

86. F. Arndt und A. Kalischek: Beiträge zur Konstitution der sogenannten γ -Pyridone.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 21. Januar 1930.)

Eine vor Jahren mitgeteilte Untersuchung über γ -Pyrone¹⁾ führte zu der Auffassung, daß die verschiedenen γ -Pyrone Zwischenstufen zwischen der üblichen Formel I und der betain-artigen Formel II darstellen, die um so mehr zugunsten von II verschoben ist, je weniger die basische Funktion, d. h. das Koordinations-Vermögen, des Ring-Sauerstoffs durch acidifizierende Natur des Substituenten R abgeschwächt ist. Damals wurde bereits darauf hingewiesen¹⁾, daß auch Versuche über γ -Pyridone unter diesen Gesichtspunkten in Angriff genommen seien.

Mit den γ -Pyronen unmittelbar vergleichbar sind nur solche γ -Pyridone, die am Stickstoff substituiert sind, nach der üblichen Schreibweise Formel III. Bei Übertragung obiger Auffassung wären sie Zwischenstufen²⁾ zwischen III und IV; da aber die basische Funktion des (-3 -wertigen) Stickstoffs viel stärker ist als die des (-2 -wertigen) Sauerstoffs, so würde jene Zwischenstufe, ceteris paribus, viel mehr zu gunsten der Zwitter-ion-Formel (IV) liegen als bei den γ -Pyronen. In beiden Reihen kommt die Neigung des Ringes zur „Aromatisierung“ dem Koordinations-Bestreben des Heteroring-Atoms zu Hilfe. Tatsächlich hat keines der bisher bekannten *N*-substituierten γ -Pyridone auch nur annähernd die Eigenschaften, die nach der Diolefin-keton-Formel III zu erwarten wären (Farbe, Additionsfähigkeit, Keton-Reaktionen).

Eine Auffassung entsprechend IV ist an sich keineswegs neu. Schon O. Fischer³⁾ betrachtete die *N*-Alkyl-pyridone als „Phenol-Betaine“, die er aber, entsprechend der damaligen Theorie, mit „5-wertigem“ Stickstoff und einer Brücken-Bindung zwischen O und N formulierte. In neuerer Zeit ist diese Ansicht namentlich von Smirnow⁴⁾ vertreten worden, und zwar auch für die *N*-Aryl- γ -pyridone. Auch Smirnow benutzt noch die alte Formulierungsweise; wie irreführend diese ist, zeigt er selbst, indem er die so formulierten Pyridone als „innere Amin-oxyde“ bezeichnet, während nach der heutigen Theorie (in Formel IV) keine Bindung zwischen O und N vorliegt. Außerdem wendet Smirnow die Phenol-Betain-Auffassung zwar auf die *N*-Aryl-pyridone an, nicht aber auf ihre 2.6-Dicarbonsäuren, die *N*-Aryl-chelidamsäuren, durch deren Entcarboxylierung die Aryl-pyridone erst erhalten werden. Von diesen konnte Smirnow nur die *p*-Tolylsäure isolieren und beschreibt sie als citronengelben Stoff, der ein Phenylhydrazon liefere, und dem er daher die Diolefin-keton-Struktur V zuschreibt.

¹⁾ Arndt, Scholz, Nachtwey, B. 57, 1903 [1924]; s. dort S. 1908.

²⁾ Formeln VII und VIII bzw. VII und IX sind tautomer, d. h. unterscheiden sich durch die Stellung eines Wasserstoffkerns. Der Platzwechsel des schweren Wasserstoffkerns erfolgt langsam genug, daß die beiden Molekelarten, wenigstens vorübergehend, einzeln existieren können, und der tatsächliche Zustand ist durch Stoffprozent im chemischen Gleichgewicht anzugeben. Formeln VIII und IX, bzw. III und IV, zeigen gleiche Lage aller Atomkerne und unterscheiden sich nur durch die Elektronen-Bahnen; deren Wechsel wird so schnell erfolgen, daß jedes Formelpaar nur eine einzige Molekel bezeichnet, deren tatsächlicher Zustand nach Zeitprozenten der Elektronen-Bewegungen anzugeben wäre.

³⁾ Otto Fischer, B. 31, 609 [1898], 32, 1297 [1899].

⁴⁾ A. P. Smirnow, Helv. chim. Acta 4, 600 [1921].

Dabei hat er wohl übersehen, daß bereits Haitinger und Lieben⁵⁾ die *N*-Phenyl-chelidamsäure isoliert und als farblos beschrieben haben. Ein Unterschied beider Säuren besteht in Wirklichkeit nicht, denn bei Darstellung unter milderen Bedingungen nach Lieben erhielten wir auch die Tolyl-chelidamsäure als völlig farblosen Stoff, und das mit Phenyl-hydrazin nach Smirnoff entstehende Produkt ist nicht das Phenyl-hydrazon, sondern das Phenyl-hydrazin-Salz dieser Säure. Auch die Aryl-chelidamsäuren nehmen also hinsichtlich der Ringstruktur keine Ausnahmestellung ein; am richtigsten dürften sie durch Formel VI wiederzugeben sein.

