

Mitteilung aus dem Chemischen Staatsinstitut Hamburg,  
Hansische Universität

## Untersuchungen in der Pyridin- und Chinolinreihe

Von Paul Rabe

(Eingegangen am 16. Mai 1938)

### 1. Einleitung; Geschichtliches

Die chemische Erforschung der Alkaloide der Chinarinde ist wiederholt in Wechselwirkung zur Chemie des Steinkohlenteers getreten.

Am Anfang steht als erste Reaktion zur Analyse des Chinins dessen Behandlung mit Ätzkali in der Wärme durch Carl Gerhardt. Das geschah noch zu einer Zeit, in der es sehr schwierig war, das „freie Chinin im krystallisierten und reinen Zustande zu erhalten“.

Jene Reaktion wird in ihrer geschichtlichen Bedeutung<sup>1)</sup> kaum noch vom Schrifttum beachtet; außerdem wird sie sachlich nicht immer zutreffend wiedergegeben.

Gerhardt hatte sich nämlich vorgenommen, eine „chemische Klassifikation der organischen Substanzen“ zu gründen. Auf dem Wege der Zersetzung wollte er<sup>2)</sup> „eine einzige Reihe der Körper der organischen Chemie, die mit der Gehirns- substanz anfängt und sich mit Wasser, Kohlensäure und Ammoniak endigt“ — „Theorie der copulierten Körper“ — als „den höchsten Grad der Vollkommenheit“ erreichen. Es würden die Körper der organischen Chemie „untereinander ein unermeßliches Netz bilden“.

---

<sup>1)</sup> Am aufschlußreichsten sind die Abhandlungen im J. prakt. Chem. (Gerhardt, Über die chemische Klassifikation der organischen Substanzen) 25, 255 (1842); 27, 255 (1842); 28, 34 u. 65 (1843). Vgl. auch Liebig's Ann. Chem. 42, 310 (1842); 44, 279 (1842).

<sup>2)</sup> Das Zitierte findet man im J. prakt. Chem. 27, 446 u. 462 (1842).

Um einen solchen Zusammenhang aufzudecken, studierte er unter anderem die Zersetzungsprodukte von organischen Basen, insbesondere von Pflanzenbasen. Für seinen Zweck erschien ihm — im Sinne der Typentheorie<sup>1)</sup> — von allen Agentien das Ätzkali am meisten zu Zersetzungsversuchen geeignet, da „seine Reaktionsweisen bestimmt und völlig charakterisiert sind. Es hat außerdem den Vorteil, daß es kein fremdartiges Element in die neuen Produkte hineinbringt, so daß man immer mehr Hoffnung hat, Produkte zu finden, die sich auch bei der Vegetation oder in der tierischen Ökonomie bilden, als wenn man solche Agentien wie Chlor, Brom oder Salpetersäure anwendet“<sup>2)</sup>.

Gerhardt hat zuerst das Chinin, dann das Cinchonin und Strychnin zersetzt und angegeben, als ein Zersetzungsprodukt entstehe eine und dieselbe Base, ein Öl von charakteristischem Geruch. Er benannte die Base, weil er das Chinin zuerst behandelt hatte, Chinoilin<sup>3)</sup> oder Chinolein<sup>4)</sup> bzw. Quinoléine. Im Deutschen gebraucht man aber nach dem Vorschlage von Berzelius<sup>5)</sup> den Namen Chinolin.

Diese Namensgebung unter Anlehnung an „Chinin“ beruht aber auf einem Irrtum. Denn, wie Wischnegradsky und Butlerow<sup>6)</sup> bewiesen haben, entsteht aus den beiden China-Alkaloiden nicht die gleiche Base<sup>7)</sup>, sondern aus Cinchonin entsteht das Chinolin, eine sauerstofffreie Base, aus Chinin eine sauerstoffhaltige, das jetzige p-Methoxy-chinolin.

Das Chinolin bildet sich aber, wie die Chemie des Steinkohlenteers lehrt, auch bei der trockenen Destillation der Stein-

---

1) Vgl. J. prakt. Chem. 27, 445 (1842).

2) J. prakt. Chem. 28, 66 (1843).

3) Liebigs Ann. Chem. 42, 343 (1842).

4) J. prakt. Chem. 28, 67 (1843).

5) Berzelius, Jahres-Berichte 23, 357 (1844).

6) Ber. dtsh. chem. Ges. 11, 1253 (1878); 12, 2093 (1879).

7) Was die Angabe von Gerhardt über das Auftreten von Chinoilin unter den Zersetzungsprodukten des Strychnins betrifft, so ist das Erhitzen des Strychnins mit Kali, soweit ich sehe, nur einmal wiederholt worden, nämlich von Heinrich Goldschmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 15, 1977 (1882), wo er schreibt: „Anfangs geht eine milchige Trübung von chinolinartigem Geruch über, später folgen schwere, gelbe Tropfen, die zum Teil im Kühler erstarren“.

kohlen. Denn Hoogewerff und van Dorp<sup>1)</sup> haben 1882 die Identität des Leukols, das bereits 1834 Runge im Steinkohlenteer entdeckt hatte, mit der Base aus Cinchonin bewiesen. Seitdem wick die ältere Benennung Leukol der jüngeren Chinolin als der Muttersubstanz einer großen Klasse von Verbindungen.

