

Langkettige Pyridinderivate und ihre tertiären Imoniumsalze

Von H. FÜRST und H. J. DIETZ¹⁾

Inhaltsübersicht

Die Darstellung und die Eigenschaften einer Reihe von 3-Pyridoläthern, 3-Pyridolestern und Pyridin-3-thioäthern, sowie von tertiären Imoniumsalzen²⁾ der langkettigen Vertreter dieser Verbindungsgruppen werden beschrieben. Es wird über die Bildung von N-Alkyl-3-pyridolbetainen als Nebenprodukten der Synthese von 3-Alkoxy-pyridinen berichtet.

1. Allgemeiner Teil

Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen dienten zu vergleichenden Untersuchungen über die bakteriziden und fungiziden Eigenschaften von Invertseifen.

Die Ausgangssubstanz für die Gewinnung der 3-Acyl- und 3-Alkoxy-pyridine war das 3-Oxypyridin. Es wurde in bekannter Weise durch Kalischmelze der Pyridin-3-sulfosäure dargestellt³⁾ 4). Die Pyridin-3-sulfosäure wurde durch Sulfurieren von Pyridin mit Oleum bei 250 bis 270° und Quecksilber als Katalysator erhalten⁵⁾.

Die erste Gruppe der hier behandelten Verbindungen umfaßt die Alkyläther des 3-Pyridols. In der Literatur wurden bisher nur zwei Vertreter beschrieben. 3-Methoxypyridin wurde von H. MEYER⁶⁾ aus 3-Oxypyridin und ätherischer Diazomethanlösung hergestellt. 3-Äthoxypyridin wurde von O. FISCHER und RENOUF³⁾ durch Umsetzung von Kalium-3-pyridolat mit Äthylbromid in äthanolischer Lösung erhalten.

Wir stellten acht längerkettige 3-Pyridoläther bis zum 3-Dodecyl-oxypyridin durch Umsetzung von äquimolaren Mengen Natrium-3-

¹⁾ Aus der Dissertation von H. J. DIETZ, Techn. Hochsch. Dresden 1955.

²⁾ Die N-Alkylpyridiniumsalze sind als tertiäre Imoniumsalze zu bezeichnen und von den echten quartären Verbindungen zu unterscheiden (siehe z. B. KLAGES „Lehrbuch der org. Chemie“, Bd. I, 2. Hälfte, 841, W. De Gruyter, Berlin 1953).

³⁾ O. FISCHER u. E. RENOUF, Ber. dtsh. chem. Ges. **17**, 763, 1896 (1884).

⁴⁾ H. WEIDEL u. E. MURMANN, Mh. Chem. **16**, 749 (1895).

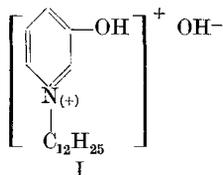
⁵⁾ USA Pat. 2406972 (1946).

⁶⁾ H. MEYER, Mh. Chem. **26**, 1311 (1905).

pyridolat und Alkylhalogeniden in siedender äthanolischer Lösung her. Die gewonnenen 3-Alkoxy-pyridine sind in reinem Zustand farblose Flüssigkeiten. Bei längerem Stehen an der Luft färben sie sich langsam bräunlich. Die niederen Glieder besitzen einen angenehmen, basisch-fruchtartigen Geruch, die höheren (ab C₈) sind praktisch geruchlos. Zur Charakterisierung wurden die Pikrate dargestellt. Die 3-Alkoxy-pyridine lieferten mit Dimethylsulfat und p-Toluol-sulfonsäure-methylester glatt die entsprechenden tertiären Imoniumsalsze.

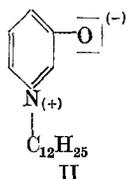
Die Ausbeuten an 3-Pyridoläthern waren niedrig. Durch Änderung der Reaktionstemperatur (Arbeiten in äthanolischer Lösung im Autoklaven bei 160° bzw. Verätherung in glycolischer Lösung bei 160°) oder Abändern der Mengenverhältnisse der Reaktionspartner wurden zwar wechselnde, jedoch keine wesentlich höheren Ausbeuten erzielt. Die gebildete Menge Natriumhalogenid ließ jedoch auf eine nahezu vollständige Umsetzung zwischen Natrium-3-pyridolat und Alkylhalogenid schließen. Die Differenz ließ sich nicht durch Aufarbeitungsverluste erklären. Es mußten also Nebenprodukte entstanden sein, die als leicht wasserlösliche Substanzen bei der Aufarbeitung zunächst der Beobachtung entgangen waren.

Aus der nach Isolierung der 3-Pyridoläther durch Wasserdampfdestillation oder Ausäthern zurückbleibenden wäßrigen Lösung konnten schließlich diese Nebenprodukte als in Äther und Benzol schwer lösliche Öle gewonnen werden. Sie kristallisierten schlecht, und nur das Nebenprodukt der Synthese des 3-n-Dodecyloxypyridins konnte analysenrein als weiße kristalline Substanz (I) gewonnen werden. Auf Grund ihrer Eigenschaften und der Analyse kann sie als Monohydrat des N-(n-Dodecyl)-3-oxypyridinium-hydroxyds (I) aufgefaßt werden. Zum Beweis dieser Konstitution wurde (I) auf einem anderen, übersichtlichen Wege dargestellt:



Durch längeres Erhitzen von 3-Oxypyridin mit n-Dodecylchlorid ohne Lösungsmittel auf 160–70° entsteht das N-(n-Dodecyl)-3-oxypyridinium-chlorid. Das mit Alkalien daraus hergestellte Hydroxyd war mit der als Nebenprodukt der C₁₂-3-Pyridoläthersynthese isolierten Substanz identisch.