Anders liegt der Fall bei dem am Stickstoff nicht substituierten γ -Oxy-pyridin („ γ -Pyridon“), weil hier noch eine Tautomerie, d. h. die Frage der Stellung eines Wasserstoffkerns, hineinspielt²⁾. Sowohl bei den α - wie bei den γ -Oxy-pyridinen und -chinolinen ist die Frage ihrer Tautomerie mit den entsprechenden Pyridonen, also z. B. zwischen Formeln VII und VIII, viel erörtert worden. Hans Meyer⁶⁾ nahm an, daß das fragliche Wasserstoffatom überhaupt keine bestimmte Stellung einnahm und führte als Stütze dafür an, daß es nicht gelänge, die Oxy-pyridine zu acylieren. Demgegenüber zeigte neuerdings Tschitschibabin⁷⁾, daß α -Oxy-pyridin sehr wohl acylierbar ist, und zwar unter ausschließlicher Bildung von (basischen) *O*-Acyl-Derivaten. Er schließt daraus auf das Vorliegen zweier tautomerer Molekelarten, ohne sich über diese näher zu äußern. Im übrigen ist hier, in der α -Reihe, die Frage der Pyridon-Tautomerie nicht so brennend, weil sie hier nur auf den Unterschied zwischen Lactam- und Lactim-Form eines cyclischen Amids hinausläuft. Anders in der γ -Reihe, wo gegen die Pyridon-Formel VIII wieder dieselben Gründe sprechen wie gegen Formel III für die *N*-Alkyl-pyridone. Nach der Phenol-Betain-Theorie wäre VIII durch Formel IX zu ersetzen; diese läßt die Tautomerie mit VII einfach als Gleichgewicht der inneren Salzbildung erscheinen, während sie anderseits mit VIII die Lage aller Atomkerne gemeinsam hat und daher nicht alle Brücken zu VIII abbricht²⁾.

Ein Beweis für die dargelegte Auffassung der „ γ -Pyridone“ wäre, analog zu den eingangs angezogenen Versuchen in der Pyron-Reihe, überzeugender zu erbringen, wenn es gelänge, solche γ -Pyridone darzustellen, in denen die basische Funktion des Ring-Stickstoffs (auf der ja Formeln IV und IX beruhen) aufgehoben ist, und von diesen Pyridonen zu zeigen, daß sie sich, im Gegensatz zu den bisher bekannten, wirklich entsprechend Formel III verhalten, also 4-Thio-Derivate von Thio-keton-Eigenschaften bilden (Typus Chelidon-ester) oder sogar selber Farbe und Keton-Reaktionen zeigen (Typus Diphenyl-thiopyrionsulfon⁸⁾). Es sei vorweg genommen, daß die Darstellung solcher Stoffe bisher nicht gelang; aber die bei den Versuchen gemachten Erfahrungen geben doch manche Fingerzeige im Sinne obiger Auffassung.

Aryl am Ring-Stickstoff im Verein mit Carboxylen in Stellung 2 und 6 genügt für den Zweck nicht, wie oben bei den *N*-Aryl-chelidamsäuren

⁵⁾ Haitinger u. Lieben, Monatsh. Chem. 6, 296 [1885].

⁶⁾ Hans Meyer, Monatsh. Chem. 26, 1308 [1905].

⁷⁾ Tschitschibabin u. Szokow, B. 58, 2650 [1925]. Unsere Versuche in der γ -Reihe wurden z. T. schon früher ausgeführt, vergl. Fußnote 1.

⁸⁾ vergl. Arndt, Nachtrwey, Pusch, B. 58, 1636 [1925].

erörtert. Wir überzeugten uns auch, daß der 4-Thio-*N*-phenyl-chelidamsäure-ester keine Thio-keton-Eigenschaften zeigt. Es war also ein radikaleres Mittel erforderlich, und solches konnte nur die Acylierung des Ring-Stickstoffs sein. Ist doch auch in gewöhnlichen Säure-amiden die Basizität des Stickstoffs, d. h. seine Fähigkeit zur „Vierzähligkeit“, praktisch aufgehoben. Das Ziel war also die Gewinnung von *N*-Acyl- γ -pyridonen (III, R' = Acyl oder Cyan).

Hierfür wurden zunächst Versuche zur Acylierung von γ -Oxy-pyridin unternommen. Dabei wurden mit Essigsäure-anhydrid, Benzoylchlorid und Toluol-*p*-sulfochlorid glatt und ausschließlich die *O*-Acyl-Derivate erhalten, also in Übereinstimmung mit den Erfahrungen Tschitschibabins am α -Oxy-pyridin. Die Benzoyl- und Toluolsulfonyl-Verbindung sind durch ihre basischen Eigenschaften als *O*-Acyl-Derivate charakterisiert. Bei dem Acetyl-Derivat ist die basische Funktion nicht feststellbar, da es sich zwar äußerst leicht bildet, aber von Wasser sofort verseift wird. Seine Konstitution als *O*-Acyl-Verbindung geht aber daraus hervor, daß es ganz analog wie die Toluolsulfonyl-Verbindung eine eigenartige Disproportionierung erleidet: Aus beiden Acyl-Derivaten entsteht in der Wärme ein Stoff, der nach Bildungsweise, Zusammensetzung und Molekelgröße nichts anderes sein kann als γ , γ' -Pyridyl-oxyd (Di- γ -pyridyläther, X). Dieser entsteht aus dem Acetoxy-pyridin beim Erhitzen für sich oder auch mit Essigsäure-anhydrid. Die Darstellung des Acetoxy-pyridins muß daher in der Kälte oder durch ganz kurzes Erwärmen erfolgen, andernfalls erhält man statt seiner den Pyridyl-äther. Das [*p*-Toluolsulfonyl- γ -oxy]-pyridin geht beim Erwärmen unter Aufnahme von Wasser-Dampf hauptsächlich in das toluol-sulfonsaure Salz des Pyridyläthers über. Bei Erwärmen unter Wasser-Ausschluß bildet es dunkle Massen, indem anscheinend das Toluolsulfonsäure-anhydrid zersetzend auf den Pyridyläther einwirkt. Der Pyridyläther ist, im Gegensatz zum Oxy-pyridin, im wasserfreien Zustande in Benzol löslich, wird aber aus dieser Lösung schon durch den Wasserdampf der Luft krystallwasser-haltig ausgeschieden.

