

# Über Säurechloride der Pyridinreihe

von

Dr. **Hans Meyer.**

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 24. Jänner 1901.)

In seiner classischen Arbeit über Nicotin und Nicotinsäure hat R. Laiblin<sup>1</sup> auch mehrere Versuche beschrieben, das Chlorid der Nicotinsäure darzustellen.

Nicotinsaures Kali und nicotinsaurer Kalk lieferten ihm unter dem Einflusse von Phosphorpentachlorid sublimierbare Nadeln oder langsam erstarrende Tropfen einer äußerst zersetzlichen Substanz, die er auf Grund ihres Verhaltens gegen Wasser und Silbernitrat, wobei sich Chlorsilber und nicotinsaures Silber bilden, und auf Grund der Analyse als Chlorhydrat des Nicotinsäurechlorids anspricht, ohne im übrigen infolge der höchst geringen Ausbeute auf eine nähere Untersuchung des Körpers eingehen zu können.

Seit dieser im Jahre 1879 ausgeführten Untersuchung ist kein erfolgreicher Versuch zur Darstellung von Chloriden der Pyridinmonocarbonsäuren unternommen worden, und auch unsere Kenntnis von den entsprechenden Derivaten der mehrbasischen Säuren ist auf die sehr dürftigen Angaben über das Isocinchomeronsäurechlorid<sup>2</sup> und das Dipicolinsäurechlorid<sup>3</sup> beschränkt.

<sup>1</sup> Ann., 196, 167 ff.

<sup>2</sup> Weidel und Herzig, Monatshefte für Chemie, 6, 987.

<sup>3</sup> Epstein, Ann., 231, 30. Ein Chlorid der Carboinchomeronsäure hat Skraup (Ann., 201, 320), ein Dichlornicotinsäurechlorid haben Guthzeit und Dressel (Ann., 262, 126), das  $\alpha'$ -Chlornicotinsäurechlorid Reissert (Ber., 28, 121) unter den Händen gehabt, ohne indes diese Körper zu isolieren.

### Einwirkung der Phosphorchloride auf die Pyridinmonocarbonsäuren.

Während sich nach Laiblin die Bildung von Nicotinsäurechloridchlorhydrat bei gemäßigter Einwirkung von  $\text{PCl}_3$  auf die Salze der Carbonsäure nachweisen lässt, liefert das Pentachlorid nach den ausführlichen Versuchen von E. Seyffert<sup>1</sup> bei höherer Temperatur mit Nicotinsäure Trichlorpyridin und andere im Kern chlorierte Öle, und mit Picolinsäure ein Gemenge von Tetra- und Pentapicolin und vermuthlich geringe Mengen einer Dichlorpicolinsäure.

Da mir einige Vorversuche ebenfalls keinerlei befriedigende Resultate boten, wurden verschiedene Experimente mit dem zuerst von Béchamp<sup>2</sup> für ähnliche Zwecke benützten, neuerdings wieder von Aschan<sup>3</sup> empfohlenen  $\text{PCl}_3$  gemacht.

Nicotinsäure löst sich in siedendem Phosphortrichlorid langsam auf, und während große Mengen von Salzsäure entweichen, setzen sich an den Kühlerwänden lange, glänzende, platte Nadeln ab, von einer gelblichen schmierigen Masse, Leverriers sogenanntem »gelben Oxyd  $\text{P}_4\text{O}^{10}$ « begleitet.

Durch Absublimieren im Vacuum, im Rüber'schen Apparate, konnten auch aus dem Rückstande, nach dem Abdestillieren des überschüssigen  $\text{PCl}_3$  noch weitere geringe Mengen der erwähnten glänzenden Krystalle, neben langsam erstarrenden Tröpfchen und matten kleinen Krystallwärtchen gewonnen werden. Erstere stellen das salzsaure, letztere das freie Nicotinsäurechlorid dar. Die Ausbeute war unbefriedigend, da bei nur wenig höher gesteigerter Temperatur sich bereits phosphorige Säure mitverflüchtigte und so eine Abscheidung weiterer Mengen des Chlorids in reiner Form vereitelte.

Picolinsäure liefert nur Spuren eines Chlorids, dessen Vorhandensein in dem Reactionsproducte durch die Esterbildung nach Zusatz von Methylalkohol constatirt wurde

<sup>1</sup> J. pr. Ch., II, 34, 241.

<sup>2</sup> C. r., 42, 224.

<sup>3</sup> Ber., 31, 2344.

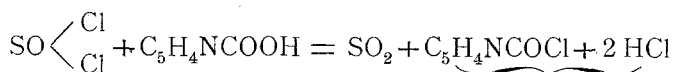
<sup>4</sup> Vergl. Bothamley und Thompson, Chem. News, 62, 191.

