

Über die Alkylierung der Pyridone

von

Hans Meyer.

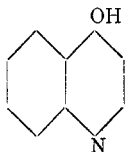
Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 12. Juli 1906.)

Bei der Untersuchung der Einwirkung von Diazomethan auf Pyridone und Oxypyridinkarbonsäuren¹ habe ich auf den großen Einfluß der Substituenten auf den Reaktionsverlauf hinweisen können: »Die Reaktionsfähigkeit der Stickstoffhydroxylgruppe (ist) soweit herabgesetzt, daß sterische Beeinflussungen, die auf Gruppen mit intakter Affinität nicht oder nur wenig einwirken, hier entweder das Ausbleiben einer Umsetzung überhaupt oder eine vollkommene Gleichgewichtsverschiebung veranlassen können.«

Die Schwierigkeit der Materialbeschaffung hat seinerzeit eine noch recht lückenhafte Orientierung über das in Betracht kommende Gebiet bedingt; seither habe ich mich in den Besitz einer Anzahl weiterer, namentlich der γ -Reihe angehöriger Pyridone gesetzt, so daß im folgenden die bisherigen Ergebnisse wesentlich ergänzt werden können.

Einwirkung von Diazomethan auf Kynurin.



Wie ich in einer separaten Mitteilung gezeigt habe,² repräsentieren die beiden Reihen der Kynurinäther entgegen

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 26, 1311 (1905).

² Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 27 (1906).

früheren Annahmen wohl definierte stabile Substanzen; die Sauerstoffäther werden erst bei hoher Temperatur in ihre Isomeren verwandelt.

Von Diazomethan wird Kynurin, sowohl getrocknetes als auch kristallwasserhaltiges Produkt, nur sehr langsam angegriffen; die Einwirkung wird aber recht energisch, wenn man der ätherischen Diazomethanlösung etwas Methylalkohol zusetzt.

Nach 18stündigem Stehen wurde die noch intensiv gelbe Lösung mit Wasser geschüttelt, bis sie unter Stickstoffentwicklung entfärbt war. Die ätherische Lösung wurde getrocknet und in einer gewogenen Schale eingedampft. Es hinterblieb ein gelblich gefärbtes Öl, dem Gewichte nach nahezu ebensoviel, als Kynurin in Arbeit genommen worden war (3 g Kynurin gaben 2·8; 2·6 g Kynurin 2·4 g Öl).

Nach dem Siedepunkte und dem Verhalten gegen Platinchlorwasserstoffsäure, Goldchlorid und Quecksilberchloridlösung bestand das Öl aus reinem Sauerstoffäther. Durch Abkühlen und Impfen mit einer Spur kristallisierten Präparates, das aus γ -Chlorchinolin gewonnen worden war, wurde die Flüssigkeit auch vollkommen zum Erstarren gebracht.

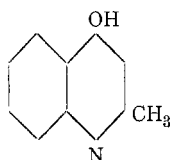
Die vom Äther abgetrennte wässrige Lösung hinterließ nach dem Konzentrieren eine halb feste Masse in geringer Menge, welche nach dem Lösen in Salzsäure mit Tierkohle entfärbt und mit Platin-, Gold- und Quecksilbersalzlösungen gefällt wurde. Die erhaltenen Niederschläge, welche wegen der geringen Menge an Material nicht sonderlich gereinigt werden konnten, zeigten die Abwesenheit von Methoxyl und einen geringen *n*-Methylgehalt an. Die Schmelzpunkte der Doppelsalze waren unscharf. Aller Wahrscheinlichkeit bestand das Produkt aus unverändertem Kynurin und geringen Mengen *n*-Äther; doch möchte ich, nach den Erfahrungen bei der Methoxylbestimmung der Kynurinäther, das Vorhandensein des letzteren nicht mit Sicherheit behaupten; keinesfalls sind irgend erheblichere Mengen davon gebildet worden.

Bei dieser Gelegenheit wurde auch das Chlorhydrid des *o*-Äthers und das Goldsalz des Kynurins zu Vergleichszwecken dargestellt.

Chlorhydrid des Methoxykynurins. Dasselbe bildet farblose lange Nadeln, leicht löslich in Wasser, aber nicht hygroskopisch. Es schmilzt unter lebhafter Zersetzung bei 164 bis 166°.

Aurat des Kynurins. Beim Erkalten einer salzsauren Kynurinlösung nach Zusatz von Goldchlorwasserstoffsäure in Form feiner, zitronengelber Nadelchen erhalten. Schmelzpunkt 217° unter Dunkelfärbung und Zersetzung.

Alkylierung von α -Methylkynurin.