Der gleiche Pyridyläther entsteht auch als Nebenprodukt bei der Darstellung des γ -Oxy-pyridins durch trockne Destillation von Chelidamsäure. Schon Haitinger und Lieben⁶⁾ geben an, daß dem so gewonnenen rohen Oxy-pyridin eine andere Base beigemengt ist, deren Konstitution sie nicht feststellten, und von der sie das Oxy-pyridin durch sehr verlustreiches Umkrystallisieren aus Wasser befreiten. Da diese fremde Base Pyridyläther ist und daher aus dem rohen Oxy-pyridin durch Auskochen mit trockenem Benzol entfernt werden kann, so ergibt sich daraus eine bessere Vorschrift zur Gewinnung von reinem Oxy-pyridin.

Wenn somit die gesuchten *N*-Acyl-pyridone durch Acylierung von γ -Oxy-pyridin nicht zu erhalten sind, so weist doch die ausschließliche Bildung von *O*-Acyl-Derivaten erneut darauf hin, daß das γ -Oxy-pyridin jedenfalls nicht in der Pyridon-Form VIII reagiert. Dagegen ist das Ergebnis nicht nur mit Formel VII, sondern ebenso gut auch mit Formel IX vereinbar: Auch ein anionisches Sauerstoffatom (wie in IX) kann ja direkt acyliert werden, wie es z. B. bei der Acylierung eines Phenols in Laugenlösung nach Schotten-Baumann der Fall ist. Interessant ist, daß das Acetoxy-pyridin viel flüchtiger ist als das Oxy-pyridin selber, während Hydroxyl- und Acetoxy-Verbindungen in der Regel annähernd gleichen Siedepunkt besitzen. Der abnorm hohe Siedepunkt des Oxy-pyridins läßt sich aus der Zwitter-ion-

Formel IX verstehen, während eine solche für das Acetoxy-pyridin nicht in Frage kommt. Bekanntlich siedend auch *N*-Alkyl-pyridone viel höher als die isomeren Alkoxy-pyridine, was ebenfalls aus der Betain-Formel IV für die ersteren zu verstehen ist.

Zu den gesuchten *N*-Acyl- γ -pyridonen schien noch ein zweiter Weg denkbar, nämlich Dehydrierung von *N*-Acyl-Derivaten des 4-Keto-piperidins („ γ -Piperidons“, XI), z. B. durch Bromierung in 3 und 5 und nachfolgende Abspaltung von Bromwasserstoff. Die *N*-Acyl-piperidone konnten ihrerseits durch Acylierung von Piperidon oder durch Oxydation von *N*-Acyl-Derivaten des 4-Oxy-piperidins („ γ -Piperidols“) erhalten werden.

Das γ -Piperidol ist von Emmert⁹⁾ und Koenigs¹⁰⁾ durch energische Reduktion von γ -Oxy-pyridin dargestellt worden. Bereits Emmert und später Ruzicka¹¹⁾ ließen Benzoylchlorid unter verschiedenen Bedingungen darauf einwirken, erhielten aber nur das *O*-Benzoyl-Derivat. Das schon von Ruzicka verfolgte Ziel, über *N*-Acyl-piperidol zu *N*-Acyl-piperidon zu gelangen, schien also damals nicht erreichbar. Dagegen konnte Ruzicka zeigen, daß durch Oxydation des Piperidols selber (sowie auch durch innere Claisen-Kondensation von Imino-di-propionsäure-ester und nachfolgende Entcarboxylierung) tatsächlich γ -Piperidon entsteht und in Lösungen oder als rohes Hydrochlorid erhalten werden kann; rein isolieren ließ es sich nicht, da es beim Versuch zur Destillation oder auch schon beim Stehen in der Kälte Selbst-kondensation erleidet.

Unsere Versuche ergaben, daß aus Piperidol mit *p*-Toluol-sulfochlorid in Pyridin glatt und ausschließlich das *N*-Acyl-piperidol entsteht; diese Konstitution folgt aus dem Fehlen von basischen Eigenschaften, sowie daraus, daß durch Oxydation 2 H entzogen werden können unter Bildung eines Ketons, welches also nur das *N*-Acyl-piperidon (XII) sein kann. Bis hierher war also das Ziel erreicht. Das Arbeiten mit den Toluolsulfonyl-Derivaten hat auch sonst große Vorteile: Bei der Reduktion des Oxy-pyridins entsteht neben Piperidol auch Piperidin, dessen Toluolsulfonyl-Derivat sich durch Umkrystallisieren des Toluolsulfonyl-piperidols leicht entfernen und so letzteres rein gewinnen läßt. Da ferner das *N*-Acyl-piperidon über das Semicarbazon leicht rein dargestellt und durch konz. Salzsäure entacyliert werden kann, so können auf diesem Wege wenigstens klar definierte, von anderen Basen (Piperidol!) freie Lösungen des Piperidons selber gewonnen werden, was nach unseren Erfahrungen durch direkte Oxydation von Piperidol nicht gelingt.

Auch der nächste Schritt, die Bromierung des Toluolsulfonyl-piperidons XII zu dem Dibrom-Derivat XIII, gelang noch glatt. Bei Erhitzen dieses Stoffes mit Pyridin trat zwar sofort Gelbfärbung auf, aber nach Umsetzung der gesamten Brom-Verbindung wurde auf Wasser-Zusatz nichts mehr ausgeschieden. Da die Toluolsulfonyl-Verbindungen dieser Reihe in Wasser wenig löslich sind, so läßt sich die genannte Erfahrung nur dahin deuten, daß der Toluolsulfonyl-Rest bei dem Versuche abgespalten oder auch der ganze Ring gesprengt worden ist. Dies Ergebnis verhindert zwar die Aufstellung des gewünschten Gegenbeispiels, läßt sich aber im übrigen im Sinne der Theorie deuten: Die Diolefin-keton-Struktur III, die bei Haften-

⁹⁾ B. Emmert u. Dorn, B. 48, 688 [1915].

