

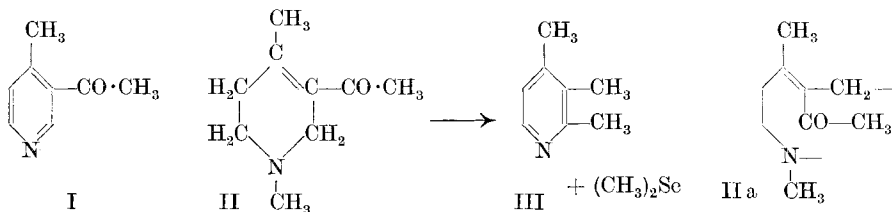
169. Über eine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridinreihe

von V. Prelog, A. Komzak und E. Moor.

(3. XI. 42.)

Bei Versuchen, ein einfacheres Herstellungsverfahren für das 3-Acetyl-4-methyl-pyridin (I) aufzufinden¹⁾ dehydrierten wir das leicht zugängliche 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (II)²⁾ mit Selen bzw. Palladium-Kohle. Statt des erwarteten Ketons erhielten wir jedoch eine sauerstoff-freie Pyridinbase C₈H₁₁N. Dass es sich dabei nicht um β-Kollidin handeln konnte, wie zuerst vermutet wurde, liess sich durch Vergleich der schön krystallisierenden Derivate leicht beweisen. Da die Konstitution der Ausgangsbasis (II) von *Prelog* und *Komzak*³⁾ durch Reduktion nach *Wolff-Kishner* und Dehydrierung des Reduktionsproduktes mit Selen zu β-Kollidin bewiesen worden ist, muss bei der direkten Dehydrierung eine Umlagerung stattgefunden haben.

Die Konstitution der Pyridinbase C₈H₁₁N konnte durch Oxydation mit Kaliumpermanganat ermittelt werden. Dabei entstand eine Pyridin-tricarbonsäure, welche in Form ihres Trimethylesters vom Smp. 101—102° als 2,3,4-Pyridin-tricarbonsäure identifiziert wurde. Für die Pyridinbase ergibt sich daraus die Konstitution des 2,3,4-Trimethyl-pyridins (III).



Die Literaturangaben über 2,3,4-Trimethyl-pyridin sind stark widersprechend. Zuerst beschrieb *I. Guareschi*⁴⁾ als 2,3,4-Trimethyl-pyridin eine Base, welche durch Destillation von 5-Cyan-6-oxo-2,3,4-trimethyl-pyridin mit Zinkstaub erhalten worden war. Später schrieben *A. Eckert* und *S. Loria*⁵⁾ einem von ihnen aus Steinkohlenteer isolierten Kollidin mit anderen Eigenschaften die Konstitution des 2,3,4-Trimethyl-pyridins zu, da sie bei der Oxydation einer nicht ganz reinen Base 2,3,4-Pyridin-tricarbonsäure erhalten hatten.

¹⁾ Vgl. *P. Rabe* und *E. Jantzen*, B. **54**, 925 (1921). 3-Acetyl-4-methyl-pyridin sollte als Ausgangsmaterial für Synthesen in der Reihe der China-Alkaloide dienen.

²⁾ *C. Mannich* und *G. Ball*, Arch. Pharm. **264**, 65 (1926).

³⁾ B. **74**, 1705 (1941).

⁴⁾ C. **1900**, I, 1161.

⁵⁾ M. **38**, 228, 248 (1917).

*M. P. Oparina*¹⁾ zeigte dann, dass die von *Eckert* und *Loria* beschriebene Base wahrscheinlich 2,3,5-Trimethyl-pyridin ist und stellte das 2,3,4-Trimethyl-pyridin aus dem 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin auf einem Wege her, den wir jetzt mit kleinen Änderungen wiederholt haben. Die Wiederholung schien uns nötig, weil von der Redaktion des *Beilstein*²⁾ auch die Angaben von *Oparina* als unsicher betrachtet wurden. Die Synthese wurde auf folgendem Wege durchgeführt. Methyl-acetyl-aceton³⁾ wurde mit Cyanacetamid zu 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin⁴⁾ kondensiert. Hydrolyse mit Schwefelsäure und Decarboxylierung lieferten 6-Oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin, welches mit Phosphoroxychlorid bei 200—210° in das 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin umgewandelt wurde. Dieses liess sich glatt mit *Raney*-Nickel in alkalischem Medium zu 2,3,4-Trimethyl-pyridin hydrieren. Die auf diese Weise hergestellte Base erwies sich als identisch mit dem durch Dehydrierung erhaltenen Produkt und ihre Eigenschaften stimmten sehr gut mit den Angaben von *Oparina* überein.