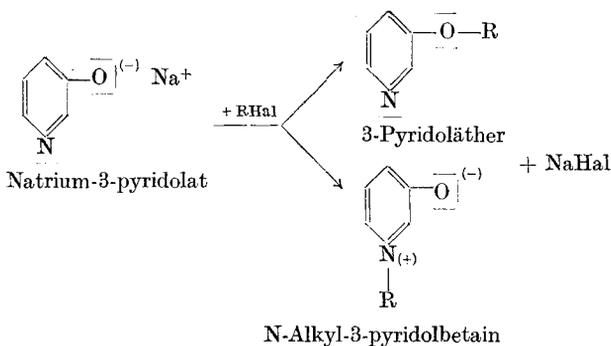
Es war zu vermuten, daß (I) nicht das primär gebildete Nebenprodukt darstellt. Die Reaktion zwischen Natrium-3-pyridolat und n-Dodecylchlorid wurde nämlich in absolut äthanolischer Lösung, also in Abwesenheit von Wasser, vorgenommen. Wahrscheinlich entsteht



zuerst das N-(n-Dodecyl)-3-pyridolbetain (II), das dann bei der Aufarbeitung Wasser aufnimmt und in das oben erwähnte Hydroxyd (I) übergeht.

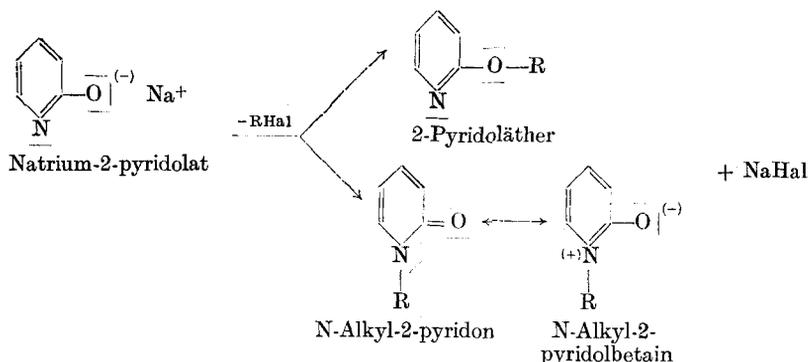
Tatsächlich konnten aus dem Monohydrat des N-(n-Dodecyl)-3-oxypyridiniumhydroxyds durch Erhitzen im Hochvakuum zwei Mol H₂O abgespalten werden. Der als Betain (II) anzusehende Rückstand nimmt leicht wieder Wasser unter Bildung des Hydroxyds (I) auf.

Die somit für die Reaktion zwischen Natrium-3-pyridolat und n-Dodecylchlorid nachgewiesene gleichzeitige N- und O-Alkylierung wird man auch für die Umsetzungen mit anderen Alkylhalogeniden annehmen dürfen, bei denen ebenfalls wasserlösliche, ätherunlösliche Nebenprodukte anfielen, die aber noch nicht in reiner Form dargestellt werden konnten.



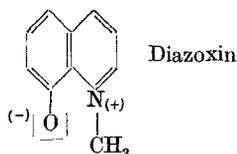
Wie seit langem bekannt, entstehen bei der analogen Umsetzung der Natrium-2- und -4-pyridolate nebeneinander Pyridoläther und N-Alkyl-

pyridone:



Für die N-Alkyl-2-pyridone nimmt man Mesomerie zwischen Pyridon- und Betainzustand an⁷⁾. Für die von uns isolierten wasserlöslichen Verbindungen wird nur die Betainformel in Betracht gezogen.

PHILLIPS und KEOWN⁸⁾ beschrieben 1951 eine durch Einwirkung von Diazomethan auf 8-Oxychinolin erhaltene Substanz, der sie ebenfalls Betainstruktur gaben und die sie „Diazoxin“ nannten. In 2-Stellung des 8-Oxychinolins substituierte Derivate lieferten keine betainartigen Produkte mit Diazomethan.



Auch den in 2-Stellung substituierten 3-Oxypyridinen geht offenbar die Fähigkeit zur Betainbildung bei der Alkylierung verloren. Dies wurde am Beispiel des 2-Jod-3-oxypyridins überprüft. Das Natriumsalz dieser Verbindung wurde mit *i*-Amylbromid umgesetzt. Bei der Aufarbeitung wurde nur der Äther gefunden, die Suche nach betainartigen Nebenprodukten blieb erfolglos.

Die bei der Untersuchung der isolierten Nebenprodukte erhaltenen Ergebnisse sprechen demnach für eine Betainstruktur. Eine weitere Bearbeitung dieses interessanten Gebietes konnte mit Rücksicht auf die ursprüngliche Zielsetzung der Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

Von der zweiten untersuchten Verbindungsreihe, den 3-Acyloxy-pyridinen, wurden mehrere bisher noch nicht beschriebene Vertreter durch Einwirkung von Fettsäurechloriden auf 3-Oxypyridin dargestellt.

⁷⁾ F. ARNDT, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2963 (1930).

⁸⁾ J. P. PHILLIPS u. R. W. KEOWN, J. Amer. chem. Soc. **63**, 5483 (1951).

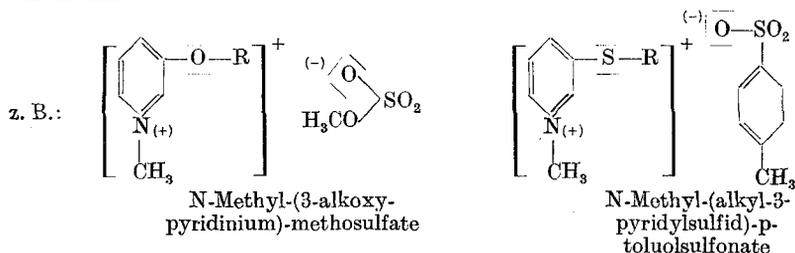
Sie sind je nach der Kettenlänge farblose Flüssigkeiten oder weiße, kristalline Stoffe von schwach basischem Charakter. Beim Erhitzen der wäßrigen Lösungen ihrer Chlorhydrate tritt Hydrolyse unter Abspaltung des Acylrestes ein. Die höheren Pyridolester wurden in die N-Methyl-methosulfate und p-Toluolsulfonate übergeführt.