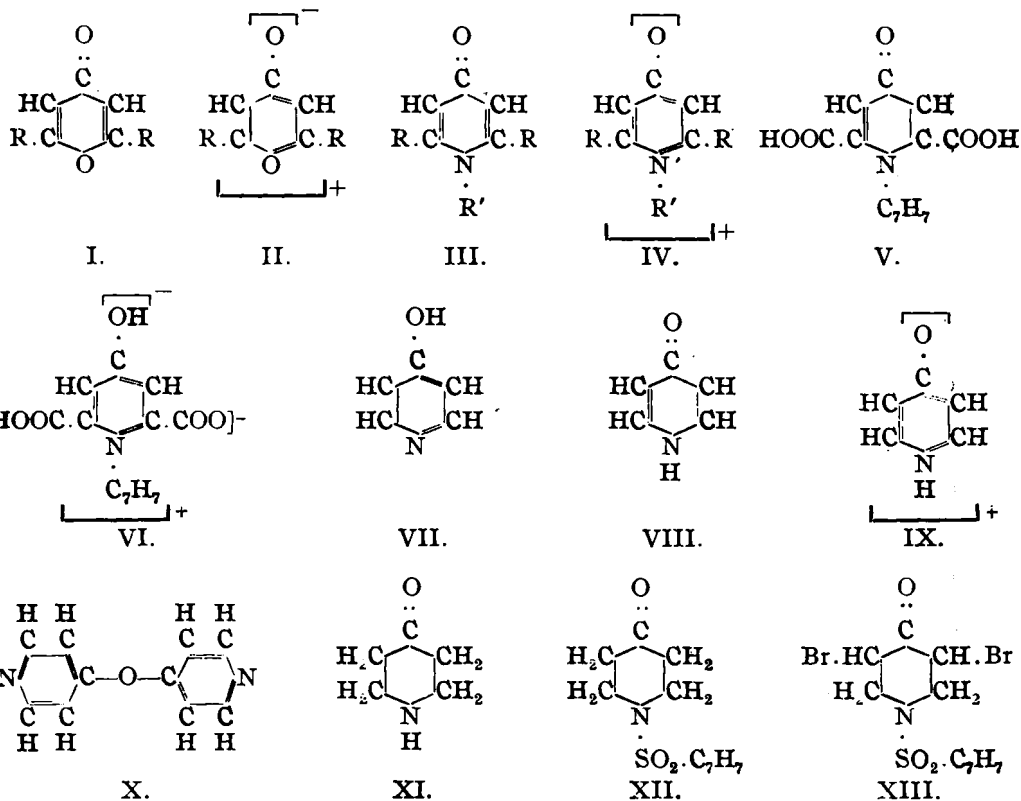
¹⁰⁾ E. Koenigs u. Neumann, B. 48, 957 [1915].

¹¹⁾ Ruzicka u. Fornasir, Helv. chim. Acta 3, 807 [1920]; Ruzicka u. Seidel, Helv. chim. Acta 5, 715 [1922].

bleiben des Acyls R' dem System aufgezwungen würde, bedeutet einen Spannungs-Zustand, dem ausgewichen wird, während in dem hydrierten System das Acyl sehr fest am Stickstoff haftet.

Bei dem 2.6-Diphenyl- γ -piperidon-3.5-dicarbonssäure-ester von Petrenko-Kritschenko¹²⁾ gelang die Einführung eines Cyans, das hier nur an den Stickstoff getreten sein kann. Der Stoff ließ sich aber nicht eindeutig charakterisieren und dehydrieren, da schon bei dem Ausgangsstoff Stereoisomeren auftraten.

Die Versuche werden, u. a. mit den wie oben gewonnenen reinen Piperidon-Lösungen und Bromcyan, fortgesetzt.



Beschreibung der Versuche.

N-p-Tolyl-chelidamsäure: 3 g Chelidonsäure und 6 g *p*-Toluidin wurden mit 20 ccm Wasser 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich nach 2 Stdn. Krystalle des Toluidin-Salzes der Tolyl-chelidamsäure abzuscheiden begannen. Roh-Ausbeute über 5 g; aus Wasser mit Tierkohle farblose, glasartige Krystalle, Schmp. 188° unt. Zers. Beim Erwärmen mit 2-n. Ammoniak-Lösung Ausscheidung von öligem Toluidin; nach Filtrieren mit Tierkohle und vorsichtigem Ansäuern in der Kälte mit

¹²⁾ Petrenko-Kritschenko u. Zoneff, B. 39, 1359 [1906]; Petrenko-Kritschenko u. Petrow, B. 41, 1693 [1908].

2-n. Salzsäure fiel die Toly-chelidamsäure in fast farblosen Krystallen; nach Umlösen aus Wasser mit Tierkohle farblose Krystallmasse, Schmp. bei nicht zu langsamem Erhitzen 192° unt. Zers. (Smirnoff: 185° unt. Zers.). Bei der Darstellung nach Smirnoff ohne Wasser, oder auch beim Ausfällen mittels konz. Salzsäure, wurden stark gelb gefärbte Präparate erhalten.

