

Authentisches Cymarol und die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 und die Laufstrecken im Papierchromatogramm waren gleich.

Emicymarin (aus dem Chloroformextrakt): Aus Methanol-Äther mehrmals umkristallisiert: Smp. 160–163°; $[\alpha]_D^{22} = +11,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,992$ in Methanol).

9,860 mg Subst. zu $0,9935 \text{ cm}^3$; $l = 1 \text{ dm}$; $\alpha_D^{22} = +0,112^\circ \pm 0,02^\circ$

3,940 mg Subst. gaben 9,428 mg CO_2 und 3,036 mg H_2O

5,178 mg Subst. verbr. $2,923 \text{ cm}^3$ 0,02-n. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (Zeisel-Vieböck)

$\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_9$ (550,67)	Ber. C 65,43	H 8,42	— OCH_3 5,63%
	Gef. „ 65,30	„ 8,62	„ 5,84%

Authentisches Emicymarin und die Mischprobe schmolzen gleich, auch die Farbreaktionen mit 84-proz. H_2SO_4 und die Laufstrecken im Papierchromatogramm waren gleich.

Substanz A (aus dem Chloroformextrakt): Aus Methanol-Äther wurden nur 4,1 mg Kristalle vom Smp. 171–174° erhalten. Laufstrecke im Papierchromatogramm siehe Fig. 4. Mit 84-proz. H_2SO_4 keine Färbung. *Raymond*-Reaktion positiv (blau).

Die Mikroanalysen wurden im Mikrolabor unseres Instituts (Leitung *E. Thommen*) ausgeführt.

Zusammenfassung.

Aus den Samen von *Strophanthus mirabilis Gilg.* wurden nach fermentativem Abbau Periplocyamarin, Cymarol, Cymarol, Emicymarin und in sehr geringer Menge ein nicht identifizierter krist. Stoff vom Smp. 171–174° (Subst. A) isoliert. Im Chloroform-Alkohol-(2:1)-Extrakt wurden durch Papierchromatographie mindestens vier weitere Stoffe nachgewiesen.

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel.

17. Über einige Derivate heterocyclischer Carbonsäuren II¹⁾.

Metallionen und biologische Wirkung, 18. Mitteilung²⁾

von **M. Häring, B. Prijs und H. Erlenmeyer.**

(7. XII. 53.)

Im folgenden beschreiben wir Darstellung und Eigenschaften der Amide, Hydrazide sowie substituierter Amide der 6-Phenyl-, 4,6-Dimethyl- und 5-Methyl-picolinsäure, Verbindungen, von denen auf Grund der Formel die Fähigkeit zur komplexen Bindung von Metallionen anzunehmen ist.

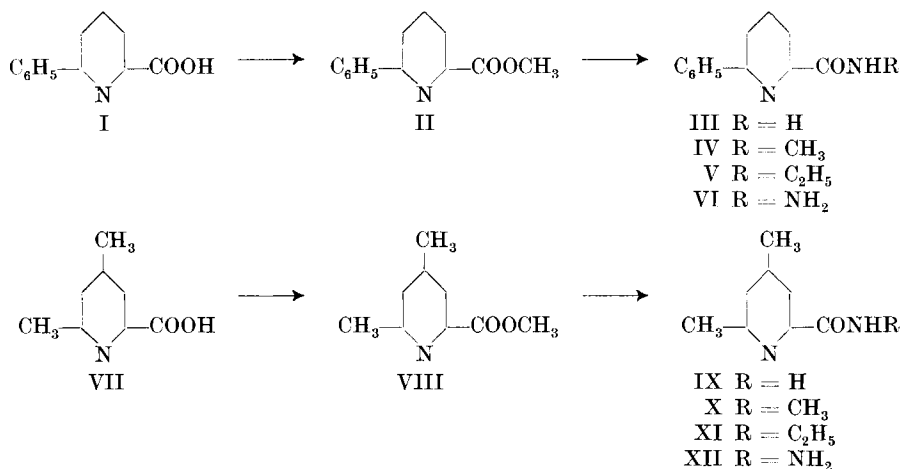
6-Phenyl-picolinsäure (I)³⁾ wurde durch Oxydation von 2-Methyl-6-phenyl-pyridin mit Kaliumpermanganat dargestellt und mit Diazomethan in den noch nicht beschriebenen Methylester II übergeführt.

¹⁾ *B. Prijs, R. Gall, R. Hinderling & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **37**, 90 (1954).

