

3. **Pikryl-o-chlorphenylhydrazin-Pseudocumol,**
 $C_6H_4Cl \cdot NH \cdot NH \cdot C_6H_2(NO_2)_3, C_6H_3(CH_3)_3.$

Aus Pseudocumol oder auch aus einer alkoholischen Pseudocumollösung krystallisiert das Pikryl-o-chlorphenylhydrazin mit 1 Mol. des Kohlenwasserstoffes in gelben, wohl ausgebildeten, dicken Säulen, die das Pseudocumol bei 100° verlieren.

Berechnet auf obige Formel	Gefunden
Pseudocumol 25.55	26.28 pCt.

III. Dinitronitrosophenyl-o-chlorazobenzol,
 $C_6H_4Cl \cdot N = N \cdot C_6H_2(NO)(NO_2)_2.$

Kocht man Pikryl-o-chlorphenylhydrazin eine längere Zeit mit Eisessig am Rückflusskühler, so verwandelt es sich in das Dinitronitrosophenyl-o-chlorazobenzol, das durch Thierkohle vollständig gereinigt werden kann. Aus dem orangefarbigen Filtrat krystalliren gelbrothe, wohl ausgebildete Säulen, die bei $244 - 245^{\circ}$ schmelzen.

Diese Verbindung ist in Benzol fast unlöslich, sie vermag keine Benzolverbindung zu bilden. — Eine Verbrennung derselben ergab die folgenden Daten:

Berechnet für $C_{12}H_6ClN_5O_5$	Gefunden
C 42.85	43.1 pCt.
H 1.95	2.0 »

Freiburg i. B., den 20. Mai 1891.

268. C. Beyer: Ueber den Mechanismus der Hantzsch'schen Pyridinsynthesen¹⁾.

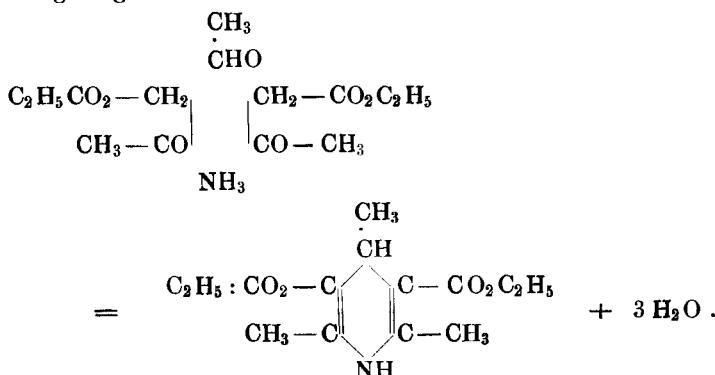
[Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingegangen am 23. Mai; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. W. Will.)

Das Hantzsch'sche Verfahren zur Synthese von Pyridinverbindungen beruht bekanntlich darauf, dass man β -Ketonsäureäther auf Aldehyde bei Gegenwart von Ammoniak einwirken lässt. Aus Acetessigäther, Acetaldehyd und Ammoniak erhält man so den Dihydro-

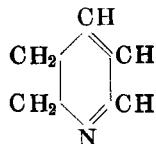
¹⁾ Die vorliegende Arbeit, dem Nachlass meines verstorbenen Freundes C. Beyer entstammend, wurde mir von Herrn Dr. v. Gerichten mit dem Wunsche übergeben, dass ich sie durchsehen und in diesen Berichten veröffentlichen möge. Abgesehen von einigen Kürzungen habe ich geglaubt, ihr

collidindicarbonsäureäther, dessen Bildung gewöhnlich durch die folgende Gleichung dargestellt wird:

