

Über 4-Merkaptoverbindungen des 2-Methylpyridins

VON E. PROFFT UND W. ROLLE

Inhaltsübersicht

Ausgehend von dem 2-Methylpyridin wird ein mit guter Gesamtausbeute verlaufender Weg zu dem 4-Merkapto-2-methylpyridin bzw. subst. N-oxyden und dem Disulfid beschrieben. Einige Methoden zur Darstellung von 4-Alkylmerkapto-2-methylpyridinen und deren N-oxyden werden verglichen und die jeweils günstigsten Bedingungen für ihre Synthese ermittelt. Durch Oxydation wurden aus einem Glied der Reihe sowohl die Sulfonyl-Verbindung als auch das Sulfonyl-N-oxyd dargestellt.

Die Darstellung des 4-Merkapto-2-methylpyridins sollte am bequemsten über das 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyd^{1) 2)} gelingen. Der unmittelbare Ersatz der labilen NO₂-Gruppe durch die SH-Gruppe versprach wegen ihrer Oxydationswirkung wenig Aussicht. Es wurde daher der Weg über das 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd beschritten, da die entsprechende Bromverbindung gegenüber dieser keine Vorteile zu versprechen schien. Die direkte Einführung von Halogenen in 4-Stellung nach KATO³⁾ wurde für wenig günstig gehalten, zumal nach dieser Methode bereits bei der Darstellung des 4-Chlorpyridin-N-oxyds eine unbefriedigende Ausbeute (22%) erzielt wurde und sich das 2-Methylpyridin-N-oxyd bei Umsetzungen ungünstiger verhält.

Im allgemeinen läßt sich bekanntlich bei einer Reihe von 4-Nitropyridin-N-oxyden die NO₂-Gruppe durch Chlor, z. B. beim Erwärmen mit Acetylchlorid, in vorzüglichen Ausbeuten austauschen. Wir beobachteten im Falle des 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxydes, im Gegensatz zu der bei dem 4-Nitro-3-methylpyridin-N-oxyd sehr glatt verlaufenden Umsetzung, nur unbefriedigende Reaktion, selbst bei sehr vorsichtiger Arbeitsweise.

Beim Aufarbeiten der Reaktionsgemische wurden kristalline, nicht näher untersuchte Nebenprodukte beobachtet. Wahrscheinlich handelt

¹⁾ M. ISHIKAWA, *J. pharmac. Soc. Japan* **65**, No. 5/61, 6 (1945); (= *C. A.* **45**, 8529 (1951)).

²⁾ H. J. DEN HERTOEG u. W. P. COMBÉ, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **70**, 581 (1951).

³⁾ T. KATO, *J. pharmac. Soc. Japan* **75**, 1239 (1955); (= *C. A.* **50**, 8665 (1956)).

es sich um Verbindungen, in denen die sehr reaktionsfähige Methylgruppe des Picolin-N-oxyds in unerwünschter Weise an der Reaktion teilgenommen hat. Auch Erwärmen der Nitroverbindung mit Phosphoroxychlorid, ein Verfahren, das beim Pyridin gute Ausbeuten ergibt (OCHIAI und Mitarb.⁴⁾), führt beim 2-Methylpyridin zu keinem befriedigendem Ergebnis. Als sehr geeignet zur Darstellung des 4-Chlor-2-methylpyridin-(1)-oxyds und daraus auch des 4-Chlor-2-methylpyridins erwies sich schließlich die Methode des Erwärmens der Nitroverbindung mit konzentrierter Salzsäure. Die besten Ausbeuten wurden durch 7stündiges Erwärmen der Nitroverbindung mit überschüssiger Salzsäure im Glasautoklaven auf 160° erzielt. Viel bequemer und auf beliebig große Ansätze anwendbar ist aber vielstündiges Kochen des Reaktionsgemisches unter Rückfluß. (Dieses Verfahren wurde von DEN HERTOOG und Mitarb. [l. c.] als ein möglicher Weg zur Darstellung von 4-Chlorpyridin-(1)-oxyd angegeben.)

Der Nachteil dieser vereinfachten Methode besteht in deutlich geringeren Ausbeuten. Die Aufarbeitung der mit Salzsäure erhaltenen Reaktionsprodukte entspricht den Verfahren, die DEN HERTOOG für die entsprechenden Pyridinderivate angibt. Ein Unterschied besteht darin, daß bei der Reduktion des N-Oxydes mit Eisen in Eisessig das rohe Hydrochlorid verarbeitet wurde.

Das 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd ist schwierig zu handhaben, da es äußerst hygroskopisch und beim Aufbewahren nicht sehr beständig ist. Möglicherweise ist der relativ niedrige Schmelzpunkt und die starke Neigung Wasser anzuziehen darauf zurückzuführen, daß eine niedrigschmelzende Modifikation vorliegt [KATRITZKI⁵⁾ gibt an, daß viele Pyridin-N-oxyde Polymorphie zeigen]. Eine Umwandlung in eine höherschmelzende Form konnte beim Aufbewahren jedoch nicht beobachtet werden.

Für die Gewinnung des 4-Merkapto-2-methylpyridins wurde von dem 4-Chlor-2-methylpyridin ausgegangen, da es leichter zu handhaben ist.