²⁾ 17. Mitteilung, *W. Roth & H. Erlenmeyer*, *Helv.* **37**, 95 (1954).

³⁾ Vgl. *M. Scholtz*, *B.* **28**, 1726 (1895).

Durch Umsatz mit wässrigem Ammoniak erhielt man aus diesem das Säureamid III, mit Methylamin- bzw. Äthylaminlösung das Methylamid IV und das Äthylamid V. Schliesslich ergab die Reaktion des Esters mit Hydrazinhydrat das entsprechende Säurehydrazid VI.



4,6-Dimethyl-picolinsäure (VII)¹⁾ stellten wir ausgehend von 2,4,6-Collidin über 2-Styryl-4,6-dimethylpyridin²⁾ dar und führten sie entsprechend in Methylester, Amid, Methylamid, Äthylamid und Hydrazid (VIII–XII) über.

Die Darstellung der 5-Methyl-picolinsäure (XVIII) wurde kürzlich von *N. H. Cantwell & E. V. Brown*³⁾ ohne nähere experimentelle Angaben beschrieben.

Diese Autoren stellten aus β -Picolin durch Aminierung 2-Amino-3-methyl- und 2-Amino-5-methyl-pyridin dar. Durch Ersatz der Aminogruppe in diesen Verbindungen durch Brom, Überführung der Brom-picoline in die Cyanverbindungen und Verseifung der letzteren erhielten sie die 3-Methyl-picolinsäure vom Smp. 109° und die 5-Methyl-picolinsäure vom Smp. 153°.

Wir kondensierten zur Darstellung von XVIII ein im Handel erhältliches⁴⁾ Gemisch von 2,4- und 2,5-Lutidin (XIII) mit Benzaldehyd unter Zusatz von Essigsäureanhydrid. Da am Pyridinkern nur α - und γ -ständige Methylgruppen mit Aldehyden kondensierbar sind, nicht aber β -ständige, erhielten wir erwartungsgemäss bei dieser Kondensation das bekannte 2,4-Distyrylpyridin (XV)⁵⁾ – die Bildung von 2-Styryl-4-methyl-pyridin²⁾ liess sich bei genügender Reaktionsdauer verhindern – und das noch nicht beschriebene 2-Styryl-5-methylpyridin

1) Vgl. *H. Kondo & T. Takahashi*, J. Pharm. Soc. Japan **1922**, Nr. 487; C. **1923**, I, 167; *T. Takahashi*, J. Pharm. Soc. Japan **49**, 168 (1929); C. **1930**, I, 1308.

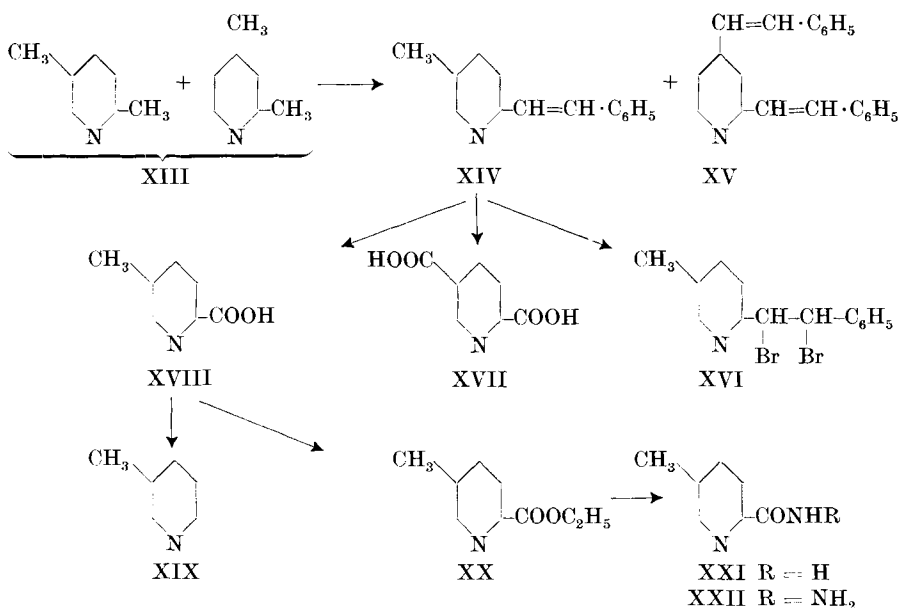
2) Vgl. *H. Dubke*, B. **27**, 79 (1894); *W. Königs & A. v. Bentheim*, B. **38**, 3907 (1905).