Auf Alkoholzusatz erfolgte ziemlich lebhaftere Reaktion. Nach zwölfstündigem Stehenlassen wurde der Überschuß des Diazomethans durch Schütteln mit Wasser — das sich dabei rosa färbte — zerstört. Die eingedampfte wässrige Lösung hinterließ eine weiße Kristallkruste, die den Schmelzpunkt 230 bis 231° zeigte und durch einmaliges Umkristallisieren vollkommen reines γ -Oxychinaldin ergab. Die rötlich gefärbte Mutterlauge wurde nach Zusatz von ausgeglühtem Sande eingedampft und der Rückstand auf *n*-Methylgehalt geprüft. Der Versuch endete negativ. Die ätherische Lösung hinterließ ein unangenehm riechendes Öl, das beim Reiben rasch erstarrte und abgepreßt den Schmelzpunkt 63 bis 65° besaß. Aus viel Wasser, worin er sehr schwer löslich ist, schied sich der Körper beim Erkalten in schönen weißen Nadeln ab, welche den konstanten Siedepunkt 62° zeigten. Die Substanz war nunmehr vollkommen geruchlos.

Obwohl der beobachtete Schmelzpunkt niedriger ist als der in der Literatur angegebene (Conrad und Limpach¹: 82°) ist das Produkt doch als reines γ -Methoxychinaldin anzusehen, wie der Vergleich mit einem aus γ -Chlorchinaldin gewonnenen

¹ Berl. Ber., 20, 954 (1887).

Präparate (Mischungsschmelzpunkt, Löslichkeitsverhältnisse) bewies. Der von Conrad und Limpach angegebene Schmelzpunkt dürfte durch einen Druckfehler bedingt sein.

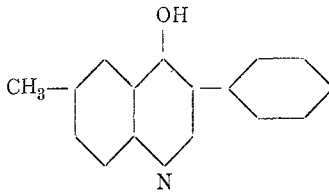
Die ohne abnorme Erscheinungen ausführbare Methoxylbestimmung lieferte den erwarteten Zahlenwert.

0·202 g gaben 0·267 g AgJ.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	17·9	17·4

Alkylierung von β -Phenyl-6-Methylkynurin.



Die Untersuchung dieser Substanz bot doppeltes Interesse, da sowohl die Alkylierbarkeit der zweifach orthosubstituierten Hydroxylgruppe, als auch die Methoxylbestimmung sterisch beeinflusst sein konnte. Ersteres ist nun tatsächlich der Fall. Nur durch langandauernde Einwirkung einer ätherisch-methylalkoholischen Diazomethanlösung konnte partielle Alkylierung — die sich übrigens auch hier nur auf das Hydroxyl erstreckte — erzielt werden; die Methoxylbestimmung dagegen ließ sich anstandslos in 1½ Stunden durchführen.

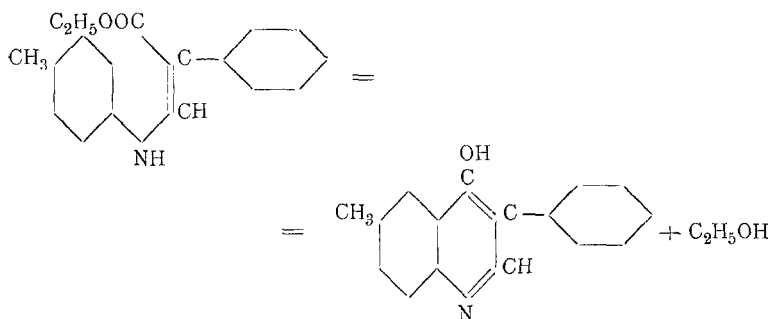
Die Darstellung der, bloß in einer mir nicht zugänglichen Dissertation von Börner beschriebenen Stammsubstanz wurde unter Benutzung der kurzen Angaben¹ im »Chemischen Centralblatte« folgendermaßen dargestellt:

70 g Phenylessigester wurden nach Wislicenus² mit 40 g Ameisensäureester und 400 cm³ trockenem Äther vermischt, 10 g Natriumdraht eingetragen und nach beendigter

¹ C. 1900, I., 123.

² Ann., 291, 164 (1896).