Auch die Darstellung der beiden bisher einzigen in 4-Stellung mit Schwefel substituierten 2-Methylpyridine geht von 4-Chlorpicolinen aus. OCHIAI und SUZUKI⁶⁾ erhielten das Na-Salz der 2-Methylpyridyl-(4)-sulfonsäure in guter Ausbeute durch Umsetzung von 4-Chlor-2-methylpyridin mit Natriumsulfit und Wasser im Autoklaven bei 130–140°,

⁴⁾ E. OCHIAI, T. ITAI u. K. YOSHINO, Proc. Imp. Acad. (Tokyo) **20**, 141 (1944); (= C. A. **48**, 12100 (1954)).

⁵⁾ A. R. KATRITZKI, J. chem. Soc. (London) **1956**, 2404.

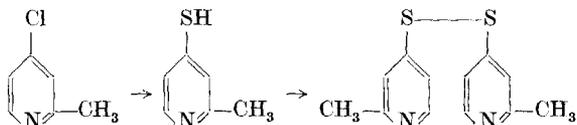
⁶⁾ E. OCHIAI u. J. SUZUKI, Pharmac. Bull. Japan **2**, 247 (1954); (= C. A. **50**, 1015).

während BURTON und DAVY⁷⁾ durch starkes Erhitzen von 4.6-Dichlor-2-methylpyridin mit dem K-Salz der p-Acetylamino benzolsulfinsäure in Gegenwart von Jod und Kupfer direkt zu einem Gemisch von Aryl-2-methylpyridylsulfonen gelangten.

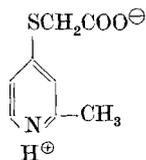
Beim Erhitzen des 4-Chlor-2-methylpyridins auf die übliche zur Einführung einer SH-Gruppe dienende Weise mit KSH in Alkohol unter Rückfluß war die Ausbeute gering. Es mußte daher bei höherer Temperatur (140°) im Rohr gearbeitet werden, wobei die gewünschte Substanz in einer Rohausbeute von 95% d. Th. erhalten werden konnte.

Die Rohsubstanz ist bereits recht rein.

Das 4-Merkapto-2-methylpyridin ist leicht zum entsprechenden Disulfid oxydierbar. Schon Luftsauerstoff scheidet aus der alkalischen Lösung das in Wasser unlösliche Disulfid als Öl ab. Zur präparativen Oxydation eignet sich sehr gut Kaliumhexacyanoferrat-(III) in ammoniakalischer Lösung:



Durch Umsatz von 4-Merkapto-2-methylpyridin mit Chloressigsäure war in glatter Reaktion die 2-Methylpyridyl-4-merkaptoessigsäure zugänglich, die wahrscheinlich als inneres Salz vorliegt:



Für die Darstellung der Thioäther ist es nicht notwendig, zuvor das 4-Merkapto-2-methylpyridin zu synthetisieren. Sie erfolgt vielmehr zweckmäßiger aus dem 4-Chlor-2-methylpyridin bzw. aus dessen N-Oxyd. Im Verlauf der Arbeiten wurde auch die Möglichkeit geprüft, direkt aus dem 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyd zu 4-Alkylmerkapto-2-methylpyridinen zu gelangen.

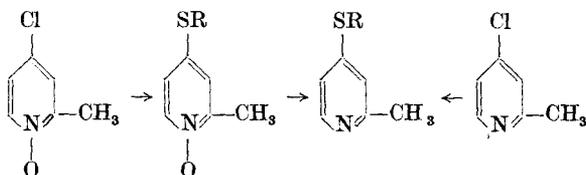
Die Anwendung der Chlorverbindungen empfahl sich in erster Linie, da der Reaktionsablauf übersichtlicher ist. Beide Ausgangssubstanzen reagierten glatt. Mit dem N-Oxyd erfolgte bereits Umsatz mit z. B. Natriumpropylmercaptid in abs. Äther. Auf diese Weise lassen sich die N-oxyde der Thioäther, die aus den Thioäthern durch direkte Oxydation

⁷⁾ H. BURTON u. W. A. DAVY, J. chem. Soc. (London) 1947, 52.

wegen Bildung der Sulfonylverbindungen nicht zugänglich sind, gewinnen. Das 4-Chlor-2-methylpyridin reagiert mit Alkylmercaptiden in Alkohol nur langsam. Die Beweglichkeit des Halogens der Chlorpyridine liegt im allgemeinen zwischen der der aromatischen und der der aliphatischen Chloride. So geht das 4-Chlor-2-methylpyridin, ebenso wie das 4-Chlorpyridin, nach unseren Beobachtungen keine Malonester- bzw. Acetessigester-synthesen ein. Dagegen gelang es, bei Einsatz von höher siedenden Alkoholen als Äthanol als Lösungsmittel, durch vielstündiges Kochen einer Lösung von Natrium und z. B. Äthylmercaptan in Amylalkohol mit 4-Chlor-2-methylpyridin in guter Ausbeute zu dem entsprechenden Thioäther zu kommen.

Im Verlauf der Untersuchungen wurde festgestellt, daß bei Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel die Reaktion zwischen Chlorpicolin und einem Alkylmercaptid schon in der Kälte einsetzt und durch kurzes Erhitzen im Wasserbad vervollständigt werden kann. Das Formamid schieht hier einen stark aktivierenden Einfluß auszuüben.