Neben der Pyridinbase $C_8H_{11}N$ isolierten wir bei der Dehydrierung des 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins mit Selen beträchtliche Mengen einer neutralen, widerlich riechenden, öligen Selenverbindung, die wir durch Analyse als Dimethyl-selenid⁵⁾ identifizieren konnten. Das Produkt, welches in sehr guter Ausbeute entsteht, verdankt seine Bildung wohl der abgespaltenen N-Methylgruppe.

Die Dehydrierung des 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins wurde zuerst mit Selen im Einschlussrohr bei 300°, später auch mit Palladium-Kohle im Einschlussrohr bei derselben Temperatur durchgeführt. Sie findet aber auch bei weit milderen Bedingungen statt, z. B. während des Kochens mit Selen in Xylol-Lösung, allerdings in schlechter Ausbeute. Die Dehydrierung mit Selen bei 300° verläuft so leicht, dass man sie als ein bequemes Herstellungsverfahren für das 2,3,4-Trimethyl-pyridin bezeichnen kann.

Den Mechanismus der Umlagerungsreaktion stellen wir uns so vor, dass die Bindung zwischen dem Stickstoff (der Stickstoff steht in β -Stellung zum Carbonyl) und dem Kohlenstoff-Atom 2 des Piperidin-Ringes zuerst aufgespalten wird (vgl. das schematisch angedeutete Zwischenprodukt IIa) und eine neue Bindung zwischen dem Stickstoff und dem Carbonyl-Kohlenstoffatom entsteht. Nach

¹⁾ *A. E. Tschitschibabin* und *M. P. Oparina*, J. pr. [2] **107**, 144 (1924); *M. P. Oparina*, B. **64**, 562, 569 (1931).

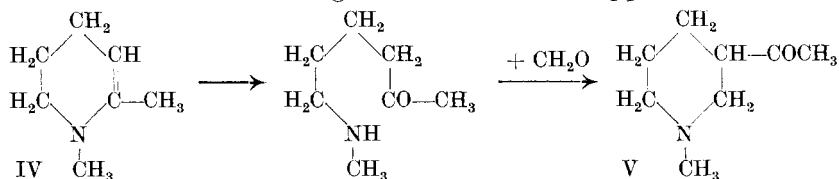
²⁾ Handbuch der org. Chemie, IV. Aufl., Bd. XX, S. 250 (Fussnote).

³⁾ *K. Auwers*, A. **426**, 227 (1921).

⁴⁾ Vgl. *U. Basu*, C. **1930**, II. 3030; C. **1931**, II. 2329.

⁵⁾ Vgl. *W. Strecker* und *W. Daniel*, A. **564**, 193 (1928).

dieser Auffassungsweise ist die Umlagerung ein Gegenstück zu der interessanten Reaktion zwischen Aldehyden und 1,4,5,6-Tetrahydro-pyridin-Derivaten, deren Aufklärung wir *A. Lipp* und *E. Widmann* verdanken¹⁾. Ein einfaches Beispiel für diese Reaktion ist die Kondensation des 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridins (IV) mit Formaldehyd, die zu 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (V) führt. Hier findet zuerst eine Ringaufspaltung eines 2-Methyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridins statt, wobei ein 3-Acetyl-piperidin gebildet wird. In unserem Falle öffnet sich der Ring eines 3-Acetyl-piperidin-Derivates und ein neuer Ringschluss findet unter Beteiligung des Carbonyl-Kohlenstoffs statt, was man als eine Umkehrung der Reaktion von *Lipp* betrachten kann.



Wir stellten uns auch die Frage, ob die eigentümliche Dehydrierungsreaktion auf das 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin beschränkt ist. Versuche mit verwandten Verbindungen gaben folgende Ergebnisse. Die beiden diastereomeren 3-Acetyl-1,4-dimethyl-4-oxy-piperidine (VI) lieferten bei der Dehydrierung ebenfalls das 2,3,4-Trimethyl-pyridin. Ebenso lagert sich das gesättigte 3-Acetyl-1,4-dimethyl-piperidin (VII) bei der Dehydrierung um. Die Doppelbindung ist demnach für die Reaktion nicht wesentlich. Das Vorhandensein der Ketogruppe dagegen ist für die Umlagerung notwendig, wie die Dehydrierungsversuche mit 3-Äthyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (VIII) und mit 3-(α -Oxy-äthyl)-1,4-dimethyl-piperidinen (IX) bewiesen haben. Die letzteren Verbindungen gaben das normale Dehydrierungsprodukt, das β -Kollidin.