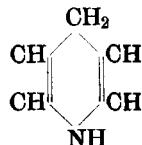


Der Reaction liegen also in erster Linie die von Claisen studirten Condensationsvorgänge zwischen Aldehyden und Ketonsäureäthern zu Grunde. Mit Rücksicht auf eine von Letzterem gemachte Beobachtung schien mir nun noch eine andere Erklärung resp. eine Modification der von Hantzsch gegebenen Erklärung discutirbar, wonach sich die obige Gesamtgleichung in zwei Phasen zerlegen lässt. Vor etwa acht Jahren hat Claisen¹⁾ nämlich auf die eigenthümliche und, wie

die Form belassen zu sollen, in welcher sie (vor etwa 2 Jahren) von Beyer niedergeschrieben wurde, womit ich zu entschuldigen bitte, wenn auf inzwischen vielleicht erschienene Mittheilungen über denselben Gegenstand kein Bezug genommen ist. Die Weglassungen beziehen sich auf den von Beyer versuchten, aber meiner Ansicht nach nicht genügend erbrachten Nachweis, dass der Dihydrocollidindicarbonsäureäther und ähnliche Verbindungen sich von dem Complex



ableiten, während Hantzsch sie auf ein Dihydropyridin

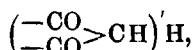


zurückführt. Dementsprechend habe ich die von Beyer gebrauchten Formeln in die von Hantzsch angewandten abgeändert. Claisen.

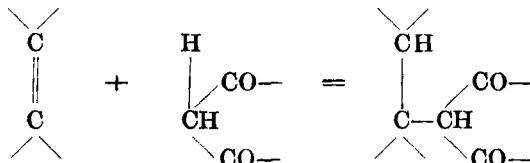
¹⁾ Claisen und Komnenos, Ann. Chem. 218, 161; Claisen, Journ. für pract. Chem. 35, 413.

es scheint, wenig beachtete Thatsache hingewiesen, dass die Atomgruppierung —CO—CH₂—CO— die Fähigkeit besitzt, sich an eine Kohlenstoffdoppelbindung so anzulegen, dass ein Wasserstoffatom des

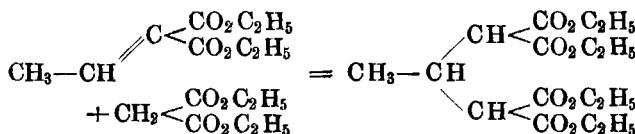
Methylen an das eine und der Rest — CO — CH — CO — an das andere der doppelt gebundenen Kohlenstoffatome tritt. Der erwähnte Complex verhält sich also in dieser Hinsicht wie eine Wasserstoffsäure



und die nach der Gleichung



erfolgende Addition kann mit der Anlagerung der Halogenwasserstoff-säuren und der Blausäure an doppelte Kohlenstoffbindungen verglichen werden. Eingehender hat Claisen von solchen Additionen nur ein Beispiel studirt, die Anlagerung des Malonsäureäthers an den Aethyliden-malonsäureäther, welche nach folgender Gleichung zu dem Aethyliden-dimalonsäureäther führt:



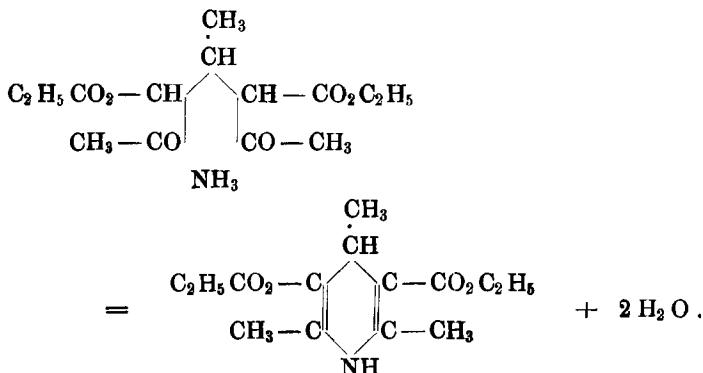
Aehnliche Reactionen sind später von Wislicenus¹⁾ und von Michael²⁾ beschrieben worden, welche auch fanden, dass die Anlagerung leichter stattfindet, wenn die zu addirende Verbindung (Acetessigäther, Malonsäureäther usw.) statt in freiem Zustande als Natriumsalz angewandt wird. Bei den folgenden Versuchen hat sich diese Modification nicht als nothwendig erwiesen, vielmehr habe ich mich des Claisen'schen Verfahrens in seiner ursprünglichen Form bedienen können.

