

## Zusammenfassung.

Es wird die Isolierung von Telocinobufagin aus einem Rohkristallisiertat von Marinobufagin aus *Bufo marinus* beschrieben und einige Bemerkungen werden zur Konstitution des Marinobufagins gemacht.

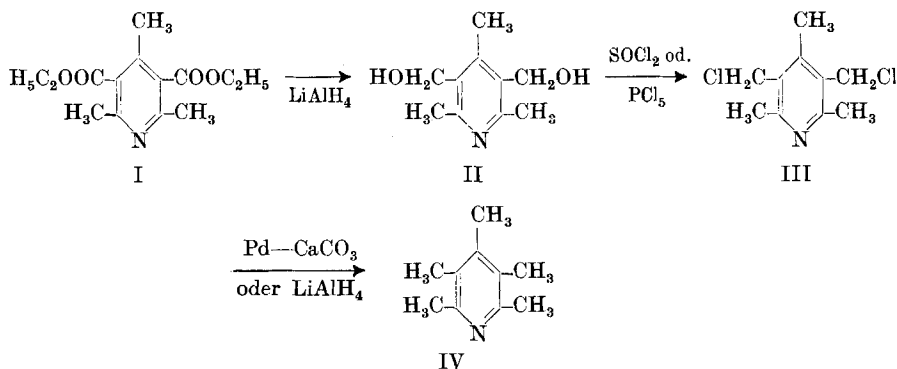
Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 261. Pentamethylpyridin

von P. Karrer und S. Mainoni.

(5. IX. 51.)

Pentamethylpyridin scheint bisher noch nie beschrieben worden zu sein. Als höchstes Methylderivat des Pyridins und als Analogon des Hexamethylbenzols beansprucht es einiges Interesse. Die Verbindung wurde von uns aus dem leicht zugänglichen Kollidin-3,5-dicarbonsäure-äthylester (I)<sup>1</sup> auf folgendem Wege dargestellt: Man reduzierte den Ester I mittels Lithiumaluminiumhydrid zum 3,5-Dioxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin (II) (Smp. 186°), führte dieses mittels Thionylchlorid oder  $\text{PCl}_5$  in  $\text{POCl}_3$  in 3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin (III) über (Smp. 85°) und entfernte aus letzterem das Chlor reduktiv (mit Lithiumaluminiumhydrid oder besser durch katalytische Hydrierung mittels Calciumcarbonat-Palladium-Katalysator):



Das so in guter Ausbeute gewonnene Pentamethylpyridin (IV) ist eine farblose Flüssigkeit, die unter 10 mm Druck bei 99–100° siedet. Es nimmt äusserst leicht, schon aus der Luft, Wasser auf und geht dabei in ein kristallisiertes Hydrat mit  $\frac{1}{2}$  Mol  $\text{H}_2\text{O}$  über ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$ ,

<sup>1</sup>) A. Hantzsch, A. 215, 21, 26, 53 (1882); B. 16, 1946 (1883); 17, 1019 (1884); 18, 1744 (1885); R. Michael, A. 225, 122 (1884).

$\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O), Smp. 51—52°. Das Pikrat des Pentamethylpyridins schmilzt bei 135—136°, das Hydrochlorid C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N, HCl bei 228°, das Hydrogensulfat C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter Zersetzung bei ca. 196°, das Jodmethylat C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N, JCH<sub>3</sub> bei 183°.

Das Absorptionsspektrum des Pentamethylpyridins in Äthanol weist ein flaches Maximum bei 272 m $\mu$  auf.

Pentamethylpyridin ist eine starke Base. Seine Basenkonstante der elektrolytischen Dissoziation  $K_B$  beträgt  $8,5 \cdot 10^{-6}$ . Zum Vergleich seien diejenigen anderer Methylpyridine zusammengestellt:

$K_B$  für  $\alpha$ -Picolin  $3 \cdot 10^{-8}$        $\beta$ -Picolin  $1 \cdot 10^{-8}$        $\gamma$ -Picolin  $1 \cdot 10^{-8}$   
symmetr. Kollidin  $1,6 \cdot 10^{-7}$       Pentamethylpyridin  $8,5 \cdot 10^{-6}$

Der pK-Wert des Pentamethylpyridins in 0,1-n. KCl-Lösung bei 20° wurde zu 8,77 ( $\pm 0,02$ ) bestimmt<sup>1)</sup>.