Einwirkung von Phenyl-hydrazin nach Smirnoff führte erst nach mehreren Wochen zu Krystall-Ausscheidung. Die Krystalle wurden mit kalter 2-n. Ammoniak-Lösung geschüttelt: Geruch nach Phenyl-hydrazin, nach Ansäuern mit 2-n. Salzsäure Ausscheidung der Toly-chelidamsäure. Dies ist das Verhalten eines Salzes, nicht eines Phenyl-hydrazons.

N-Phenyl-chelidamsäure-diäthylester: Durch eine Lösung von 20 g wasser-freier *N*-Phenyl-chelidamsäure in 100 ccm absol. Alkohol wurde unter Erhitzen am Rückfluß 6–8 Stdn. ein lebhafter Strom von Chlorwasserstoff geleitet und dann in der Kälte mit Chlorwasserstoff gesättigt. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Sirup in 2-n. Salzsäure aufgenommen, mit Tierkohle filtriert und mit Ammoniak eben alkalisch gemacht, worauf der Ester langsam auskrystallisierte. Beigemengter Halbest. (Schmp. 159° unt. Zers.) wurde durch nochmaliges Ausschütteln mit verd. Ammoniak entfernt, dann der Diäthylester aus Wasser umkrystallisiert. Farblose Prismen mit 1 Mol. Krystallwasser, Schmp. 65 – 66° . Ausbeute 40–50% der berechneten.

0.1624 g Sbst. (im Vakuum bei 60° über Phosphorpentoxyd entwässert): 0.3834 g CO_2 , 0.0819 g H_2O .

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$. Ber. C 64.7, H 5.4. Gef. C 64.4, H 5.6.

N-Phenyl-4-thio-chelidamsäure-ester: 2 g *N*-Phenyl-chelidamsäure-ester wurden in wenig Benzol mit 4g Phosphorpentasulfid 1 Stde. am Rückfluß gekocht, dann das Benzol verdampft und der gesamte Rückstand mit verd. Ammoniumsulfid-Lösung auf dem Wasserbade erhitzt, bis das Phosphorsulfid verschwunden war. Der Rückstand gab aus Alkohol lange, orangefarbene Krystallspieße vom Schmp. 130° . Der Thio-ester löst sich in halbkonz. Salzsäure farblos. Mit Semicarbazid in neutraler wäßriger Lösung bei mehrstündigem Kochen keine Umsetzung; vergl. das Verhalten von 4-Thio-chelidonsäure-ester und 4-Thio-dimethyl-pyron.

0.1418 g Sbst.: 0.3390 g CO_2 , 0.0667 g H_2O . — 0.1359 g Sbst.: 0.0987 g BaSO_4 . $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{NS}$. Ber. C 61.6, H 5.2, S 9.7. Gef. C 61.7, H 5.0, S 10.0.

γ, γ' -Pyridyl-oxyd (Di- γ -pyridyläther, X): 2 g γ -Oxy-pyridin wurden mit 4 g Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht; nach Erkalten erstarrte die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei, der mit absol. Äther digeriert, abgesaugt und mit Äther gewaschen wurde. Nach Lösen in heißem Benzol mit Tierkohle blieb die filtrierte Lösung in der Kälte bei Feuchtigkeits-Ausschluß klar, beim Zutritt, schneller beim Durchsaugen, von feuchter Luft schieden sich farblose, seidige Nadeln des wasser-haltigen Pyridyl-äthers aus. Diese enthalten 2 Mol. Krystallwasser und schmelzen sehr unscharf. Entwässerung durch mehrtägiges Erhitzen auf 105° im Vakuum über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz. Schmp. dann 177 – 178° . Leicht löslich in kaltem Wasser, wenn auch nicht so spielend wie Oxy-pyridin.

Wasser-frei auch in Benzol ziemlich leicht löslich (Unterschied von Oxy-pyridin).

0.1266 g Sbst. (wasser-haltig) verloren 0.0219 g H_2O . — 0.1357 g Sbst. (wasser-frei): 0.3483 g CO_2 , 0.0537 g H_2O . — 0.1515 g Sbst.: 22.0 ccm N (18° , 737 mm, korrr.). — 0.0156 g Sbst. in 0.1007 g Campher: $\Delta = 35^\circ$.

$C_{10}H_8ON_2 + H_2O$. Ber. H_2O 17.3. Gef. H_2O 17.3.

$C_{10}H_8ON_2$. Ber. C 69.7, H 4.7, N 16.3, M 172. Gef. C 70.0, H 4.4, N 16.5, M 177.

Pikrat: Aus den Komponenten in wäßriger oder alkoholischer Lösung. Aus Wasser tiefgelbe, körnige Krystalle, Schmp. nach Sintern 198° .

0.1612 g Sbst.: 24.7 ccm N (20° , 758 mm, korrr.).

$C_{10}H_8ON_2$, $2C_6H_5O_7N_3$. Ber. N 17.8. Gef. N 17.8.

Pikrat des γ -Oxy-pyridins: Entsprechend dargestellt; bildet aus Wasser lange, dünne, gelbe Nadeln vom Schmp. 238° . Durch diese Pikrate sind Pyridyläther und Oxy-pyridin gut zu unterscheiden.