Ich habe nun versucht, die Hantzsch'sche Synthese aus dem Princip dieser Anlagerungsreaction zu erklären und angenommen, dass unter dem Einfluss des Ammoniaks — es ist bekanntlich gleichgültig, ob man dasselbe als solches oder als Aldehydammoniak oder als Paramidoacetessigäther in die Reaction eintreten lässt — zunächst eine Condensation des Aldehyds mit Acetessigäther zu Aethylidenacetessig-

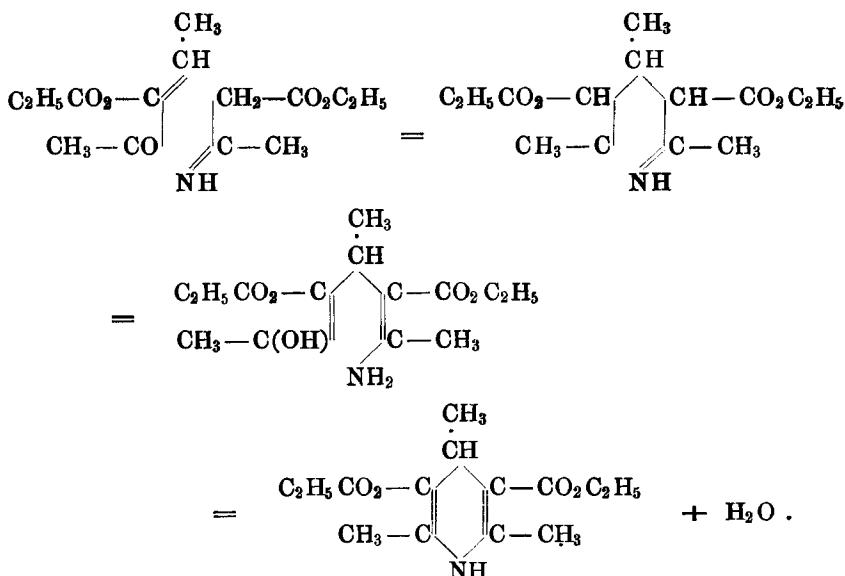
¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 242, 67.

²⁾ Journ. für prakt. Chem. 35, 349.

äther erfolgt. Durch Zusammentritt des letzteren mit einem zweiten Moleköl des Acetessigäthers würde Aethylidendiacetessigäther entstehen und auf diesen resp. seine labile Form würde schliesslich das Ammoniak unter Bildung des Dihydrocollidindicarbonsäureäthers einwirken:



Dieser Annahme stand nun allerdings die Thatsache entgegen, dass Hantzsch aus dem analog constituirten Benzylidendiacetessigäther durch Ammoniak kein Pyridinderivat zu erhalten vermochte. Es verblieb daher noch zu prüfen, ob nicht eine ähnliche Addition wie die oben angenommene zwischen dem Aethylidenacetessigäther und dem Paramidoacetessigäther erzielt werden könnte. Die einzelnen Phasen der Hantzsch'schen Reaction würden dann durch die folgenden Gleichungen auszudrücken sein:



Das Experiment scheint nun die Richtigkeit der Annahme einer Anlagerung des in erster Phase gebildeten Aethylidenacetessigäthers an den Paramidoacetessigäther vollauf zu bestätigen, wenn auch das in obiger Gleichung bezeichnete Zwischenproduct nicht zu isoliren ist.

Bringt man Aethylidenacetessigäther und Paramidoacetessigäther zu gleichen Molekülen zusammen, so findet spontan eine starke Wärmeentwicklung und unter lebhafter Reaction Wasserabscheidung statt. Nach Beendigung derselben erstarrt das Ganze zu einer gelbweissen Krystallmasse, die aus fast reinem Dihydrocollidindicarbonsäureäther besteht. Einmaliges Waschen mit Alkohol genügt, um ihn ganz rein vom Schmelzpunkt 130° zu erhalten. Durch Oxydation mit salpetriger Säure wurde er in den bei 308° siedenden Collidindicarbonsäureäther übergeführt. Die vorzügliche Ausbeute an Dihydroäther — es wurden 81 pCt. der theoretischen Ausbeute erhalten — scheint zu bestätigen, dass in der That die Hantzsch'sche Reaction in der geschilderten Weise verläuft.