Isonicotinsäure löste sich selbst beim andauernden Kochen nur äußerst wenig in  $\text{PCl}_3$  auf. Die Bildung eines Chlorids ließ sich nicht constatieren.

### Einwirkung von Thionylchlorid auf die Pyridinmonocarbonsäuren.

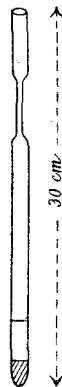
Während sich nach den dargelegten Resultaten die Chloride des Phosphors als ungeeignet zur Erreichung des gesteckten Zieles erwiesen, habe ich im Thionylchlorid ein geradezu ideales Reagens gefunden, das mit leichter Mühe gestattet, die Carbonsäuren glatt und vollkommen quantitativ in die Chloride überzuführen. Da sich aus diesen Chloriden weiterhin die Ester und Amide u. s. f. spielend leicht erhalten lassen, so dürfte dieses Verfahren für die experimentelle Bearbeitung der Pyridinderivate große Bedeutung haben.

Die Ausführung der Chlorierung, welche nach der Gleichung



erfolgt, wurde zweckmäßig folgendermaßen bewerkstelligt:

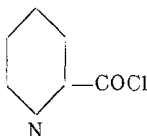
Die feingepulverte Säure wurde in Mengen von 1 bis 5 g in ein Einschmelzrohr gebracht und mit der dreifachen Menge Thionylchlorid (Siedepunkt  $78^\circ \text{C}$ .) übergossen. Durch gelindes Anwärmen unterstützt man die Reaction, die unter stromweisem Entweichen von Salzsäure und schwefliger Säure beginnt, und mit der in wenigen Minuten bis höchstens einer Stunde erfolgten vollständigen Auflösung der Substanz in dem an den senkrecht gestellten Rohrwänden stets wieder condensierten  $\text{SOCl}_2$  beendet ist. Durch Verstärken der Hitze wird nun vorsichtig der größte Theil des überschüssigen Thionylchlorids verjagt, das Rohr oberhalb der Verengung abgesprengt und mit der Pumpe verbunden. Der Rest des Thionylchlorids wird bei Zimmertemperatur abgesaugt, der meist noch sirupöse Rückstand in Benzol aufgenommen und in einen Vacuumexsiccator über festes Ätzkali und Paraffin gebracht. Nach kurzer Zeit tritt die vollständige Ausscheidung des krystallisierten Chlorids ein,



das, auf der Thonplatte getrocknet, analysenrein zu sein pflegt, eventuell durch Lösen in wenig Thionylchlorid und Fällen durch Benzol gereinigt werden kann. Alle Arbeiten mit Thionylchlorid sind unter einem gut ziehenden Abzuge auszuführen.

Es seien im folgenden einige nach diesem Verfahren erhaltene Säurechloride kurz beschrieben, die Reactionen dieser neuerschlossenen Körperklasse und deren Anwendung zur Darstellung noch unbekannter Pyridinderivate behalte ich mir zu studieren vor.

### 1. Picolinsäurechlorid.



Diese sehr beständige Substanz bildet farb- und geruchlose, kleine, matte Krystallnadeln, die den bemerkenswert hohen Schmelzpunkt  $220^{\circ}$  (uncorr.) zeigen. In Wasser löst es sich unter Bildung von salzsaurer Picolinsäure rasch auf, mit Alkohol übergossen liefert es unter energischer Reaction momentan den salzsauren Ester.<sup>1</sup>

In den übrigen Lösungsmitteln ist es entweder gar nicht oder unter Zersetzung löslich.

Analyse. Zur Chlorbestimmung aller besprochenen Säurechloride wurde die betreffende Substanz in Wasser gelöst, bis zur schwach alkalischen Reaction mit Soda neutralisiert und nach Zusatz von neutralem Kaliumchromat mit  $\frac{1}{10}$  Normal-Silberlösung titriert.

l.  $0.1401\text{ g}$  Substanz, über Stangenkali getrocknet, verbrauchten  $10.2\text{ cm}^3$  Silberlösung.

<sup>1</sup> Um aus den salzsauren Estern der Pyridinreihe die freien Substanzen zu gewinnen, benützt man zweckmäßig die Eigenschaft dieser Verbindungen, sich in Chloroform zu lösen. Schüttelt man diese Lösung mit verdünnter Lauge aus, so wird, ohne dass die sonst unvermeidliche partielle Verseifung eintritt, nach dem Filtrieren des Chloroforms durch ein trockenes Filter und Abddestillieren des Lösungsmittels der Ester sofort rein erhalten.

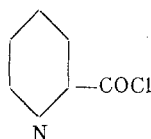
II. 0·0755 g desselben Präparates wurden nach eintägigem Liegen an der Luft nochmals titriert. Verbraucht 5·4  $cm^3$  Silberlösung.