Bildung von Pyridyläther aus Chelidamsäure: Präparate von rohem γ -Oxy-pyridin, die nach Haitinger und Lieben durch Brenzdestillation von Chelidamsäure dargestellt waren, wurden mit trockenem Benzol ausgekocht, in welchem das reine Oxy-pyridin praktisch unlöslich ist. Die Benzol-Auszüge schieden beim Durchsaugen von Zimmer-Luft Krystalle von wasser-haltigem Pyridyläther aus, identifiziert als Pikrat, Schmp. und Misch-Schmp. 198° . — Erfolgte die Brenzdestillation von Chelidamsäure bei Atm.-Druck, so waren die Präparate von Oxy-pyridin stark bräunlich gefärbt und enthielten erheblich mehr (5—10%) an benzol-löslichen Basen; in diesem Falle ging auch ein wenig Oxy-pyridin in den Benzol-Auszug, wie durch fraktionierte Krystallisation der Pikrat-Gemische festgestellt wurde. Die aus solchen Benzol-Auszügen gewonnenen Ausscheidungen lösten sich in kaltem Wasser nicht vollständig; der Rest ging erst beim Erhitzen in Lösung und krystallisierte beim Abkühlen in farblosen, glänzenden Nadeln vom Schmp. 276° unt. Zers. Dieser Stoff (sowie ein ganz ähnlicher vom Schmp. 255° , der in einem Falle erhalten wurde) löst sich leicht in verd. Salzsäure und wird beim Ammoniakalisch-machen wieder ausgeschieden. Die in kaltem Wasser leicht lösliche Hauptmenge der aus den Benzol-Auszügen gewonnenen Ausscheidungen bestand auch hier aus Pyridyläther.

Aus all diesem ergibt sich eine geeignete Vorschrift zur

Darstellung von reinem γ -Oxy-pyridin.

Rohe Chelidamsäure wird, nach Trocknung bei 130 — 140° , in Portionen zu 20 g im Säbelkolben bei Atm.-Druck auf 250 — 270° je bis zum Aufhören der Gasentwicklung erhitzt und dann der Gesamt-Rückstand im Vakuum möglichst rasch überdestilliert; Sdp.₁₀ 228° , Sdp.₁₆ 240° . Das erstarrte farblose Destillat wird fein gepulvert (am bequemsten durch Lösen in sehr wenig Alkohol und Ausfällen mit Äther) und mehrmals mit trockenem Benzol ausgekocht. Das so behandelte Oxy-pyridin zeigt den richtigen Schmp. 148° . Der aus den Benzol-Auszügen wie oben ausgeschiedene Pyridyläther ist unter diesen Bedingungen meist rein und zeigt nach Entwässern den richtigen Schmp. 177 — 178° ; nötigenfalls kann er durch Lösen in wenig kaltem Wasser, Filtrieren und Eindampfen zur Trockne von den oben erwähnten Basen befreit werden.

4-Acetoxy-pyridin: Man löst reines, wasser-freies, feingepulvertes Oxy-pyridin unter Schütteln in der Kälte in der gerade nötigen Menge Essigsäure-anhydrid auf und bringt die schon hierdurch entstandene Acetylverbindung durch allmählichen Zusatz von viel absol. Äther zum Auskrystallisieren; oder man löst das Oxy-pyridin in der $1\frac{1}{2}$ -fachen Menge Essigsäure-anhydrid unter vorsichtigem Erwärmen, worauf beim Abkühlen die Acetyl-

verbindung in farblosen Nadeln auskrystallisiert. Nachwaschen mit Äther, Trocknen im Vakuum in der Kälte über Phosphorpentoxyd. Die so gewonnenen Präparate sind genügend rein. Schmp. sehr unscharf zwischen 140° und 150°. Aus Benzol krystallisierbar (Unterschied von Oxy-pyridin), wodurch aber der Schmp. meist erniedrigt wird. Leicht löslich in Chloroform. Gibt Kakodylreaktion. In kaltem Wasser spielend löslich; die Lösung reagiert sauer und gibt mit Pikrinsäure lediglich das Pikrat des Oxy-pyridins, Schmp. 238°.

0.1829 g Sbst.: 0.4125 g CO₂, 0.0882 g H₂O. — 0.1905 g Sbst.: 17.3 ccm N (20°, 742 mm, korr.).

C₇H₅O₂N. Ber. C 61.3, H 5.2, N 10.2. Gef. C 61.5, H 5.4, N 10.3.

Bei Erhitzen von Acetoxy-pyridin unter vermindertem Druck auf 120° destillierte Essigsäure-anhydrid, gleichzeitig sublimierte ein erheblicher Teil der Substanz unverändert. Der dunkle Rückstand wurde aus Benzol mit Tierkohle umkrystallisiert und gab mit Pikrinsäure das Pikrat des Pyridyläthers, Schmp. und Misch-Schmp. 198°.

4-[Benzoyl-oxy]-pyridin: Eine Lösung von 2 g 4-Oxy-pyridin in 10 ccm heißem Pyridin wurde mit 3 g Benzoylchlorid einige Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Auf langsamen Zusatz von 150 ccm Wasser krystallisierte das Benzoylderivat in glänzenden Blättchen. Aus Ligroin farblose Schuppen, Schmp. 81°. Beim Aufbewahren beständig, im Gegensatz zu der entsprechenden Toluolsulfonylverbindung. Ausbeute 3 g. Löslich in 2-n. Salzsäure, mit Sodalösung wieder ausgefällt. Mit 20-proz. Überchlorsäure Ausscheidung eines schwerlöslichen Perchlorats.

0.1145 g Sbst.: 0.3033 g CO₂, 0.0498 g H₂O. — 0.0983 g Sbst.: 6.3 ccm N (17°, 727 mm, korr.).

C₁₂H₉O₂N. Ber. C 72.3, H 4.6, N 7.0. Gef. C 72.2, H 4.9, N 7.2.