Aus den Lösungen in Alkohol oder Dimethylformamid konnten die Thioäther nach Entfernen des Lösungsmittels leicht in guten Ausbeuten gewonnen werden:



Schließlich wurde auch die Umsetzung des 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyds mit Alkylmercaptiden geprüft.

Die Substitution beweglicher Nitrogruppen durch Merkaptogruppen beschreibt erstmalig ausführlich am Beispiel von 1-Nitroanthrachinonen GATTERMANN⁸⁾. Er stellte fest, daß aromatische Mercaptide in alkoholischer Lösung eine Substitution bewirkten, während aliphatische Mercaptide und Kaliumhydrogensulfid nicht substituierend, sondern reduzierend wirkten.

Die Anthrachinon-alkylthioäther und das Merkaptan erhielt er auf einem anderen Wege. Ähnliche Substitutionen durch Thiophenole werden vielfach beschrieben. Eine besonders ausführliche Untersuchung haben HODGSON und WARD⁹⁾ angestellt. Sie bemerkten, daß in manchen Fällen auch bei Verwendung ausschließlich aromatischer Komponenten

⁸⁾ L. GATTERMANN, Liebigs Ann. Chem. **393**, 113 (1912).

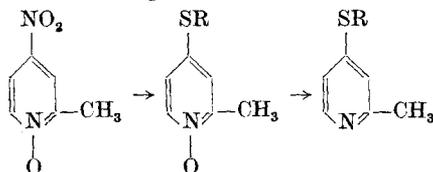
⁹⁾ H. H. HODGSON u. E. R. WARD, J. chem. Soc. (London) **1948**, 2017.

Reduktionen und Nebenreaktionen unter Dunkelfärbung eintraten. OCHIAI und Mitarb.⁴⁾ erhitzen 4-Nitro-pyridin-N-oxyd mit p-Thio-kresolnatrium in überschüssigem Thiokresol. Sie erhielten auf diesem Weg das p-Methylphenyl-pyridyl-4-sulfid-N-oxyd in guter Ausbeute. Über Umsetzungen mit aliphatischen Mercaptiden finden sich indessen keine Angaben.

Unsere Versuche, das 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyd direkt mit Alkylmercaptiden umzusetzen, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis. Beim Zusammengeben der Komponenten in alkoholischer Lösung trat, je nach den Bedingungen, Rot- oder Dunkelfärbung ein. Aus dem Reaktionsprodukt konnten die gewünschten Thioäther nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Alkohol war als Lösungsmittel ungeeignet. Wie SUZUKI¹⁰⁾ angibt, ist die Beweglichkeit der Nitrogruppe in 4-Nitropyridin-N-oxiden sehr lösungsmittelabhängig. Stark polare Lösungsmittel erhöhen die Ionenaktivität der Nitrogruppe. Deshalb war zu hoffen, daß unter geeigneten Bedingungen die Substitution viel schneller verlaufen würde als die damit in Konkurrenz stehende Reduktion der Nitrogruppe. Als sehr brauchbar erwies sich nun das Dimethylformamid, das Alkylmercaptide zu rosa gefärbten Lösungen löst und außerdem ziemlich viel von der in der Kälte sonst schwer löslichen Nitroverbindung aufzunehmen vermag.

Anscheinend ist es nämlich günstig, die Nitroverbindung in hoher Konzentration mit relativ geringen Mercaptidkonzentrationen umzusetzen. Dunkelfärbung tritt nur noch in unwesentlichem Maße auf, wenn überschüssige (da ein Teil des Mercaptids oxydiert wird und eine möglichst quantitative Umsetzung der Pyridinverbindung zu erstreben ist, empfiehlt sich ein Mercaptanüberschuß) Mercaptidlösung zu einer heftig gerührten Suspension des Nitro-N-oxys in Dimethylformamid zugetropft wird.

Die Ausbeuten sind in diesem Fall ausgezeichnet. Eine direkte Umwandlung der Nitroverbindung in die gewünschten Thioäther über die N-Oxyde war uns so leicht möglich:



Die vom Natriumnitrit abfiltrierte, angesäuerte Reaktionslösung wurde durch Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen des Rückstandes

¹⁰⁾ J. SUZUKI, J. pharmac. Soc. Japan **68**, 126 (1948); (= C. A. **47**, 8074 (1953)).

in Eisessig, Reduktion mit Eisen und Wasserdampfdestillation der Basen aus der alkalisch gemachten Mischung aufgearbeitet.

Dieses Verfahren ist bei der Darstellung einfacher 4-Alkylmerkapto-2-methylpyridine dem Umweg über die Halogenverbindungen vorzuziehen. In besonderen Fällen kann es aber durchaus zweckmäßig sein, den Weg über das 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd zu wählen, so z. B. bei der Darstellung der Thioäther-N-oxyde, die nach dem oben beschriebenen Verfahren leichter zu reinigen sind, da weniger Gelegenheit zu Nebenreaktionen gegeben ist.

Die 4-Alkylmerkapto-2-methylpyridine sind farblose, sich in reinem Zustand beim Aufbewahren auch nicht verfärbende, im Vakuum leicht destillierbare, wasserdampflichtige Öle von charakteristischem, anhaftendem Geruch. Ihre Dichte ist größer als die des Wassers. Sie sind in Wasser unlöslich, lösen sich aber sehr leicht schon in verdünnter Essigsäure.

