

**482. A. E. Tschitschibabin und I. L. Knunjanz:
Kondensation des α -Amino-pyridins mit Formaldehyd.**

(Eingegangen am 18. Oktober 1929.)

Die Untersuchung der Reaktion zwischen dem Formaldehyd und dem α -Amino-pyridin wurde von uns in Angriff genommen, um auf diese Weise methylierte Derivate des α -Amino-pyridins zu erhalten. Dabei zeigte sich, daß das α -Amino-pyridin mit dem Formaldehyd sehr leicht unter Bildung von nicht krystallisierenden Produkten reagiert. Beim Kochen dieser Produkte mit einem Überschuß an Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure bildete sich das bis jetzt unbekannte N'' , N''' -Tetramethyl-di- α' -amino-di- β -pyridyl-methan (I).

Diese Reaktion besitzt ein gewisses Interesse, da sie zu den wenigen, bis jetzt bekannten Reaktionen gehört, bei welchen ein kohlenstoff-haltiges Radikal in den Pyridinkern eingeführt wird¹⁾.

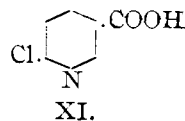
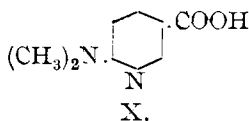
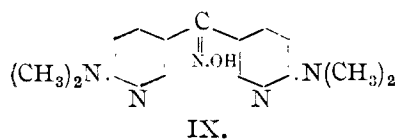
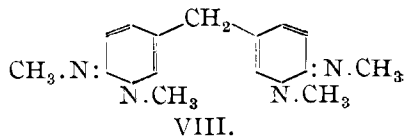
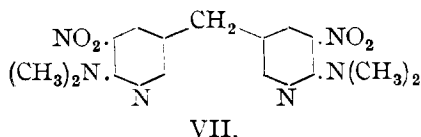
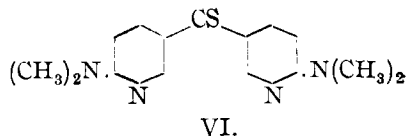
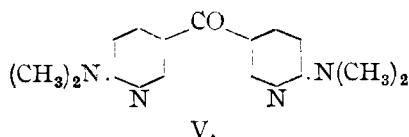
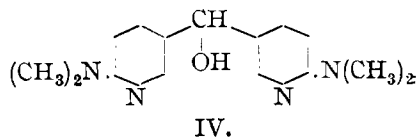
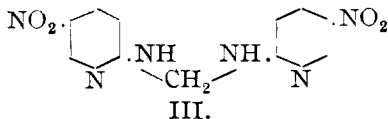
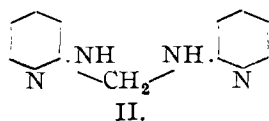
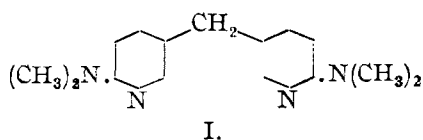
Es ist bemerkenswert, daß das α -Dimethylamino-pyridin unter analogen Bedingungen mit dem Formaldehyd nicht reagiert. Daher ist es wahrscheinlich, daß der Formaldehyd zuerst ein in der Aminogruppe substituiertes Derivat von Typus II bildet, welches dann später zu einer Verbindung vom Typus des Dianino-dipyridylmethans isomerisiert wird, und daß nur diese letztere Verbindung durch den Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure methyliert wird. Diese Voraussetzung wird auch dadurch bestätigt, daß es uns gelang, bei der Einwirkung des Formalins auf das β' -Nitro- α -amino-pyridin ein Produkt abzuscheiden, welches, wie es scheint, die der Formel II analoge Struktur III besitzt. Die Nitrogruppe in der β' -Stellung verhindert hier die Isomerisation zum Derivat des Dipyridyl-methans.

Die Synthese des N'' , N''' -Tetramethyl-di- α' -amino-di- β -pyridyl-methans, welches als ein Analogon des p , p' -Tetramethyldiamino-diphenylmethans erscheint, ermöglicht es, der Lösung der Frage nach dem Einfluß der Substitution des Benzolkerns durch den Pyridinkern näher zu treten.