Aus dem Auftreten des Aethylidenacetessigäthers ist auch der stechende Geruch zu erklären, den Hantzsch als stets bei der Ausführung seiner Reaction auftretend anführt und den er der Bildung von Crotonaldehyd zuschreibt. Dieser stechende, die Schleimhäute der Nase und Augen stark reizende Geruch ist eben dem Aethylidenacetessigäther besonders in der Wärme eigenthümlich.

Eine Rückspaltung der beiden Componenten: des Aethylidenacetessigäthers in Aldehyd und Acetessigäther und des Paramidoacetessigäthers in Ammoniak und Acetessigäther ist unter den beschriebenen Versuchsbedingungen kaum anzunehmen.

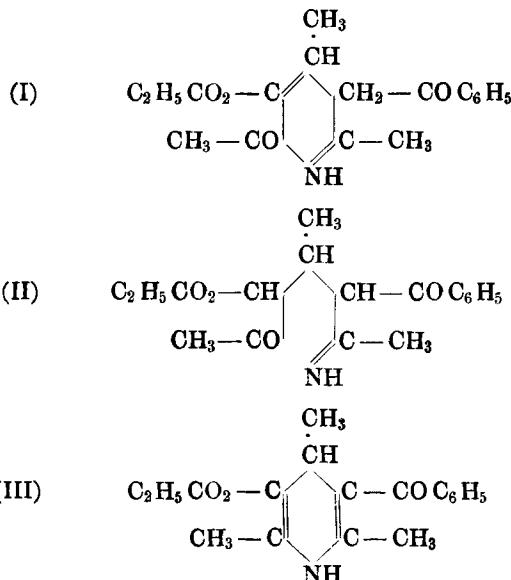
Bei der Einwirkung des Beuzalacetessigäthers auf Paramidoacetessigäther erhält man in analoger Weise den Dihydrophenyllutidin-dicarbonsäureäther.

Bei meinen Versuchen, diese Modification der Hantzsch'schen Reaction auf ihre allgemeine Anwendbarkeit zu prüfen, fasste ich zunächst die dem Paramidoacetessigäther entsprechenden Ammoniakderivate des Benzoylacetons und des Acetylacetons in's Auge, da diese Diketone durch die Claisen'sche Reaction zu leicht und in jeder Menge darstellbaren Körpern geworden sind. Die Ammoniakverbindung des Benzoylacetons, $C_{10}H_{11}ON$, zuerst von Fischer und Kuzel dargestellt, ist eine ziemlich beständige Verbindung; sie siedet unzersetzt, und mit Alkalien gekocht, spaltet sie erst nach längerer Einwirkung Ammoniak ab, während sie allerdings gegen Mineralsäuren sehr empfindlich ist. Bezüglich ihrer Constitution ist die Formel $C_6H_5—CO—CH_2—C=(NH)—CH_3$ als die wahrscheinlichste anzusehen. Das diesem Imid entsprechende Anilid geht mit concentrirter

Schwefelsäure, wie ich früher¹⁾ gezeigt habe, leicht in γ -Phenylchinaldin über, woraus folgt, dass das Sauerstoffatom des Acetys und nicht das des Benzoyls durch die Phenylimidogruppe ersetzt ist. Mit Monomethylanilin reagiert das Benzoylaceton auch bei längerem Kochen nicht, was doch der Fall sein müsste, wenn das Anilid die Formel ($C_{10}H_9O$) NHC_6H_5 besäße. Aus diesen Gründen glaube ich, dass man das Anilid und die einfache Ammoniakverbindung durch die folgenden Formeln ausdrücken muss:

$C_6H_5 - CO - CH_2 - C = (NC_6H_5) - CH_3$ (Benzoylacetanonanilid) und
 $C_6H_5 - CO - CH_2 - C = (NH) - CH_3$ (Benzoylacetonimid).