Am Ende der eingangs herausgestellten Wechselwirkung steht die Synthese der Muttersubstanz der China-Alkaloide, des Rubans<sup>2)</sup>, aus Bestandteilen des Steinkohlenteers<sup>3)</sup>, nämlich einerseits aus dem 4-Picolin, hinweg über die  $\beta$ -(4-Piperidyl)-propionsäure, und andererseits aus dem Lepidin (4-Methyl-chinolin), hinweg über die Cinchoninsäure. Und der wirksamste Bestandteil der fieberstillenden Chinarinde, das Hydrochinin — es ist der ständige Begleiter des Chinins in dem Chinin des Handels<sup>4)</sup> — läßt sich, ausgehend vom Lepidin, synthetisieren<sup>5)</sup> dadurch, daß es einerseits über  $\beta$ -Kollidin (3-Äthyl-4-methyl-pyridin) in die  $\beta$ -(3-Äthyl-4-piperidyl)-propionsäure und andererseits in die Chininsäure verwandelt wird.

Diese und andere Synthesen<sup>6)</sup> in der Reihe der Rubane bestehen in der „Copulation“ (Gerhardt, vgl. oben) einer Chinolin-4-carbonsäure mit einer  $\beta$ -(4-Piperidyl)-propionsäure zu einem China-toxin.

In den China-toxinen begegnen sich insofern Analyse und Synthese, als die China-Alkaloide unter bestimmten Bedingungen sich in die ihnen struktur-isomeren China-toxine umlagern und umgekehrt aus den China-toxinen durch partielle Synthese

<sup>1)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas 1, 1 (1882).

<sup>2)</sup> Zur Wahl dieses Trivialnamens vgl. Ber. dtsh. chem. Ges. 55, 523 (1922).

<sup>3)</sup> Rabe u. K. Kindler, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1846 (1919); Rabe, K. Kindler u. O. Wagner, ebenda 55, 532 (1922); Rabe u. S. Riza, Liebigs Ann. Chem. 496, 151 (1932).

<sup>4)</sup> Die Handelsware enthält etwa 10% Hydrochinin.

<sup>5)</sup> Rabe u. K. Kindler, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 1843 (1919); Rabe u. E. Jantzen, ebenda 54, 925 (1921); Rabe, G. Volger u. A. Schultze, ebenda 64, 2493 (1931); Rabe u. A. Schultze, ebenda 64, 2497 (1931); Wilfrid Schowalter, Diss. Hamburg 1936.

<sup>6)</sup> Gustav Hagen, Diss. Hamburg 1934: „Die Synthese der vier stereo-isomeren 6'-Methoxy-rubanele und die Umwandlung von Rubanolen in Rubane“.

wieder entstehen. So wurde das Chinin aus dem China-toxin partiell synthetisiert<sup>1)</sup>.

Für die Totalsynthese erwuchs also die Doppelaufgabe, jene Säuren der Pyridin- und der Chinolinreihe sowohl prinzipiell zu synthetisieren wie präparativ in ausreichender Menge herbeizuschaffen.

Auf diesen Wegen wurde auch ich zu Untersuchungen in der Pyridin- und Chinolinreihe geführt. Die folgenden Abhandlungen bringen aber nicht nur Beiträge zu Aufgaben der präparativen, sondern auch Beiträge zu Fragen der theoretischen Chemie.

## II. Die Synthese des 4-Oxymethyl-piperidins aus Citronensäure

(In Gemeinschaft mit Otto Spreckelsen<sup>2)</sup> u. Liselotte Wilhelm<sup>3)</sup>)

Wie oben in I. auf S. 67 erörtert ist, hatte die Totalsynthese des Rubans außer der Synthese der Cinchoninsäure die der  $\beta$ -(4-Piperidyl)-propionsäure zur Voraussetzung. Sie gründete sich auf der Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe des 4-Methyl-pyridins; dessen Kondensation mit Chloral schaffte die Kette der drei Kohlenstoffatome, die die Bildung einer Propionsäure verlangt.

Zur Synthese der Piperidyl-propionsäure hätte man sich auch der Conradschen Malonestersynthese bedienen können. Zu dem Ende hat man den Malonsäureester entweder mit dem Halogenid des 4-Oxymethyl-pyridins (vgl. unten Formel IV) oder mit dem Halogenid des 4-Oxymethyl-piperidins (V) zur Reaktion zu bringen.

Als ich gegen Ende des Weltkrieges dahin zielende Versuche in Gemeinschaft mit David Selikin<sup>4)</sup> begann, waren zwar jene Alkohole nicht bekannt, wohl aber ihre Synthese aus einer Pflanzensäure, der Citronensäure vorbereitet. Sie geht bekanntlich unter Einwirkung von Harnstoff bzw. ihr Ester unter Einwirkung von Ammoniak unter Ringschluß in einen Abkömmling des Pyridins über, in die 2,6-Dioxy-pyridin-4-carbonsäure, die sogenannte Citrazinsäure (I). Aus ihr

<sup>1)</sup> Rabe u. K. Kindler, Ber. dtsch. chem. Ges. 51, 466 (1918).

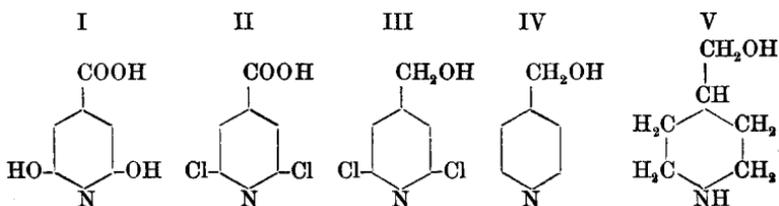
<sup>2)</sup> Diss. Hamburg 1922.

<sup>3)</sup> Diss. Hamburg 1937.