Mit diesem Ziel wurden von uns Oxydationsversuche des Tetramethyldiamino-dipyridylmethans zum Tetramethyldiamino-dipyridylcarbinol (IV) und zum Tetramethyldiamino-dipyridylketon (V) unternommen, doch gelang es uns auf diese Weise bislang nicht, die oben genannten Verbindungen in reinem Zustande zu erhalten. Mit verhältnismäßig guten Ausbeuten waren diese Verbindungen dagegen auf folgendem Wege darzustellen: Beim Erwärmen des Tetramethyldiamino-dipyridylmethans mit Schwefel bildet sich mit mäßigen Ausbeuten das Thio-keton VI, welches beim Kochen mit verd. Mineralsäuren das Keton (V), d. h. das Analogon des Michlerschen Ketons, gibt. Durch

¹⁾ Abgesehen von der bekannten Synthese von Pyridin-Homologen nach Ladenburg, sind bis jetzt nur zwei solche Reaktionen bekannt: 1. Die Synthese von Oxy-säuren der Pyridin-Reihe von Tschitschibabin und Kirssanow (B. **57**, 1161 [1924]; Journ. Russ. phys.-chem. Ges. **56**, 167 [1925]) und 2. die Synthese eines Diphenyl-pyridyl-methan-Farbstoffs nach Plazek und Sucharda (B. **61**, 1811 [1928]).

Reduzieren dieses Ketons mit Natrium-amalgam konnte dann das Carbinol IV erhalten werden.



Es ist merkwürdig, daß das Thio-keton VI beim Lösen in verd. Mineralsäuren tiefviolett gefärbte Lösungen gibt, während das Keton V und das Carbinol IV nur mit konz. Mineralsäuren gefärbte Lösungen liefern. Dementsprechend scheint der Pyridinkern viel schwerer als der Benzolkern chinoide Farbstoffe vom Typus der Diphenyl- und Triphenyl-methan-Farbstoffe zu bilden.

Der von Plazek und Sucharda (l. c.) durch Kondensation des Michlerschen Ketons mit α -Amino-pyridin dargestellte Farbstoff besitzt die typischen Eigenschaften von Triphenyl-methan-Farbstoffen, was wahrscheinlich von der chinoiden Umwandlung im Benzolkern, aber nicht im Pyridinkern, bedingt wird. Von uns wurden Versuche begonnen, um die endgültige Lösung der obigen Frage zu erreichen.

Die Struktur der von uns dargestellten Verbindungen wurde auf folgende Weise festgestellt: I. Das Tetramethyldiamino-dipyridylmethan gibt beim Nitrieren ein Dinitroderivat, dem die Struktur VII zugeschrieben werden kann. Bei dem Erwärmen mit Natrium-amid spaltet es Dimethylamin, aber nicht Monomethylamin, ab, welches sich bilden müßte, wenn die Dinitroverbindung die isomere Formel VIII besäße. Durch

Nitrieren der Dinitroverbindung gelingt es nicht, weitere Nitrogruppen einzuführen, womit bewiesen ist, daß die β' -Stellungen in den beiden Pyridinkernen durch eine CH_2 -Gruppe besetzt sind. 2. Das Keton V gibt mit dem Hydroxylamin-Chlorhydrat, der symmetrischen Struktur des Ketons entsprechend, nur ein einziges Oxim IX. Dieses Oxim liefert bei der Beckmannschen Umlagerung die α' -Dimethylamino-nicotinsäure (X), deren Struktur dadurch bewiesen wurde, daß sie von uns auch bei der Einwirkung von Dimethylamin auf die α' -Chlor-nicotinsäure (XI) erhalten wurde.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des *N''',N'''*-Tetramethyl-di- α' -amino-di- β -pyridylmethans (I).

In einen Rundkolben von 1 l Inhalt wurden 30 g kryst. α -Aminopyridin eingetragen und dann 80 ccm 80-proz. Ameisensäure und 150 ccm 40-proz. wäßrige Formalin-Lösung hinzugegossen. Das Gemisch wurde 12 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde der Überschuß des Formalins mit Wasserdampf abdestilliert und zum Rückstand im Kolben Ätzkali-Lösung bis zur alkalischen Reaktion hinzugesetzt. Das dabei ausgeschiedene Öl wurde mit Äther extrahiert, der ätherische Auszug mit geschmolzener Pottasche getrocknet und der nach dem Abdestillieren des Äthers verbliebene Rückstand unter vermindertem Druck destilliert.

Es wurden folgende Fraktionen bei 11 mm Druck erhalten: 1) bis 200° 3 g, 2) 252° bis 257° 29 g, 3) 257—265° 4 g, 4) 265—320° 2 g. Der Rückstand im Destillierkolben zer setzte sich bei weiterem Erwärmen.