Besonders leicht lässt sich das β -Kollidin durch Dehydrierung des 3-(α -Oxyäthyl)-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (X) erhalten, welches in guter Ausbeute aus der Base II durch Reduktion mit Aluminium-isopropylat nach *Meerwein-Ponndorf* entsteht. Die beiden Reaktionsstufen verlaufen so glatt, dass sich dieser Weg für die Synthese des β -Kollidins besser eignet als der früher angegebene, der über das 3-Äthyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin²⁾ führt.

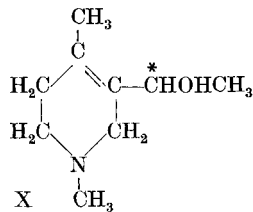
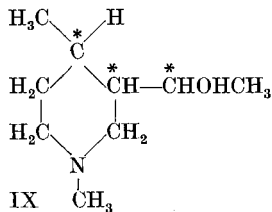
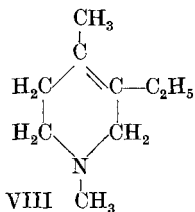
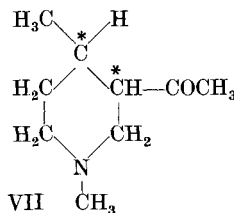
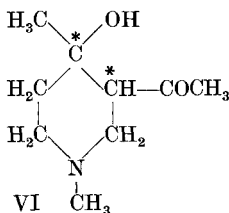
Die Herstellung der erwähnten 1,3,4-substituierten Basen erfolgte nach *Mannich* und *Ball*³⁾. Durch Kochen von Aceton, Formaldehydlösung und Methylaminhydrochlorid entsteht in guter Ausbeute ein Gemisch der beiden theoretisch möglichen diastereomeren,

¹⁾ A. **409**, 79 (1915).

²⁾ B. **74**, 1705 (1941).

³⁾ Arch. Pharm. **264**, 65 (1926).

racemischen 3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidine (VI). Wir versuchten auch, diese Reaktion mit Acetessigsäure statt Aceton unter „physiologischen Bedingungen“¹⁾ durchzuführen. Unter Kohlendioxydentwicklung entstehen dabei die beiden 3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidine; die Ausbeuten waren jedoch schlechter. Als Nebenprodukt erhielten wir eine um eine Methylen-Gruppe reichere Base C₁₀H₁₇O₂N, die nicht weiter untersucht wurde. Durch Abspaltung von Wasser entsteht aus den beiden 3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperiden ein ungesättigtes Keton, das zuerst untersuchte 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (II). Wie schon *Mannich* und *Ball* beschrieben haben, lässt sich dieses mit Palladium-Kohle partiell hydrieren. Dabei soll ein einheitliches Keton, eines der beiden theoretisch möglichen diastereomeren 3-Acetyl-1,4-dimethyl-piperidine entstehen (VII). Unsere Versuche führten aber zu einem Gemisch, welches sich durch fraktionierte Krystallisation der Pikrate teilweise trennen liess; eines der beiden Isomeren wurde in dieser Weise rein erhalten. Versuche, die Hydrierung durch basische oder saure Reaktion sterisch zu lenken²⁾, waren nicht erfolgreich. Bei allen Versuchen zeigte das Gemisch ungefähr dieselbe Zusammensetzung. Weitere Hydrierung des Gemisches der gesättigten Ketone mit Platinoxid oder die direkte Hydrierung des α,β -ungesättigten Ketons mit dem gleichen Katalysator führt zu einem Gemisch stereomerer 3-(α -Oxyäthyl)-1,4-dimethyl-piperidine (IX). Da nach der Hydrierung ein drittes Asymmetriezentrum vorhanden ist, kann diese Base in 4 diastereomeren, racemischen Formen vorkommen. Obwohl ein kleiner Teil des Produktes krystallisierte, wurde auf die Isolierung der Isomeren verzichtet und das Gemisch für die Dehydrierung verwendet.



¹⁾ C. Schöpf und Mitarbeiter, vgl. z. B. zusammenfassende Berichte in Z. angew. Ch. **47**, 128, 370 (1934); **50**, 774, 797 (1937).

²⁾ Vgl. A. Weidlich und M. Meyer-Delius, B. **74**, 1195, 1213 (1941).