3) Am. Soc. **74**, 5967 (1952).

4) *The British Drug Houses Ltd.*

5) *F. Bachér*, B. **21**, 3071 (1888); *G. R. Clemo & W. M. Gourlay*, Soc. **1938**, 478.

(XIV), die sich auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeitseigenschaften leicht voneinander trennen liessen. Das 2-Styryl-5-methyl-pyridin wurde durch sein Pikrat, Jodmethylat und seine HgCl_2 -Verbindung charakterisiert; mit Brom erhielten wir das entsprechende Dibromid XVI. Dass es sich bei XIV um die 2,5-Verbindung handelt, wurde durch Oxydation zur Isocinchomeronsäure (XVII) bewiesen, deren Dimethylester und Diamid sich wesentlich von den entsprechenden Derivaten der isomeren Pyridin-2,4-dicarbonsäure unterscheiden.



Oxydation von XIV mit Kaliumpermanganat in Aceton in der Kälte führte zur 5-Methyl-picolinsäure (XVIII), die, über das Kupfersalz gereinigt, den Smp. 163–164° zeigte. Beim Erhitzen über den Smp. decarboxylierte die Säure stürmisch zu β-Picolin (XIX).

Mit Alkohol und konz. Schwefelsäure erhielten wir aus der 5-Methyl-picolinsäure deren Äthylester XX, aus diesem mit konz. Ammoniak das Säureamid XXI und mit Hydrazinhydrat das Hydrazid XXII.

Über die biologische Wirkung der beschriebenen Verbindungen soll später berichtet werden.

Experimenteller Teil¹⁾.

Cinnamylidenaceton-oxim²⁾. Cinnamylidenaceton vom Smp. 61°, dargestellt nach *L. Diehl & A. Einhorn*³⁾ aus Zimtaldehyd und Aceton, wurde, in Alkohol gelöst, bei Siedetemperatur mit der heissen alkoholischen Lösung einer äquivalenten Menge Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Es bildete sich sofort ein schwach grünlicher Niederschlag. Nach Umkristallisieren aus Alkohol Smp. 140–142°.

¹⁾ Alle Smp. und Sdp. sind korrigiert.

²⁾ Vgl. *M. Scholtz*, B. **28**, 1726 (1895).

³⁾ B. **18**, 2320 (1885).

2-Methyl-6-phenyl-pyridin¹⁾. 30 g Cinnamylidenacetoxim wurden in ein Ver-
brennungsrohr eingefüllt; dieses wurde mit der Öffnung schräg nach unten in einen Ver-
brennungssofen gestellt und mit einem Auffangkolben mit Rückflusskühler versehen. Zu-
nächst wurde der untere, leere Teil des Rohres auf beginnende Rotglut gebracht. Dann
wurde mit Erhitzen gegen den oberen Teil des Rohres begonnen. Es wurde jeweils nur
wenig Substanz zum Schmelzen gebracht und dann das Abklingen der ziemlich heftigen
Reaktion abgewartet. In der Vorlage sammelte sich ein dunkelbraunes Öl und wenig
Wasser an. Aus dem Öl wurden die Basen mit Dampf abdestilliert, das Destillat wurde
ausgeäthert und der Ätherextrakt fraktioniert. Hierbei wurde 2-Methyl-6-phenyl-pyridin
vom Sdp. 275–282° in einer Ausbeute von 25–30% d. Th. erhalten. Das in alkoholischer
Lösung dargestellte Pikrat der Base schmolz bei 127° (Lit.¹⁾ 135°).

4,252 mg Subst. gaben 8,47 mg CO₂ und 1,33 mg H₂O

4,490 mg Subst. gaben 0,566 cm³ N₂ (24°; 748 mm)

C₁₈H₁₄O₇N₄ Ber. C 54,27 H 3,54 N 14,07%
Gef. „ 54,37 „ 3,50 „ 14,26%

6-Phenyl-picolinsäure (I)¹⁾. 28 g 2-Methyl-6-phenyl-pyridin wurden mit 58 g
Kaliumpermanganat in 1640 cm³ Wasser bei 100° unter Rückfluss bis zur Entfärbung der
Lösung gerührt. Es wurde vom Braunstein abfiltriert, dieser zweimal mit viel Wasser
ausgekocht, alle Filtrate vereinigt und ausgeäthert. In den Äther gingen dabei 14 g nicht
oxydierte Base, identifiziert durch das Pikrat vom Smp. 127°. Die wässrige Lösung
wurde eingedampft, wobei eine blätterige farblose Masse zurückblieb. Deren Lösung in
möglichst wenig Wasser wurde in der Kälte mit Schwefeldioxyd gesättigt, wobei sich
6-Phenyl-picolinsäure zuerst in Form öligler Tropfen abschied, die bald kristallin erstarr-
ten. Durch Umkristallisieren aus Wasser-Alkohol 9:1 prächtige, farblose Nadeln vom
Smp. 98–100° (Lit.¹⁾ 109°).