Die Fraktion 252—257° ging bei einer zweiten Destillation fast vollständig (24 g) bei 252—254° (11 mm Druck) über und stellte dann das reine Tetramethyldiamino-dipyridylmethan dar, das nach dem Erkalten kristallinisch erstarrte. Es löst sich sehr leicht in Alkohol, Benzol und warmem Äther. In kaltem Wasser ist es fast unlöslich, in heißem sehr wenig löslich (ungefähr 0.1%). Nach 1-maligem Umkrystallisieren aus Petroläther bildete es glänzende Blättchen vom Schmp. 85°. Auch die Fraktion 257—265° bestand fast ausschließlich aus derselben Verbindung, die durch Krystallisation aus Petroläther oder aus Äther völlig rein erhalten werden konnte. Im ganzen wurden von uns 26 g an umkrystallisiertem Produkt gewonnen, die 63.4% d. Th. entsprechen.

0.1307 g Sbst.: 0.3358 g CO_2 , 0.0907 g H_2O . — 0.0947 g Sbst.: 18.5 ccm N (22°, 750 mm). — 0.1146 g Sbst.: 22.5 ccm N (23°, 736 mm). — 0.3534 g Sbst. in 16.07 g Benzol: Schmp.-Depress. 0.435°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4$. Ber. C 70.31, H 7.81, N 21.48, M.-G. 256.
Gef. „ 70.06, „ 7.77, „ 21.72, 21.24, „ 253.

Die in starker Schwefelsäure gelöste Verbindung gibt beim Zusatz kleiner Mengen trocknen Kaliumbichromats eine intensiv rotviolette Färbung, die der Färbung von Lösungen des Tetramethyldiamino-dipyridylcarbinols (vergl. unten) sehr ähnlich ist.

Mit Pikrinsäure in alkohol. Lösungen bilden sich gelbe, bei 227° unt. Zers. schmelzende Nadeln des Pikrats.

Darstellung des Thio-ketons VI.

3 g Tetramethyldiamino-dipyridylmethan und 0.75 g reiner Schwefel wurden gepulvert und 5 Stdn. bei 190° auf einem Ölbade im Vakuum erwärmt. Nach dem Erkalten wurde das Gemisch in 12 ccm Essig-ester aufgelöst. Beim Stehen über Nacht krystallisierte das Thio-keton in dunkelvioletten, bei 196° unt. Zers. schmelzenden Prismen aus (0.7 g).

0.3830 g Sbst.: 0.3020 g BaSO₄.

C₁₅H₁₈N₄S. Ber. S 11.19. Gef. S 10.82.

Es ist interessant, daß das Thio-keton mit verd. Mineralsäuren stark violett gefärbte Lösungen gibt. Die Lösungen in konz. Schwefelsäure sind kirschrot.

Darstellung des Ketons V.

Das Thio-keton wurde in 10-proz. Salzsäure gelöst und die dunkel-violette Lösung am Rückflußkühler bis zu völliger Entfärbung gekocht. Dabei ist eine starke Entwicklung von Schwefelwasserstoff bemerkbar. Nach der Entfärbung wurde die Lösung alkalisiert. Das dabei ausgeschiedene Keton wurde abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert. Es schied sich hierbei in gelben Blättchen vom Schmp. 169–170° aus. Ausbeute quantitativ. Das Keton ist in Wasser schwer löslich; in verd. Mineralsäuren löst es sich dagegen leicht. Die Lösungen in konz. Schwefelsäure sind intensiv gelb.

0.1020 g Sbst.: 0.2479 g CO₂, 0.0618 g H₂O.

C₁₅H₁₈ON₄. Ber. C 66.66, H 6.66. Gef. C 66.28, H 6.73.

Darstellung des Oxims (IX): 1 g Keton, 0.4 g Hydroxylamin-Chlorhydrat und 20 ccm Alkohol wurden auf einem siedenden Wasserbade 6 Stdn. am Rückflußkühler erwärmt; dann wurde der Alkohol abdestilliert und zum Rückstand 2-proz. Ätzkali-Lösung zugesetzt. Die ausgeschiedene krystallinische Masse wurde aus wäßrigem Alkohol umgelöst, aus dem sich weiße, feine Nadelchen vom Schmp. 207° abschieden. Ausbeute fast quantitativ (1.1 g).