<sup>4)</sup> Herr David Selikin ist 1918 in seine Heimat Rußland zurückgekehrt und seitdem verschollen.

müßten durch Reduktion jene Alkohole hervorgehen. Den ersten Schritt zur Reduktion hatte man schon getan: man hatte sie in die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure (II) übergeführt. Damit hatte man, was nicht unwichtig ist, zugleich das Ringgefüge verfestigt. Unsere erste Aufgabe bestand also darin, durch Wahl geeigneter Reduktionsmittel bis zum Oxymethylpyridin oder weiter bis zum Oxymethyl-piperidin vorzudringen.

Als nun Rabe und Spreckelsen die Versuche Selikins fortsetzten und die Einwirkung von Zinn und konz. Salzsäure studierten, erhielten sie 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridin (III). Es hatte sich also eine Reaktion vollzogen, die am wenigsten zu erwarten war: Durch den Wasserstoff in statu nascenti wurde nicht Chlor durch Wasserstoff ersetzt, sondern die Säure wurde zu einem Alkohol reduziert<sup>1)</sup>. Außerdem bildete sich unter dem Einfluß der starken Salzsäure durch Hydrolyse Ammoniak.



Aus äußeren Gründen wurde die Untersuchung damals nicht weitergeführt. Etwa 10 Jahre später wurde die Darstellung dieses Dichlor-pyridyl-carbinols von zwei Seiten beschrieben. Man war ebenfalls von der Dichlor-pyridin-carbonsäure ausgegangen. R. Graf und A. Weinberg<sup>2)</sup> übertrugen die Rosenmundsche Aldehydsynthese auf das Chlorid der Dichlor-pyridin-carbonsäure, indem sie dessen Auflösung in Xylol mit katalytisch angeregtem Wasserstoff reduzierten. Unter den von ihnen angewendeten Bedingungen vermochte also, ähnlich wie oben der Wasserstoff in statu nascenti, auch der katalytisch angeregte Wasserstoff (trotz erhöhter Temperatur) das kerngebundene Chlor nicht zu substituieren<sup>3)</sup>. Den Aldehyd

<sup>1)</sup> Vgl. die folgende Abhandlung.

<sup>2)</sup> J. prakt. Chem. **134**, 177 (1932).

<sup>3)</sup> Auch hierzu vgl. die folgende Abhandlung.

disproportionierten dann Graf und Weinberg zu Alkohol und Säure. — Und J. P. Wibaut und J. Overhoff<sup>1)</sup> schlugen den Weg über das 2,6-Dichlor-4-cyanpyridin ein: sie reduzierten dieses Nitril nach der Methode von Stephen in trockenem Äther mit Zinnchlorür und Chlorwasserstoff mit dem „unerwarteten Ergebnis“, daß nicht ein Aldimin entstand, sondern „in glatter Reaktion“ das 4-Aminomethyl-2,6-dichlor-pyridin<sup>2)</sup>. Dieses Amin endlich behandelten sie mit salpetriger Säure.

Die Untersuchung von Rabe und Spreckelsen wurde von Rabe und Liselotte Wilhelm 1935 wieder aufgenommen. Sie bestätigten die Beobachtungen von Spreckelsen: Die Dichlorsäure wird von Zinn und Salzsäure nur langsam reduziert. Durch Abänderung der Versuchsbedingungen konnte die Ausbeute bis auf 36% gesteigert werden.

Die Enthlogenisierung des Dichloralkohols zum 4-Oxymethyl-pyridin(IV) gelingt mit katalytisch angeregtem Wasserstoff im basischen Medium (Palladium-hydroxydul, niedergeschlagen auf Bariumcarbonat, methyl-alkoholisches Kali und eine Spur von Palladium-mohr). Die Ausbeute betrug 70%.

Während Frl. Wilhelm mit ihren Versuchen beschäftigt war, hat R. Graf<sup>3)</sup> die Gewinnung des 4-Oxymethyl-pyridins beschrieben. Er reduzierte das Nitril der Pyridin-4-carbonsäure mit Chromo-acetat zum 4-Amino-methyl-pyridin und ließ auf das Amin salpetrige Säure einwirken.

Der letzte Schritt, die Kernhydrierung des Pyridin-carbinols zum 4-Oxymethyl-piperidin(V), ist der einfachste. Sie verläuft im sauren Medium quantitativ, wenn elementarer Wasserstoff in salzsaurer (nicht schwefelsaurer) Lösung bei Gegenwart von aktiviertem<sup>4)</sup> Platinmohr, Überdruck (3 Atm) und erhöhter Temperatur (65°) auf den Alkohol der Pyridinreihe einwirkt<sup>5)</sup>.

<sup>1)</sup> Recueil Trav. chim. Pas-Bas 32, 55 (1933).

<sup>2)</sup> Auch hierauf geht die folgende Abhandlung ein.

<sup>3)</sup> R. Graf, J. prakt. Chem. 146, 88 (1936).

<sup>4)</sup> G. Vavon, Ann. Chim. [9] 1, 149 (1914).

<sup>5)</sup> Vgl. hierzu die Zusammenstellung aus dem Schrifttum und die Überlegungen, die Gunther Volger in seiner Dissertation: „Über die Reduktion der Pyridyl-acrylsäuren zu den Piperidyl-propionsäuren“ Hamburg 1930, S. 15—28 u. 47—55, bringt.

Beide Alkohole sind farblos und bilden Krystalle, die an der feuchten Luft zerfließen und zwar ungewöhnlich rasch die des Alkohols der Piperidinreihe. Beide besitzen einen ausgeprägten Duft, der erste einen pyridinartigen, der zweite einen sperminartigen.

