung gleich der vorhergehenden. Ausb. wechselnd bis 3g. Schmp. 116–117°. Grünstichig gelbe Prismen. Die Eigenschaften ähneln denen der beiden letzten Substanzen.

$C_{12}H_{11}N_3S$ (229.1) Ber. C 62.86 H 4.84 N 18.34 S 13.97
Gef. C 63.02 H 4.70 N 18.29 S 13.83

Thioisonicotinsäure-[p-dimethylamino-anilid] (*III*): 100g trockenes γ -*Picolin*, 140g destilliertes *p-Dimethylamino-anilin* und 50g *Schwefel* wurden 50 Stdn. unter Rückfluß gekocht. I. Vak. ließen sich ca. 30ccm γ -*Picolin* abdestillieren. Der Rückstand wurde zunächst 2mal mit 400ccm Wasser ausgezogen, um unveränderte Basen möglichst zu entfernen. Dann wurde er mit 400ccm verd. Salzsäure auf dem Wasserbad behandelt, wobei das meiste in Lösung ging. Beim Versetzen des Filtrats mit Kalilauge entstand ein großer, graugrüner, amorpher Niederschlag. Aus der alkalischen Lösung fiel *III* bei schwachem Ansäuern mit Essigsäure. Orangerote, zugespitzte, derbe Prismen vom Schmp. 193–194° aus Äthanol. Ausb. 9–11g. In den meisten Lösungsmitteln ziemlich schwer löslich.

$C_{14}H_{15}N_3S$ (257.1) Ber. C 65.34 H 5.87 N 16.34 S 12.45
Gef. C 65.52 H 6.14 N 16.08 S 12.43

Isonicotinsäure-[p-dimethylamino-anilid] (*IV*): Der obige mit Kalilauge hervorgebrachte Niederschlag wurde zur Befreiung von *III* in kochendem Äthanol gelöst und mit Kalilauge und Wasser gefällt. Der Niederschlag wurde aus der ca. 20fachen Menge Äthanol wiederholt umkristallisiert (Kohle). Ausb. bis 5g seideglänzende Blättchen vom Schmp. 225°.

$C_{14}H_{15}N_3O$ (241.1) Ber. C 69.68 H 6.27 N 17.42 Gef. C 69.83 H 6.50 N 17.76

Aus den alkoholischen Mutterlaugen der letzten Substanz (*IV*) fällt mit viel Wasser ein amorpher dunkler Niederschlag, der vermutlich Produkte aus *Dimethylamino-anilin* und *Schwefel* enthält.