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden	
	$C_5H_4NCOCl$	I	II
Cl . . . . .	25·1	25·8	25·4

Das Chlorid ist unzersetzt sublimierbar. Ein Chlorhydrat ließ sich nicht isolieren.

## 2. Nicotinsäurechlorid



bildet ein weißes glanzloses Pulver, das bei 245° unter Zersetzung schmilzt. Im Salzsäurestrom sublimiert, bildet es die schon von Laiblin signalisierte Salzsäureverbindung, welche in schönen glänzenden Krystallblättchen erhalten wird, die aber an der Luft sofort verwittern und in matte, leicht zerreibliche Pseudomorphosen des freien Chlorids übergehen.

Analyse:

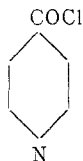
- I. 0·202 g im Kohlensäurestrom sublimierter Substanz verbrauchten bei der Titration 14  $cm^3$   $\frac{1}{10}$   $AgNO_3$ .
- II. 0·071 g frisch bereitetes Chlorid, mit Benzol gekocht bis zur Beendigung der HCl-Entwicklung, eine Stunde über Ätzkali getrocknet, verbraucht 5·0  $cm^3$   $\frac{1}{10}$   $AgNO_3$ .
- III. 0·122 g desselben Präparates nach achttägigem Stehen im Exsiccator verbrauchten 8·4  $cm^3$   $\frac{1}{10}$   $AgNO_3$ .

In 100 Theilen:

	Berechnet für	Gefunden		
	$C_5H_4NCOCl$	I	II	III
Cl . . . . .	25·1	24·6	25·0	24·5

In Wasser ist das Chlorid leicht unter Umwandlung in salzsaure Nicotinsäure löslich. Mit Methylalkohol erhält man nach der Behandlung mit Soda etc. in quantitativer Ausbeute den Ester vollkommen rein und vom Schmelzpunkt  $38^{\circ}$  C.

### 3. Isonicotinsäurechlorid.



Dasselbe bildet farblose, ziemlich lange Nadelchen, die im offenen Capillarrohre unscharf gegen  $270^{\circ}$ , im geschlossenen Röhrchen bei  $245$  bis  $250^{\circ}$  schmelzen. Die Substanz sublimiert ohne Zersetzung; ein Chlorhydrat konnte nicht erhalten werden.

Analyse:

- I.  $0.085$  g verbrauchten  $5.9 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ AgNO}_3$ .
- II.  $0.070$  g, im Kohlensäurestrom sublimiert, verbrauchten  $5.0 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ AgNO}_3$ .

In 100 Theilen:

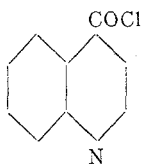
	Berechnet für <u><math>\text{C}_5\text{H}_4\text{NCOC1}</math></u>	Gefunden	
		I	II
Cl .....	25.1	24.7	25.0

Aus dem Chlorid wurde quantitativ der Methylester Siedepunkt  $212^{\circ}$  (nach Siwolobof) und aus letzterem das Amid (durch eintägiges Stehen im verschlossenen Kölbchen mit wässrigem  $\text{NH}_3$  bei Zimmertemperatur) erhalten. Schmelzpunkt  $148^{\circ}$  C. Ternáigo<sup>1</sup> fand den Schmelzpunkt  $155.5$  bis  $156^{\circ}$ . Aus diesem Amid wurden  $\gamma$ -Amidopyridin mit dem Schmelzpunkt  $143^{\circ 2}$  erhalten und daneben der auch schon von Bertelsmann beobachtete Harnstoff (Schmelzpunkt  $159^{\circ}$  in Übereinstimmung mit Bertelsmann).

<sup>1</sup> Monatshefte für Chemie, 21, 460.

<sup>2</sup> Wilh. Bertelsmann, Inaug.-Diss., Gadderbaum (Basel, 1895), 45 gibt die Schmelzpunkte  $140$  bis  $141^{\circ}$  C. an.

## 4. Cinchoninsaurechlorid.



Cinchoninsäure löst sich außerordentlich rasch in  $\text{SOCl}_2$  auf. Beim Weiterkochen erstarrt der Rohrinhalt plötzlich zu schwach gelb gefärbten Nadelchen, die das Chlorhydrat des Chlorides darstellen. Das Product schmilzt gegen  $170^\circ \text{C}$ .

Analyse:

- I.  $0.297 \text{ g}$  verbrauchten  $26.0 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ AgNO}_3$ .  
 II.  $0.202 \text{ g}$  verbrauchten  $17.4 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ AgNO}_3$ .