6-Phenyl-picolinsäure-methylester (II). 3,0 g Säure I wurden mit 35 cm³
abs. Äther und dann in kleinen Portionen mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt,
bis die gelbe Farbe des Diazomethans bestehen blieb. Die Säure löste sich dabei völlig
klar. Nach mehrstündigem Stehen wurde eingedampft und das zurückbleibende dunkle Öl
im Vakuum destilliert. Bei 198°/11 mm gingen 2,3 g Öl über, welches nach einiger Zeit
kristallin erstarrte. Nach Destillation im Hochvakuum (Sdp. 131°/0,1 mm) und wieder-
holtem Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther schmolz der Ester bei 47°.

3,683 mg Subst. gaben 9,87 mg CO₂ und 1,77 mg H₂O

5,370 mg Subst. gaben 0,315 cm³ N₂ (25°; 753 mm)

C₁₃H₁₁O₂N Ber. C 73,22 H 5,20 N 6,57%
Gef. „ 73,13 „ 5,38 „ 6,66%

6-Phenyl-picolinsäure-amid (III). 0,8 g Ester II wurden mit 10 cm³ 25-proz.
Ammoniaklösung 15 Std. geschüttelt. Der entstandene flockige Niederschlag wurde aus
Benzol-Alkohol umkristallisiert. Smp. 179°.

4,941 mg Subst. gaben 13,20 mg CO₂ und 2,22 mg H₂O

4,380 mg Subst. gaben 0,535 cm³ N₂ (25°; 753 mm)

C₁₂H₁₀ON₂ Ber. C 72,71 H 5,09 N 14,13%
Gef. „ 72,91 „ 5,03 „ 13,87%

6-Phenyl-picolinsäure-methylamid (IV). 1,0 g II wurden mit 10 cm³ 40-proz.
Methylaminlösung geschüttelt. Nach 5 Min. begann ein farbloser Körper auszufallen; aus
Benzol-Petroläther Smp. 129,5°.

5,025 mg Subst. gaben 13,57 mg CO₂ und 2,53 mg H₂O

5,190 mg Subst. gaben 0,593 cm³ N₂ (23°; 744 mm)

C₁₃H₁₂ON₂ Ber. C 73,56 H 5,70 N 13,20%
Gef. „ 73,70 „ 5,63 „ 12,90%

¹⁾ Vgl. *M. Scholtz*, B. **28**, 1726 (1895).

6-Phenyl-picolinsäure-äthylamid (V) wurde wie das Methylamid dargestellt, unter Anwendung einer 33-proz. Äthylaminlösung. Aus Benzol-Petroläther Nadeln vom Smp. 84°.

4,995 mg Subst. gaben 13,59 mg CO₂ und 2,66 mg H₂O
 5,670 mg Subst. gaben 0,605 cm³ N₂ (21°; 750 mm)
 C₁₄H₁₄ON₂ Ber. C 74,31 H 6,24 N 12,38%
 Gef. „ 74,25 „ 5,96 „ 12,23%

6-Phenyl-picolinsäure-hydrazid (VI). Zu einer Lösung von 2 g Hydrazinhydrat in 3 cm³ Alkohol fügte man bei 50° unter Rühren eine Lösung von 1,0 g II in 2 cm³ Alkohol. Es fiel sofort eine farblose Masse aus. Aus Alkohol-Wasser Kristalle vom Smp. 136–138°.

3,590 mg Subst. gaben 0,623 cm³ N₂ (24°; 740 mm)
 C₁₂H₁₁ON₃ Ber. N 19,71% Gef. N 19,42%

2-Styryl-4,6-dimethyl-pyridin. 67,2 cm³ 2,4,6-Collidin vom Sdp. 62–62,5°/11 mm¹), 54 cm³ Benzaldehyd und 4 g frisch geschmolzenes Zinkchlorid wurden 20 Std. am Rückfluss gekocht. Sodann wurden die überschüssigen Ausgangsmaterialien mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand wurde ausgeäthert und der Ätherrückstand im Vakuum destilliert. Man erhielt 33,5 g 2-Styryl-4,6-dimethylpyridin vom Sdp. 197–210°/14 mm.