4-[p-Toluolsulfonyl-oxy]-pyridin: 2 g Oxy-pyridin wurden in 10 ccm Pyridin unter Erwärmen gelöst und zu der erkalteten Lösung eine solche von 4 g p-Toluol-sulfochlorid in 5 ccm Pyridin zugegeben. Das Gemisch färbte sich unter Selbsterwärmung dunkel. Nach 2—3 Min. wurde langsam die 10-fache Menge Wasser zugesetzt, wobei aus der grün gewordenen Lösung der Ester in farblosen, feinen Krystallen sich ausschied. Nach Auswaschen mit Wasser und Trocknen auf Ton wurde aus Petroläther (Sdp. 45—65°) umkrystallisiert. Farblose, seidige Nadeln. Schmp. beim Eintauchen in vorgeheizte Bäder etwa 105°. Bei üblichem Erhitzen tritt, bei 90° beginnend, schnell bei 94°, Umwandlung unter Orangefärbung ein; bei weiterer Steigerung der Temperatur Schwarzfärbung, erst bei etwa 300° Schmelzen unter völliger Zersetzung. Leicht löslich in Benzol und Chloroform, etwas weniger in Alkohol; leicht löslich in 2-n. Säure.

0.1580 g Sbst.: 0.3331 g CO₂, 0.0633 g H₂O. — 0.2040 g Sbst.: 10.7 ccm N (19°, 744 mm, korr.). — 0.1653 g Sbst.: 0.1545 g BaSO₄.

C₁₂H₁₁O₂NS. Ber. C 57.8, H 4.5, N 5.6, S 12.9. Gef. C 57.5, H 4.5, N 6.0, S 12.8.

Perchlorat: Aus der salzsauren Lösung des Esters durch Zusatz von 20-proz. Überchlorsäure ausgeschieden. Farblose Nadeln, Schmp. 162°.

0.2850 g Sbst.: 0.1123 g KClO₄.

C₁₂H₁₁O₂NS, HClO₄. Ber. HClO₄ 28.7. Gef. HClO₄ 28.6.

Pikrat: Aus den Komponenten in Alkohol. Schmp. nach Sintern 128°.

Umwandlung: Setzt unter Gelbfärbung schon bei Zimmer-Temperatur ein, bei 0° innerhalb 2–3 Tagen, sowohl bei Zutritt wie bei Ausschluß von Wasserdampf. Bei 80–100°: Schnell Orangefärbung; bei Ausschluß von Wasserdampf schließlich Bildung dunkel braunroter, schmieriger Massen, die in Wasser leicht löslich sind; bei Zutritt von Wasserdampf allmählich Aufhellung zu hellgrau, verbunden mit Gewichts-Zunahme um 4.5–5%, also etwas mehr als der Aufnahme von 1 Mol. H_2O auf 2 Mol. Substanz (d. h. dem Übergang in das toluol-sulfonsaure Salz des Pyridyläthers) entspricht.

p-Toluol-sulfonsaures Salz des Pyridyläthers: Durch Umkrystallisieren des hellgrauen Umwandlungsproduktes aus Alkohol rein erhalten in fast farblosen, derben Nadeln vom Schmp. 224° unt. Zers. In Wasser spielend, in hydroxyl-freien Mitteln nicht löslich. Auf Zusatz von Pikrinsäure-Lösung zu der heißen wäßrigen Lösung wurde das Pikrat des Pyridyläthers erhalten, Schmp. und Misch-Schmp. 198°.

0.1020 g Sbst.: 0.2081 g CO_2 , 0.0409 g H_2O . — 0.1593 g Sbst.: 0.1444 g $BaSO_4$.

$C_{24}H_{24}O_7N_2S_2$. Ber. C 55.8, H 4.7, S 12.4. Gef. C 55.9, H 4.5, S 12.4.

Die Umwandlung des Esters in Gegenwart von Wasserdampf führt, wie die zu hohen Gewichts-Zunahmen zeigen, nicht ausschließlich zum Salz des Pyridyläthers, sondern anscheinend z. T. zum Salz des Oxy-pyridins. Dementsprechend gab das rohe Umwandlungsprodukt unscharf schmelzende Pikrate.

N-p-Toluolsulfonyl-4-oxy-piperidin.

Darstellung von 4-Oxy-piperidin durch Reduktion von 4-Oxy-pyridin nach Emmert⁹⁾ mit nachfolgender Wasserdampf-Destillation nach Koenigs¹⁰⁾; durch Eindampfen des mit Salzsäure angesäuerten Destillates wurde das rohe Hydrochlorid des Oxy-piperidins, vermengt mit Piperidin-Hydrochlorid, erhalten. Eine Freimachung und Trennung dieser Basen erübrigt sich hier, weil das Toluolsulfonylderivat des Oxy-piperidins sich von dem des Piperidins durch Umkrystallisieren aus Benzol leicht befreien läßt.

10 g rohes Oxy-piperidin-Hydrochlorid wurden in 100 ccm 2-n. Natronlauge gelöst und mit 20 g reinem *p*-Toluol-sulfochlorid bis zum Verschwinden des letzteren unter Rückfluß gekocht. Das entstandene Öl erstarrte beim Abkühlen, weitere Mengen des Produktes schieden sich beim Abkühlen aus der wäßrigen Schicht ab. Ausbeute 18 g, d. h. fast quantitativ. Aus wenig Benzol derbe, farblose Krystalle, Schmp. 131–132°. Leicht löslich in Alkohol, Eisessig und Chloroform, wenig in Wasser und Ligroin. Unlöslich in 2-n. Salzsäure, beim Kochen damit nicht verändert.

0.1474 g Sbst.: 0.3054 g CO_2 , 0.0895 g H_2O . — 0.2054 g Sbst.: 10.3 ccm N (16°, 741 mm, korrt.). — 0.1629 g Sbst.: 0.1498 g $BaSO_4$.