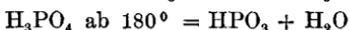
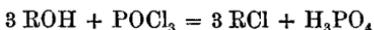
### Beschreibung der Versuche

#### Reduktion der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure<sup>1)</sup> zu 4-Oxy-methyl-2,6-dichlor-pyridin<sup>2)</sup>

Die Reduktion wurde mit Zinn und 30%iger Salzsäure vorgenommen. Da hierbei die Ausbeute von Art und Form des verwendeten Zinns abhängt, läßt sich eine Vorschrift nicht geben.

20 g Dichlor-pyridin-4-carbonsäure wurden in 500 ccm 30%iger Salzsäure in einem geräumigen Kolben unter Rühren und Erwärmen im siedenden Wasserbade gelöst, dann 30 g granuliertes Zinn auf einmal zugesetzt und das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter diesen Bedingungen weiter behandelt. Das Filtrat von zwei so durchgeführten Versuchen wurde unter Minderdruck zur Entfernung von Chlorwasserstoff eingeeengt und die hinterbliebene Lösung auf 500 ccm verdünnt. Beim Stehen über Nacht schied sich unangegriffene Dichlorsäure ab.

<sup>1)</sup> Zu ihrer Bereitung geht man von der Citrazinsäure aus. Wir gewannen sie nach dem Verfahren von Behrmann u. A. W. Hofmann [Ber. dtsh. chem. Ges. 17, 2687 (1884)] aus Citronensäure in einer Ausbeute von 35%. Ihre Umsetzung mit Phosphor-oxy-chlorid mußte für unsere präparativen Zwecke ausgestaltet werden. Um nämlich die Menge und dadurch den Druck des bei der Umsetzung sich bildenden Chlorwasserstoffs zu verringern, setzten wir im Sinne der Gleichungen



Phosphorpentoxyd zu.

80 g Citrazinsäure wurden mit der gleichen Gewichtsmenge  $\text{P}_2\text{O}_5$  und der doppelten  $\text{POCl}_3$  im Autoklaven im Verlauf 1 Stunde auf  $180^\circ$  erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Eiswasser und Eis durchgearbeitet. Dabei schied sich ein Gemenge von Dichlorsäure und kohligem Nebenprodukten ab. Die wäßrige Lösung enthält praktisch keine Dichlorsäure. Dem Gemenge wurde die Dichlorsäure durch Auskochen mit Äthanol entzogen. — Die Ausbeute betrug durchschnittlich 80% der Theorie.

<sup>2)</sup> Liselotte Wilhelm, Diss. Hamburg 1937.

Dem Filtrat wurde der Dichlor-alkohol mit Äther (mit Hilfe eines Kutscher-Stendel-Apparates) entzogen. Der Ätherrückstand wurde aus wenig Wasser umkrystallisiert. Die Ausbeute an so gereinigter Substanz unter Berücksichtigung der zurückgewonnenen Dichlorsäure betrug (im höchsten Falle) 36% d. Th.<sup>1)</sup>

Das 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridin besitzt Eigenschaften, die inzwischen, wie oben erwähnt, von Graf und Weinberg angegeben sind. Nur war unser Präparat reiner, es bestand nicht aus „fast farblosen Nadelchen vom Schmp. 131 bis 132°“, sondern schon Spreckelsen erhielt aus Wasser „glänzende, weiße Schuppen vom Schmp. 133°“.

Der Benzoyl-ester krystallisiert nach Spreckelsen aus Äthanol „in derben Prismen vom Schmp. 121°“, während Graf und Weinberg farblose Nadelchen vom Schmp. 119–120° in Händen hatten.

### Reduktion des 4-Oxymethyl-2,6-dichlor-pyridins zu 4-Oxymethyl-pyridin

(Liselotte Wilhelm)

In Anlehnung an die für analytische Zwecke von Busch und Stöve<sup>2)</sup> angegebenen Vorschrift wurde die Ersetzung des Chlors durch Wasserstoff vorgenommen; wegen der Isolierung des Reduktionsproduktes als Hydrochlorid wurde das  $\text{CaCO}_3$  durch  $\text{BaCO}_3$ , um die Verschmierung des Katalysators zu vermeiden, das äthylalkoholische Kali durch das beständige methylalkoholische ersetzt und zur Erleichterung der Reduktion eine Spur vom Palladium-mohr hinzugefügt.

Man schüttelte eine Auflösung von 9,1 g Oxymethyl-dichlor-pyridin in 300 g 2,5%-igem methylalkoholischen Kali in Anwesenheit von 20 g des  $\text{BaCO}_3$ -Katalysators<sup>3)</sup> und einer Spur Palladium-mohr in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur und gewöhnlichem Druck. Nach beendeter Aufnahme von Wasserstoff<sup>4)</sup> filtrierte man ab, versetzte die alko-

<sup>1)</sup> Die Ausbeute ist begrenzt, da ein Teil der Dichlorsäure einer Hydrolyse unter Bildung von Ammoniak anheimfällt.

<sup>2)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1056 (1906).

<sup>3)</sup> Zu seiner Bereitung ging man aus von 50 g frisch gefälltem  $\text{BaCO}_3$  und 1 g  $\text{PdCl}_2$ .

<sup>4)</sup> Bei keinem der zahlreichen Versuche wurde die berechnete Menge Wasserstoff verbraucht.

holische Lösung mit verd. Salzsäure bis zur sauren Reaktion, destillierte den Alkohol ab, entfernte das aus dem Katalysator-träger herausgelöste Barium quantitativ durch die eben ausreichende Menge Schwefelsäure und dampfte endlich die salzsaure Lösung bei Minderdruck (Temperatur des Wasserbades 60—65°) ein. Dem Rückstande entzog Äthanol das organische Hydrochlorid. Es läßt sich aus Äthylalkohol oder besser noch aus Amylalkohol umkrystallisieren. Ausbeute an 4-Oxymethylpyridinium-chlorid 5,9 g oder 71% d. Th. (Bei anderen Versuchen schwankte die Ausbeute zwischen 65—76,5% d. Th.)