4,6-Dimethyl-picolinsäure (VII). Zur Lösung von 30,6 g 2-Styryl-4,6-dimethyl-pyridin in 200 cm³ Aceton wurde bei 5–8° unter gutem Rühren im Verlauf von 1 Std. eine Lösung von 62 g Kaliumpermanganat in 1400 cm³ Aceton getropft. Es wurde vom Braunstein abfiltriert, der letztere mit 1 l Wasser ausgekocht, die Filtrate vereinigt und das Aceton samt der Hauptmenge des Wassers am Vakuum entfernt. Die konzentrierte Lösung wurde ausgeäthert, um Spuren eines unangenehm riechenden Öles zu entfernen, hierauf stark salpetersauer gemacht und von der ausgeschiedenen Benzoesäure abfiltriert. Zur Entfernung der restlichen Benzoesäure wurde das Filtrat noch zweimal ausgeäthert. Es wurden 97% d. Th. an Benzoesäure erhalten. Das Filtrat wurde mit NH₃ auf pH 6,5 gebracht und mit kalt gesättigter Kupferacetatlösung versetzt. Nach einigen Min. begann sich ein hellgrünes Kupfersalz abzuscheiden. Dieses wurde abgenutscht, mit viel kaltem Wasser gewaschen, in heissem Wasser suspendiert, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, vom gebildeten Kupfersulfid abfiltriert, das Filtrat zur Trockene verdampft, der Rückstand mit abs. Alkohol aufgenommen und aus der alkoholischen Lösung die Säure mittels Petroläther gefällt. Ausbeute an roher 4,6-Dimethylpicolinsäure (VII) 5,2 g, Smp. 149–151°.

4,6-Dimethyl-picolinsäure-methylester (VIII). 4,5 g 4,6-Dimethyl-picolinsäure (VII) wurden mit einer ätherischen Diazomethanlösung behandelt, wobei sich die Säure unter heftiger Gasentwicklung fast vollständig auflöste. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein Öl, welches zweimal im Vakuum destilliert wurde. Sdp. 133–135°/15 mm.

4,834 mg Subst. gaben 0,370 cm³ N₂ (22°; 740 mm)
 C₉H₁₁O₂N Ber. N 8,48% Gef. N 8,62%

4,6-Dimethyl-picolinsäure-amid (IX). 0,4 g Methylester VIII wurden mit 10 cm³ konz. Ammoniak vermischt. Nach mehrtägigem Stehen bei 0° waren prächtige Nadeln vom Smp. 113–114° ausgefallen.

4,385 mg Subst. gaben 10,34 mg CO₂ und 2,62 mg H₂O
 3,720 mg Subst. gaben 0,622 cm³ N₂ (22°; 740 mm)
 C₈H₁₀ON₂ Ber. C 63,98 H 6,71 N 18,65%
 Gef. „ 64,34 „ 6,69 „ 18,84%

4,6-Dimethyl-picolinsäure-methylamid (X). 0,4 g VIII wurden mit 10 cm³ 40-proz. wässriger Methylaminlösung vermischt. Nach einigen Std. wurde die klare Reaktionslösung am Vakuum eingedampft, wobei ein Öl zurückblieb, welches auch in

¹) Präparat von *The British Drug Houses Ltd.*

Kältemischung noch nicht erstarrte und deshalb wiederholt im Vakuum destilliert wurde. Sdp. 168—170°/16 mm, sehr gut wasserlöslich.

3,059 mg Subst. gaben 0,457 cm³ N₂ (23°; 744 mm)
 C₉H₁₂ON₂ Ber. N 17,06% Gef. N 16,87%

4,6-Dimethyl-picolinsäure-äthylamid (XII) wurde entsprechend unter Verwendung einer 33-proz. wässrigen Äthylaminlösung dargestellt. Wasserlöslich und sehr hygroskopisch. Sdp. 160,5°/15 mm.