### Experimenteller Teil.

3,5-Di-[oxymethyl]-2,4,6-trimethylpyridin. Zu der Aufschlammung von 3,8 g LiAlH<sub>4</sub> in 160 cm<sup>3</sup> trockenem Äther lässt man unter Rühren eine Lösung von 20 g Kollidin-3,5-dicarbonsäure-äthylester in 110 cm<sup>3</sup> Äther tropfen (Drehhalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter versehen). Im Anfang der Reaktion wird das Reaktionsgefäß gekühlt. Schon die ersten einfallenden Tropfen der Kollidin-3,5-dicarbonsäure-ester-Lösung erzeugen einen gelben Niederschlag, der rasch vermehrt wird. Nachdem die ganze Esterlösung zugesetzt ist, kocht man das Reaktionsgemisch eine Std., zersetzt es hierauf durch vorsichtige Zugabe von wenig Wasser (dessen Menge genügt, wenn die ursprünglich gelbe Farbe des Reaktionsgemisches farblos geworden ist) und trennt Ätherlösung und Niederschlag durch Abnutschen. Den Niederschlag kocht man 3mal mit je 60 cm<sup>3</sup> Alkohol aus. Nach dem Eindampfen der Alkohol-Lösungen bleibt ein Rückstand zurück, der leicht aus heissem Wasser umkristallisiert werden kann. Man erhält so 10,5 g farbloser, prismatischer Kristalle vom Smp. 186°, in welchen das 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin vorliegt. Es ist leicht löslich in heissem Alkohol und heissem Wasser, fast unlöslich in Äther.

C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 66,29	H 8,28	N 7,73%
(181,22)	Gef. „ 66,24	„ 8,33	„ 7,91%

*Diacetat des 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridins.* 0,5 g 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin werden in 3 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, 1 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid zugefügt und die Mischung 12 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Hierauf verdampft man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den Rückstand mit Wasser auf und äthert aus. Der Ätherextrakt hinterlässt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels das 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin-diacetat, das man aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 120°.

C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 63,39	H 7,13	N 5,28%
(265,29)	Gef. „ 63,59	„ 7,25	„ 5,31%

*Dibenzoat des 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridins.* Die Lösung von 0,5 g 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin, 0,4 g Pyridin und 0,77 g Benzoylchlorid wird eine Std. auf 60° erwärmt, hierauf mit Eis versetzt, worauf beim Reiben das anfangs ölig ausgefallene Dibenzoat des 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridins kristallin wird. Wir kristallisierten es aus Äther um. Lange farblose Nadeln, Smp. 104°.

C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N	Ber. C 74,29	H 5,91	N 3,59%
(389,42)	Gef. „ 74,40	„ 6,22	„ 3,61%

<sup>1)</sup> Die Messung wurde von H. Heller ausgeführt.

3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin. In 15 g mit Eis gut gekühltes Thionylchlorid trägt man allmählich 4 g 3,5-Di-oxymethyl-kollidin ein und erhitzt hierauf das Reaktionsgemisch eine Std. auf dem Wasserbad. Hierauf wird der Überschuss von Thionylchlorid im Vakuum abgedampft, der harzige Rückstand in Eiswasser gelöst (Temperaturerhöhung über  $+10^{\circ}$  ist zu vermeiden), die Lösung mit Natriumcarbonat alkalisiert und mit Äther mehrmals ausgezogen. Der gewaschene und getrocknete Ätherextrakt hinterlässt nach dem Verdampfen des Lösungsmittels das 3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin als kristallisierten Rückstand. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther schmilzt es bei  $85^{\circ}$ . Ausbeute 4,6 g. Die Verbindung, die in farblosen Nadeln kristallisiert, ist in Äther, Alkohol, Chloroform und Benzol leicht löslich.