Aus dem Hydrochlorid wurde die Base mit der berechneten Menge Natriumäthylat in alkoholischer Lösung in Freiheit gesetzt. Die von NaCl abfiltrierte Lösung hinterließ die Base als ein leicht erstarrendes Öl. Zum Umkrystallisieren diente Äther—Petroläther.

Das 4-Oxymethylpyridin, derbe, farblose Krystalle vom unscharfen Schmp. 47—50°<sup>1)</sup>, bläut in wäßriger Lösung Lackmus stark. Löslich ist es in Wasser und Äthanol leicht; in warmem Äther leicht, schwer in kaltem; unlöslich in Petroläther. Es ist sehr hygroskopisch und wird durch den Luft-sauerstoff, besonders am Licht<sup>2)</sup>, unter Verfärbung angegriffen.

3,661 mg Subst.: 8,878 mg CO<sub>2</sub>, 2,085 mg H<sub>2</sub>O. — 4,216 mg Subst.: 0,446 ccm N (16,5°, 761 mm).

C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> ON	Ber. C 66,02	H 6,47	N 12,84
	Gef. „ 66,14	„ 6,47	„ 12,53

Das Hydrochlorid zieht ebenso wie die freie Base, wenn auch langsamer, Wasser an. Aus Äthyl- oder Amylalkohol farblose Nadeln vom Schmp. 175° u. Zers.<sup>3)</sup>

0,0607 g Subst.: 0,0608 g AgCl.

C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> ON.HCl	Ber. Cl 24,35	Gef. Cl 24,78
--------------------------------------	---------------	---------------

Den Benzoesäureester erhält man, wenn man auf die benzolische Lösung der Base Benzoylchlorid in der Wärme einwirken läßt und aus dem so gebildeten salzsauren Salz den Ester in Freiheit setzt. Er stellte ein zähflüssiges Öl dar, das noch nicht zum Erstarren gebracht werden konnte. Sein

<sup>1)</sup> Nach Graf (a. a. O.) Erstarrungspunkt etwa 40°.

<sup>2)</sup> Vgl. hierzu H. Freytag, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 32 (1936).

<sup>3)</sup> Nach Graf (a. a. O.) Schmp. 164° u. Zers.

Pikrat kommt aus heißem Äthanol als gelbe Nadeln vom Schmp. 186°.

### Reduktion des 4-Oxymethyl-pyridins zu 4-Oxymethyl-piperidin

(Liselotte Wilhelm)

6 g 4-Oxymethyl-pyridin, gelöst in 250 ccm einer etwa 1%<sub>0</sub>-igen wäßrigen Schwefelsäure, schüttelte man mit 0,5 g nach Volger<sup>1)</sup> aktiviertem Platinmohr in einer Wasserstoffatmosphäre bei 65° und 3 Atm.-Druck. Die Hydrierung verlief rasch und quantitativ.

Die gebildete Piperidin-base wurde in der oben angegebenen Weise als Hydrochlorid isoliert. Die alkoholische Lösung des Salzes lieferte durch Umsetzung mit der berechneten Menge Silbercarbonat und Eindampfen unter Minderdruck 3,3 g Öl oder 97%<sub>0</sub> d. Th. Durch Destillation i. V. erhält man ein erstarrendes Öl. Die so gewonnene Substanz war ungewöhnlich hygroskopisch, so daß trotz vielen Mühens weder ein scharfer Schmelzpunkt noch bei der Analyse stimmende Werte erhalten wurden. Beobachtet wurden Sdp. 118—120° bei 10 mm Druck, Schmelzlinie 56—62°.

Die Base ist farblos und hat einen sperminartigen Duft.

3,900 mg Subst.: 8,870 mg CO<sub>2</sub>, 3,970 mg H<sub>2</sub>O. — 8,257 mg Subst.: 0,8428 mm N (21,5°, 757 mm).

C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> ON	Ber. C 62,56	H 11,37	N 12,16
	Gef. „ 62,03	„ 11,39	„ 11,78

### III. Zur Theorie der Hydrierung von Kern-carbonsäuren der Pyridinreihe zu Carbinolen

Zugleich I. Mitteilung<sup>2)</sup>:

Ablauf chemischer Reaktionen und Bindungszustand<sup>3)</sup>

Nach Versuchen von Liselotte Wilhelm<sup>4)</sup> und Helmut Höter

Die III. Mitteilung schließt sich unmittelbar an die II. an. Sie bringt einen Vergleich im Verhalten von Pyridin-

<sup>1)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 64, 2495 (1931). Vgl. auch oben S. 70, Fußnote 5.

<sup>2)</sup> Vgl. die Anto-Referate meiner Vorträge: 1. „Neues über Fumarsäure und Bernsteinsäure“ auf der Naturforscherversammlung 1922 in Leipzig; 2. „Hydrate von Kohlenwasserstoffen“ auf der Naturforscher-

carbonsäuren, bei denen das Carboxyl am Kern haftet, gegen Zinn und Salzsäure im Hinblick auf das Stickstoffatom des Pyridinkerns.

Schon W. Marckwald<sup>1)</sup> hat auf den Einfluß des Stickstoffatoms im Pyridinring besonders aufmerksam gemacht. Er spricht von dem „trotz seines basischen Charakters stark acidifizierend wirkenden Stickstoffatom“.