$C_{12}H_{17}O_3NS$. Ber. C 56.4, H 6.7, N 5.5, S 12.6. Gef. C 56.5, H 6.8, N 5.8, S 12.6.

N-p-Toluolsulfonyl-piperidin: Aus Piperidin wie oben zum Vergleich dargestellt. Aus Wasser farblose Nadeln, Schmp. 95–96°. Leicht löslich in kaltem Benzol, bleibt daher beim Umkrystallisieren des Vorigen aus Benzol in der Mutterlauge.

N-p-Toluolsulfonyl-4-keto-piperidin (XII): 1.4 g *N*-Toluol-sulfonyl-piperidin werden in 12 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst, die abgekühlte Lösung mit 0.5 g Chromtrioxyd versetzt und auf dem Wasserbade bis zur Beendigung des Farbumschlags erhitzt, dann in kleinen

Anteilen die 3-fache Raummenge Wasser zugefügt, wobei das Keton in farblosen Nadelchen auskrystallisiert. Schmp. 128° , Ausbeute etwa $1\text{ g} = 70\%$ d. Th. Wird trotz Einhaltung der Vorschrift der Schmp. des reinen Ketons nicht erreicht, so kann man über das Semicarbazon reinigen (s. unt.).

0.1997 g Subst.: 0.4160 g CO_2 , 0.1034 g H_2O , 0.1836 g BaSO_4 .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2\text{S}$. Ber. C 56.9, H 6.0, S 12.7. Gef. C 56.8, H 5.8, S 12.6.

Semicarbazon: Das Keton XII wird in wenig absol. Alkohol gelöst, mit alkohol. Semicarbazid-Lösung kurz aufgekocht und stehen lassen; innerhalb einiger Stdn. Ausscheidung des Semicarbazons in derben, glänzenden Kryställchen vom Schmp. 220° unt. Zers.

0.1747 g Subst.: 27.8 ccm N (20° , 741 mm, korrt.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$. Ber. N 18.1. Gef. N 18.1.

Zur Spaltung wird mit konz. Salzsäure eben bedeckt und kurz aufgekocht. Die zuerst klare Lösung trübt sich bald und erstarrt zu einem Krystallbrei. Man löst durch Zusatz von Wasser in der Siedehitze und läßt durch Erkalten krystallisieren: Das Produkt ist das reine Keton XII vom Schmp. und Misch-Schmp. 128° .

Dibrom-Derivat XIII: 1.25 g Toluolsulfonyl-piperidon (XII) in 15 ccm Eisessig wurden mit 1.6 g Brom versetzt; nach etwa 10 Min., namentlich im Sonnenlichte, plötzliche Aufhellung und Entwicklung von Bromwasserstoff, zugleich Ausscheidung eines Krystallbreies, der aus wenig Eisessig oder Benzol umgelöst wurde. Schmp. 191° . Beim Erwärmen mit wenig Pyridin oder Chinolin trat sofort — langsam in Verdünnung mit Alkohol — Gelbfärbung auf. Bei Verdünnen mit Wasser wurde — je nach Erhitzungsdauer und Konzentration — entweder nur Ausgangsstoff oder nichts ausgeschieden.

0.2176 g Subst.: 0.2024 g AgBr , 0.1258 g BaSO_4 .

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Br}_2\text{NS}$. Ber. Br 39.6, S 7.8. Gef. Br 39.6, S 7.9.

Darstellung einer reinen Lösung von γ -Piperidon: Das Hydrochlorid des Oxy-piperidins wurde mit der berechneten Menge Chromtrioxyd in Eisessig oxydiert. Mit Benzaldehyd und Chlorwasserstoff nach Ruzicka wurde das Hydrochlorid der Dibenzalverbindung des Piperidons erhalten, Schmp. $275\text{--}277^{\circ}$ unt. Zers. Bei einem gleichen Oxydations-Versuch wurde, nach Versetzen mit überschüssiger konz. Lauge, versucht, das Piperidon mit Wasserdampf überzutreiben. Das angesäuerte und zur Trockne verdampfte Destillat gab einen Salzurückstand, der mit Lauge und Toluol-sulfochlorid nicht die Toluolsulfonylverbindung des Piperidons, sondern die des Piperidols lieferte (Misch-Schmp.). Demnach ist das Piperidon nicht mit Wasserdampf überzutreiben, sondern fällt dabei der Selbstkondensation anheim, und andererseits verläuft die Oxydation sehr unvollständig, so daß sich aus dem Oxydationsgemisch keine reinen Lösungen von Piperidon gewinnen lassen.

Aus der wie oben (nötigenfalls über das Semicarbazon) rein gewonnenen Toluol-sulfonylverbindung des Piperidons kann dagegen durch Spaltung nur diese Base entstehen. Der Stoff XII wurde mit 20-proz. Salzsäure 4 Stdn. am Rückfluß gekocht, dann mit Wasser verdünnt, mit Tierkohle filtriert und im Vakuum zur Trockne gedampft. Eine Probe des halbfesten Rückstandes wurde in Eisessig mit Benzaldehyd versetzt und während 2 Tagen wiederholt mit Chlorwasserstoff gesättigt: es krystallisierte das Hydrochlorid der Dibenzalverbindung von Ruzicka in gelblichen Nadeln, Schmp. und Misch-Schmp. $275\text{--}277^{\circ}$ unt. Zers. Der übrige Rückstand wurde mit wenig 50-proz. Kalilauge und viel fester Pottasche versetzt und der Brei mit Chloroform durchgeschüttelt (nach Ruzicka). Die gelbliche Chloroform-Lösung enthielt freie Base, die mit Bromcyan einen Hydrobromid-Niederschlag und aus dem Filtrat davon einen krystallisierbaren Stoff gab