$C_{10}H_{18}NCl_2$  Ber. C 55,29 H 5,98 N 6,39 Cl 32,25%  
(219,11) Gef. „ 55,63 „ 5,97 „ 6,39 „ 32,15%

Die Chlorierung des 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridins zum 3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin lässt sich mit ebenso gutem Resultat durch Phosphor-pentachlorid in Phosphoroxychlorid durchführen (2,2 g  $PCl_5$ , 1 g 3,5-Di-oxymethyl-2,4,6-trimethylpyridin, 1 g  $POCl_3$  30 Min. auf dem Wasserbad erwärmen). Die Aufarbeitung der Reaktionsmischung erfolgt in analoger Weise wie nach der Chlorierung mit Thionylchlorid.

Pentamethylpyridin. 1. In einem Dreihalskolben (Rührer mit Quecksilberverschluss, Tropftrichter und Kühler) löst man 1,35 g  $LiAlH_4$  in 40 cm<sup>3</sup> wasserfreiem Tetrahydrofuran und lässt dazu die Lösung von 4 g 3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin in 15 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran zutropfen. Hierauf wird das Reaktionsgemisch zwei Std. zum Sieden erhitzt, anschliessend der Überschuss von  $LiAlH_4$  und das Reaktionsprodukt durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt, der ausgefallene Niederschlag abgenutscht, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und die Tetrahydrofuranlösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand besteht teils aus Kristallen, teils aus einem Öl. Die Kristalle haben wir aus Petroläther bis zur Schmelzpunktskonstanz umkristallisiert (Smp.  $51-52^{\circ}$ ), das Öl aus einem Kugelrohr unter 8 mm Druck destilliert. Es ging sehr unkonstant zwischen ca.  $70-100^{\circ}$  über und wurde in mehrere Fraktionen unterteilt. Nach dem Öffnen des Kugelrohres erstarrten alle Fraktionen teilweise kristallin. Die Kristalle schmolzen nach dem Umkristallisieren aus Petroläther, wie die vorerwähnten, mit denen sie sich identisch erwiesen, bei  $51-52^{\circ}$ . Die Analyse zeigte, dass ein Pentamethylpyridin-halbydrat  $C_{10}H_{15}N$ ,  $\frac{1}{2} H_2O$  vorlag.

2  $C_{10}H_{15}N$ , 1  $H_2O$  Ber. C 75,94 H 10,12 N 8,86%  
(316,48) Gef. „ 75,99 „ 10,12 „ 8,12%

Die Ausbeute an Pentamethylpyridinhydrat war unterschiedlich, meistens nicht sehr gut.

2. In einer Hydrierungsapparatur wurden 20 g Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator in 60 cm<sup>3</sup> Äthanol mit Wasserstoff gesättigt, hierauf wurde die Lösung von 6,5 g 3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin hinzufliessen gelassen und bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Das absorbierte Wasserstoffvolumen war etwas kleiner als das berechnete. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die alkoholische Lösung zur Trockene eingedampft, der Rückstand, der  $CaCl_2$ -Additionsprodukte des Alkohols (und Pentamethylpyridins?) enthielt, in Wasser gelöst, die Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Nach dem Trocknen des Ätherextraktes mit Natriumsulfat haben wir das Lösungsmittel verdampft und den Rückstand im Kugelrohr unter 11 mm Druck destilliert. Dabei erhielt man folgende Fraktionen: I. Dest. Temp.  $75-85^{\circ}$ ; II. Dest. Temp.  $95-105^{\circ}$ ; III. Gelblicher Rückstand.

Fraktion I kristallisierte sofort. Die aus Petroläther umkristallisierte Verbindung erwies sich mit dem oben beschriebenen Pentamethylpyridin-halbydrat  $C_{10}H_{15}N$ ,  $\frac{1}{2} H_2O$  identisch.