Unserm Vergleich liegen Versuche mit der 2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure, der Pyridin-4-carbonsäure (Isonicotinsäure) und der Pyridin-3-carbonsäure (Nicotinsäure) zugrunde.

Anlaß war eine von Rabe und Spreckelsen bereits 1922 gemachte Beobachtung<sup>2)</sup>: Bei der Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf die zuerst genannte Säure entsteht der zugehörige Alkohol, das 4-Oxymethyl-2,6-dichlorpyridin.

Das Reduktionsmittel hatte also die Chloratome nicht angegriffen, wohl aber die sonst so widerstandsfähige<sup>3)</sup> Carboxylgruppe, und zwar unter (scheinbarem) Überspringen der Aldehyd- und unter Haltmachen bei der Alkoholstufe.

Die Ursache sollte man in dem Bindungszustand des Stickstoffatoms sehen. Denn das Stickstoffatom hat infolge der Nachbarschaft von zwei Chloratomen an basenbildender Kraft oder, anders ausgedrückt, an Stärke, in ein Ammoniumion überzugehen, verloren.

Setzt man nun voraus, für die Konstitution des Pyridinkernes sei die Körner-Dewarsche Formulierung die richtige

---

versammlung 1924 in Innsbruck; 3. „Die Synthese des Spiegelbildisomeren des Hydrochinins“ auf der Tagung der Nordwestdeutschen Chemiedozenten 1932 in Aachen, nämlich Z. angew. Chem. 35, 574 (1922); 37, 797 (1924); 46, 21 (1933).

<sup>1)</sup> Es soll also aus dem Ablauf chemischer Reaktionen auf den Bindungszustand geschlossen werden. Das höhere Ziel wäre, aus physikalischen Merkmalen auf den Bindungszustand zu schließen und nun den Ablauf chemischer Reaktionen vorherzusagen.

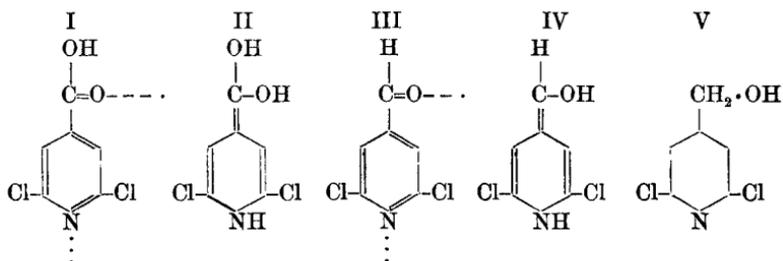
<sup>2)</sup> Diss. Hamburg 1937.

<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 26, 2187 (1893).

<sup>4)</sup> Vgl. die voranstehende Mitteilung.

<sup>5)</sup> Eine Ausnahme machen die Amide bestimmter Monokern-carbonsäuren der Benzolreihe [Guareschi, Ber. dtsch. chem. Ges. 7, 1462 (1874); Hutchinson, ebenda 24, 173 (1891)]. Sie liefern ebenfalls im sauren Medium in diesem Falle durch Reduktion mit Natriumamalgam einen Alkohol.

Vorstellung, so könnte man im Sinne von Johannes Thiele an 1,6-Addition (Formel I—V) denken. Denn nach seiner



Theorie der Partialvalenzen würde sowohl das Molekül des als Zwischenstufe anzunehmenden Dichlor-aldehyds ein System von drei konjugierten Doppelbindungen enthalten; an dem einen Ende steht das 3-wertige N-Atom des Pyridinkerns, am anderen Ende das O-Atom des Carbonyls der Carboxyl- bzw. der Aldehydgruppe. Die Addition von Wasserstoff würde also zu je einem Dihydro-pyridin-abkömmling (II bzw. IV) führen; ihr würde unter Abgabe von Energie die Umlagerung in je einen Pyridin-abkömmling folgen<sup>1)</sup>.

Um diese Gedanken über den Bindungszustand und den Vorgang der Wasserstoffaddition zu prüfen, wurde einerseits die Isonicotinsäure, andererseits die mit ihr isomere Nicotinsäure unter möglichst gleichen Bedingungen mit Zinn und Salzsäure behandelt, wie die Dichlorsäure der Isoreihe behandelt worden war. Im ersten Fall ist die basenbildende Kraft des N-Atoms viel größer als bei der Dichlorsäure, im zweiten stehen das N-Atom und das O-Atom der Carbonylgruppe in 1,5-Stellung, also nicht in 1,6-Stellung wie bei der chlorhaltigen bzw. chlorfreien Isonicotinsäure.

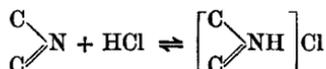
Die Versuche ergaben, daß auch die beiden chlorfreien Säuren zu einem Alkohol reduziert wurden, aber mit einer sehr viel geringeren Ausbeute als die chlorhaltige. Demnach ist es ohne prinzipielle Bedeutung, ob das O-Atom der

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu Richter-Anschütz, Chemie der Kohlenstoffverbindungen, 12. Aufl. III, 212 (1931), die Tautomerie des Picolins; W. Hückel, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 2. Aufl. I, 403 ff. (1934); Reynold C. Fuson, Das Vinologieprinzip, Chem. Reviews 16, 1 (1935).

Carbonylgruppe zum Ring-Stickstoffatom in der Stellung 1,6 oder 1,5 steht.