Das für die Darstellung der dritten untersuchten Stoffklasse, der Pyridin-3-thioäther, benötigte Pyridin-3-thiol wurde nach WUEST und SAKAL⁹⁾ durch Umsetzung von 3-Brompyridin mit glycolischer Kaliumhydrogensulfidlösung bei 180° erhalten.

3-Brompyridin wurde nach der von MAYER-BODE¹⁰⁾ angegebenen Methode durch Bromierung von Pyridiniumchlorid bei 210–20° in Gegenwart von Quecksilber-II-chlorid als Katalysator dargestellt. Das Pyridin-3-thiol wurde ferner durch Reduktion von Pyridin-3-sulfochlorid-chlorhydrat mit Zinnchlorür gewonnen¹¹⁾.

Pyridin-3-thioäther sind noch nicht beschrieben worden. Zu ihrer Synthese wurde das Natriumsalz des Pyridin-3-thiols in äthanolischer Lösung mit äquimolaren Mengen verschiedener Alkylhalogenide umgesetzt. Im Gegensatz zum 3-Pyridol ließ sich das Pyridin-3-thiol leicht und glatt veräthern. Nach schwachem Erwärmen setzt eine lebhafte Reaktion unter Abscheidung von Natriumhalogenid ein. Zur Vervollständigung wurde noch einige Zeit unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung und Reinigung wurde wie bei den 3-Pyridoläthern durchgeführt. Die dargestellten Pyridin-3-thioäther sind farblose Flüssigkeiten, die sich langsam gelblich färben. Zur Charakterisierung wurden die Pikrate hergestellt, die sich gut aus Alkohol umkristallisieren lassen.

Die langkettigen Verbindungen der gewonnenen 3-Alkoxy-pyridine, 3-Acyloxy-pyridine und Pyridin-3-thioäther bildeten mit Dimethylsulfat und p-Toluolsulfonsäure-methylester die entsprechenden tertiären Imoniumsalse:



⁹⁾ H. M. WUEST u. A. H. SAKAL, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1210 (1951).

¹⁰⁾ H. MAYER-BODE, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1535 (1937).

¹¹⁾ Brit. Pat. 637130 (1950).

Die Reaktion trat meist schon bei Zimmertemperatur ein. Zur Beendigung der Umsetzung wurde noch einige Zeit auf 110° erhitzt. Die Ausbeuten an Rohprodukten sind fast quantitativ. Die Umkristallisation ist jedoch im allgemeinen verlustreich. Die langkettigen N-Methylmethosulfate kristallisieren bei Anwesenheit von Verunreinigungen oder Feuchtigkeit äußerst träge. Oft trat erst nach tage-langem Stehen im Exsikkator über Trockenmitteln Kristallisation ein.

Die Methosulfate der Basen mit Seitenketten bis C₈ kristallisierten nicht und waren deshalb auch nicht analysenrein zu erhalten. Die N-Methyl-p-toluolsulfonate besaßen größere Kristallisationsneigung und konnten leicht gereinigt werden.

Die dargestellten Substanzen bilden weiße, glänzende Schuppen oder Nadeln. Sie sind in Wasser und Äthanol leicht, in Äther und Benzol schwer löslich. Die wäßrigen Lösungen besitzen kolloidalen Charakter und zeigen starkes Schäumvermögen. Sie reagieren infolge hydrolytischer Spaltung der Salze sauer. Durch elektrometrische p_H-Messung mit der Glaselektrode wurden bei 0,5proz. Lösungen verschiedener Methosulfate p_H-Werte von 2,1–2,75 gefunden. Die p_H-Werte von 0,5proz. Lösungen der untersuchten p-Toluolsulfonate lagen zwischen 5,3–6,1.

Bei der Schmelzpunktbestimmung zeigte es sich, daß die Substanzen „kristallin-flüssige“ Schmelzen bilden. Bei der Bestimmung im Schmelzpunktröhrchen bildete sich zunächst eine trübe Schmelze, die erst bei wesentlich höherer Temperatur klar wurde.

Bei mikroskopischer Betrachtung auf dem Heitzisch wurden in der Schmelze kleine kreisförmige Gebilde beobachtet, die bei der Untersuchung zwischen gekreuzten Polarisationsfiltern ähnlich wie Sphärolithe im Innern ein schwarzes Kreuz zeigten. Bei anderen Temperaturen herrschen faden- bzw. schlauchartige Formen vor. Bemerkenswert ist die ähnliche Größe des anisotropen Temperaturbereiches bei analog gebauten Stoffen, sowie die ziemlich hoch liegenden Temperaturen, bei denen die Schmelzen der N-Methyl-methosulfate klar wurden:

z. B.:	Fp.: T ₁	T ₂
N-Methyl-(3-n-dodecyloxy-pyridinium)-methosulfat	77–79°	259–64°(Zers.)
N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat	88–90°	261–65°(Zers.)
N-Methyl-(3-n-dodecyloxy-pyridinium)-p-toluolsulfonat	83–86°	132–35°
N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat	82–83°	130–34°

Die beschriebenen langkettigen tertiären Imoniumsalze wurden im Biologischen Institut des VEB Fahlberg-List, Magdeburg, auf bakterizide und fungistatische Wirksamkeit untersucht. Wir danken Herrn Dr. NULTSCH für die Durchführung dieser Prüfungen.