Die hier besprochenen Reaktionen zeigen, dass Dehydrierungen für die Konstitutionsermittlung von Stickstoff-Heterocyclen¹⁾ wertvoll sein können, doch müssen die Resultate mit Vorsicht gedeutet werden. Beim Vorliegen bestimmter konstitutioneller Merkmale, im obigen Falle der wenig beständigen β -Amino-keto-Gruppierung, können bei der Dehydrierung klar deutbare und daher voraussehbare Umlagerungen eintreten. In ähnlicher Weise sind auch andere gut erforschte Typen von Umlagerungen bei der Dehydrierung alicyclischer Ringsysteme (sowohl iso- wie heterocyclischer Art) an charakteristische Einzelheiten im Bau der Molekel gebunden¹⁾.

Experimenteller Teil.

A. Präparative Versuche.

α - und β -3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidin (VI).

Die Versuche zur Kondensation von Acetessigsäure, Formalin und Methylaminhydrochlorid unter physiologischen Bedingungen wurden in verschiedener Weise ausgeführt, um den Einfluss der Zeit und der Wasserstoffionenkonzentration zu bestimmen. Es konnte festgestellt werden, dass die Reaktion in 24 Stunden bei 30° fast beendet war und dass die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration in ziemlich weiten Grenzen ($p_H = 3-10$) keinen grossen Einfluss auf die Ausbeute ausübt. Das Arbeiten mit grossen Mengen des verdünnten Puffers beeinflusste die Ausbeute ungünstig. Die besten Ausbeuten wurden von uns bei folgender Arbeitsweise erreicht. 26 g frisch destillierten Acetessigesters wurden mit einem geringen Überschuss normaler Lauge (200 cm³ 1,04-n. NaOH) im Thermostaten bei 30° 3 Stunden lang verseift und dann mit verdünnter Salzsäure auf $p_H = 7$ neutralisiert. Die Lösung wurde mit einer, gleichzeitig mit der Esterverseifung angesetzten Mischung von 6,75 g Methylaminhydrochlorid und 20,0 g Formalin (30%) versetzt, worauf unter leichter Erwärmung eine lebhafte Kohlendioxyd-Entwicklung einsetzte. Die Reaktion vermindert die Acidität der Lösung, durch Zusatz von verdünnter Salzsäure wurde sie im Bereich von $p_H = 5-7$ gehalten. Nach 4—12-tägigem Stehen im Thermostaten bei 30° wurde die dunkelrotbraune Lösung aufgearbeitet. Sie wurde zuerst sauer erschöpfend mit Äther ausgezogen, dann stark mit einer Kältemischung gekühlt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und die Basen mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum destilliert. Das hellgelbe Destillat vom Sdp._{13 mm} 100—125° krystallisierte in der Kälte honigartig, die Ausbeuten betragen 3,5—8,5 g. Die vom Öl abgesaugten Krystalle wurden durch fraktionierte Krystallisation aus absolutem Äther-Petroläther in die beiden diastereomeren Basenpaare α und β zerlegt, deren Mengen sich ungefähr wie 1 : 5 verhalten.

¹⁾ Vgl. den zusammenfassenden Bericht von Plattner, *Chemie* **55**, 131 (1942).

α -3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidin bildet farblose Prismen vom Smp. 132° (*Mannich* und *Ball* geben Smp. 130° an), die in Wasser, Alkohol und Benzol leicht, in Äther schwer löslich sind.

25,083 mg Subst. gaben 58,1 mg CO₂ und 21,9 mg H₂O

4,998 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N₂ (20°, 756 mm)

C₉H₁₇O₂N Ber. C 63,11 H 10,01 N 8,19%

Gef. „ 63,17 „ 9,77 „ 8,39%

Das Pikrat der α -Base schmilzt, aus Alkohol umgelöst, bei 172° und krystallisiert in gelben Nadeln.

3,239 mg Subst. gaben 0,402 cm³ N₂ (22°, 742 mm)

C₁₅H₂₀O₉N₄ Ber. N 14,00 Gef. N 14,02%

Das Pikrat des Acetyl-Derivates. Die Base wurde mit Acetanhydrid und einer Spur konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur acetyliert und auf übliche Weise in das Pikrat übergeführt. Aus Wasser umgelöst schmolz das Pikrat bei 175°.

3,403 mg Subst. gaben 0,382 cm³ N₂ (24°, 749 mm)

C₁₇H₂₂O₁₀N₄ Ber. N 12,67 Gef. N 12,71%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der α -Base schmolz, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 200—200,5°.

4,825 mg Subst. gaben 0,858 cm³ N₂ (23°, 746,5 mm)

C₁₅H₂₁O₅N₅ Ber. N 19,94 Gef. N 20,13%

β -3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidin bildet grosse farblose Krystalle vom Smp. 86° (*Mannich* und *Ball*: Smp. 85°), welche in Äther leichter löslich sind als die α -Base.