Fraktion II wurde durch eine zweite Destillation (11 mm) in zwei Fraktionen zerlegt, die im Kugelrohr bei der Luftbadtemperatur  $85-90^{\circ}$  bzw.  $102-105^{\circ}$  überdestillierten. Die Fraktion Kp.  $85-95^{\circ}$  kristallisierte beim Erkalten teilweise. Die Hauptfraktion

Kp. 102—105° blieb flüssig, wenn jede Berührung mit der Luftfeuchtigkeit vermieden wurde, und zeigte die für Pentamethylpyridin richtigen Analysenwerte. Ausbeute 3,8 g.

$C_{10}H_{15}N$	Ber. C 80,53	H 10,06	N 9,30%
(149,22)	Gef. ,, 80,81	,, 10,54	,, 9,29%

Lässt man das flüssige Pentamethylpyridin einige Std. in Berührung mit feuchter Luft stehen, so geht es vollständig in das kristallisierte Halbhydrat vom Smp. 51—52° über:

$2 C_{10}H_{15}N, 1 H_2O$	Ber. C 75,94	H 10,12	N 8,86%
(316,48)	Gef. ,, 75,26	,, 9,50	,, 8,57%

Pentamethylpyridin ist eine farblose Flüssigkeit, die unter 10 mm Druck bei 99—100° siedet. Es löst sich leicht in Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol, sehr wenig in Wasser. *Pentamethylpyridin-pikrat* (in ätherischer Lösung dargestellt) schmilzt bei 135—136°.

$C_{16}H_{18}O_7N_4$	Ber. C 50,87	H 4,76	N 14,81%
(378,33)	Gef. ,, 51,35	,, 4,96	,, 14,52%

*Pentamethylpyridin-hydrochlorid* beginnt bei 130° ein Sublimat zu bilden, schmilzt bei 228°.

$C_{10}H_{16}NCl$ (185,69)	Ber. Cl 18,91%	Gef. Cl 19,0%
----------------------------	----------------	---------------

*Pentamethylpyridin-hydrosulfat*. Man vereinigt die Lösung von 0,5 g  $H_2SO_4$  in 2 cm<sup>3</sup> Wasser mit 1,5 g Pentamethylpyridin, verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und kristallisiert den Rückstand aus Alkohol mit Ätherzusatz um. Das Salz schmilzt unter Zersetzung bei ca. 196°, es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich.

$C_{10}H_{15}N, H_2SO_4$	Ber. C 48,58	H 6,88	S 12,95%
(247,29)	Gef. ,, 49,08	,, 7,12	,, 12,13%

*Pentamethylpyridin-jodmethylat*. In einer Bombenröhre haben wir 0,5 g Pentamethylpyridin und 2 g Methyljodid während zwei Std. auf 90° erwärmt. Nach dem Erkalten war der Rohrinhalt grösstenteils fest geworden. Er wurde mit Äther gewaschen und hierauf aus Alkohol unter Ätherzusatz umkristallisiert. Das Pentamethylpyridin-jodmethylat schmilzt bei 183°.

$C_{10}H_{15}N, CH_3J$	Ber. C 45,51	H 6,20	J 43,44%
(291,17)	Gef. ,, 45,54	,, 6,18	,, 43,21%

### Zusammenfassung.

In der vorliegenden Mitteilung wird das bisher unbekannte Pentamethylpyridin beschrieben. Zu seiner Darstellung wurde symm. Kollidin-3,5-dicarbonsäure-äthylester mit  $LiAlH_4$  zum 3,5-Di-oxy-methyl-2,4,6-trimethylpyridin reduziert, dieses in 3,5-Di-chlormethyl-2,4,6-trimethylpyridin verwandelt und in letzterem die beiden Chloratome reduktiv entfernt.

Eine Reihe von Derivaten des 3,5-Di-oxy-methyl-2,4,6-trimethylpyridins und des Pentamethylpyridins wurde dargestellt.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.