Einige der untersuchten Verbindungen besitzen gute bakterizide Wirkung, wie im Vergleich zu bekannten Feindesinfektionsmitteln festgestellt wurde. Die Präparate wurden nach der üblichen Suspensionsmethode gegen *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli* geprüft.

Bakterizide Prüfung

Verbindung	Phenolkoeffizient	
	<i>Staph. aureus</i>	<i>Esch. coli</i>
N-Methyl-(3-n-octoxypyridinium)-methosulfat	36	40
N-Methyl-(3-n-octoxypyridinium)-p-toluolsulfonat	9	7
N-Methyl-(n-octyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat	9	10
N-Methyl-(3-n-dodecyloxyppyridinium)-methosulfat	180	67
N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat	360	50
N-Methyl-(3-n-dodecanoyloxyppyridinium)-methosulfat	23	20
N-Methyl-(3-n-dodecyloxyppyridinium)-p-toluolsulfonat	180	200
N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat	154	72
N-Methyl-(n-hexadecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat	360	14
N-Dodecyl-(3-oxypyridinium)-chlorid	36	20
Vergleich:		
Hydramon	180	250
C 4	125	200

Zur Prüfung auf fungistatische Eigenschaften wurde als Testpilz *Aspergillus niger* benutzt, dessen Sporenceimung auf einer Nährlösung mit zugesetzten Präparaten nach sechstägiger Bebrütung bei 30° beobachtet wurde. Als bekanntes Fungizid wurde Natrium-dimethyldithiocarbamat zum Vergleich herangezogen, dessen Eisensalz das Handelsfungizid Fuklasin F ist.

Fungistatische Prüfung *Aspergillus niger*

Verbindung	Hemmungsstufe
N-Methyl-(3-n-octoxypyridinium)-methosulfat	0,1 —0,5 %
N-Methyl-(3-n-octoxypyridinium)-p-toluolsulfonat	0,1 —0,5 %
N-Methyl-(n-octyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat	0,1 —0,5 %
N-Methyl-(3-n-dodecyloxyppyridinium)-methosulfat	0,01 —0,05%
N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat	0,01 —0,05%
N-Methyl-(3-n-dodecanoyloxyppyridinium)-methosulfat	0,1 —0,5 %
N-Methyl-(3-n-dodecyloxyppyridinium)-p-toluolsulfonat	0,01 —0,05%
N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat	0,005—0,01%
N-Methyl-(n-hexadecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat	0,1 —0,5 %
N-Dodecyl-(3-oxypyridinium)-chlorid	0,01 —0,05%
Vergleich:	
Natrium-dimethyldithiocarbamat	0,01 —0,05%

Die langkettigen Verbindungen zeigen z. T. befriedigende Hemmwerte gegenüber *Aspergillus niger* und stehen dem Vergleichs-Fungizid in diesem Test nicht nach. Sie

ähneln in ihrer Wirkung den langkettigen tertiären Imoniumsalzen von 2-Alkylpyridinen und -chinolinen, deren beachtliche fungizide Wirkung gegen *Puccinia antirrhini*, *Puccinia triticina*, *Puccinia menthae* und die Rebenperonospora von FÜRST¹²⁾ gefunden wurde.

2. Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nach KOFLER auf dem Mikroheiztisch bestimmt worden. Die Elementaranalysen wurden unter Leitung von Herrn Dr. REIPPRICH in der analytischen Abteilung des VEB Fahlberg-List, Magdeburg, durchgeführt.

Darstellung der Ausgangsprodukte

Pyridin-3-sulfonsäure: Unter den erprobten Methoden erwies sich das im USA Pat. 2406972⁵⁾ beschriebene Verfahren als am besten geeignet.

Pyridin wird mit einem größeren Überschuß 20proz. Oleums in Gegenwart von Hg als Katalysator auf 250–70° erhitzt. Auf die in der Vorschrift angegebene Aufarbeitung nach der Calciumsalzmethode wurde allerdings verzichtet. Vielmehr wurde die Pyridin-3-sulfosäure aus dem Reaktionsgemisch durch Zugeben von Methanol unter Kühlung ausgefällt. Die Ausbeuten an Rohprodukt betragen 75–80% d. Th.

Das Rohprodukt war noch stark sulfathaltig und enthielt den größten Teil des zugeetzten Quecksilbers:

Gesamt-Hg (Aufschluß)	1,79%
ionogen. Hg	1,34%
SO ₄ ''	0,99%.

Zur Weiterverarbeitung auf 3-Oxypyridin wurde die Pyridin-3-sulfosäure in das Kaliumsalz übergeführt. Beim Einengen der mit Kalilauge schwach alkalisierten und vom ausgefallenen HgO abfiltrierten Lösung schied sich ein grauer, metallisches Quecksilber enthaltender Niederschlag ab. Erst durch längeres Kochen zersetzten sich die noch gelösten organischen Quecksilberverbindungen. Die Ausbeuten an reinem Kaliumpyridin-3-sulfonat betragen 60–68 d. Th.

Zur Reindarstellung der freien Pyridin-3-sulfosäure wurde die wäßrige Rohsäurelösung längere Zeit gekocht und das Quecksilber mit Schwefelwasserstoff gefällt. Das Filtrat wurde etwas eingengt und mit Methanol versetzt, wobei die Sulfosäure auskristallisierte. Fp. 350–52°. C₅H₅O₃SN (159,2). Ber. S 20,14. Gef. S 20,0.