24,971 mg Subst. gaben 58,0 mg CO₂ und 21,8 mg H₂O

5,747 mg Subst. gaben 0,407 cm³ N₂ (21°, 754 mm)

C₉H₁₇O₂N Ber. C 63,11 H 10,01 N 8,19%

Gef. „ 63,35 „ 9,76 „ 8,16%

Das Pikrat der β -Base schmilzt ebenso wie das α -Isomere bei 172°, gibt aber mit ihm eine starke Schmelzpunktserniedrigung.

3,742 mg Subst. gaben 0,459 cm³ N₂ (23°, 757 mm)

C₁₅H₂₀O₉N₄ Ber. N 14,00 Gef. N 14,16%

Das Pikrat des Acetylderivates schmilzt, aus Alkohol umkrystallisiert, bei 155—156°.

3,657 mg Subst. gaben 0,421 cm³ N₂ (21°, 742 mm)

C₁₇H₂₂O₁₀N₄ Ber. N 12,67 Gef. N 13,05%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der β -Base wurde als Hydrochlorid isoliert. Es schmilzt aus Alkohol umkrystallisiert bei 235° (Zers.).

3,577 mg Subst. gaben 0,563 cm³ N₂ (22°, 757 mm)

C₁₅H₂₂O₅N₅Cl Ber. N 18,07 Gef. N 18,14%

Aus den öligen Mutterlaugen wurden nach dem Absaugen der α - und β -3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidine mit Pikrinsäure eine weitere Base als schwerlösliches Pikrat gewonnen, welches aus Wasser mehrmals umkrystallisiert, bei 217—220° (Zers.) schmolz.

24,967 mg Subst. gaben 42,9 mg CO₂ und 10,4 mg H₂O

4,169 mg Subst. gaben 0,491 cm³ N₂ (23°, 745 mm)

C₁₆H₂₀O₉N₄ Ber. C 46,58 H 4,89 N 13,59%

Gef. „ 46,86 „ 4,66 „ 13,31%

Der Analyse nach handelt es sich um das Pikrat einer Base C₁₀H₁₇O₂N, welche durch Kondensation von zwei Molekeln Acetessigsäure mit drei Molekeln Formaldehyd und einer Molekel Methylamin unter Abspaltung von zwei Molekeln Kohlendioxyd und drei Molekeln Wasser entstanden sein dürfte.

3 - Acetyl - 1, 4 - dimethyl - 1, 2, 5, 6 - tetrahydro - pyridin (II) wurde aus dem Gemisch der beiden 3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidine nach der früher beschriebenen Vorschrift erhalten. Für die Hydrierungsversuche wurde die Base über das Pikrat gereinigt. Sie bildete dann eine schwach gelbliche Flüssigkeit vom Sdp._{14 mm} 115—116°.

8,759 mg Subst. gaben 0,713 cm³ N₂ (21,5°, 744 mm)
C₉H₁₅ON Ber. N 9,15 Gef. N 9,23%

3 - Acetyl - 1, 4 - dimethyl - piperidin (VII).

a) 9,56 g 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 3,0 g 0,5-proz. Palladium-Kohle in 20 cm³ Methanol hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 34 Stunden beendet und betrug dann 1386 cm³ (0°, 760 mm), d. i. 99% der Theorie. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde destilliert. Das gesättigte Keton bildet eine leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit von basischem Geruch, Sdp._{25 mm} 107—110°. Das mit Pikrinsäure aus alkoholischer Lösung erhaltene Pikratgemisch besteht aus zwei Komponenten, wie das mikroskopische Bild zeigt: neben grossen Prismen mit schiefer Auslöschung kommen kleine, in Garben angeordnete nadel-förmige Krystalle vor. Durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol wurde das in grossen Prismen krystallisierende Pikrat vom Smp. 189—190° in reinem Zustand erhalten.

4,369 mg Subst. gaben 0,569 cm³ N₂ (25°, 758 mm)
C₁₅H₂₀O₈N₄ Ber. N 14,59 Gef. N 14,88%

Aus dem reinen Pikrat wurde auf übliche Weise das Hydrochlorid hergestellt; es bildet farblose Krystalle aus Dioxan und schmilzt bei 144—147°.

3,792 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N₂ (23°, 756,5 mm)
C₉H₁₈ONCl Ber. N 7,31 Gef. N 7,10%

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon wurde aus dem Hydrochlorid mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in salzsaurer Lösung in Alkohol erhalten. Nach Einengen im Vakuum wurde mit Ammoniak gefällt und aus Alkohol umkrystallisiert, Smp. 147°.