Reaktion mit Wasser zweimal ausgeschüttelt. Die wässrige Lösung wurde nunmehr angesäuert und wieder zweimal mit Äther extrahiert. Die so gewonnene Lösung des »Formylphenyllessigesters« wurde mit Chlorcalcium getrocknet und der Äther abdestilliert, wobei sich die Lösung in einem Kolben mit kurzem breiten Halse befand. Der teilweise kristallinische Rückstand wird mit 20 g *p*-Toluidin versetzt, etwas Alkohol zugefügt und 24 Stunden stehen gelassen. Die trübe Flüssigkeit wird nunmehr im selben Kolben auf einem Metallbade vorsichtig weiter erhitzt. Bei zirka 260° beginnt die unter Alkoholabspaltung sich vollziehende Reaktion;



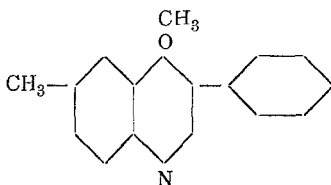
nachdem schon vorher das bei der Bildung des intermediär entstandenen *p*-Toluidophenylakrylsäureesters gebildete Wasser entwichen ist. Man muß durch Abtupfen des Kolbenhalses mit Filterpapier das kondensierte Wasser am Zurückfließen hindern, weil sonst durch Berührung desselben mit der überhitzten Flüssigkeit Explosionen eintreten können.

Die Masse wird langsam bis gegen 300° erhitzt, bis plötzlich der Kolbeninhalt kristallinisch erstarrt. Man löst in siedendem Alkohol und erhält nach einmaligem Umkristallisieren das 6-Methyl-β-Phenylkynurin vollkommen rein in Form langer, weißer, glänzender Nadeln vom Schmelzpunkt 315°.

0·1999 g gaben 0·107 g Wasser und 0·597 g CO₂.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
C	81·9	81·4
H	5·5	5·6

Methyläther des 6-Methyl- β -Phenylkynurins.

Das Einwirkungsprodukt von viel überschüssigem Diazomethan wurde nach 48stündiger Reaktionsdauer durch Behandeln mit wenig Äther, worin das Derivat im Gegensatz zur Stammsubstanz sehr leicht löslich ist, von unverändertem Ausgangsmaterial getrennt und durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methylalkohol in Form von Nadeln — Schmelzpunkt 117° — erhalten.

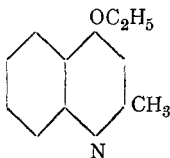
0.114 g gaben 0.0975 g Ag J.

In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
CH ₃ O	12.4	11.3

Weder das γ -Methoxychinaldin noch obiges Derivat des 6-Methyl- β -Phenylkynurins ließen bei der Methoxybestimmung eine auffallende Erschwerung der Abspaltbarkeit der Alkoholreste erkennen. Es war daher von Interesse, die entsprechenden Äthyläther darzustellen, um ihr Verhalten mit demjenigen des Äthylkynurins¹ vergleichen zu können.

Äthoxychinaldin.



Durch Erhitzen des entwässerten Chinaldons mit Phosphor-penta- und Oxychlorid wurde zunächst das intensiv riechende

¹ Hans Meyer, Monatshefte für Chemie, 27 (1906).

γ -Chlorchinaldin¹ gewonnen, das mit der berechneten Menge Natriumäthylat und absolutem Alkohol zwei Stunden lang im Autoclaven auf 130° erhitzt wurde.

Die Reaktionsflüssigkeit wurde hierauf in Wasser gegossen und wiederholt ausgeäthert. Der Ätherrückstand erstarrte vollständig zu schönen Kristallen, deren Schmelzpunkt — 41° — durch Umkristallisieren aus Äther nicht geändert wurde. Die Substanz ist in Wasser sehr schwer löslich und daraus nur in Form von Öltropfen zu gewinnen. Sie riecht in reinem Zustande nicht unangenehm, sonst, namentlich in wässriger Lösung und in der Wärme faulig, trinig.

Der Äthyläther des γ -Oxychinaldins, der hier offenbar vorliegt, siedet bei 290° und läßt sich längere Zeit in einem auf 400° erhitzten Metallbade kochen, ohne seine Kristallisierbarkeit oder Löslichkeit in Äther einzubüßen. Bei der Destillation wird ein sofort erstarrendes farbloses Öl vom Schmelzpunkt 40 bis 41° erhalten.

Zur vollständigen Entfernung von Äther oder Alkohol wurde der Körper durch wiederholtes Lösen in Chloroform, Waschen mit Wasser und Trocknen für die Analyse vorbereitet.

Im Methoxylapparate begann aber erst nach $\frac{1}{2}$ stündigem Sieden der Jodwasserstoffsäure ein geringer Niederschlag in jenen glänzenden Flittern aufzutreten, die, ohne vorhergehende Trübung des Kölbcheninhaltes plötzlich auffallend, für den Verlauf der Bestimmung bei *n*-alkylierten Substanzen, welche bei andauerndem Kochen mit Jodwasserstoffsäure reagieren,² charakteristisch sind.