4,130 mg Subst. gaben 0,569 cm³ N₂ (23°; 733 mm)
 C₁₀H₁₄ON₂ Ber. N 15,72% Gef. N 15,32%

4,6-Dimethyl-picolinsäure-hydrazid (XII). 0,5 g VIII wurden unter Rühren bei 80° in 4 cm³ Hydrazinhydrat eingetrofft. Nach einigen Sek. war der Ester vollständig gelöst. Nach 24 Std. wurde das überschüssige Hydrazinhydrat am Vakuum bei 100° entfernt. Der ölige Rückstand erstarrte nach einiger Zeit zu einer farblosen Masse. Nach wiederholtem Umfällen aus Benzol-Petroläther Smp. 66—67°. Das Hydrazid konnte nicht in kristalliner Form erhalten werden. Es ist leicht löslich in Wasser.

4,421 mg Subst. gaben 9,37 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O
 3,920 mg Subst. gaben 0,870 cm³ N₂ (22°; 743 mm)
 C₈H₁₁ON₃ Ber. C 58,16 H 6,71 N 25,44%
 Gef. ,, 57,84 ,, 6,71 ,, 25,11%

2-Styryl-5-methyl-pyridin (XIV) und 2,4-Distyryl-pyridin (XV). 60 cm³ 2,4/2,5-Lutidin (XIII), 195 cm³ Benzaldehyd und 140 cm³ Acetanhydrid wurden 5 Tage in einem Ölbad von 185° erhitzt. Dann wurde mit NaHCO₃ neutralisiert und der überschüssige Benzaldehyd mit Wasserdampf abdestilliert. In der Vorlage war keine Spur von Lutidin nachweisbar. Der bräunliche, teigige Rückstand wurde getrocknet und mehrere Std. mit 500 cm³ Petroläther gekocht. Das Unlösliche bestand aus fast reinem 2,4-Distyryl-pyridin (XV) vom Smp. 167°; nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton Smp. 171—172° (Lit.¹⁾ 172—173°).

3,900 mg Subst. gaben 0,167 cm³ N₂ (21°; 737 mm)
 C₂₁H₁₇N Ber. N 4,94% Gef. N 4,82%

Der Petroläther-Extrakt wurde mit aktiviertem Aluminiumoxyd aufgeheilt, der Petroläther abdestilliert und das zurückbleibende dunkle Öl im Vakuum destilliert. Die Hauptfraktion (23,6 g) ging bei 192—199°/14 mm als viskoses, gelbes Öl über, welches erst nach mehreren Tagen kristallinisch erstarrte. Nach Abpressen auf Ton und Umkristallisieren aus Ligroin erhielt man 2-Styryl-5-methyl-pyridin (XIV) in stark glänzenden, farblosen Blättchen vom Smp. 67—68°.

3,736 mg Subst. gaben 11,80 mg CO₂ und 2,14 mg H₂O
 4,710 mg Subst. gaben 0,287 cm³ N₂ (21°; 744 mm)
 C₁₄H₁₃N Ber. C 86,11 H 6,71 N 7,17%
 Gef. ,, 86,20 ,, 6,41 ,, 6,94%

Pikrat. Aus Alkohol glänzende gelbe Blättchen vom Smp. 208—209°.

5,151 mg Subst. gaben 10,69 mg CO₂ und 1,83 mg H₂O
 3,900 mg Subst. gaben 0,465 cm³ N₂ (25°; 745 mm)
 C₂₀H₁₆O₇N₄ Ber. C 56,60 H 3,80 N 13,20%
 Gef. ,, 56,63 ,, 3,97 ,, 13,39%

Jodmethylat. Aus Alkohol gelbe Blättchen vom Smp. 231,5°.

4,710 mg Subst. gaben 0,161 cm³ N₂ (24°; 738 mm)
 C₁₅H₁₆NJ Ber. N 4,15% Gef. N 3,82%

¹⁾ F. Bachér, l. c.

Quecksilberchlorid-Verbindung. Aus Wasser-Aceton feines, farbloses Kristallpulver vom Smp. 195–196°.

5,070 mg Subst. gaben 0,143 cm³ N₂ (26°; 732 mm)

C₁₄H₁₃NCl₂Hg Ber. N 3,00% Gef. N 3,10%

2-(1',2'-Dibrom-2'-phenyl-äthyl)-5-methyl-pyridin (XVI) wurde erhalten durch Zutropfen einer Lösung von Brom in Tetrachlorkohlenstoff zur Lösung von 2-Styryl-5-methyl-pyridin (XIV) in Tetrachlorkohlenstoff bei 0°¹⁾. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Aceton gelbliches Pulver vom Smp. 141–143° (Zers.).

