

114 Paul Rabe und Ernst Jantzen: Über die Synthese des 3-Acetyl-4-methylpyridins und des β -Kollidins. (Zur Kenntnis der China-Alkaloide, XXII.)

[Mitteilung aus dem Chemischen Institut der Universität Hamburg.]

(Eingegangen am 9. März 1921.)

In einer voraufgegangenen Abhandlung¹⁾ ist die Verwendung der 4-Methyl-pyridin-3-carbonsäure (Homo-nicotinsäure) für synthetische Zwecke angekündigt worden. Sie soll zum Aufbau des Homo-merochinens und des Homo-cincholoipons dienen, Verbindungen, die, wie früher²⁾ dargelegt wurde, für die Totalsynthese des Chinins und seiner Nebenalkaloide brauchbar sind. Von den damals gekennzeichneten Reaktionen haben wir bisher die Verwandlung der Homonicotinsäure in das 3-Acetyl-4-methyl-pyridin und weiter in das 3-Äthyl-4-methyl-pyridin, das sogenannte β -Kollidin, verwirklicht.

Die aus Lepidin³⁾ durch Oxydation mittels Permanganats gewonnene Homonicotinsäure⁴⁾ wurde in Form ihres Äthylesters (I.) nach der Methode von Claisen mit Essigester zu [4-Methyl-3-pyridoyl]-essigester (II.) vereinigt. Der so erhaltene β -Ketonsäureester ging unter Verseifung und Abspaltung von Kohlendioxyd in das bisher unbekannte 3-Acetyl-4-methyl-pyridin (III.) über.

Die Reduktion des Acetylderivates zur entsprechenden Äthylverbindung gelingt leicht und glatt über das Hydrazon hinweg! Von den für derartige Reduktionen angegebenen Bedingungen⁵⁾ erwies sich das Kishnersche Verfahren, nämlich das Erhitzen des Hydrazons mit wenig gepulvertem Ätzkali, als das beste. Unter Herausspaltung von Stickstoff entstand das 3-Äthyl-4-methyl-pyridin (V.), das sich in allen seinen Eigenschaften mit dem β -Kollidin, einem Abbauprodukte der China-Alkaloide, identisch erwies⁶⁾:

¹⁾ B. 51, 1360 [1918].

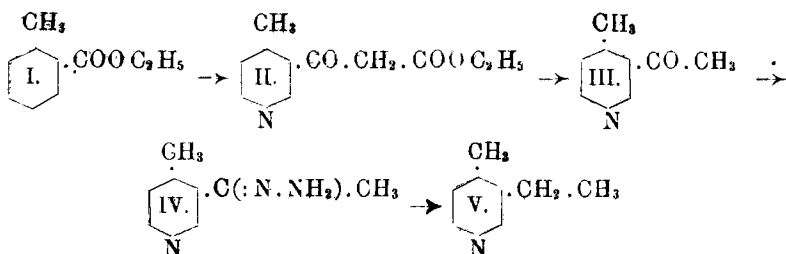
²⁾ B. 51, 1360 [1918]; 52, 1842 [1919].

³⁾ Über die präparative Bereitung des Lepidins wird in einer späteren Mitteilung »Zur Kenntnis der Knorr'schen Chinolin-Synthese« berichtet werden.

⁴⁾ Hoogewerff und van Dorp, R. 2, 21 [1883]. Auch hier haben wir die Oxydation des Lepidins, die Aufarbeitung des Oxydationsgemisches und endlich die Spaltung der als Zwischenprodukt auftretenden Lepidinsäure wesentlich verbessert, worüber bei anderer Gelegenheit Mitteilung gemacht werden wird.

⁵⁾ L. Wolff, A. 394, 68—85 [1912]; Staudinger, B. 44, 2197 [1911]. Kishner, C. 1912, I 1713, 2025; II 1925.

⁶⁾ Während wir mit Ausführung dieser 1918 angekündigten Versuche zur Synthese des β -Kollidins beschäftigt waren, wurde von Ruzicka und Fornasir, Helv. chim. act. 2, 338 [1919] ein anderer Weg zur Synthese des β -Kollidins beschrieben. Sie gehen aus von Äthyl-acetessigester, Cyanessigester und Ammoniak.



Versuche.

Homo-nicotinsäure-äthylester (I.).

Die rohe Homo-nicotinsäure, wie sie bei der oben erwähnten Darstellung aus Lepidin resultiert, geht bei der Behandlung mit Alkohol und Schwefelsäure mit 90% Ausbeute in ihren Äthylester über. Er stellt eine farblose, stark lichtbrechende, hygroskopische Flüssigkeit dar, die bei 118° (F. g. i. D.) und 12 mm Druck siedet.

0.2077 g Subst.: 0.4993 g CO₂, 0.1226 g H₂O — 0.1331 g Subst.: 10.0 ccm N (20°, 759 mm).

C₉H₁₁O₂N (165.15). Ber. C 65.43, H 6.72, N 8.74.

Gef. » 65.56, » 6.61, » 8.74.