5.192 mg Sbst.: 1.122 ccm N (22°, 755 mm).

C₁₅H₁₈ON₅. Ber. N 24.56. Gef. N 24.76.

Beckmannsche Umlagerung des Oxims: 1.1 g Oxim und 10 ccm Schwefelsäure-monohydrat wurden 1/2 Stde. auf einem kochenden Wasserbade erwärmt. Die Schwefelsäure-Lösung wurde dann unter starkem Abkühlen mit Wasser auf 60 ccm verdünnt und mit Ammoniak bis zum Auftreten eines schwachen Ammoniak-Geruchs neutralisiert. Die ausgeschiedene krystallinische Masse wurde abgesogen, mit Wasser gewaschen und aus Alkohol umgelöst. Hierbei schieden sich ungefärbte Blättchen vom Schmp. 244–245° ab. Ausbeute quantitativ (1.05 g).

5.300 mg Sbst.: 1.16 ccm N (25°, 744 mm).

C₁₅H₁₈ON₅. Ber. N 24.55. Gef. N 24.52.

Verseifung des Produktes vom Schmp. 244–245°: 0.5 g der Substanz und 20 ccm 20-proz. Salzsäure wurden am Rückflußkühler 6 Stdn. gekocht. Die Lösung wurde dann auf einem Wasserbade bis zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und die Lösung nochmals abgedampft. Diese Operation wurde bis zur völligen Entfernung des Chlorwasserstoffs wiederholt; dann wurde zur wäßrigen Lösung des Rückstandes

eine wäßrige Dimethylamin-Lösung hinzugesetzt. Aus der roten alkalischen Lösung wurde das dabei gebildete β' -Amino- α -dimethylamino-pyridin mit Äther extrahiert und die wäßrige Lösung eingedampft, wobei die gebildete Säure wegen der Hydrolyse ihres Dimethylamin-Salzes ausfällt. Nach 3-maligem Verdampfen mit neuen Wasser-Mengen war das Dimethylamin völlig entfernt, und aus der konzentrierten Lösung schied sich nunmehr die Säure in langen Nadeln ab. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser, wenn nötig unter Zusatz von Knochenkohle, war die Säure (0.24 g) fast ungefärbt und schmolz bei 220–222°. Sie erwies sich als identisch mit der synthetischen α' -Dimethylamino-nicotinsäure (vergl. unten).

Synthetische Darstellung der α' -Dimethylamino-nicotinsäure.

5 g α' -Chlor-pyridin- β -carbonsäure und 10 ccm 40-proz. wäßrige Dimethylamin-Lösung wurden im zugeschmolzenen Rohr 8 Stdn. auf 180° erwärmt. Das Produkt wurde auf einem Wasserbade unter abermaligem Zusatz von Wasser eingedampft. Bei langsamem Verdampfen der wäßrigen Lösung krystallisiert die in kaltem Wasser ziemlich leicht lösliche Säure in ungefärbten Nadeln vom Schmp. 222° aus. Ausbeute quantitativ.

5.80 mg Sbst.: 0.892 ccm N (25°, 744 mm).

$C_8H_{10}O_2N_2$. Ber. N 16.86. Gef. N 17.01.

Das Kaliumsalz der Säure ist in konz. Ätzkali-Lösungen schwer löslich und kann auf diese Weise ausgesalzen werden.

Nitrierung des N''',N''' -Tetramethyl-di- α' -amino-di- β -pyridyl-methans.

Zu einer Lösung von 3 g der Base in 12 ccm Schwefelsäure vom spezif. Gew. 1.84 wurde langsam die theoretische Menge (2 Mol.) Salpetersäure vom spezif. Gew. 1.52 zugesetzt, wobei die Temperatur bei 0° gehalten wurde. Das Gemisch blieb dann 1 Stde. bei Zimmer-Temperatur stehen; hiernach wurde es mit Wasser versetzt und mit Ammoniak neutralisiert. Die dabei ausgeschiedene Nitroverbindung wurde aus Alkohol umgelöst. Sie stellte dann kanariengelbe Nadeln vom Schmp. 105° dar. Ausbeute 2.8 g oder 70% der Theorie.

5.231 mg Sbst.: 1.09 ccm N (16°, 750 mm).

$C_{15}H_{18}O_4N_6$. Ber. N 24.27. Gef. N 24.30.

Kondensation des β' -Nitro- α -amino-pyridins mit Formaldehyd.