3,119 mg Subst. gaben 0,577 cm³ N₂ (27°, 758 mm)
C₁₅H₂₁O₄N₅ Ber. N 20,90 Gef. N 20,99%

Aus den Mutterlaugen von dem höherschmelzenden Pikrat konnte trotz mühseliger fraktionierter Krystallisation keine einheitliche Verbindung erhalten werden. Auch nach dem Überführen der Pikrate in die Hydrochloride konnte durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Dioxan keine Trennung erzielt werden.

b) Ähnliche Resultate wie die Hydrierung des 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins in Methanol gab auch die Hydrierung seines Hydrochlorides in saurem Medium. 293 mg des ungesättigten Ketons wurden mit verdünnter Salzsäure neutralisiert, mit einigen Tropfen konz. Salzsäure angesäuert und in 10 cm³ Methanol mit 100 mg 0,5-proz. Palladium-Kohle als Katalysator hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war träge und der Katalysator musste mehrere Male aktiviert werden. Nach 20 h wurden 43.0 cm³

(0°, 760 mm) d. i. 1 Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel abdestilliert.

Der Rückstand krystallisierte mit Aceton angerieben, doch war der Schmelzpunkt sehr unscharf, 90—130°. Durch Fällen mit Natriumpikrat wurden darum wieder die Pikrate hergestellt, die sich ebenso verhielten wie das bei der basischen Hydrierung erhaltene Pikratgemisch.

3-(α -Oxyäthyl)-1,4-dimethyl-piperidin (IX).

9,30 g 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 470 mg Platinoxid in 10 cm³ Methanol hydriert. Die Hydrierung kam nach 24 Stunden zum Stillstand, es wurden dann 2680 cm³ (0°, 760 mm) Wasserstoff, d. i. 98,5% der Theorie für 2 Mol aufgenommen. Das Reaktionsprodukt ist nach der Destillation ein dickes, farbloses Öl vom Sdp._{27 mm} 125—135°, welches nach einigem Stehen teilweise krystallisierte. Durch Versetzen eines Teiles des Hydrierungsproduktes mit Pikrinsäure wurde ein uneinheitliches Pikrat vom Smp. 137—150° erhalten, dessen Analyse die richtige Zusammensetzung beweist.

21,930 mg Subst. gaben 37,5 mg CO₂ und 11,0 mg H₂O
 $C_{15}H_{22}O_8N_4$ Ber. C 46,61 H 5,74%
 Gef. „ 46,64 „ 5,61%

Ähnlich verläuft auch die Hydrierung des 3-Acetyl-1,4-dimethyl-piperidin-Gemisches mit Platinoxid.

3-(α -Oxyäthyl)-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (X).

5,68 g 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 40 cm³ einer molaren Lösung von Aluminiumisopropylat in Isopropylalkohol vermischt und langsam mit einer Kolonne destilliert, bis im Destillat kein Aceton mehr nachzuweisen war. Dann wurden weitere 10 cm³ Aluminiumisopropylat-Lösung zugegeben und noch eine Stunde erhitzt. Der überschüssige Isopropylalkohol wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Eis und Natronlauge zersetzt und mit Äther ausgezogen. Der Ätherauszug wurde destilliert, wobei das Reduktionsprodukt als farbloses Öl vom Sdp._{12 mm} 110—130° übergang. Das Destillat erstarrte in der Kälte und wurde aus Petroläther umkrystallisiert, bis es konstant bei 78—79° schmolz. Ausbeute an reinem Produkt 2,69 g.

22,760 mg Subst. gaben 58,1 mg CO₂ und 22,5 mg H₂O
 $C_9H_{17}ON$ Ber. C 69,62 H 11,04%
 Gef. „ 69,62 „ 11,06%

Die Hydrierung der Doppelbindung mit Platinoxid in Methanol gelang nicht.

B. Dehydrierungsversuche.

2,3,4-Trimethyl-pyridin.

8 g 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 20 g Selen im Einschlussrohr 6 Stunden auf 300° erhitzt. Das

Reaktionsprodukt wurde mit verdünnter Salzsäure ausgezogen und die saure Lösung mit Wasserdampf destilliert, wobei ein gelbes, in Wasser unlösliches Öl überging. Es wurde in Äther aufgenommen und destilliert: 2,0 g = 88,5% der Theorie.

Die Analyse zeigte, dass es sich um Dimethyl-selenid handelt.