3-Oxypyridin: 300 g Ätzkali wurden nach Zugabe von 25 ml Wasser auf 190° erhitzt. In die Schmelze wurden im Verlauf von 30–40 Minuten 160 g feinpulverisiertes Kalium-pyridin-3-sulfonat eingetragen; nach jeder Zugabe wurde gut durchgerührt. Die Reaktion gab sich durch starkes Aufblähen der Schmelze zu erkennen, die Temperatur betrug 190–220°. Nach beendetem Eintragen wurde noch 1/2 Stunde auf 210 bis 220° erhitzt. Die Schmelze wurde umgegossen, nach dem Erkalten mit Wasser versetzt und vorsichtig mit Salzsäure neutralisiert. Das 3-Oxypyridin wurde aus dem KCl-Kristallbrei und der Lösung mit Äther extrahiert. Zur Reinigung wurde es aus Äthanol-Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 60–65 g (78–84% d. Th.). Fp. 124–26°.
 C₅H₅ON (95,1) Ber. C 63,14, H 5,30, N 14,72;
 Gef. C 63,20, H 5,23, N 14,36.

¹²⁾ H. FÜRST, Phytopatholog. Z. **19**, 48 (1952).

3-Brompyridin: 3-Brompyridin wurde durch Bromierung von Pyridiniumchlorid bei 210–20° in Gegenwart von HgCl_2 als Katalysator nach der von MAYER-BODE¹⁰⁾ angegebenen Vorschrift gewonnen. Das erhaltene, größtenteils aus 3-Brom- und 3.5-Dibrompyridin bestehende Gemisch wurde durch mehrere verlustreiche fraktionierte Destillationen und Kristallisationen getrennt und gereinigt.

Ausbeuten (bezogen auf verbrauchtes Pyridin):

3-Brompyridin (Kp. 170–76°) 30% d. Th.

3.5-Dibrompyridin (Fp. 109–12°) 24% d. Th.

Pyridin-3-thiol: Das Pyridin-3-thiol wurde in Anlehnung an ein von WUEST und SAKAL⁹⁾ beschriebenes Verfahren durch 20stündiges Erhitzen von 3-Brompyridin mit glycolischer Kaliumhydrogensulfidlösung unter Zusatz von Cu als Katalysator auf 175–80° dargestellt.

Ausbeute an Rohprodukt 50% d. Th., Umkristallisation aus Benzol. Oxydiert durch Einwirkung von Luftsauerstoff leicht zum Disulfid. Gelbe Nadeln vom Fp. 73–76°, die an der Luft langsam farblos werden und zerfließen.

$\text{C}_5\text{H}_5\text{NS}$ (111,2) Ber. N 12,60, S 28,84,

Gef. N 12,34, S 28,3.

Ferner wurde das Pyridin-3-thiol durch Reduktion von Pyridin-3-sulfochloridchlorhydrat in konz. Salzsäure mit Zinnchlorür dargestellt. Ausbeuten nach dieser Methode 33–40% d. Th.

Das benötigte Pyridin-3-sulfochlorid wurde aus Pyridin-3-sulfosäure durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid erhalten¹³⁾.

3-Alkoxyypyridine: 5,8 g Natrium wurden in 150 ml absol. Äthanol gelöst. Zu der erhaltenen Natriumäthylatlösung wurden 24 g 3-Oxypyridin gegeben. Dann wurden 0,25 Mol des jeweiligen Alkylhalogenids hinzugefügt und 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das gebildete Natriumhalogenid wurde abfiltriert, aus dem Filtrat der Alkohol abdestilliert und der rötliche, ölige Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde ausgeäthert, der Äther abdestilliert und die erhaltenen 3-Alkoxyypyridine im Vakuum destilliert.

Bei der Darstellung der höheren Äther (ab i-Amyloxy-) wurde nach dem Abdestillieren des Äthanols in Wasser gegossen und die 3-Pyridoläther mit Äther aufgenommen. Dann wurde wie oben beschrieben weiter verfahren. Wurden die 3-Alkoxyypyridine mit überschüssiger äthanolischer Pikrinsäurelösung versetzt und aufgekocht, so kristallisierten beim Abkühlen die Pikrate in langen gelben Nadeln aus; das Pikrat des 3-i-Amyloxyypyridins wurde in prächtigen Blättchen erhalten.

3-n-Propoxyypyridin Ausb. 10,8 g (32% d. Th.) Kp.₁₅ 95–96°

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}$ (137,2) Ber. C 70,13, H 8,08, N 10,22;

Gef. C 69,20, H 8,01, N 10,44.

3-i-Propoxyypyridin Ausb. 14,0 g (41% d. Th.) Kp.₁₂ 82–83°

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ON}$ (137,2) Ber. C 70,13, H 8,08, N 10,22;

Gef. C 71,18, H 7,97, N 10,31.

Pikrat Fp. 125–27°

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_4$ (366,3) Ber. N 15,29; Gef. N 15,49.

¹³⁾ G. MACHEK, Mh. Chem. **72**, 77 (1938).

3-n-Butoxypyridin Ausb. 7,6 g (20% d. Th.) Kp.₁₃ 107–108°

C₉H₁₃ON (151,2) Ber. C 71,49, H 8,66, N 9,27;
Gef. C 71,65, H 8,61, N 9,19.

Pikrat Fp. 97–99°

C₁₅H₁₆O₈N₄ (380,3) Ber. N 14,73; Gef. N 14,66.

3-prim-i-Butoxypyridin Ausb. 6,8 g (18% d. Th.) Kp.₂₅ 115–16°

C₉H₁₃ON (151,2) Ber. C 71,49, H 8,66, N 9,27;
Gef. C 71,54, H 8,60, N 9,04.

3-i-Amyloxypyridin Ausb. 9,0 g (22% d. Th.) Kp.₁₂ 114–16°

C₁₀H₁₅ON (165,2) Ber. N 8,47; Gef. N 8,44.

Pikrat Fp. 93–95°

C₁₆H₁₈O₈N₄ (394,3) Ber. N 14,21; Gef. N 14,14.

