

trocknet man über Natriumsulfat (30 g), dann wird filtriert und im Vak. abgedampft (Rotations-Verdampfer). Den Rückstand löst man in 5 ml Äthanol und titriert mit 0,1N NaOH gegen Phenolphthalein. Test-Versuche mit bekannten Mengen von Ester plus Hippursäure ergaben die berechneten Werte. Parallel zu jeder Messung lief eine «Kontrolle» mit 10,0 ml des für die Hydrolyse verwendeten Lösungsmittels (bidest. Wasser). Jede Kontrolle wurde demselben quantitativen Gegenstrom-Extraktionsverfahren unterworfen und ergab regelmässig den geringen Leerwert von 0,04 ml NaOH, der vom kinetischen Messwert subtrahiert wurde. Ein Doppelversuch mit je 8 Röhrchen ergab in guter Näherung eine Kinetik erster Ordnung mit der Geschwindigkeitskonstante

$$k_1 = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{c_0}{c_t} \text{ min}^{-1}.$$

Bei Neutral-Hydrolyse bei $100^\circ \pm 0,2^\circ$; Anfangs-pH: 4,24; End-pH: 2,80; Anfangskonzentration $c_0 = 0,025 \text{ M}$ fanden wir für:

$$\text{Hippurylcholin-chlorid: } k_1 = 5,1 \cdot 10^{-4} \pm 0,5 \cdot 10^{-4} \text{ min}^{-1}.$$

Unter identischen Bedingungen wurde für *Benzoylcholin-chlorid* gefunden¹³⁾:

$$k_1 = 2 \cdot 10^{-5} \pm 0,3 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1}.$$

SUMMARY

Kinetic evidence is presented to demonstrate that α -acylamino esters and N-acyl-dipeptide esters exhibit unusually high reactivities toward neutral and alkaline hydrolysis. The authors infer that the same must be true for other typical chymotrypsin substrates such as dipeptide amides, higher peptides and proteins, the peptide carbonyl acting in each case as a rate-enhancing neighbouring group. They conclude that, quite generally, the peptide bond in enzyme proteins does not merely serve as a backbone to support the functional groups but that, on the contrary, the amide groups may themselves participate both as nucleophilic and as electrophilic centers in the enzymatic reactions.

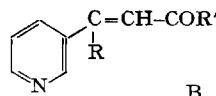
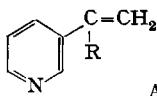
KTA Laboratorium Wimmis (Bern)

116. Enamine und Amide 3-substituierter Pyridinderivate

von K. M. Naef¹⁾ und H. Schaltegger

(6. III. 62)

Wir interessierten uns für Enamine und Enaminamide vom Typus A und B, welche dem Nicotinsäureamid nahestehen.



R = aliphatische offene und cyclische Aminreste,
R' = Alkyl, Aryl, Pyridyl, Alkoxy, bzw. Aminreste wie unter R.

¹⁾ Auszug aus der Dissertation K. M. NAEF, Bern 1961. Alle Belegdiagramme (IR.-Spektren und Gas-chromatogramme) können dort eingesehen werden. (Mikrofilmkopien sind auf der Stadt- und Hochschulbibliothek Bern leihweise erhältlich.)

Überraschenderweise fanden sich bei Beginn dieser Arbeit in der Literatur keine Hinweise auf solche Enamine in der Pyridinreihe. Als unsere Arbeiten schon weit fortgeschritten waren, wurde 1960 von KOST, TERENTEV & ZAVADA²⁾ unter anderem die Synthese von 2-Methyl-5-(1-piperidinovinyl)-pyridin beschrieben, welches aus dem entsprechenden Vinylbromid erhalten wurde.