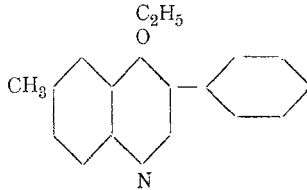
Nach fünfstündiger Dauer des Versuches war die Menge des Niederschlages wesentlich vermehrt, aber die Jodäthylbildung durchaus noch nicht beendet. Es wurde indes der Versuch abgebrochen und nach dem Abdestillieren der Hauptmenge der Jodwasserstoffsäure in Form einer Stickstoffmethylbestimmung nach Herzig-Meyer fortgeführt. Auch jetzt erfolgte noch eine, übrigens geringfügige Abscheidung in der Silberlösung.

¹ Conrad und Limpach, Ber. 20, 954 (1887).

² Goldschmiedt.

Die im ganzen erhaltene Jodsilbermenge entsprach ungefähr 40% des theoretischen Wertes.

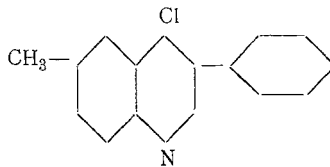
γ -Äthoxy- β -Phenyl-6-Methylchinolin.



10 g des Oxykörpers wurden mit 40 g Phosphorpentachlorid und etwas Phosphoroxychlorid über freier Flamme erhitzt, bis eine klare, hellgelbe Lösung entstanden und keine Salzsäureentwicklung mehr zu bemerken war. Beim Erkalten erstarrte die Schmelze und wurde nunmehr, nach dem Digerieren mit warmer Sodalösung in Äther aufgenommen. Der schön kristallisierte Rückstand wurde durch Lösen in Alkohol, das sehr leicht erfolgt und Fällen mit sehr wenig Wasser gereinigt. Es wurden so feine weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 94° erhalten. Nochmaliges Umkristallisieren änderte den Schmelzpunkt nicht.

Eine Chlorbestimmung¹ erwies, daß die erwartete Reaktion eingetreten war.

Das γ -Chlor- β -Phenyl-6-Methylchinolin



wurde in absolutem Äthylalkohol aufgenommen und mit der berechneten Menge Natriumäthylatlösung drei Stunden lang auf 100° erhitzt.

Das Reaktionsprodukt, aus der mit Wasser vermischten Flüssigkeit mittels Äther extrahiert und in der weiter oben

¹ Gefunden Cl: 13.7, berechnet: 13.9. Die Details der Analyse gingen leider verloren.

beschriebenen Weise durch Waschen und Trocknen der Chloroformlösung gereinigt, bildet ein gelblich gefärbtes Öl, das auch im Eiskochsalzgemisch nicht zum Erstarren gebracht werden konnte.

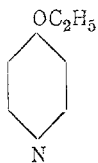
Wider Erwarten lieferte die Substanz ohne Verzögerung und ohne auffallende Erscheinung bei der Äthoxylbestimmung die für das Äthoxyprodukt berechnete Menge Jodsilber.

0·241 g gaben 0·208 g AgJ.

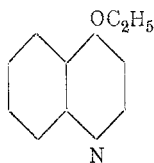
In 100 Teilen:

	Berechnet	Gefunden
$C_2H_5O \dots$	17·1	16·6

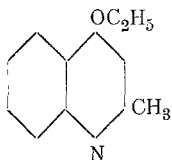
Wir haben also die bemerkenswerte Tatsache zu registrieren, daß von den analog gebauten Substanzen:



I

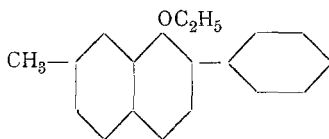


II



III

und



IV

die beiden mit II und III bezeichneten nur schwer, die beiden anderen anstandslos durch Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewichte 1·7 entalkyliert werden. Es wäre voreilig, hieraus schon jetzt Schlüsse ziehen zu wollen; ein reicheres Beobachtungsmaterial zusammenzutragen bin ich bemüht.

Doch weisen bereits jetzt die Fälle des Äthylkynurins und des Äthoxychinaldins darauf hin, daß bei gewissen Substanzen die Entscheidung darüber, ob man Sauerstoff- oder Stickstoffäther vor sich habe, auf Grund der Äthoxylbestimmung nicht

mit Sicherheit erbringen kann, da ja, wie Goldschmiedt und Hönigschmid¹ gezeigt haben, auch Stickstoffäther unter gewissen Umständen in ähnlicher Weise beim prolongierten Kochen Alkyl abspalten, wie es die oben besprochenen resistenten Sauerstoffäther tun.

Während unter den Stickstoffäthern die Methylverbindungen diese Anomalie in hervorragendem Maße zeigen, ist bei den Sauerstoffäthern, aus dem gleichen Grunde der größeren Stabilität der höher alkylierten Derivate, nur bei den Äthyläthern verzögerte Abspaltbarkeit beobachtet worden.

¹ Monatshefte für Chemie, 24, 707 (1903).