Erwärmst man äquimolekulare Mengen von Benzoylacetonimid mit Aethylidenacetessigäther, so tritt eine heftige Reaction ein; Wasserdämpfe entweichen und nach Beendigung der Einwirkung erstarrt das Ganze zu einer gelbgefärbten Krystallmasse. Durch Umkristallisiren aus Alkohol erhält man die Substanz in gelblich gefärbten Blättchen vom Schmelzpunkt 186—187°. Die Analyse und das Verhalten des Körpers beweisen, dass in ihm ein Analogon zum Dihydrocollidin-dicarbonsäureäther, entstanden nach folgender Gleichung, vorliegt:



Das der Formel II entsprechende Zwischenproduct war auch in diesem Falle nicht zu fassen. Der neue Körper wäre als ein β -Benzoyldihydrocollidinmonocarbonsäureäther zu bezeichnen.

¹⁾ Diese Berichte XX, 1767.

Ber. für C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	Gefunden		
C 72.24	72.58	72.88	pCt.
H 7.02	7.45	7.44	»
N 4.69	5.84	—	»
O 16.05	—	—	»
	100.00		

Die Verbrennung dieses und der später beschriebenen Dihydrokörper bietet dieselben Schwierigkeiten, wie sie Hantzsch bei der Analyse seiner analogen Körper beobachtete. Nur bei äusserst langsamer Verbrennung erhielt ich für Kohlenstoff und Wasserstoff einigermaassen stimmende Zahlen, während der Stickstoff stets zu hoch gefunden wurde.

Der neue Körper verhält sich indifferent; in concentrirten Mineralsäuren löst er sich zwar auf, wird aber durch Wasser unverändert wieder abgeschieden. Durch salpetrige Säure wird er in einen zwei Wasserstoffatome weniger enthaltenden basischen Körper übergeführt. 5 g der Hydroverbindung wurden mit 10 g Sprit überschichtet und ein Strom salpetriger Säure eingeleitet. Unter Erwärmung tritt Lösung ein und plötzlich erstarrt das Ganze zu einem Krystallbrei. Durch mehrmaliges Waschen mit Aether werden blendendweisse Blättchen erhalten, die das salpetersaure Salz des β -Benzoylcyclolinmonocarbon-säureäthers vorstellen und vollständig rein sind. In Wasser ist das Salz unter theilweiser Dissociation löslich.

Die vorsichtig geleitete Analyse gab folgende Zahlen:

Ber. für C ₁₈ H ₁₉ NO ₃ + NO ₃ H	Gefunden
C 60.00	60.00 pCt.
H 5.56	5.68 »
N 7.78	7.89 »
O 26.66	— »
	100.00

Durch Zersetzen des salpetersauren Salzes mit Kalilauge und Ausschütteln mit Aether wird die freie Base erhalten. Sie bleibt als dickflüssiges, schwach gelb gefärbtes Liquidum nach der Verdunstung des Aethers zurück. Ein konstanter Siedepunkt konnte nicht beobachtet werden, selbst im Vacuum trat partielle Zersetzung unter Rothfärbung ein. In verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure ist die Base leicht löslich und diese Lösungen geben mit Pikrinsäure, erstere auch mit Platinchlorid, Fällungen von Doppelsalzen. Kaliumbichromat bewirkt harzige Abscheidungen. Aus concentrirter Salzsäure schiesst das Hydrochlorat in Prismen vom Schmelzpunkt 192° an. Die Analyse der freien Base ergab folgende Zahlen:

Ber. für (C ₁₈ H ₁₉ NO ₃)	Gefunden		
C 72.73	72.40	72.66	pCt.
H 6.40	6.96	6.80	>

Das Platindoppelsalz, aus verdünnter Salzsäure umkristallisiert und daraus in Nadelchen anschliessend, ergab bei der Platinbestimmung 19.72 pCt., während sich 19.57 pCt. berechnen.

Ebenso wie das Benzoylacetonimid verhält sich sein am Stickstoff methyliertes Derivat C₆H₅—CO—CH₂—C=(NCH₃)—CH₃, welches erhalten wird, wenn man Benzoylaceton mit einer concentrirten Methylaminlösung stehen lässt oder unter mässigem Druck erhitzt; die Ausbeute beträgt in beiden Fällen circa 50 pCt. des Benzoylacetons. Aus dem Petroleumäther kristallisiert es in schönen Blättchen vom Schmelzpunkt 74—75°.

