

Über eine Synthese von Pyridinderivaten

Von

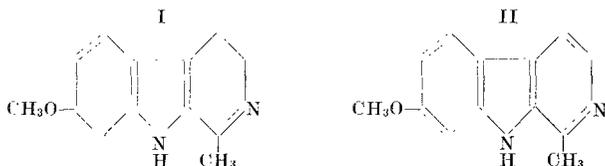
Ernst Späth, w. Mitglied d. Akad. d. Wissensch., und Georg Burger

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien

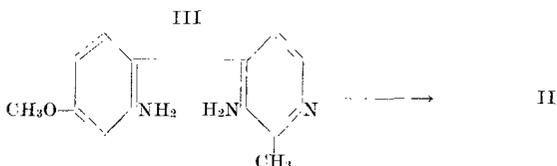
(Vorgelegt in der Sitzung am 15. März 1928)

Allgemeines.

Perkin, Robinson und Mitarbeiter¹ haben in einer Reihe von Arbeiten die Konstitution der Harmalaalkaloide Harmalin (I) und Harmin (II) aufgeklärt und letzthin² auch die



Synthese dieser Verbindungen durchgeführt. Wir waren schon längere Zeit mit synthetischen Arbeiten beschäftigt, welche den künstlichen Aufbau dieser Pflanzenbasen zum Gegenstand hatten, und waren bestrebt, über das durch die Formel III mitgeteilte Zwischenprodukt zum Harmin zu gelangen.

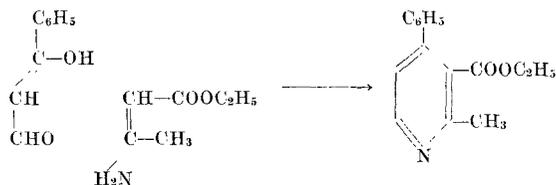


Zur Darstellung der Verbindung III mußte eine Synthese zur Verfügung stehen, welche die Gewinnung von 2-Methyl-3-amino-4-phenylpyridinen mit einiger Leichtigkeit erlaubt. Von den bisher bekannten Pyridinsynthesen hat die von Hantzsch aufgefundene Methode die größte Bedeutung erlangt. Sie führt allerdings zunächst zu Dihydropyridinen, deren Dehydrierung in manchen Fällen nicht leicht gelingt, und dürfte zur Darstellung der Verbindung III schwer anwendbar sein. An direkten Synthesen von nicht hydrierten Pyridinabkömmlingen ist ein ausgesprochener Mangel, die hierfür vorliegenden Verfahren sind meist pyrogen oder nur in sehr beschränkter Weise verwendbar.

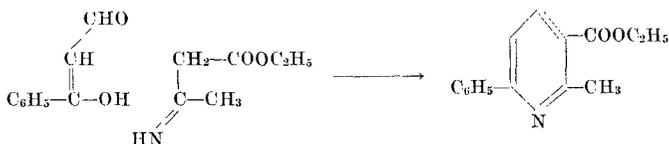
¹ Journ. of the Chem. Soc. Lond. 121, 1872 (1922).

² Journ. of the Chem. Soc. Lond., 1927, 1.

Ein brauchbarer Weg zur Darstellung eines nicht hydrierten Pyridinderivats, das einen ähnlichen Aufbau besitzt wie die zur Synthese des Harmins notwendige Verbindung III, schien in der Kondensation des Benzoylacetaldehyds mit Aminocrotonensäureester zu liegen. Da der Benzoylacetaldehyd nach den Arbeiten von Bülow und Mitarbeiter³ über das Benzoylacetone sich möglicherweise derart enolisiert, daß die Hydroxylgruppe dem Phenylrest benachbart ist, war zu erwarten, daß die Kondensation in der folgenden Weise verlaufen werde:



Die Umsetzung von Benzoylacetaldehyd mit Aminocrotonensäureester verlief recht glatt und lieferte einen Körper von der verlangten Bruttoformel $C_{15}H_{15}O_2N$. Die nähere Untersuchung dieser Verbindung zeigte aber, daß sie nicht den erwarteten Äthylester der 2-Methyl-4-phenylpyridin-3-carbonsäure vorstellte, sondern daß der Phenylkomplex in die Stellung 6 des Pyridinringes eingetreten war. Die durch Verseifung des Esters gebildete Säure gab bei der Abspaltung von Kohlendioxyd 2-Methyl-6-phenylpyridin, was durch direkten Vergleich mit dem nach Scholtz⁴ dargestellten 2-Methyl-6-phenylpyridin bewiesen werden konnte. Mit Rücksicht auf den pyrogenen Charakter der von Scholtz beschriebenen Synthese wurde die Stellung der Phenylgruppe noch auf anderem Wege festgelegt. Oxydiert man die erhaltene Säure, so entsteht eine Dicarbonsäure, die bei der Kohlendioxydabspaltung 6-Phenylpyridin lieferte. Diese gut untersuchte Verbindung lag vor und konnte für den direkten Vergleich verwendet werden. Dieses Ergebnis macht klar, daß die Umsetzung des Benzoylacetaldehyds mit dem Aminocrotonensäureester nach dem folgenden Schema vor sich gegangen sein muß:



Der bei der Kondensation erhaltene Ester leitet sich demnach von der 2-Methyl-6-phenylpyridin-3-carbonsäure ab. Vielleicht trägt der tatsächlich beobachtete Reaktionsverlauf dem

³ Ber. 36, 2292, 2450 (1903).

⁴ Ber. 28, 1726 (1895).

Umstand Rechnung, daß die Substituenten des Pyridinkernes wenn möglich verteilt auftreten, während beim früher erwarteten Verlauf die vizinale Anordnung der Reste auf Schwierigkeiten stoßen dürfte.

Falls nicht noch eine Änderung des Kondensationsvorganges erzielt werden kann, wird auf dem hier versuchten Wege die Synthese der Harmalaalkaloide nicht leicht erreicht werden. Da aber die zur Durchführung dieser Reaktion notwendigen Ausgangsmaterialien, Benzoylacetaldehyd und Aminocrotonsäureester durch analog gebaute ähnliche Stoffe ersetzt werden können, liegt hier ein einfacher Weg zur Herstellung von Pyridinderivaten von bestimmter Konstitution vor. Von der ähnlichen Synthese von *Hantzsch* unterscheidet sich das hier beschriebene Verfahren dadurch, daß es sogleich nicht hydrierte Pyridine liefert, während bei der Methode von *Hantzsch* Dihydropyridine auftreten, die erst dehydriert werden müssen.

Experimentelles.

Zunächst wurde Aminocrotonsäureester nach den Angaben von *Michaelis*⁵ und das Natriumsalz des Benzoylacetaldehyds nach *Claisen* und *Meyrowitz*⁶ dargestellt.

Die Gewinnung des freien, nicht sehr beständigen Benzoylacetaldehyds wurde in der folgenden Weise vorgenommen: 17 g des nicht weiter gereinigten Natriumsalzes des Benzoylacetaldehyds wurden in 200 cm³ Eiswasser, in dem sich einige Eisstückchen befanden, eingetragen, 10 cm³ konzentrierte Salzsäure zugefügt und dann sogleich mit Äther durchgeschüttelt. Durch Evakuieren bei Zimmertemperatur wurde der Äther entfernt und so 12·7 g des rohen Benzoylacetaldehyds erhalten. Zur Kondensation mit dem Aminocrotonsäureester wurde der gesamte Aldehyd mit 30 cm³ absolutem Äther und 8·7 g Aminocrotonsäureester vermischt. Nach einiger Zeit war eine leichte Erwärmung zu beobachten, ferner trat bald Trübung des Gemisches durch Wasserabscheidung ein. Nun wurde über Nacht stehen gelassen, hierauf sechs Stunden am Wasserbade erwärmt, wobei neuerdings Wasserabspaltung zu bemerken war. Nun wurde bei gewöhnlicher Temperatur mit 200 cm³ 10%iger Salzsäure verrührt, wobei der größte Teil in Lösung ging und etwas Harz zurückblieb. Die klar filtrierte Lösung wurde mit Soda alkalisiert und dann mit Äther ausgeschüttelt. Der Reinigungsprozeß mit Salzsäure wurde noch einmal wiederholt und das gewonnene Öl im Vakuum destilliert. 9·3 g gingen bei 2 mm und 160–161° als schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit über. Die Analysen stimmen ziemlich genau auf eine Verbindung von der erwarteten Zusammensetzung C₁₅H₁₅O₂N.

⁵ Ann. 366, 337 (1909).

⁶ Ber. 22, 3274 (1889).

3·367 mg Substanz gaben nach Pregl 0·1862 cm³ N₂ (744 mm, 21°).

2·213 mg „ „ nach Zeisel-Pregl 1·992 mg AgJ.

C₁₅H₁₅O₂N = C₁₃H₁₃ON(C₂H₅O): ber. N 5·81, C₂H₅O 13·67; gef. N 6·23, C₂H₅O 17·26.