Bei dem Fehlen eines prinzipiellen Unterschiedes ist es unmöglich, durch den angestellten Vergleich zu entscheiden, ob außer dem ungesättigten Carbonyl — erst der Säure, dann des Zwischenproduktes, des Aldehyds — auch das N-Atom des Pyridinkernes infolge einer Restaffinität oder mit Johannes Wislicenus infolge einer „spezifischen Affinität“<sup>1)</sup> Wasserstoff im Sinne der Formeln II und IV anlagert.

Bestehen bleibt für alle Kernpyridin-carbonsäuren, gleichgültig an welcher Stelle das Carboxyl steht, die Möglichkeit, daß bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure, also im sauren Medium Wasserstoff vorübergehend an das N-Atom angelagert wird. Dann hinge der Verlauf der Reduktion ab von der Lage des Gleichgewichtes



zwischen der freien Pyridinverbindung und ihrem Pyridiniumsalz bzw. ihrem Pyridiniumion.

Tatsächlich wurde ja beobachtet: je schwächer „basisch“ die betreffende Pyridin-carbonsäure ist, um so leichter wird sie zum Carbinol reduziert.

Wir haben nicht untersucht, ob bei der Reduktion der beiden isomeren Säuren, der Nicotin- und der Isonicotinsäure, ein gradueller Unterschied besteht.

Im voranstehenden handelt es sich stets um das Reduktionsmittel Zinn und Salzsäure. Durch die Anwendung von anderen Reduktionsmitteln auf die 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure im sauren Medium wurden wir auch auf die Bedeutung des Zustandes hingewiesen, in welchem sich der Wasserstoff befindet. Denn trotz vielen Bemühens ließ sich die Reduktion der Säure zum Carbinol wohl mit Wasserstoff in statu nascendi erreichen, aber nicht mit elektrolytisch entwickeltem oder katalytisch angeregtem<sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Vgl. hierzu die Fußnote 2 auf S. 74, und zwar das an erster Stelle angegebene Referat.

<sup>2)</sup> Im ersten Falle wurde eine Bleikathode und eine Auflösung in starker wäßriger bzw. äthyl-alkoholischer Schwefelsäure benutzt, im

Im basischen Medium dagegen wirkte katalytisch angeregter Wasserstoff ein, aber nicht auf die Carboxylgruppe, sondern auf die Chloratome unter Bildung der Isonicotinsäure.

Von ähnlich unerwarteten Ergebnissen haben einerseits R. Graf und A. Weinberg<sup>1)</sup>, andererseits J. P. Wibaut und J. Overhoff<sup>2)</sup> in noch nicht abgeschlossener Untersuchung berichtet. Wichtig ist im Vergleich mit unseren Versuchen, daß jene Autoren bei Ausschluß von Wasser gearbeitet haben.

Jene bedienten sich der Rosenmundschen Methode<sup>3)</sup> zur Gewinnung von Aldehyden aus Säurechloriden, indem sie auf das Chlorid einer Pyridin-carbonsäure Wasserstoff bei Gegenwart eines Palladium-Bariumsulfat-Katalysators in Xylol bei 160—170° einwirken ließen. Diese benutzten die Stephensche Methode<sup>4)</sup> zur Reduktion von Nitrilen zu Aldiminen,  $-\text{CN} \rightarrow -\text{CH}=\text{NH}$ , indem sie das Nitril einer Pyridin-carbonsäure mit Zinnchlorür und trockenem Chlorwasserstoff in Äther bei Raumtemperatur behandelten.

Graf und Weinberg erhielten nur bei solchen Säurechloriden der drei Reihen von Pyridin-mono-carbonsäuren den Aldehyd (mit guter Ausbeute), an deren Pyridinkern zwei Chloratome haften. Sie sagen mit einigem Vorbehalt, daß die Rosenmundsche Reaktion „nur dann anwendbar ist, wenn der Pyridinstickstoff durch die Anwesenheit stark negativer Substituenten, wie Chlor, soweit gesättigt ist, daß er seine Fähigkeit, in den 5-wertigen Zustand überzugehen, verloren hat“.

Und nach den Angaben von Wibaut und Overhoff erleidet das unsubstituierte Nitril der Pyridin-2-carbonsäure keine Reduktion, dagegen das Nitril der 2,6-Dichlor-pyridin-4-carbonsäure eine glatte Umsetzung mit dem „unerwarteten Ergebnis“, daß die Reduktion nicht bei der Bildung eines Aldimins stehen bleibt, sondern darüber hinaus bis zu einem Aminomethan  $-\text{CH}_2\cdot\text{NH}_2$  führt.

---

zweiten Palladium-mohr und eine Auflösung in Eisessig bzw. eine Aufschlammung in wäßriger Schwefelsäure.

<sup>1)</sup> J. prakt. Chem. **134**, 177 (1932).

<sup>2)</sup> Recueil Trav. chim. Pays-Bas **52**, 55 (1933).

<sup>3)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 436 (1921).

<sup>4)</sup> J. chem. Soc. London **127**, 1874 (1925).

Faßt man alle oben mitgeteilten wie aus dem Schrifttum herangezogenen Ergebnisse zusammen, so vermag man auf Grund der festgestellten Unterschiede im chemischen Verhalten nicht zu behaupten, daß der Ablauf dieser Hydrierungen außer von dem Bindungszustand der Seitenkette ( $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COCl}$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{CH:NH}$ ) noch von dem Bindungszustand des Pyridin-Stickstoffatoms  $\overset{\text{C}}{\curvearrowright}\text{N}$  so bestimmt ist, daß es ein aktives Wasserstoffatom erst anzieht und anlagert und dann das angelagerte Wasserstoffatom an die Seitenkette weitergibt.

Von Kernhydrierungen in der Pyridinreihe soll später in einem anderen Zusammenhange die Rede sein.