5,050 mg Subst. gaben 0,167 cm³ N₂ (24°; 738 mm)

C₁₄H₁₃NBr₂ Ber. N 3,94% Gef. N 3,69%

Isocinchomeronsäure (Pyridin-2,5-dicarbonensäure) (XVII). Zu 3,9 g 2-Styryl-5-methyl-pyridin (XIV), vermischt mit 100 cm³ Wasser, wurden innert 45 Min. 14,8 g Kaliumpermanganat in 250 cm³ Wasser unter Rühren zutropft, anfangs bei Zimmertemperatur, dann bei Dampfbadtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurde vom Braunstein abfiltriert, das Filtrat am Vakuum auf ca. 50 cm³ eingedampft, mit Salpetersäure auf pH 5–6 gebracht und mit konzentrierter Bleiacetatlösung versetzt. Das ausgefallene farblose Bleisalz wurde abgenutscht, mit Wasser und Alkohol gewaschen, mit 12 cm³ konz. Salpetersäure versetzt, in der Wärme mit H₂S behandelt, mit Eis gekühlt und vom Bleisulfid und der mit ausgefallenen Benzoesäure abfiltriert. Das Filtrat wurde durch zweimaliges Ausäthern von der restlichen Benzoesäure befreit, zur Trockene verdampft und der Rückstand, das Nitrat der Isocinchomeronsäure, mit wenig Wasser aufgenommen. Bei Zusatz von mehr Wasser fiel die freie Isocinchomeronsäure kristallin aus. Roh-Smp. 240,5–241,5° (Lit.²⁾ 249–249,5°).

Isocinchomeronsäure-dimethylester. 0,2 g Isocinchomeronsäure (XVII) wurden mit ätherischer Diazomethanlösung behandelt, wobei die Säure unter heftiger Gasentwicklung in Lösung ging. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterblieb ein fester bräunlicher Rückstand, der bei 159–160° schmolz (Lit.²⁾ 162,5–163,5°. Smp. des Dimethylesters der isomeren 2,4-Dicarbonensäure 58°³⁾.

Isocinchomeronsäure-diamid. Zum rohen Dimethylester fügte man konz. Ammoniak im Überschuss. Die heiss filtrierte Reaktionslösung schied beim Erkalten einen sehr fein kristallinen farblosen Körper vom Smp. 319–321° ab (Lit.⁴⁾ 310°; Smp. des Diamids der 2,4-Dicarbonensäure 254–255°³⁾).

2,240 mg Subst. gaben 0,513 cm³ N₂ (25°; 742 mm)

C₇H₇O₂N₃ Ber. N 25,45% Gef. N 25,61%

5-Methyl-picolinsäure (XVIII). Zu 23,8 g 2-Styryl-5-methyl-pyridin (XIV), gelöst in 30 cm³ Aceton, wurden unter Rühren 51,4 g Kaliumpermanganat in 650 cm³ Wasser zutropft. Nach 90 Min. war das Permanganat verbraucht. Es wurde vom Braunstein abfiltriert, dieser mit 500 cm³ Wasser ausgekocht, den vereinigten Filtraten die Benzoesäure durch dreimaliges Ausäthern bei pH 1–2 entzogen (erhaltene Benzoesäure 97%), auf ein kleines Volumen eingengt, mit Ammoniak auf pH 6,5 gebracht und kalt gesättigte Kupferacetatlösung zugesetzt. Nach mehreren Tagen war ein tief blauviolett Kupfersalz ausgefallen. Dieses beginnt sich erst über 290° langsam zu zersetzen. Zur Analyse wurde mehrere Std. am Vakuum bei 100° getrocknet.

6,571 mg Subst. gaben 0,495 cm³ N₂ (21°; 742 mm)

C₁₄H₁₂O₄N₂Cu Ber. N 8,34% Gef. N 8,54%

Das Kupfersalz wurde in heisser wässriger Suspension mit Schwefelwasserstoff zersetzt und das entstandene Kupfersulfid durch mehrstündiges Kochen mit Filtrier-

¹⁾ Bei Verwendung eines Brom-Überschusses entstehen nicht weiter untersuchte Nebenprodukte.

²⁾ G. Black, E. Depp & B. B. Corson, J. Org. Chem. **14**, 14 (1949).

³⁾ H. Meyer & H. Tropsch, M. **35**, 193 (1914).