Das Öl erstarrte nach einigen Tagen und die erhaltenen gelblichen Kristalle wurden aus 50%igem wässerigem Alkohol ungelöst. Die Verbindung war nun vollkommen weiß und schmolz bei 46—46·5°.

2·670 mg Substanz gaben nach Zeisel-Pregl 2·570 mg AgJ.

C₁₅H₁₅ON (C₂H₅O): ber. C₂H₅O 13·67; gef. C₂H₅O 13·46.

Wie die späteren Versuche beweisen, stellt diese Verbindung den Äthylester der 2-Methyl-6-phenyl-pyridin-3-carbonsäure vor.

0·02 g des reinen Esters wurden in wenig Salzsäure gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Platinchlorid versetzt. Die erhaltenen Kristalle schmolzen nach dem Umlösen aus wenig Alkohol im Vakuumröhrchen bei 201—203° unter Zersetzung.

7·710 mg Substanz gaben beim Veraschen 1·660 mg Pt.

(C₁₅H₁₅O₂N)₂ H₂PtCl₆: ber. Pt 21·88%; gef. Pt 21·53%.

Zur Verseifung des erhaltenen Esters wurde 1 g desselben mit 30 cm³ 10%iger Kalilauge zwei Stunden zum Kochen erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde einmal mit Äther ausgeschüttelt, die alkalische Lösung mit Salzsäure sauer gemacht und eingedampft. Beim Behandeln mit Wasser bleibt der Hauptteil der gebildeten Säure ungelöst und nur eine geringe Menge ist als Chlorhydrat gelöst. Wird diese Lösung neuerlich zur Trockene gebracht, so gibt der Rückstand mit wenig Wasser eine neue Fraktion der Säure, so daß die Gesamtausbeute an dieser Verbindung als gut bezeichnet werden kann. Löst man die rohe Säure aus heißem Wasser um, so erhält man Kristalle, die scharf bei 196° schmelzen. Sie stellen die reine 2-Methyl-6-phenylpyridin-3-carbonsäure vor.

3·610 mg Substanz gaben nach Pregl 0·2058 cm³ N₂ (746 mm, 20°).

C₁₅H₁₅O₂N: ber. N 6·57; gef. N 6·52.

Versetzt man die Lösung der Säure in verdünnter Lauge mit Salzsäure oder löst die Säure in heißer verdünnter Salzsäure, so kristallisiert eine Verbindung, die bei 288° unter Gasentwicklung und Braunfärbung (Vakuumröhrchen) schmilzt und das Chlorhydrat dieser Säure vorstellt. Die Kristalle sind bei 180° und 10 mm sublimierbar.

4·420 mg Substanz gaben nach Pregl 10·118 mg CO₂ und 2·123 mg H₂O.

11·60 mg „ „ bei der Fällung in salpetersaurer Lösung 6·650 mg AgJ.

C₁₅H₁₅O₂NCl: ber. C 62·50, H 4·85, Cl 14·21; gef. C 62·44, H 5·38, Cl 14·13.

Zur Klärung der Konstitution dieser Säure wurde die Abspaltung von Kohlendioxyd durchgeführt.

0.02 g des Chlorhydrats der Säure wurden mit 0.02 g CaO und wenig Wasser zur Trockene eingedampft. Nach dem Hinzufügen von 0.02 g CaO wurde in einem kleinen Destillierröhrchen bei gewöhnlichem Druck erhitzt. Bei einer Außentemperatur von etwas über 360° ging ein Öl über, das bei 10 mm und 130—150° fraktioniert wurde. Dieses Öl wurde in wenig Alkohol gelöst und mit der entsprechenden Menge Pikrinsäure in wenig Alkohol versetzt. Das erhaltene Pikrat gab beim nochmaligen Umlösen aus Alkohol Kristalle, die bei 136—137° schmolzen.

Dieselben Versuche, nämlich CO₂-Abspaltung und Pikratbildung, die an der freien Säure durchgeführt wurden, führten zu derselben Verbindung.

Ein Teil des Pikrates wurde in Äther suspendiert und mit verdünnter Kalilauge wiederholt ausgeschüttelt. Das nach dem Vertreiben des Äthers zurückbleibende Öl wurde nach dem Lösen in verdünnter Salzsäure mit Platinchlorid versetzt. Das sofort ausfallende Platinsalz wurde aus Alkohol umkristallisiert. Es schmolz im Vakuumröhrchen bei 200—201° unter Zersetzung.