3-n-Hexoxypyridin Ausb. 6,7 g (15% d. Th.) Kp.₁₄ 136–38°

C₁₁H₁₇ON (179,3) Ber. C 73,68, H 9,54, N 7,82;
Gef. C 73,18, H 9,38, N 8,01.

Pikrat Fp. 81–83°

C₁₇H₂₀O₈N₄ (408,4) Ber. N 13,72; Gef. N 13,80.

3-n-Octoxypyridin Ausb. 17,5 g (34% d. Th.) Kp.₁₃ 164–68°

C₁₃H₂₁ON (207,3) Ber. C 75,31, H 10,21, N 6,76;
Gef. C 75,21, H 10,10, N 7,02.

Pikrat Fp. 89–91°

C₁₉H₂₄O₈N₄ (436,4) Ber. N 12,83; Gef. N 12,67.

3-n-Dodecyloxypyridin Ausb. 15,8 g (24% d. Th.) Kp.₁₂ 205–208°

C₁₇H₂₉ON (263,4) Ber. C 77,49, H 11,09, N 5,32;
Gef. C 77,31, H 11,07; N 5,11

Pikrat Fp. 98–100°

C₂₃H₃₂O₈N₄ (492,5) Ber. N 11,38; Gef. N 11,39.

Untersuchung der bei der 3-Pyridoläthersynthese entstandenen Nebenprodukte

Die nach Entfernung der 3-Alkoxypyridine durch Wasserdampfdestillation oder Ausäthern erhaltene wäßrige Lösung wurde mit konz. Natronlauge oder Ätznatron versetzt. Beim Erreichen einer NaOH-Konzentration von etwa 20% schieden sich die Nebenprodukte als rotbraune, ölige Schichten ab. Sie sind in Äther und Benzol schwer löslich, ließen sich jedoch mit i-Amylalkohol aufnehmen. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des i-Amylalkohols im Vakuum blieben zähe, rotbraune Öle zurück. Bei der Vakuumdestillation trat Zersetzung ein. Nach längerem Stehen im Kühlschrank kristallisierten einige Produkte. Das bei der Synthese des 3-n-Dodecyloxypyridins anfallende Nebenprodukt wurde folgendermaßen in reiner Form dargestellt:

N-(n-Dodecyl)-3-oxypyridinium-hydroxyd (Substanz I). 24 g 3-Oxypyridin wurden in einer Natriumäthylatlösung aus 5,8 g Natrium und 150 ml Äthanol gelöst. Hierzu wurden 52 g n-Dodecylchlorid gegeben und unter Rühren 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde vom gebildeten Natriumchlorid abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und ausgeäthert; die ätheri-

sche Lösung enthielt 3-n-Dodecyloxyppyridin. Die wäßrige Lösung wurde mit 40proz. Natronlauge versetzt, bis sich eine rote Schicht bildete. Diese wurde durch Zusatz von Wasser gerade wieder aufgelöst und die Lösung 24 Stunden im Kühlschrank (+4°) aufbewahrt.

Der auskristallisierte gelbe Kuchen wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Die Kristalle wurden in heißem Wasser gelöst. Es entstand eine seifenartige Lösung, die auf 0° abgekühlt wurde. Die ausgefallenen gelblichen Kristalle wurden abfiltriert und bei Zimmertemperatur an der Luft getrocknet. Weitere Reinigung der Substanz durch Lösen in Alkohol, Überschichten mit Äther bis zur Trübung und Abkühlung. Schwach gelblich gefärbte Kristalle, die durch Wiederholung der Reinigungsoperation weiß erhalten wurden.

$C_{17}H_{33}O_3N$ (299,4) Ber. C 68,19, H 11,12, N 4,68;
Gef. C 68,13, H 10,97, N 4,62.

Die Substanz ist kristallwasserhaltig. Bei der Bestimmung des Mikroschmelzpunktes äußerte sich das wie folgt:

Fp. nach Sintern bei 53°: 69–71°;

Fp. unter Paraffinöl: 53–56° (bei Temperaturerhöhung entweicht das Kristallwasser).

Eine Bestimmung des Kristallwassers durch 6stündiges Erhitzen auf 70° unter einem Vakuum von $2 \cdot 10^{-3}$ mm ergab 11,89% = 1,98 Mol H_2O .

Der als N-(n-Dodecyl)-3-pyridolbetain anzusehende Rückstand besaß einen Fp. von 71–73°.

$C_{17}H_{29}ON$ (263,4) Ber. C 77,49, H 11,09, N 5,32;
Gef. C 76,60, H 10,89, N 5,16.

Das N-(n-Dodecyl)-3-oxypyridinium-hydroxyd ist in kaltem Wasser wenig, in heißem leicht löslich. Die bei Zimmertemperatur gesättigte Lösung reagiert neutral, die heiß gesättigte schwach alkalisch. Die Verbindung ist ferner in Alkoholen und Chloroform leicht, in Äther und Benzol dagegen sehr schwer löslich. Mit Salzsäure entsteht das Chlorid, das auch auf anderem Wege dargestellt wurde:

N-(n-Dodecyl)-3-oxypyridinium-chlorid: 12 g 3-Oxypyridin wurden mit 26 g n-Dodecylchlorid 36 Stunden auf 165–70° erhitzt. Etwas sublimiertes 3-Oxypyridin wurde von Zeit zu Zeit aus dem aufgesetzten Kühler in den Kolben zurückgestoßen. Das nach dem Erkalten zum größten Teil erstarrende Reaktionsprodukt wurde pulverisiert und mit Äther extrahiert. Der in Äther unlösliche Rückstand wurde aus Essigester umkristallisiert, abfiltriert und bei 110° getrocknet. Weiße Nadeln. Ausbeute 20 g (53% d. Th.)