15,321 mg Subst. verbrauchten 13,979 cm³ 0,01-n. KOH

C₂H₆Se Ber. Se 72,42 Gef. Se 72,04%

Der verbliebene saure Kolbeninhalt wurde mit Lauge versetzt und die Basen mit Wasserdampf übergetrieben. Das alkalische Destillat wurde nach Zugabe von 20 g Kaliumcarbonat mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 4,0 g Öl zurück, das nach Verdünnen mit 10 cm³ Methanol mit einer Lösung von 7,6 g Pikrinsäure in 30 cm³ Methanol ins Pikrat überführt wurde. Es schieden sich 8,5 g Pikrat vom Smp. 139—149° aus. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol und Verarbeitung der Mutterlaugen wurden 7,72 g (43% d. Th.) mit dem konstanten Smp. 163,5—164° erhalten.

Die freie Base wurde aus dem Pikrat mit gesättigter Natriumcarbonatlösung freigemacht und mit Wasserdampf überdestilliert. Aus dem Destillat isolierten wir auf übliche Weise ein farbloses Öl vom Sdp. 185° mit dem charakteristischen Geruch nach Pyridin. $d_4^{23,0} = 0,9511$, $n_D^{22,7} = 1,5129$. Das Absorptionsspektrum in Ultraviolett zeigte eine für Pyridinbasen charakteristische Form mit einem Maximum bei 263 m μ und $\log \epsilon = 3,54$.

3,632 mg Subst. gaben 10,560 mg CO₂ und 2,916 mg H₂O

C₈H₁₁N Ber. C 79,29 H 9,15%

Gef. „ 79,29 „ 8,98%

Das Pikrat schmilzt bei 164° wie erwähnt und krystallisiert aus Methylalkohol. Die Base ist demnach verschieden von β -Kollidin (3-Äthyl-4-methyl-pyridin), dessen Pikrat bei 149—151° schmilzt, und auch von Aldehyd-Kollidin, dessen Pikrat zwar bei 167° schmilzt, aber mit dem Pikrat aus der Dehydrierung eine starke Schmelzpunkts-erniedrigung gibt.

23,577 mg Subst. gaben 41,5 mg CO₂ und 8,5 mg H₂O

3,392 mg Subst. gaben 0,467 cm³ N₂ (18°, 763 mm)

C₁₄H₁₄O₇N₄ Ber. C 47,98 H 4,03 N 16,00%

Gef. „ 48,00 „ 4,03 „ 16,22%

Das Styphnat wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 169°.

3,910 mg Subst. gaben 6,556 mg CO₂ und 1,375 mg H₂O

C₁₄H₁₄O₈N₄ Ber. C 45,90 H 3,85%

Gef. „ 45,76 „ 3,94%

Das Pikrolonat wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 239°.

3,680 mg Subst. gaben 7,550 CO₂ und 1,662 mg H₂O

C₁₈H₁₉O₅N₅ Ber. C 56,10 H 4,97%

Gef. „ 55,99 „ 5,05%

Das Hexachloroplatinat schmolz aus Wasser umgelöst bei 265—266° (Zers.).

4,070 mg Subst. gaben 1,215 mg Pt

$C_{16}H_{24}N_2Cl_6Pt$ Ber. Pt 29,94 Gef. Pt 29,85%

Das Tetrachloroaurat wurde aus verdünnter Salzsäure umkrystallisiert, es schmilzt bei 181—182°.

3,830 mg Subst. gaben 2,950 mg CO_2 , 0,875 mg H_2O , 1,645 mg Au

$C_8H_{12}NCl_4Au$ Ber. C 20,83 H 2,62 Au 42,76%

Gef. „ 21,02 „ 2,56 „ 42,95%

Oxydation. 1 g der freien Base wurde mit der theoretischen Menge Kaliumpermanganat in 5-proz. Lösung über Nacht stehen gelassen und dann 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Der Überschuss an Permanganat wurde mit Alkohol entfärbt, die Lösung wurde filtriert und auf 3 cm³ eingeeengt. Nach dem Ansäuern mit Eisessig wurde das Kupfersalz (450 mg) mit Kupferacetat gefällt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die filtrierte Lösung der Tricarbonsäure wurde fast zur Trockne eingedampft, wobei sich ein weisser Niederschlag der freien Säure bildete. Die freie Säure wurde abfiltriert und in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert. Der rohe Methylester vom Smp. 88—90° wurde aus Hexan umkrystallisiert; er bildet dann weisse Nadeln vom konst. Smp. 101—102°.