In 100 Theilen:

	Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6\text{NCOCl} \cdot \text{HCl}$	Gefunden	
		I	II
Cl . . . . .	31.1	31.1	30.6

Nach dreitägigem Stehen über Ätzkali war dieses Product vollkommen in das freie Chlorid übergegangen. Gelbliche Nadelchen, nicht ganz unzersetzt gegen  $210^\circ$  destillierbar. Schmelzpunkt  $190^\circ$ . Sublimiert schon unter dem Schmelzpunkte.

Analyse:

- $0.181 \text{ g}$  verbrauchten  $10.0 \text{ cm}^3 \frac{1}{10} \text{ AgNO}_3$ .

In 100 Theilen:

	Berechnet für $\text{C}_9\text{H}_6\text{NCOCl}$	Gefunden
Cl . . . . .	18.5	19.3

Der Staub dieses Chlorids reizt heftig zum Niesen.

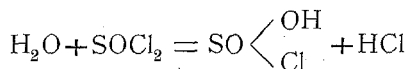
Aus der wässrigen Lösung krystallisieren beim längeren Stehen große wohlausgebildete Säulen von salzsaurer Cinchoninsäure aus. Der mittelst Methylalkohol dargestellte, noch nicht beschriebene Methylester<sup>1</sup> schmilzt bei  $24^\circ \text{C}$ . Durch

<sup>1</sup> Methoxylbestimmung:

$\text{CH}_3\text{O}$  gefunden  $16.3\%$ , berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_6\text{NCOOCH}_3$   $16.6\%$ .

Schütteln in wässrigem Ammoniak gelöst, scheidet er nach kurzem Stehen das von Kolf-Leent<sup>1</sup> und von Wenzel<sup>2</sup> bereits beschriebene Amid in verfilzten weißen Nadelchen aus, die, aus Wasser umkrystallisiert, den Schmelzpunkt 178° zeigten (Wenzel 178°, Kolf-Leent 181°).

Die besondere Leichtigkeit, mit der sich die krystallwasserhaltige Cinchoninsäure in  $\text{SOCl}_2$  löst, legt die Vermuthung nahe, dass zuerst das Thionylchlorid nach der Gleichung



gespalten wird, und das bekanntlich unbeständige Oxychlorid  $\text{SO} \begin{array}{l} \text{OH} \\ \text{Cl} \end{array}$  im status nascens umso energischer auf die Carbonsäure wirkt.

Es wurde daher in der Folge bei den auf Chlorid zu verarbeitenden Säuren nicht nur das vorher ausgeführte Trocknen unterlassen, dieselben vielmehr direct mit etwas Wasser angefeuchtet zur Reaction gebracht. Thatsächlich ließ sich eine Beschleunigung der Chloridbildung constatieren.

Im Anschlusse an die Pyridinmonocarbonsäuren wurden noch einige Ketonensäuren der Pyridinreihe chloriert, welche mir von den Herren Dr. Fulda und Dr. Jeiteles im hiesigen Laboratorium freundlichst zur Verfügung gestellt wurden.

Es lieferte die Benzoylpicolinsäure ein schwer krystallisierendes Chlorid vom Schmelzpunkte 137°. Der entsprechende Äthylester schmilzt bei 108 bis 110°. Denselben Schmelzpunkt hat Herr Dr. Jeiteles, der den Ester schon vorher auf anderem Wege dargestellt hatte, ebenfalls beobachtet.

Toluylpicolinsäure bildet ein schön krystallisierendes Chlorid. Der Äthylester bildet gelbliche Krystalle vom Schmelzpunkte 58°.

<sup>1</sup> Rec., 8, 218.

<sup>2</sup> Monatshefte für Chemie, 15, 456.



*o*-Xyloylpicolinsäure bildet ein syrupöses Chlorid. Der Äthylester wird im Kältegemische fest und schmilzt wieder bei 37 bis 39° C. Gelbliche Krystalle.

Benzoylnicotinsäure endlich liefert ein Chlorid, das zu einer glasartigen Masse erstarrt, und einen Äthylester vom Schmelzpunkte 75°. Schwach gelb gefärbte Krystalle.

#### **Einwirkung von Thionylchlorid auf Pyridinorthodicarbonsäuren.**

Wie zu erwarten stand, wirkt Thionylchlorid auf Chinolinsäure und Cinchomeronsäure ausschließlich wasserentziehend.

Die durch ein- bis zweistündiges Kochen in Lösung gebrachten Carbonsäuren erwiesen sich nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids quantitativ in die Anhydride verwandelt, die durch ihren Schmelzpunkt und durch Überführung in die sauren Ester identifiziert wurden.

---

Die Darstellung weiterer Chloride der Pyridinreihe mittels Thionylchlorid, sowie das nähere Studium der auf diesem Wege erhältlichen Derivate behalte ich mir nochmals ausdrücklich vor.

---