Die Substanz fiel zunächst kristallwasserhaltig an (H_2O stammt aus dem feuchten Äther). Die Kristallwasserbestimmung (4 Stunden bei 110° getrocknet) ergab 5,72% = 1,01 Mol H_2O .

Makroschmelzpunkt und Mikroschmelzpunkt der in Paraffinöl eingebetteten Substanz Fp. (Hydrat) 71–75°

Mikro-Fp. Fp. (H_2O -frei) 103–104°,

$C_{17}H_{32}O_2NCl$ (317,9) Ber. C 64,22, H 10,15, Cl 11,15;
Gef. C 64,37, H 9,95, Cl 11,15.

Das Chlor ist ionogen gebunden. Mit Silbernitrat entstand eine opaleszierende Lösung, aus der beim Aufkochen Silberchlorid ausflockte. Die wäßrige Lösung der Substanz gab eine kräftige Eisenchloridreaktion (Rotfärbung) und besaß mäßiges bis gutes Schäumvermögen.

2-Jod-3-i-amyloxyppyridin: 1,25 g Natrium wurden in 100 ml Äthanol gelöst. Hierzu wurden 12 g 2-Jod-3-oxypyridin gegeben. Nachdem sich das Pyridol gelöst hatte, wurden 8,6 g i-Amylbromid zugefügt und die Lösung 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das gebildete Natriumbromid wurde abfiltriert und der Alkohol abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Natriumbisulfatlösung und Wasser gewaschen und mit CaCl_2 getrocknet. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende 2-Jod-3-i-amyloxyppyridin wurde im Vakuum destilliert. Kp.₉ 165–68°.

Ausbeute 9,6 g (61% d. Th.)

Die Substanz ist schwer löslich in Wasser, löst sich jedoch in konz. Salzsäure und reagiert mit Dimethylsulfat.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ONJ}$ (291,1) Ber. C 41,27, H 4,84, N 4,81;
Gef. C 41,68, H 4,83, N 4,75.

Die ausgeätherte, wäßrige Lösung wurde durch Zugabe von Ätznatron auf eine NaOH-Konzentration von etwa 25% gebracht. Hierbei schied sich nur spurenweise ein röthliches Öl ab.

3-Acyloxyppyridine: Darstellung der Ester bis zum 3-i-Valeroyloxyppyridin: 24 g 3-Oxyppyridin wurden mit 100 ml des jeweiligen Säurechlorids übergossen. Es trat eine lebhafte Reaktion unter starker Wärmeentwicklung ein, anschließend wurde noch 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das überschüssige Säurechlorid wurde abdestilliert, zuletzt durch Erhitzen im Vakuum.

Der kristalline Rückstand wurde in Eiswasser gelöst, Äther zugegeben und unter Rühren mit 2 n-Natronlauge neutralisiert. Aus der getrockneten ätherischen Schicht wurde der Äther verdampft und der Rückstand im Vakuum destilliert.

Darstellung der höheren Ester:

Zur Gewinnung des Lauroyl- und Stearoyl-3-oxypyridins wurde ein molarer Überschuß von 3-Oxyppyridin verwendet. 25 g 3-Oxyppyridin und 30 g Säurechlorid wurden 3 Stunden unter Rühren auf 135° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten zerkleinert, mit etwas Äther übergossen und von der Hauptmenge des 3-Oxyppyridins abfiltriert. Das Filtrat wurde unter Kühlung mit wenig 0,5 n-Natronlauge und Wasser gewaschen. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, filtriert, getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand durch Vakuumdestillation (C_{12} -Ester) oder Umkristallisieren (C_{18} -Ester) gereinigt.

3-Propionyloxyppyridin Ausb. 32,5 g (85% d. Th.) Kp.₁₂ 100–102°

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$ (151,2) Ber. C 63,55, H 6,00, N 9,27;
Gef. C 63,73, H 6,03, N 9,43.

3-n-Butyroyloxyppyridin Ausb. 32,4 g (78% d. Th.) Kp.₁₂ 118–20°

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (165,2) Ber. C 65,42, H 6,70, N 8,48;
Gef. C 65,60, H 6,80; N 8,48.

3-i-Valeroyloxyppyridin Ausb. 37,6 g (83% d. Th.) Kp.₁₃ 124–26°

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ (179,2) Ber. C 67,02, H 7,32, N 7,82;
Gef. C 66,80, H 7,32, N 7,81.

3-Lauroyloxyppyridin Ausb. 29,0 g (76% d. Th.) Kp.₁₂ 209–12° (bez. auf $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{COCl}$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ (277,4) Ber. C 73,60, H 9,81, N 5,05;
Gef. C 73,24, H 9,52, N 5,03.

3-Stearyloxyppyridin Ausb. 11,5 g (32% d. Th. bez. auf $C_{17}H_{35}COCl$) Fp. 49–51°

$C_{23}H_{39}O_2N$ (361,6) Ber. C 76,39, H 10,87, N 3,87;

Gef. C 76,24, H 10,59, N 4,18.

Pyridin-3-thioäther: In einer Natriumäthylatlösung aus 3,5 g Natrium und 100 ml abs. Äthanol wurden 16,5 g Pyridin-3-thiol gelöst. Hierzu wurden 0,15 Mol des jeweiligen Alkylbromids gegeben (beim C_6 - und C_{12} -Versuch wurden Alkylchloride verwendet) und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abfiltrieren des Natriumbromids wurde der Alkohol abdestilliert, Wasser zugefügt und ausgeäthert. Die ätherische Schicht wurde wie oben aufgearbeitet.

Die Pikrate der Pyridin-3-thioäther wurden zweimal aus Alkohol umkristallisiert.

i-Amyl-3-pyridylsulfid Ausb. 23,7 g (88% d. Th.) Kp.₁₂ 138–40°

$C_{10}H_{18}SN$ (181,3) Ber. C 66,24, H 8,34, S 17,70;

Gef. C 65,44, H 8,07, S 17,85.