Das Pikrat, aus Alkohol verfilzte, goldgelbe Nadeln, schmilzt bei 137° (korr.). Es löst sich in Äthylalkohol bei Zimmertemperatur in der 270-fachen, bei Siedehitze in der 10—11-fachen Menge.

0.1881 g Subst.: 16.9 ccm N (18°, 755 mm).

C₉H₁₁O₂N₇C₆H₂O₇N₃ (394.2). Ber. N 14.2. Gef. N 14.3.

Das Chloroplatinat, orangegelbe Nadeln aus verd. Salzsäure, schmilzt bei 183° u. Z. (korr.).

0.1267 g Subst.: 0.0335 g Pt.

(C₉H₁₁O₂N)₂H₂PtCl₆ (740.2). Ber. Pt 26.4. Gef. Pt 26.4.

Kondensation des Homo-nicotinsäure-äthylesters mit Essigester und Spaltung des β-Ketonsäure-esters (II.) in 3-Acetyl-4-methyl-pyridin (III.).

Zu 6.8 g Natriumäthylat¹⁾ in 7 ccm Benzol tropfte unter Turbinieren und Erwärmen auf 80° allmählich ein Gemisch von 13.6 g Homo-nicotinsäureester und 9 g Essigester. Nach weiterem 5-stündigen Erhitzen scheint die Reaktion beendet zu sein.

¹⁾ Dargestellt nach Brühl, B. 24, 649 [1891]; vergl. auch Komppa, A. 368, 137, 138 [1909].

Hier liegt nämlich im Vergleich mit bisher nicht veröffentlichten Versuchen in der Nicotinsäure-Reihe¹⁾ insofern eine Schwierigkeit, als bei der Nicotinsäure die Bildung des Kondensationsproduktes mit Essigester so gut wie quantitativ verläuft, während in unserem Falle die in *ortho*-Stellung befindliche Methylgruppe hindernd wirkt. Es wurden trotz verlängerten Erhitzens oder veränderten Mengenverhältnisses der an der Reaktion beteiligten Stoffe stets etwa 30% des angewendeten Homo-nicotinsäure-esters zurückgewonnen.

Die Aufarbeitung geschah in der Weise, daß die tiefrote, viscose Flüssigkeit auf Eis gegossen, Äther hinzugefügt und der in Äther lösliche unveränderte Homo-nicotinsäure-ester von dem in Natronlauge löslichen β -Ketonensäure-ester getrennt wurde. Zur vollständigen Trennung mußte man die ätherische Lösung wiederholt mit Natronlauge durchschütteln und zwar mit eiskalter, um die verseifende Wirkung der Lauge möglichst herabzusetzen.

Die zweite Phase der Darstellung, die Spaltung des β -Ketonensäure-esters, geschah durch Eingießen der vereinigen alkoholischen Lösungen in das gleiche Vol. konz. Salzsäure und 3 stündiges Erwärmen auf dem Wasserbade. Das so entstandene Keton wurde nach dem Neutralisieren und Sättigen mit Kochsalz durch Ausschütteln mit Äther isoliert.

Ausbeute an destilliertem Keton 4 g neben 4.6 g unverändertem Homo-nicotinsäure-ester.

3-Acetyl-4-methyl-pyridin (III.)

ist eine farblose, etwas ölige Flüssigkeit vom Sdp.₁₂ 105° (F. g. i. D.), riecht in Verdünnung nach Mäuse-Exkrementen und löst sich leicht in Wasser.

0.1399 g Sbst.: 0.3645 g CO₂, 0.0845 g H₂O. — 0.1917 g Sbst.: 17.3 ccm N (20°, 752 mm).

C₈H₉NO (135.08). Ber. C 71.1, H 6.7, N 10.4.

Gef. „ 71.1, „ 6.8, „ 10.4.

Das goldgelbe Pikrat vom Schmp. 147° (korr.) krystallisiert aus der heißen alkoholischen Lösung beim raschen Abkühlen in Form von breiten Schuppen, beim langsamen Erkalten in sehr kurzen Nadeln aus. Es löst sich in 37 Tln. siedenden oder 200 Tln. kalten Alkohols auf.

0.1032 g Sbst.: 13.5 ccm N (13.5°, 762 mm).

C₈H₉NO, C₆H₅O₇N₃ (364.1). Ber. N 15.4. Gef. N 15.6.

¹⁾ Über die früher angekündigte Verwandlung der Nicotinsäure in 3-Äthyl-pyridin soll später berichtet werden, nachdem die Versuche über die Überführung des 3-Acetyl-pyridins in Vinyl-pyridin und Vinyl-piperidin zum Abschluß gelangt sind. Man vergl. B. 51, 1361 [1918].

Das Chloroplatinat fällt aus verd. Salzsäure in hellockerfarbenen prismatischen Nadeln vom Schmp. 206—207° u. Z. (korr.).

0.1014 g Sbst : 0.0290 g Pt.

$C_8H_5ON)_2, H_2PtCl_6$ (680.2). Ber. Pt 28.7. Gef. Pt 28.6.