Einige Eigenschaften dargestellter Sulfide finden sich in folgender Tab. 1:

Tabelle 1

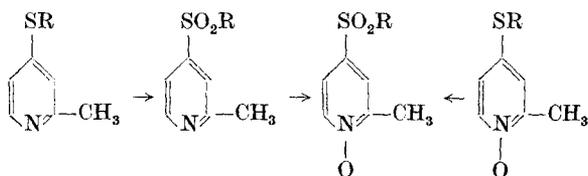
R-	Kp./13 mm	n_D^{20}	% N ber.	%N ¹¹⁾ gef.
Äthyl	116°	1,5665	9,14	9,08
n-Propyl	128°	1,5571	8,37	8,41
n-Butyl	141°	1,5495	7,73	7,86

Die Oxydation des 4-Propylmerkapto-2-methylpyridins führte erwartungsgemäß zu dem entsprechenden Sulfon. Allerdings ließ die Ausbeute zu wünschen übrig.

4-Propylmerkapto-2-methylpyridin ergab durch Oxydation mit Kaliumpermanganat in verdünnter essigsaurer Lösung in schlechter Ausbeute das entsprechende Sulfon. Aus dem gleichen Ausgangsprodukt wurde mit einem Überschuß von Wasserstoffperoxyd in Eisessig das Sulfon-N-oxyd dargestellt. Jedoch war das Ergebnis nicht völlig befriedigend. Es ist schwierig, alle drei benötigten Sauerstoffatome in das Molekül einzuführen. Die Oxydation mit Phthalmonopersäure, die sowohl den Schwefel als auch den Stickstoff in sehr guter Ausbeute zu oxydieren vermag, versagt hier, weil infolge des basischen Charakters des Pyridins aus der Ätherlösung sofort schlecht weiterreagierende Phthalate ausfallen, noch ehe die Oxydation beendet ist. Günstiger ist es, zur Darstellung des völlig mit Sauerstoff beladenen Moleküls von der bereits vorgebildeten N-oxyd-Funktion auszugehen und nur noch den Schwefel

¹¹⁾ Titration mit HClO₄ in Eisessig.

zu oxydieren. So gelang es mit Hilfe von Wasserstoffperoxyd in Eisessig, aus dem 4-Propylmerkpto-2-methylpyridin-N-oxyd in befriedigender Ausbeute das Sulfon-N-oxyd herzustellen:



Versuche, das oben beschriebene Disulfid mit Hilfe von Kaliumpermanganat in Aceton oder mit der berechneten (titrierten) Menge Wasserstoffperoxyd in Eisessig in ein Disulfon zu überführen, scheiterten. Bei der Oxydation in der Kälte konnte, nachdem das Peroxyd verbraucht war, aus der Lösung von 4 g Disulfid 1,3 g unumgesetztes Ausgangsprodukt isoliert werden, während der Rest der Pyridinverbindung in der zur Aufarbeitung alkalisierten wäßrigen Lösung verblieb. Berechnungen zeigen (innerhalb der durch geringe Zersetzung bedingten Fehlergrenze), daß die Peroxydmenge, die angewandt wurde, ausreicht, um das nicht wieder isolierbare Disulfid in die Sulfonsäure zu überführen. Die Disulfidbrücke hält offenbar der Einwirkung der Oxydationsmittel nicht stand.

Versuche, die als Zwischenprodukte für Pharmazeutica interessanten 4-Alkylmerkpto-2-methylpiperidine durch Reduktion der Pyridylthioäther zu erhalten, scheiterten. Bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol nach LADENBURG stellte sich erwartungsgemäß heraus, daß nach diesem Verfahren zwar der Pyridinring hydriert wird, daß zugleich aber auch die Alkylmerkptogruppe reaktiv abgespalten wird. Als Reaktionsprodukt wurde ausschließlich 2-Methylpiperidin erhalten. Auch bei dem mildesten der angewandten Verfahren, der vorsichtigen Reduktion mit Natrium in Butanol bei Raumtemperatur (anfangs unter Kühlung), konnte nur das schwefelfreie Piperidinderivat neben etwas unverändertem 4-Äthylmerkpto-2-methylpyridin isoliert werden. Dieser Mißerfolg ist erklärlich. Wenn man bedenkt, daß die Spaltung einer Sulfidbrücke durch Natrium und Alkohol bereits 1930 von HODGSON und ROSENBERG¹²⁾ beobachtet wurde.

Experimenteller Teil

4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd

10 g 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyd wurden mit 120 cm³ konz. Salzsäure im Ölbad von 170° in einem Jenaer Glasautoklaven 7 Stunden erhitzt. Beim Öffnen des Auto-

¹²⁾ H. H. HODGSON u. W. ROSENBERG, J. chem. Soc. (London) 1930, 180.

klaven entweichen nitrose Gase. Die Säure wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand, nach Neutralisieren mit verdünntem Ammoniak, erneut eingedampft. Aus dem verbleibenden trocknen Salzgemisch konnte das gewünschte Produkt mit Chloroform extrahiert werden. Nach Trocknen der Lösung mit Kaliumcarbonat und Abdestillieren des Chloroforms wurde das N-oxyd im Vakuum der Ölpumpe destilliert. Das 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd ging als ein schnell zu einer äußerst hygroskopischen Kristallmasse erstarrendes, schwach gelbliches Öl bei 105–110°/2 mm über. Es schmolz (unter Luftabschluß) bei 37°. Die Ausbeute betrug 6,5 g, das sind 70% d. Th. Das N-oxyd ist leicht löslich in allen Lösungsmitteln, aber wenig löslich in Petroläther.