5 g β' -Nitro- α -amino-pyridin vom Schmp. 182°, 10 g Ameisensäure und 30 ccm 40-proz. Formalin wurden am Rückflußkühler 6 Stdn. gekocht. Der Formalin-Überschuß wurde dann mit Wasserdampf abdestilliert. Nach dem Erkalten wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert, getrocknet (5.1 g) und aus Aceton umgelöst, wobei sich lange, sehr feine Nadeln vom Schmp. 262–264° (unt. Zers.) ausschieden. Die Substanz liefert ein Sulfat und ein Chlorhydrat, die in Wasser sehr schwer löslich sind.

0.1054 g Sbst.: 0.1758 g CO_2 , 0.0344 g H_2O . — 5.001 mg Sbst.: 1.28 ccm N (25°, 753 mm).

$C_{11}H_{10}O_4N_6$. Ber. C 45.52, H 3.44, N 29.00. Gef. C 45.49, H 3.62, N 28.98.

Die Untersuchung dieser Substanz wird fortgesetzt (vergl. das im theoretischen Teil Gesagte).

Einwirkung von Natrium-amid auf das N'', N''' -Tetramethyl-di- α' -amino-di- β -pyridyl-methan.

5 g Base und 5 g Natrium-amid wurden in einem Kolben, der vor der Luft-Feuchtigkeit durch ein mit Natriumdraht gefülltes Rohr geschützt war, geschmolzen und 8 Stdn. auf $190-200^{\circ}$ erwärmt. Das dabei sich entwickelnde Dimethylamin wurde in Salzsäure geleitet. Beim Eindampfen der salzsauren Lösung ergaben sich 0.1 g des in Chloroform leicht löslichen Dimethylamin-Chlorhydrats, welches, nach sorgfältigem Trocknen bei 100° , bei 160° schmolz.

Reduktion des Tetramethyldiamino-dipyridylketons.

0.6 g Keton vom Schmp. 170° wurden in 40 ccm 95-proz. Alkohol aufgelöst und zur siedenden Lösung 3-proz. Natrium-amalgam in großem Überschuß zugesetzt. Nachdem alles Natrium reagiert hatte, wurde filtriert und die alkoholische Lösung bis auf 7 ccm eingedampft. Nach dem Erkalten krystallisierte das entstandene Tetramethyldiamino-dipyridylcarbinol langsam aus. Aus Äther umgelöst, stellte es gelbe, sechseckige Blättchen vom Schmp. $150-151^{\circ}$ dar (0.59 g).

6.031 mg Subst.: 1.10 ccm N (24° , 751 mm).

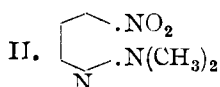
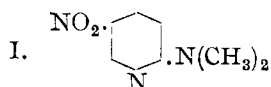
$C_{15}H_{20}ON_4$. Ber. N 20.58. Gef. N 20.70.

Die Lösungen des Carbinols in verd. Mineralsäuren sind ungefärbt, aber mit konz. Schwefelsäure gibt es eine intensiv violette Färbung.

483. A. E. Tschitschibabin und I. L. Knunjanz:
Über Nitrierungsprodukte des α -Dimethylamino-pyridins.

(Eingegangen am 18. Oktober 1929.)

In unserer Mitteilung über das α -Dimethylamino-pyridin¹⁾ wurde auch dessen Nitrierung von uns beschrieben, hierbei aber nur das β' -Nitro-isomere I abgeschieden. Bei späteren Versuchen wurde jedoch auch die Bildung



des β -Isomeren (II) nachgewiesen, das früher infolge seiner sehr leichten Löslichkeit in Wasser und seines niedrigen Schmelzpunktes nicht bemerkt worden war.

Das β -Isomere kann leicht abgeschieden werden, wenn die nach dem Abfiltrieren der rohen β' -Isomeren erhaltene Mutterlauge nach dem Alkalisieren einer Destillation mit Wasserdampf unterworfen wird. Das β -Isomere destilliert mit Wasserdämpfen sehr rasch und geht dabei zum Teil als Öl, zum Teil als gelbe, wäßrige Lösung über. Es läßt sich auch sehr leicht mit Äther extrahieren, während das β' -Isomere so gut wie unlöslich in Äther ist, so daß der Äther beim Schütteln mit der gepulverten Substanz ungefärbt bleibt.

¹⁾ B. 61, 427 [1928].