Das Chloraurat wurde wegen der reduzierenden Eigenschaften des Ketons nicht in völlig reiner Form erhalten. Gab man die berechnete Menge von Goldchlorwasserstoffsäure zu einer heißen salzsauren Lösung des Ketons, so fiel zunächst ein eigelber Niederschlag; aber beim weiteren Erwärmen schieden sich flimmernde Blättchen von metallischem Golde ab. Die Zersetzlichkeit des Chloraurates ist so groß, daß es selbst bei raschem Füllen einer nur mäßig warmen Lösung nicht gelang, ein reines Produkt zu erhalten, wie der zu hohe Goldgehalt bewies.

0.1497 g Sbst : 0.0632 g Au.

$C_8H_5NO, HAuCl_4$ (475.1). Ber. Au 41.5. Gef. Au 42.2.

Hydrazon des 3-Acetyl-4-methyl-pyridins (IV.).

4.8 g Acetyl-methyl-pyridin und 4.6 ccm Hydrazinhydrat wurden in einem Kölbchen mit eingeschliffenem Steigrohr im Paraffinbade auf 115—125° erhitzt. Nach etwa 12-stündigem Erhitzen war der Geruch nach Keton verschwunden. Nunmehr wurde das überschüssige Hydrazin-hydrat bei Minderdruck und Wasserbad-Temperatur vertrieben. Es hinterließ ein schwach gelbes, sehr dickes Öl, das bisher nicht erstarrte. Auf Reinigung und Charakterisierung wurde verzichtet. Immerhin läßt die Umsetzung zu β -Kollidin (s. u.) keinen Zweifel, daß es so gut wie quantitativ entstanden war.

3-Äthyl-4-methyl-pyridin (V.).

Das aus dem vorigen Versuch erhaltene Hydrazon wurde mit ca. 0.1 g trockenem, gepulvertem Kaliumhydroxyd versetzt und im Paraffinbade langsam erhitzt. Um 120° begann eine geringe Stickstoff-Entwicklung, die bei 180° recht lebhaft wurde. Nach 2-stündigem Erhitzen auf diese Temperatur war die Abspaltung beendet.

Es wird für diese Reaktion, die manchmal stürmisch verläuft, mit Vorteil auf das Kölbchen ein Steigrohr aufgesetzt, welches nahe dem unteren Ende zu einer weiten Kugel aufgeblasen ist.

Das entstandene braune Öl wurde in verd. Schwefelsäure aufgenommen, zur Zerstörung der letzten Reste des Hydrazin-hydrats mit einigen ccm Kupfersulfat-Lösung versetzt, alkalisch gemacht und kurz erhitzt. Das gebildete Äthyl-methyl-pyridin wurde mit Wasserdampf abgetrieben, aus dem Destillat mit Kochsalz ausgesalzen, in Äther aufgenommen, über Kaliumhydroxyd getrocknet und durch Destillation unter Minderdruck gereinigt. Ausbeute 3.6 g. Für die Analyse war

erneute Destillation über Bariumoxyd notwendig. Die Base stellt ein hygroskopisches farbloses Öl vom Sdp.₁₂ 76° (F. g. i. P.) dar.

0.1603 g Sbst.: 0.4661 g CO₂, 0.1287 g H₂O. — 0.1225 g Sbst.: 12.3 ccm N (12°, 764 mm).

C₈H₁₁N (121.1). Ber. C 79.3, H 9.2, N 11.6.

Gef. » 79.3, » 9.0, » 11.8.

Pikrat: Aus Alkohol gelbe Nadeln vom Schmp. 149° (korr.).

0.1077 g Sbst.: 15.2 ccm N (20°, 746 mm).

C₈H₁₁N, C₆H₅O₇N₃ (350.2). Ber. N 16.0. Gef. N 16.1.

Chloroplatinat: Aus verd. Salzsäure derbe, orangefarbene, säulenförmige Krystalle vom Schmp. 234—235° u. Z. (korr.).

0.0970 g Sbst.: 0.0289 g Pt.

(C₈H₁₁N)₂H₂PtCl₆ (652.2). Ber. Pt 29.9. Gef. Pt 29.8.

Die Identität des aus Cinchonin oder aus Merochinen gewonnenen «β-Kollidins» mit dem synthetischen 3-Äthyl-4-methyl-pyridin ergibt sich aus folgender Zusammenstellung:

	3-Äthyl-4-methyl-pyridin	β-Kollidin aus Merochinen oder Cinchonin
Siedepunkt	76° (12 mm)	190—191 (713 mm) ¹⁾
Pikrat, Schmp. . . .	149°	148—150° ²⁾
Chloroplatinat, Schmp.	orangefarben, säulen- förmige Krystalle 234—235° u. Z.	orangerotes Pulver ²⁾

¹⁾ W. Königs, B. 35, 1351 [1902]; vergl. auch Ruzicka und Fornasir, Helv. chim. act. 2, 338 [1919]. Das auf synthetischem Wege aus Äthyl-acetessigester, Cyan-essigester und Ammoniak gewonnene 3-Äthyl-4-methyl-pyridin zeigte Sdp.₁₂ 76°.

²⁾ W. Königs, B. 35, 1351 [1902]. ³⁾ Oechsner, A. ch. [5] 27, 469.