Zur Charakterisierung wurde es in ein Pikrat überführt. Wenn die Substanz nicht sofort weiterverarbeitet wird, empfiehlt es sich, sie ohne vorheriges Umfüllen sofort in den Eisschrank zu bringen, weil sie sich beim Aufbewahren bei Raumtemperatur zersetzt und ein Umfüllen schon dazu führt, daß Wasserdampf aus der Luft aufgenommen wird. Außerdem wird angeraten, bei der Destillation größerer Mengen vorsichtig zu verfahren. In einem Falle wurde gegen Ende der Destillation (2 mm Druck, Ölbadtemperatur 140°) ohne ersichtliche äußere Ursache spontane Zersetzung des sich noch im Rückstand befindlichen Produktes beobachtet, die sich zu einer Explosion unter Zertrümmerung der Apparatur steigerte. Wahrscheinlich ist die Ursache eine Anreicherung größerer Mengen nicht umgesetzter Nitroverbindung im Destillationsrückstand.

4-Chlor-2-methylpyridin

a) 10 g 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyd wurden mit 120 ml konz. Salzsäure im Glasautoklaven 7 Stunden auf 160° erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 30 cm³ Eisessig gelöst, diese Lösung in einem geräumigen Kolben mit Luftkühler auf dem Drahtnetz auf 100° erhitzt und eine kleine Menge Eisenpulver zugeetzt. Im allgemeinen erfolgte noch keine lebhaftere Umsetzung. Es wurde dann noch etwas Eisen zugegeben und weiter vorsichtig unter Umschütteln erhitzt. Nun setzte regelmäßig sehr lebhaftere Reaktion ein. Die Flamme mußte entfernt werden. Nach jeweiligem Abklingen der Hauptreaktion wurde portionsweise weiteres Eisenpulver zugeetzt (insgesamt 6 g). Am Ende verlief die Reaktion stets ruhig. Nachdem alles Eisenpulver zugegeben worden war, wurde noch 1 Stunde unter häufigem Umschütteln nach erhitzt. Nach Alkalisieren mit Natronlauge konnte das 4-Chlorpicolin mit Wasserdampf destilliert werden. Das Destillat wurde ausgeäthert, die Ätherlösung mit Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Das 4-Chlor-2-methylpyridin ist ein farbloses, sich beim Aufbewahren gelb färbendes Öl vom Kp. = 48,5°/10 mm (bei SEDGWICK und COLLIE: Kp. = 162,5–163,5° korr.) und $n_D^{20} = 1,5240$. Die Ausbeute betrug 6,5 g = 78% d. Th.

b) 10 g Nitro-N-oxyd wurden mit 100 cm³ konz. Salzsäure unter Rückfluß zu lebhaftem Sieden erhitzt. Am Anfang entwich Chlorwasserstoff (bis die Konzentration der azeotropen Salzsäure erreicht war), später Stickoxyd. Zum Ergänzen der verbrauchten Salzsäure wurde von Zeit zu Zeit etwas konz. Säure zugegeben. Nach 40 Stunden konnte die Lösung wie unter a) aufgearbeitet werden. Die Ausbeute betrug in diesem Fall 4,5 g = 54% d. Th.

4-Merkapto-2-methylpyridin

10 g 4-Chlor-2-methylpyridin wurden mit der wäßrig-alkoholischen Lösung von 20 g Kaliumhydrogensulfid (bereitet durch Sättigen einer Lösung von 16 g Kaliumhydroxyd in 80 cm³ Äthanol mit Schwefelwasserstoff) im Einschmelzrohr 6 Stunden auf 140° erhitzt. Die Lösung wurde sodann mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert, mit Natriumhydrogencarbonat bis zum p_H 6 abgestumpft und auf dem Wasserbad bis zur voll-

ständigen Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit abs. Methanol extrahiert und das Methanol vertrieben. Es hinterließ eine schnell erstarrende gelbbraune Masse an roher Merkaptoverbindung (ungefähr 95% d. Th.). Das Rohprodukt wurde aus Wasser unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Das 4-Merkapto-2-methylpyridin kristallisierte in großen, gelben rhombischen Prismen. Es ist leicht löslich in Alkohol, heißem Wasser und Alkali, etwas löslich in kaltem Wasser und Aceton, aber unlöslich in Benzol und Äther. Bemerkenswert ist, daß das Thiol keine Nitroprussidreaktion gibt. Zur Analyse wurde es mehrmals aus Wasser umkristallisiert. Es schmolz dann bei 147°, wobei es sich vorher schon dunkel färbte und zu sintern begann.

Analyse für C_6H_7NS (Molgew.: 125,19)

	% S	% N
ber.:	25,61	11,19
gef.:	25,67	10,95.

Wird ein analysenreines Präparat längere Zeit aufbewahrt, so sinkt der Schmelzpunkt beträchtlich, ohne daß äußere Veränderungen wahrzunehmen sind. Offenbar oxydiert sich das Merkaptan, auch im trockenen Zustand, zum Disulfid. (Dies ist auch daran erkennbar, daß sich ein solches Präparat nicht mehr ganz klar in Natronlauge löst.)