Pikrat Fp. 101–103°

$C_{16}H_{18}O_7N_4S$ (410,4) Ber. N 13,65, S 7,82;

Gef. N 13,50, S 8,02.

n-Hexyl-3-pyridylsulfid Ausb. 24,0 g (83% d. Th.) Kp.₁₃ 160–63°

$C_{11}H_{17}SN$ (195,3) Ber. C 67,64, H 8,78, S 16,41, N 7,18;

Gef. C 67,31, H 9,10, S 16,45, N 7,29.

Pikrat Fp. 95–98°

$C_{17}H_{20}O_7N_4S$ (424,4) Ver. N 13,20, Gef. N 13,09.

n-Octyl-3-pyridylsulfid Ausb. 25 g (75% d. Th.) Kp.₇ 162–66°

$C_{13}H_{21}SN$ (223,4) Ber. C 69,89, H 9,47, S 14,35;

Gef. C 69,23, H 9,26, S 14,65.

Pikrat Fp. 86–89°

$C_{19}H_{24}O_7N_4S$ (452,5) Ber. S 7,09, N 12,38;

Gef. S 7,15, N 12,05.

n-Dodecyl-3-pyridylsulfid Ausb. 28,6 g (69% d. Th.) Kp.₈ 211–15° Fp. 22°

$C_{17}H_{29}SN$ (279,5) Ber. C 73,05, H 10,45, S 11,47, N 5,01,

Gef. C 73,07, H 10,26, S 11,30, N 5,08.

Pikrat Fp. 92–94°

$C_{23}H_{32}O_7N_4S$ (508,6) Ber. S 6,30, N 11,02;

Gef. S 6,50, N 10,89.

n-Hexadecyl-3-pyridylsulfid Ausb. 32,2 g (64% d. Th.) Fp. 36–37°

$C_{21}H_{37}SN$ (335,6) Ber. C 75,15, H 11,11, S 9,55;

Gef. C 75,01, H 11,00, S 9,45.

Pikrat Fp. 102–103°

$C_{27}H_{40}O_7N_4S$ (564,7) Ber. S 5,69, Gef. S 5,55.

N-Methyl-methosulfate und -p-toluolsulfonate der langkettigen Basen

Diese Verbindungen wurden aus äquimolaren Mengen der jeweiligen Base und Dimethylsulfat bzw. p-Toluolsulfonsäure-methylester dargestellt. Kurze Zeit nach Zusammengehen der Reaktionspartner trat die Reaktion unter starker Wärmeentwicklung

ein. Anschließend wurde noch 2 Stunden auf 110° erhitzt. Mitunter wurde die Reaktion in einem indifferenten Lösungsmittel wie Toluol vorgenommen, dieses wurde nach beendeter Reaktion abdestilliert. Der zähflüssige Rückstand wurde mit Äther übergossen, durchgerührt und dekantiert. Hierbei fand oft schon Kristallisation statt. Sonst wurde die mehrmals mit Äther gewaschene Masse durch Erwärmen von den Ätherresten befreit und der zähflüssige Rückstand im Exsikkator über P_2O_5 im Kühlschrank aufbewahrt. Nach einigen Tagen setzte dann fast immer Kristallisation ein. Die so erhaltenen Rohausbeuten entsprachen bei allen dargestellten Methosulfaten und p-Toluolsulfonaten nahezu den theoretischen Mengen. Zur Reinigung wurde aus Essigester oder Butylacetat umkristallisiert.

N-Methyl-methosulfate:

N-Methyl-(3-n-dodecyloxyppyridinium)-methosulfat Fp. 77–79°

$C_{19}H_{35}O_5NS$ (389,5) Ber. S 8,23; Gef. S 8,33.

N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat Fp. 88–90°

$C_{19}H_{35}O_4NS_2$ (405,6) Ber. S 15,81; Gef. S 16,60.

N-Methyl-(n-hexadecyl-3-pyridylsulfid)-methosulfat Fp. 100–103°

$C_{23}H_{43}O_4NS_2$ (461,7) Ber. N 3,03; Gef. N 2,92.

N-Methyl-(3-n-dodecanoyloxyppyridinium)-methosulfat Fp. 68–70°

$C_{19}H_{33}O_6NS$ (403,5) Ber. S 7,94; Gef. S 8,00.

N-Methyl-(3-n-octadecanoyloxyppyridinium)-methosulfat Fp. 75–77°

$C_{23}H_{51}O_6NS$ (487,7) Ber. S 6,57; Gef. S 6,75.

N-Methyl-p-toluolsulfonate:

N-Methyl-(3-n-octoxyppyridinium)-p-toluolsulfonat Fp. 70–73°.

N-Methyl-(3-n-dodecyloxyppyridinium)-p-toluolsulfonat Fp. 83–86°.

$C_{25}H_{39}O_4NS$ (449,6) Ber. S 7,13; Gef. S 7,15.

N-Methyl-(n-octyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat Fp. 84–86°

$C_{21}H_{31}O_3NS_2$ (409,6) Ber. S 15,65; Gef. S 15,24.

N-Methyl-(n-dodecyl-3-pyridylsulfid)-p-toluolsulfonat Fp. 82–83°

$C_{25}H_{39}O_3NS_2$ (465,7) Ber. S 13,78, N 3,00;

Gef. S 13,95, N 2,84.

Wir danken für die Unterstützung durch den VEB Fahlberg-List, Magdeburg.

Dresden, Institut für organische und organisch-technische Chemie der Technischen Hochschule und

Magdeburg, Forschungsabteilung des VEB Fahlberg-List.

Bei der Redaktion eingegangen am 9. Juni 1956.