⁴⁾ H. Meyer & F. Staffen, M. **34**, 517 (1913).

papierschnitzeln in filtrierbare Form gebracht. Das Filtrat wurde am Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit abs. Alkohol ausgezogen und der alkoholische Auszug ebenfalls zur Trockne verdampft, wobei nicht ganz farblose, glänzende Kriställchen vom Smp. 157° erhalten wurden. Nach Umkristallisieren aus Benzol-Alkohol schmolz die 5-Methyl-picolinsäure bei 163—164°¹⁾.

4,489 mg Subst. gaben 10,11 mg CO₂ und 2,15 mg H₂O

C₇H₇O₂N Ber. C 61,31 H 5,15% Gef. C 61,45 H 5,36%

β-Picolin (XIX) aus 5-Methyl-picolinsäure (XVIII). Beim Erhitzen der Säure XVIII über ihren Smp. entwickelte sich stürmisch CO₂. Nach beendeter Gasentwicklung wurde alkoholische Pikrinsäurelösung zugesetzt, wobei sich sofort ein gelbes Pikrat vom Roh-Smp. 144—146° abschied. Aus Alkohol lange Nadeln vom Smp. 146—148° (Lit.²⁾ 149—150°).

4,501 mg Subst. gaben 7,418 mg CO₂ und 1,229 mg H₂O

C₁₂H₁₀O₇N₄ Ber. C 44,73 H 3,13% Gef. C 44,98 H 3,06%

5-Methyl-picolinsäure-äthylester (XX) wurde dargestellt durch sechsstündiges Erhitzen der Säure mit abs. Alkohol und konz. Schwefelsäure auf dem Dampfbad. Das Reaktionsprodukt wurde auf Eis gegossen, unter Kühlung mit konz. NaOH neutralisiert und sofort wiederholt ausgeäthert. Destillation des Ätherrückstands im Vakuum ergab den Ester XX als schwach gelbliches, gut wasserlösliches Öl vom Sdp. 123—124°/15 mm.

5-Methyl-picolinsäure-amid (XXI). Die Mischung von 0,5 g Äthylester XX mit 10 cm³ konz. Ammoniak wurde mehrere Std. bei 0° stehengelassen. Das so in weissen Nadeln erhaltene Amid schmolz nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 179°.

4,262 mg Subst. gaben 9,677 mg CO₂ und 2,264 mg H₂O

C₇H₉ON₂ Ber. C 61,75 H 5,92% Gef. C 61,96 H 5,94%

5-Methyl-picolinsäure-hydrazid (XXII). 0,4 g XX in 8 cm³ Alkohol wurden mit 1 cm³ Hydrazinhydrat 30 Min. auf 80° erwärmt. Dann wurden das überschüssige Hydrazinhydrat und der Alkohol am Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Kragenkölbchen bei 140° Ölbadtemperatur und 15 mm destilliert, wobei das Hydrazid als hochviskoses Öl erhalten wurde, welches in Wasser gut, in Äther sehr wenig löslich ist.

4,917 mg Subst. gaben 9,976 mg CO₂ und 2,682 mg H₂O

3,881 mg Subst. gaben 0,960 cm³ N₂ (22°; 732 mm)

C₇H₉ON₃ Ber. C 55,61 H 6,00 N 27,80%
Gef. „ 55,37 „ 6,10 „ 27,57%

Die Analysen verdanken wir den mikroanalytischen Laboratorien der *CIBA Aktiengesellschaft* (Dr. H. Gysel) und der Organisch-Chemischen Anstalt der Universität Basel (H. Thommen).

SUMMARY.

The synthesis of amides, substituted amides and hydrazides of 6-phenyl-, 4,6-dimethyl- and 5-methyl-picolinic acid is described.

5-Methyl-picolinic acid was obtained from commercial 2,4-/2,5-lutidine by condensation with benzaldehyde, separation of the 2,4-di-styryl- and 2-styryl-5-methyl-pyridine and oxidation of the latter with KMnO₄.

Universität Basel, Anstalt für anorganische Chemie.

¹⁾ N. H. Cantwell & E. V. Brown, l. c., geben 153° an.

²⁾ P. Schwarz, B. 24, 1678 (1891); G. T. Morgan & F. H. Bursall, Soc. 1932, 20. α-Picolin-pikrat Smp. 167°, γ-Picolin-pikrat Smp. 165°: J. P. Wibaut & H. Boer, R. 68, 72 (1949).