4-(2,4-Dinitrophenylmerkapto)-2-methylpyridin

Die alkoholische Lösung von 4-Merkapto-2-methylpyridin wurde mit etwas Natriumhydroxyd alkalisiert, mit einem geringen Überschuß einer gesättigten Lösung von 2,4-Dinitrochlorbenzol in Alkohol versetzt, 10 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt und sodann mit der 4fachen Menge Wasser verdünnt. Das entstandene Natriumchlorid löste sich, während das 4-(2,4-Dinitrophenylmerkapto)-2-methylpyridin ausfiel. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: Gelbe Blättchen vom F. 163°.

Analyse für $C_{12}H_9O_4N_3S$ (Molgew.: 291,29)

	% C	% H	% N ¹³⁾	% S
ber.:	49,48	3,11	4,81	11,00
gef.:	49,73	3,27	4,84	11,30.

Di-(2-methylpyridyl-4)-disulfid

12,5 g 4-Merkapto-2-methylpyridin wurden in verdünntem Ammoniak gelöst und so lange portionsweise mit einer 5proz. Lösung von Kaliumhexacyanoferrat-(III) versetzt, bis bei weiterer Zugabe keine Trübung mehr auftrat und die Farbe des gelösten Salzes bestehen blieb. Es schied sich ein braunes Öl ab, das in Äther aufgenommen wurde. Die wäßrige Phase wurde mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherlösungen mit einigen cm^3 verdünnter Natronlauge gewaschen. Der Äther wurde auf dem Wasserbad entfernt, der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst, die Lösung mit etwas Aktivkohle 10 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt, filtriert und das Disulfid mit Natronlauge wieder als nunmehr fast farbloses Öl abgeschieden. Es wurde wieder in Äther aufgenommen und die Lösung mit Kaliumhydroxyd und Kaliumcarbonat getrocknet. Der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende ölige Rückstand kristallisierte nicht im Exsikkator. Er konnte aber durch folgendes Verfahren zur Kristallisation gebracht werden: Das Öl wurde in Methanol-Trockeneis gekühlt. Dabei erstarrte es zu einem glasigen Produkt.

¹³⁾ Dieser Wert ist der titrierbare N = $\frac{1}{3}$ Gesamt-N.

Dazu wurde unter weiterer Kühlung wenig abs. Äther gegeben. Nach kräftigem Reiben mit dem Glasstab begann sich die Masse bald an einer Stelle zu trüben, und beim Umschütteln kristallisierte alles. Nun wurde in der Kälte schnell und kräftig abgesaugt und auf Ton getrocknet: 10,8 g weiße Kristalle vom F. 44°, das sind 87% d. Th. Das Disulfid ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, aber unlöslich in Wasser. Zur weiteren (verlustreichen!) Reinigung wurde es noch zweimal aus trockenem Aceton ausgefroren. (Der Versuch einer Reinigung durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Wasser oder durch Kristallisieren aus einer heiß gesättigten Lösung in Petroläther führte nicht zu dem gewünschten Erfolg, da sich regelmäßig ein Öl abschied.) Das gereinigte Disulfid schmolz bei 47°.

Analyse für $C_{12}H_{12}N_2S_2$ (248,36)

	% S
ber.:	25,82
gef.:	25,66.

2-Methylpyridyl-4-merkptoessigsäure

1,9 g Chloressigsäure, 2,5 g 4-Merkapto-2-methylpyridin und 50 cm³ Wasser wurden 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisierte schon ein Teil des Produktes aus. Die Fällung wurde durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat vervollständig und sodann etwas Essigsäure zugesetzt, um überschüssiges Bicarbonat, das sich in dem entstandenen fast weißen Niederschlag befand, zu zerstören. Das voluminöse Reaktionsgut wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet: 3,3 g (90% d. Th.). Die rohe Säure schmolz noch etwas unscharf bei ~220°. Durch Umkristallisieren aus Wasser — unter Kohlezusatz — wurden farblose Nadeln erhalten, die bei 236—238° unter Zersetzung schmolzen. Die Säure ist leicht löslich in heißem Wasser, Alkali und Salzsäure, aber unlöslich in Bicarbonatlösung, Essigsäure, Alkohol und Äther. Sie wird aus ihrer wäßrigen Lösung durch Alkohol gefällt.

Analyse für $C_8H_9O_2NS$ (183,23)

	% N	% S
ber.:	7,65	17,50
gef.:	7,96	17,33.