5.960 mg Substanz gaben beim Veraschen 1.560 mg Pt.
(C₁₂H₁₁N)₂ H₂PtCl₆: ber. Pt 26.10; gef. Pt 26.17.

Eine kleine Menge der Base wurde in 2 n. Salzsäure gelöst und mit AuCl₃ versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle des Goldsalzes schmolzen bei 150—151° unter Zersetzung.

Diese Base erwies sich identisch mit dem 2-Methyl-6-phenylpyridin. Diese Verbindung hat bereits M. Scholtz⁷ aus dem Oxim des Cinnamalacetons durch starkes Erhitzen dargestellt. Wir haben diese Verbindung entsprechend den Angaben dieses Autors gewonnen und die bei 10 mm und 130—150° übergehende Fraktion wie früher auf Pikrat, Platin- und Goldsalz verarbeitet. Da die Mischschmelzpunkte der entsprechenden Verbindungen keine Depression aufwiesen, darf man das Vorliegen von 2-Methyl-6-phenylpyridin annehmen.

Zur Sicherheit wurde noch die Methylgruppe zur Carboxylgruppe oxydiert und die Überführung der erhaltenen Säure in α -Phenylpyridin vorgenommen.

Zur Oxydation der 2-Methyl-6-phenylpyridin-3-carbonsäure wurden 0.6 g derselben in 50 cm³ Wasser und 10 Tropfen 30%iger Kalilauge gelöst und 9.76 cm³ einer 3.06%igen KMnO₄-Lösung hinzugegeben. Nach eintägigem Stehen am Wasserbade war die Lösung entfärbt. Nun wurden noch je zwei Portionen von 9.76 cm³ derselben KMnO₄-Lösung einwirken gelassen. Schließlich wurde vom Braunstein abfiltriert, die Lösung mit SO₂ sauer gemacht und im Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen. Die schließlich erhaltene ätherische Lösung wurde nach dem Filtrieren eingeengt und die zuerst ausgeschiedenen

⁷ l. c.

Kristalle, die bei 194—195° schmolzen und nach dem Mischschmelzpunkt unveränderte 2-Methyl-6-phenylpyridin-3-carbonsäure vorstellten, verworfen. Hierauf wurde zur Trockene gebracht und der erhaltene Rückstand mit nicht zu reichlich absolutem Äther ausgezogen. Nach dem Einengen auf ein kleines Volumen und mehrfachem Kratzen schieden sich Kristalle aus, die nach längerem Stehen von der Mutterlauge abgetrennt und mit wenig kaltem absolutem Äther gewaschen wurden. Sie schmolzen bei 148—150° unter Gasentwicklung, wobei bemerkt sein mag, daß dieser Punkt von der Geschwindigkeit des Erhitzens etwas abhängig ist. Beim weiteren Erhitzen erstarrt die Flüssigkeit kristallinisch und verflüssigt sich neuerdings bei 232—233°. Die hierbei gebildete Verbindung dürfte die 6-Phenylpyridin-3-carbonsäure vorstellen. Die durchgeführten Analysen der bei 148—150° schmelzenden Verbindung beweisen das Vorliegen einer leicht CO₂-abspaltenden Dicarbonsäure, die nach den beschriebenen Umwandlungen und der im nachhinein mitgeteilten CO₂-Abspaltung als 6-Phenylpyridin-2,3-dicarbonsäure angesehen werden muß.

4·210 mg Substanz gaben nach Pregl 0·2107 cm³ N₂ (758 mm, 19°).

2·370 mg „ „ beim Erhitzen auf 160° einen Gewichtsverlust von 0·425 mg.

4·830 mg „ „ nach Pregl 11·42 mg CO₂ und 1·907 mg H₂O.

C₁₃H₉O₄N: ber. N 5·76, Gew.-Verl. d. CO₂-Absp. 18·10;

gef. N 5·83, Gew.-Verl. d. CO₂-Absp. 17·93;

ber. C 64·17, H 3·73;

gef. C 64·48, H 4·42.

Bei der trockenen Destillation dieser Säure mit überschüssigem CaO ging bei einer Temperatur von etwas über 300° ein Öl über, das ein bei 169—170° schmelzendes Pikrat lieferte. Denselben Schmelzpunkt zeigt das *α*-Phenylpyridin-pikrat, das als ein auf anderem Wege dargestelltes Vergleichspräparat vorlag. Da das Gemisch beider Verbindungen keine Depression gab, liegt *α*-Phenylpyridin vor. Damit ist der frühere Befund neuerlich bestätigt.