### Beschreibung der Versuche

#### Einwirkung vom Reduktionsmittel auf Pyridin-4-carbonsäuren

(Liselotte Wilhelm)

#### Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf Isonicotinsäure

4,3 g Isonicotinsäure wurden unter Rühren in 125 cm<sup>3</sup> 30% iger heißer Salzsäure (Temperatur des Wasserbades 95°) gelöst. Dann wurden 8 g von demselben granulierten Zinn, das auch zu den in der voraufgehenden Mitteilung beschriebenen Versuchen gedient hatte, hinzugesetzt. Das Reduktionsgemisch wirkte unter Rühren und Erwärmen (wie oben) ein. Das Filtrat wurde entzinnt und eingedampft. Der Rückstand enthielt unveränderte Isonicotinsäure und 4-Oxymethyl-pyridin. Zu ihrer Trennung wurde die Auflösung des Rückstandes in wenig Wasser mit einem Überschuß von Alkali versetzt und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt.

Der Ätherrückstand zeigte den typischen Duft des 4-Oxymethyl-pyridins und ging mit alkoholischer Salzsäure in ein Hydrochlorid über, das sich durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als das Hydrochlorid des 4-Oxymethyl-pyridins<sup>1)</sup> erwies. Rohausbeute an Hydrochlorid 0,1 g oder 3,4% d. Th.

Aus der alkalischen Mutterlauge wurde die Isonicotinsäure mit Hilfe des Kupfersalzes in einer Menge von 1,9 g isoliert.

<sup>1)</sup> Vgl. oben II. Mitteilung S. 73.

## Einwirkung von Reduktionsmitteln auf 2,6-Dichlorpyridin-4-carbonsäure

1. Elektrolyse an einer Bleikathode in wäßriger Schwefelsäure. In Anlehnung an die Angaben von Mettler<sup>1)</sup> bestand die Kathodenflüssigkeit aus einer Lösung von 10 g Dichlorsäure in einer Mischung von 80 ccm Wasser und 200 ccm konz. Schwefelsäure. Bei der Aufarbeitung schied sich aus der Kathodenflüssigkeit beim Verdünnen und Neutralisieren nur unverändertes Ausgangsmaterial ab. Aus dem Filtrat wurden durch Ausschütteln mit Äther keine organischen Substanzen mehr erhalten.

2. Elektrolyse an einer Bleikathode in äthylalkoholischer Schwefelsäure. Die Kathodenflüssigkeit, eine Auflösung von 10 g Dichlorsäure in 120 g Äthanol und 180 ccm konz. Schwefelsäure, wurde unter den entsprechenden Versuchsbedingungen wie bei 1. unter Halten auf 30° 5 $\frac{1}{2}$  Stunden behandelt. Isoliert wurde der Äthylester der unveränderten Säure; er schmolz wie im Schrifttum angegeben bei 60°. Dichlor-carbinol war nicht aufzufinden.

3. Einwirkung von Wasserstoff, angeregt durch Palladium-mohr, in 10 $\frac{0}{0}$ -iger Schwefelsäure. Benutzt wurde eine Aufschlammung von 6 g Dichlorsäure in 100 g der Schwefelsäure. Wasserstoff wurde nicht aufgenommen, auch nicht nach Zugabe von weiteren Mengen des Katalysators.

4. Einwirkung von Wasserstoff, angeregt durch Palladium-mohr in Eisessig. Eine Auflösung von 6 g Dichlorsäure wurde in der üblichen Weise in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Auch hier wurde Wasserstoff nicht aufgenommen.

5. Einwirkung von Wasserstoff, angeregt durch Palladium-hydroxydul-Bariumcarbonat-Katalysator im basischen Medium. Eine Auflösung von 10 g Dichlorsäure und 9,6 g Ätzkali in 385 g Methanol nahm beim Schütteln mit Wasserstoff in Gegenwart von 20 g des nach der oben<sup>2)</sup> erwähnten Vorschrift bereiteten Katalysators sehr rasch so viel

<sup>1)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3692 (1904); **38**, 1745 (1905); **39**, 2933 (1906).

<sup>2)</sup> S. 72, Fußnote 2.

Wasserstoff auf, als der Ersetzung von Chlor durch Wasserstoff entsprechen würde. Demgemäß wurde aus der Reaktionsflüssigkeit die Isonicotinsäure (über ein Kupfersalz hinweg) isoliert.

### Einwirkung von Zinn und Salzsäure auf Nicotinsäure (Helmut Höter)

10 g Nicotinsäure wurden genau wie oben die Isonicotinsäure mit Zinn (derselben Marke) und Salzsäure behandelt. Die Aufarbeitung geschah in der gleichen Weise wie oben. Erhalten wurden aus 2-mal 10 g Nicotinsäure 0,3 g Ätherrückstand. Der Duft und die stark basische Reaktion auf Lackmus zeigten, daß Reduktion eingetreten war. Aber es liegt ein Gemisch von Reaktionsprodukten vor, denn der Ätherrückstand löste sich zum Teil leicht, zum Teil schwerer in Wasser<sup>1)</sup>.

Die Aufklärung der Einzelheiten des Reduktionsverlaufs müßten weitere Versuche bringen. Das um so mehr, als über das 3-Oxymethyl-pyridin selbst sich nur wenige Angaben im Schrifttum finden<sup>2)</sup>.

---

<sup>1)</sup> Vgl. das Verhalten der Nicotinsäure gegen Natrium-amalgam, Beilstein, 4. Aufl. und Ergänzungsband.

<sup>2)</sup> E. Dehnel, „Einwirkung von Brom auf  $\beta$ -Picolin“, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 3498 (1900).