4-Alkylmercapto-2-methylpyridine

a) 25 g 4-Chlor-2-methylpyridin wurden zu einer Lösung von 4,5 g Natrium und 12,5 g Äthylmerkaptan in 70 cm³ n-Amylalkohol gegeben und im Ölbad 6 Stunden auf 120° und weitere 6 Stunden auf 130° erhitzt. Dann wurde vom Natriumchlorid abgesaugt und destilliert. Nach dem Vorlauf, der noch etwas Chlorpicolin enthielt, folgten 19 g einer Fraktion vom Kp./15 mm 120° und etwas Nachlauf. Das erhaltene Öl war das gewünschte 4-Äthylmerkapto-2-methylpyridin in 63proz. Ausbeute.

b) Die Lösung von 5,2 g Kaliumhydroxyd in einer Mischung von 80 cm³ Dimethylformamid und 6 g Äthylmerkaptan wurde mit einer Lösung von 13 g 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd in 20 cm³ Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich sofort, wobei sich ein weißer Niederschlag abschied. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 1 Stunde auf dem Dampfbad erhitzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und im Vakuum eingedampft. (Hier und bei ähnlichen Operationen empfiehlt es sich, zwischen Wasserstrahlpumpe und Vorlage eine Waschflasche mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung einzuschalten, weil sonst die Laborluft leicht mit Merkaptan-

und Disulfiddämpfen verunreinigt wird.) Der Rückstand wurde in 30 cm³ Eisessig gelöst, mit 8 g Eisen reduziert und weiterverarbeitet, wie bei der Darstellung von 4-Chlor-2-methylpyridin ausführlich beschrieben wurde. Aus der Ätherlösung konnte 4-Äthylmerkapto-2-methylpyridin isoliert werden: Kp./13 mm 116°, Ausbeute 10 g = 72% d. Th.

c) 4,3 g Kaliumhydroxyd wurden in einer Mischung von 80 cm³ Dimethylformamid und 7,2 g n-Butylmercaptan gelöst und mit 10 g 4-Chlor-2-methylpyridin versetzt. Die Reaktion setzte schon in der Kälte unter Selbsterwärmung ein und wurde durch 3stündiges Erhitzen im Wasserbad vervollständigt. Die mit verdünnter Salzsäure angesäuerte Reaktionsmischung wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, mit Natronlauge alkaliisiert und ausgeäthert. Nach Trocknen mit Pottasche und Destillation: 10,5 g 4-n-Butylmerkapto-2-methylpyridin vom Kp./13 mm = 141°, das sind 74% d. Th.

d) 11,5 g Kaliumhydroxyd wurden in einer Mischung von 18 g n-Propylmercaptan und 250 cm³ Dimethylformamid gelöst und diese Lösung tropfenweise innerhalb einer Stunde zu einer kräftig gerührten Suspension von 24 g 4-Nitro-2-methylpyridin-N-oxyd in 50 cm³ Dimethylformamid gegeben. Die sich bei jedem Tropfen zeigende Dunkel-färbung verschwand in der gerührten Lösung schnell wieder. Während dieser Operation erwärmte sich die Mischung langsam und an die Stelle der vorher suspendierten Nitroverbindung trat ein Salzniederschlag. Nachdem alles Mercaptan zugegeben worden war, wurde noch 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, die schwach dunkle Lösung abgekühlt, vom Na-triumnitrit-Niederschlag abgesaugt und dieser mit Alkohol gewaschen. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden vereint, mit verdünnter Salzsäure angesäuert, im Vakuum eingedampft und mit Eisessig und Eisen wie oben reduziert. Aus der Ätherlösung konnten 21 g 4-n-Propylmerkapto-2-methylpyridin vom Kp./15 mm 131° gewonnen werden, das sind 81% d. Th.

4-n-Propylmerkapto-2-methylpyridin-N-oxyd

5 g 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd wurden zu 6,8 g Na-n-propylmercaptid in 50 cm³ abs. Äther gegeben. Es wurde einige Zeit unter gelegentlichem Umschütteln stehen gelassen und noch 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Sodann wurden Wasser und verdünnte Salzsäure zugegeben, der abgetrennte Äther wurde noch einmal mit Säure ausgeschüttelt und die vereinigten salzsauren Lösungen wurden mit Äther von nicht basischen Stoffen befreit. Die wäßrige Phase wurde mit Natronlauge alkalisiert und intensiv mit Chloroform extrahiert. Der sorgfältig mit Kaliumcarbonat getrocknete Chloroformextrakt hinterließ beim Abdestillieren des Lösungsmittels (zuletzt im Vakuum) ein im Exsikkator schnell erstarrendes Öl (5 g = 78% d. Th.). Da andere Verfahren sich nicht bewährten, wurde das Rohprodukt in wenig trockenem Aceton gelöst und das N-oxyd mit Methanol-Trockeneis ausgefrenen. Die mit gekühltem abs. Äther gewaschenen Kristalle schmolzen beim Erwärmen auf Raumtemperatur, erstarrten aber im Exsikkator über Schwefelsäure wieder zu einer harten, äußerst hygroskopischen Kristallmasse, deren Schmelzpunkt im zugeschmolzenen Rohr zu 45° bestimmt wurde. Zur Charakterisierung wurde die Substanz in ein Pikrat übergeführt (s. Tab. 2).