Ber. für C ₁₁ H ₁₃ NO	Gefunden		
C 75.43	75.41	pCt.	
H 7.43	7.98	>	

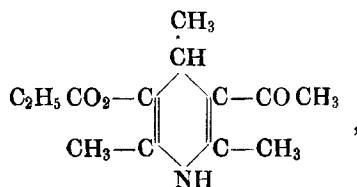
Das Methlimid des Benzoylacetons löst sich, wenn mit Aethylidenacetessigäther zusammengebracht, in demselben auf; beim Erwärmen tritt unter Wasserabscheidung eine Reaction ein, und nach dem Erkalten schiessen aus dem Product Nadeln an, die nach 12ständigem Stehen das ganze Gefäß erfüllen. Aus Petroleumäther umkristallisiert, werden sie als gelblich-weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 97° erhalten. Die Analyse zeigte, dass die erwartete Verbindung, ein am Stickstoff methylierter Benzoyldihydrocollidinmonocarbonsäureäther entstanden war:

Ber. für C ₁₉ H ₂₃ NO ₃	Gefunden		
C 72.84	73.22	72.52	pCt.
H 7.35	7.88	—	>
N 4.47	—	4.63	>

Das chemische Verhalten des Körpers ist noch nicht weiter untersucht worden.

Analog dem Paramidoacetessigäther und dem Benzoylacetonimid verhält sich das von Claisen und Zedel dargestellte Acetylacetonimid CH₃—CO—CH₂—C(NH)—CH₃, ein gleichfalls recht beständiger Körper, welcher bei 34—35° schmilzt und bei 202—204° siedet. Wird derselbe mit Aethylidenacetessigäther zu gleichen Molekülen zusammengebracht, so tritt zunächst klare Lösung, dann spontane Erwärmung und bei längerem Erhitzen auf dem Wasserbade auch Wasserabscheidung ein. Fügt man nachher Alkohol (etwa das gleiche Volumen) zu, kühlt mit einer Kältemischung ab und verreibt das Ganze anhaltend mit einem Glasstab, so erstarrt das Product zu einer gelben Krystallmasse. Aus einem Gemisch von Methylalkohol und Wasser

krystallisiert der neue Körper, der einen β -Acetyldihydrocollidinmonocarbonsäureäther



darstellt und sich chemisch ganz wie die vorher beschriebenen analogen Verbindungen verhält, in gelbweissen platten Nadeln vom Schmelzpunkt 120°.

Ber. für C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	Gefunden
C 65.82	65.71 pCt.
H 8.01	8.38 »
N 5.91	5.93 »

Wenn auch durch die vorbeschriebenen Versuche das Hauptziel, eine sichere Entscheidung über die Constitution der Hantzsch'schen Dihydropyridinkörper herbeizuführen, nicht erreicht ist, so ergiebt sich doch aus ihnen eine wesentliche Erweiterung und Verallgemeinerung dieses synthetischen Verfahrens. Zunächst kann man, statt der 1.3-Ketonsäureäther, auch die 1.3-Diketone in den Bereich dieser Pyridinsynthesen ziehen; ferner gestattet die Zerlegung der Reaction in zwei nacheinander verlaufende Phasen, die Componenten in beliebigster Weise mit einander zu paaren. Von irgend einem Aldehyd ausgehend, wird man denselben zunächst nach dem Claisen'schen Verfahren mit einem 1.3-Ketonsäureäther oder 1.3-Diketon verbinden; auf dieses Condensationsproduct wird man dann die Ammoniakverbindung eines (gleichen oder verschiedenen) Ketonsäureäthers oder Diketons einwirken lassen, wobei zunächst Anlagerung und dann Ringschließung unter Wasseraustritt stattfindet. Es ist einleuchtend, dass man auf diese Weise zu zahlreichen Combinationen gelangen kann, die nach dem früheren Verfahren nicht zu erhalten waren.