1,037 mg Subst. gaben 1,890 mg CO_2 und 0,422 mg H_2O

$C_{11}H_{11}O_6N$ Ber. C 52,19 H 4,38%

Gef. „ 52,37 „ 4,55%

Die Dehydrierung des 3-Acetyl-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetra-hydro-pyridins zu 2,3,4-Trimethyl-pyridin findet auch bei weit milderen Bedingungen statt. So wurden 5 g Base mit 7,9 g Selen in absolutem Xylol 28 Stunden am Rückfluss gekocht. Die isolierten Basen gaben 3,3 g Pikrat vom Smp. 120°. Nach 8-maligem Umkrystallisieren aus Methanol stieg der Smp. des Pikrates auf 164°, es wurden allerdings nur 0,53 g rein erhalten.

Weiter wurden 1,5 g Base mit 1,5 g Palladium-Kohle 9 Stunden im Einschlussrohr bei 300° dehydriert. Es wurden 0,7 g eines Pikrates erhalten, Smp. 136°, welches nach 6-maligem Umkrystallisieren bei 163,5° schmolz.

Bei der Dehydrierung weiterer Basen wurden mit 4—5 Gramm-atomem Selen im Einschlussrohr bei 300° folgende Ausbeuten an Rohpikrat erhalten:

α -3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidin gab 15%,

β -3-Acetyl-4-oxy-1,4-dimethyl-piperidin 17% und

3-Acetyl-1,4-dimethyl-piperidin 50% der Theorie.

Die Pikrate schmolzen von 130—150°, liessen sich aber leicht durch Umkrystallisieren aus Methanol auf den Smp. 163—164° bringen.

Die Synthese des 2,3,4-Trimethyl-pyridins.

10,45 g Methyl-acetyl-aceton wurden mit einer alkoholischen Lösung von 7,85 g Cyanacetamid und 4 g Piperidin versetzt und

über Nacht stehen gelassen. Es schieden sich 11,0 g weisses 5-Cyan-6-oxy-2, 3, 4-trimethyl-pyridin aus, Smp. 303°. Dieses wurde mit 44 cm³ Wasser und 80 cm³ Schwefelsäure versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde dann stark verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Es fielen 8,94 g des 6-Oxy-2, 3, 4-trimethyl-pyridins vom Smp. 252° aus. 8,94 g der Oxyverbindung wurden mit 20 g Phosphoroxychlorid 2 Stunden im Einschmelzrohr auf 200—210° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eiswasser zersetzt, mit Natriumcarbonat alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert.

Das 6-Chlor-2, 3, 4-trimethyl-pyridin schied sich schon im Kühler als krystallinische Masse ab; es wurde in Äther aufgenommen und destilliert, Sdp._{15 mm} 112—115°, Smp. 48°, Ausbeute 5,17 g. Die Lösung von 5,15 g 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin in 30 cm³ Methanol wurde mit einer Lösung von 1,5 g Natrium in 30 cm³ Methanol versetzt und mit *Raney*-Nickel aus 8 g Legierung hydriert. Die Hydrierung war nach etwa 4 Stunden beendet. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert, das 2, 3, 4-Trimethyl-pyridin in Äther aufgenommen und destilliert. Farbloses Öl vom Sdp._{14 mm} 79—82°, Ausbeute 3,31 g.

$$n_D^{18,6} = 1,5161, d_4^{15} = 0,9563$$

Das Pikrat schmolz bei 164° und gab mit dem Pikrat aus den Dehydrierungsversuchen keine Schmelzpunktserniedrigung. Ebenso gaben keine Schmelzpunktserniedrigungen das Styphnat, Smp. 169°, das Pikrolonat, Smp. 239°, das Hexachloroplatinat, Smp. 266° und das Tetrachloroaurat, Smp. 182°, der synthetischen Base mit den Derivaten, die bei der Dehydrierung erhalten worden sind.

β -Kollidin (3-Äthyl-4-methyl-pyridin).

1,9 g 3-(α -Oxyäthyl)-1,4-dimethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden im Einschmelzrohr mit 4,2 Grammatomen Selen bei 280 bis 300° 8 Stunden erhitzt. Die auf übliche Weise isolierte Pyridinbase wurde in das Pikrat überführt, welches in fast quantitativer Ausbeute ausfällt und sofort schmelzpunktrein ist.

Das β -Kollidin-pikrat wurde auch bei der Dehydrierung von 3-(α -Oxyäthyl)-1,4-dimethyl-piperidin mit 6% Ausbeute erhalten.

Die Analysen wurden von Frau *N. Cerkovnikov* in Zagreb und von den Herren *Hs. Gubser* und *W. Manser* in Zürich ausgeführt.

Laboratorium für organische Chemie
der Technischen Fakultät, Universität, Zagreb
und Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.