4-n-Propylsulfonyl-2-methylpyridin-N-oxyd

a) 5,75 g 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyd wurden in 25 cm³ Dimethylformamid gelöst und mit der Lösung von 6,5 g Kaliumhydroxyd in einer Mischung von 10 g n-Propylmercaptan und 60 cm³ Dimethylformamid versetzt. Nachdem die Mischung einige Zeit in der Kälte gestanden hatte, wurde sie 1 Stunde im Wasserbad erhitzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, zur Entfernung nichtbasischer Bestandteile mit Äther ausge-

schüttelt, alkalisiert, mit Chloroform intensiv extrahiert und die Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet. Der Rückstand der eingedampften Chloroformlösung wurde, ohne das entstandene Thioäther-N-oxyd zu reinigen, in 60 cm³ Eisessig gelöst und mit 12 cm³ Perhydrol versetzt. Nach einigem Stehen in der Kälte wurde die Lösung im Wasserbad auf 70° erwärmt; nach 3 Stunden wurden weitere 10 cm³ Perhydrol und nach abermals 3 Stunden nochmals 10 cm³ Perhydrol zugesetzt. Nach dem noch 3 Stunden erwärmt worden war, wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit starker Kaliumcarbonatlösung versetzt und mit Chloroform extrahiert. Im Destillationsrückstand des mit Pottasche getrockneten Chloroform-extraktes verblieb ein schnell erstarrendes Öl, das, zuerst auf Ton abgepreßt und dann im Exsikkator über Schwefelsäure und Paraffin getrocknet, bei 87° schmolz. Die Ausbeute betrug 5 g, das sind 58% d. Th. Aus Benzol-Cyclohexan kristallisierte die Substanz in langen, spröden, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 87°. Sie ist löslich in Chloroform und Benzol, wenig löslich in Petroläther und Wasser.

Analyse für C₉H₁₃O₃NS (215,28)

% S
ber.: 14,90
gef.: 15,42.

b) Weniger vorteilhaft verlief die Darstellung des Sulfon-N-oxyds durch Oxydation von 4-n-Propylmerkapto-2-methylpyridin. Nach obiger Arbeitsweise wurde in schlechterer Ausbeute als unter a) ein wenig reines Rohprodukt vom Schmelzpunkt 72° erhalten, aus dem durch Benzol-extraktion und Fällen mit Cyclohexan ebenfalls eine Substanz vom Schmelzpunkt 86° gewonnen werden konnte, die mit den nach a) erhaltenen Kristallen keine Schmelzpunktsdepression ergab.

4-n-Propylsulfonyl-2-methylpyridin

Die Lösung von 5 g 4-n-Propylmerkapto-2-methylpyridin in verdünnter Es-

Tabelle 2
Pikrate

Base	F.	Kristallform	Summenformel	Molgew.	% Ber.	% Gef.
4-Chlorpicolin-N-oxyd	104—105°	gelbes Kristallpulver	C ₁₂ H ₉ O ₃ N ₄ Cl	372,69	N: 15,03	N: 15,19
4-Äthylmerkaptopicolin	137,5°	gelbe Nadeln	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	382,36	S: 8,39	S: 8,67
4-Propylmerkaptopicolin	139,5°	gelbe Prismen	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	396,40	S: 8,09	S: 8,38
4-Butylmerkaptopicolin	124°	gelbe, verfilzte Nadeln	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃ S	410,42	C: 45,45	C: 45,98
4-Propylsulfonylpicolin	161°	gelbe Nadeln	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	428,40	H: 4,07	H: 4,27
4-Äthylmerkaptopicolin-N-oxyd	118—119°	gelbes Kristallpulver	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃ S	398,35	S: 7,81	S: 8,19
4-Propylmerkaptopicolin-N-oxyd	126°	gelbe, sehr lockere Nadelchen	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₃ S	412,40	S: 7,49	S: 7,53
					S: 8,05	S: 7,71
					S: 7,78	S: 8,00

sigsäure wurde langsam portionsweise mit der Lösung von 7,5 g Kaliumpermanganat in 300 cm³ Wasser versetzt und kurze Zeit sich selbst überlassen. Dann wurde unter Zusatz von etwas Alkohol zum Sieden erhitzt, wobei sich der entstandene Braunstein gut absetzte, filtriert und der Niederschlag mit heißer verdünnter Essigsäure sorgfältig gewaschen. Beim Einengen des Filtrats schied sich bereits ein Öl ab. Nach Zugabe von starker Kalilauge wurde in Äther aufgenommen und noch einmal mit Äther ausgeschüttelt. Aus der mit Kaliumhydroxyd getrockneten Ätherlösung konnte, nach Konzentrieren auf ein kleines Volumen, mit Methanol-Trockeneis eine bräunliche Kristallmasse ausgefroren werden (2,4 g = 40% d. Th). Nach weiterem zweimaligem Ausfrieren aus Äther bildete die Substanz farblose Kristalle, F. 31–32°, die wenig in Wasser und leicht in organischen Lösungsmitteln löslich sind.

Zur analytischen Bestimmung wurde das Sulfon in ein Pikrat übergeführt.

Die zur Charakterisierung einiger beschriebener Pyridinbasen und Pyridin-N-oxyde dargestellten Pikrate wurden nach folgendem Verfahren gewonnen und gereinigt:

Die Lösung der Base in wenig Äthanol wurde mit einer überschüssigen, gesättigten alkoholischen Pikrinsäurelösung erhitzt, worauf langsam abgekühlt wurde. Dabei schieden sich die Pikrate im allgemeinen als gelbe Kristallmasse ab. Im Falle einer Kristallisationsverzögerung (besonders beim Pikrat des 4-Chlor-2-methylpyridin-N-oxyds beobachtet) genügte kräftiges Reiben mit dem Glasstab, um das Salz abzuscheiden. Die Pikrate wurden abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und noch zweimal aus Äthanol und einmal aus Benzol umkristallisiert.

Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 1. Oktober 1959.