In Anlehnung an die bekannte Ersatzreaktion der enolischen Hydroxyl-Gruppe in Acetessigester und Benzoylessigester durch Aminreste, die zu β -Alkylamino-croton-estern³⁾ bzw. -zimtsäureestern⁴⁾ führt, wurde versucht, Nicotinylessigester mit sekundären Aminen zu Verbindungen vom Typus B, R' = Alkoxy, umzusetzen. Es entstanden jedoch keine Enamine, sondern nur Nicotinylacetamide IX, nämlich Nicotinylacet-morpholid, -piperidid und -diäthylamid. Es gelang auch nicht, daraus die entsprechenden Enaminamide zu bereiten, wie dies bei den Acetessigsäureamiden leicht gelingt⁵⁾. In der Erwartung, die Hydroxylgruppe nach Verätherung leichter austauschen zu können, wurde β -(3-Pyridyl)- β -methoxy-acrylsäure-äthylester (VIII) aus Nicotinylessigester mit Diazomethan hergestellt. Die Ausbeuten betrugen nur etwa 10%; 65% des eingesetzten Materials konnten jedoch zurückerhalten werden. Die Herstellung des Enoläthers gelang dann mit 60% Ausbeute über den β -Pyridyl- β -chlor-acryl-äthylester (VII). Der Enoläther zeigte erst nach längerem Stehen mit Eisenchlorid die weinrote Färbung des freien Ketoesters. Im IR.-Spektrum fehlt die zweite Carbonylbande bei 5,7 μ . Dagegen erscheint die Bande für methylierte Phenole bei 7,9 μ und diejenige für Acrylate bei 8,6 μ . Mit Morpholin reagierte der Enoläther VIII auch bei relativ hoher Temperatur nicht zum tert. Enamin, sondern es entstand unter anderem ein Produkt, das mit dem nach KNORR⁶⁾ hergestellten Morpholinium-salz der N-Morpholincarbonsäure identisch zu sein schien. Beim Versuche, den Enoläther VIII durch O-Methylierung des Nicotinylessigesters nach RODIONOW⁷⁾ mit Trimethyl-phenyl-ammoniumsalzen darzustellen, entstanden jedoch nur das C- resp. C- und N-Methylierungsprodukt, nämlich der α -Methyl-nicotinylessigester II (46% Ausbeute) und dessen N-Methylderivat (α , N-Dimethyl-nicotinylum-essigester-jodid III) (21% Ausbeute). Die Konstitution des α -Methylketoesters ergab sich aus der Identität seines IR.-Spektrums mit dem eines authentischen Produktes, das aus Nicotinsäureester und Propionsäureester durch CLAISEN-Kondensation⁸⁾ erhalten wurde. Die für das ausserdem noch N-methylierte Produkt angenommene Struktur III geht aus seiner Wasserlöslichkeit, seiner augenblicklich eintretenden Eisenchlorid-Reaktion und seinem Jodgehalt von 36,7% hervor.

-
- ²⁾ A. N. KOST, P. B. TERENTEV & T. ZAVADA, Dokl. Akad. Nauk SSSR, chem. 130 [2], 326 (1960); Chem. Abstr. 54, 11015 (1960).
- ³⁾ J. DECOMBE, Ann. Chim. [10] 18, 117 (1932); O. KUCKERT, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 619 (1885). Weitere Zusammenstellungen: HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957, Band 11/1, S. 174.
- ⁴⁾ C. GOLDSCHMIDT, Ber. deutsch. chem. Ges. 29, 105 (1896); N. CONRAD & L. LIMPACH, *ibid.* 21, 521 (1888); A. HANTSCH & E. v. HORNBOSTEL, *ibid.* 30, 3005 (1897).
- ⁵⁾ A. J. EWINS & H. KING, J. chem. Soc. 103, 104 (1913).
- ⁶⁾ L. KNORR, Liebigs Ann. Chem. 307, 4 (1898).
- ⁷⁾ W. RODIONOW, Bull. Soc. chim. France 39, 305 (1926); B. R. BAKER & F. J. McEVoy, J. org. Chemistry 20, 136 (1955).
- ⁸⁾ J. C. SHIVERS, M. L. DILLON & C. R. HAUSER, J. Amer. chem. Soc. 69, 119 (1947).

Das Verfahren, welches schliesslich zu den gesuchten Enaminen vom Typus B führte, bestand im Umsatz des β -(3-Pyridyl)- β -chloracrylesters (VII) mit den Aminen. Trotz der sonst trägen Reaktion von Vinylchloriden hat KOTSCHETKOW⁹⁾ in einer Reihe von Chlorvinylketonen das Chlor gegen Aminreste austauschen können und VESSIÈRE¹⁰⁾ erhielt aus β -Chlorcrotonester mit Diäthylamin den entsprechenden Enaminoester. Wir haben diese Umsetzung zuerst am Benzoylessigester studiert. Dieser wurde nach der Methode von JAMES¹¹⁾ mit PCl_5 in das β -Chlorzimtsäurechlorid übergeführt und mit Alkohol-Pyridin in den β -Chlorzimtsäureester verwandelt. Laut Ergebnis der Vakuumdestillation und Auswertung der Gas-chromatographie enthielt das Produkt, neben 2% Acetophenon, 73% *cis*- und *trans*- β -Chlorzimtsäureester, bei einem Chlorgehalt von 19,0% gegenüber dem Sollwert von 16,9%. Der zu hohe Chlorgehalt röhrt wahrscheinlich von einer Beimengung von β,β -Dichlor- β -phenyl-propionsäureester her¹²⁾. Die katalytische Hydrierung des Gemisches lieferte gas-chromatographisch reinen Hydrozimtsäureester mit ca. 5% freier Hydrozimtsäure. Aus dem β -Chlorzimtsäureestergemisch (gas-chromatographisch: *cis:trans* = 1:7) konnte mit Piperidin ohne Schwierigkeiten jeweils der β -Piperidinozimtsäure-äthylester und der entsprechende Methylester in 60-proz. Ausbeute erhalten werden. Nicht umgesetzter Chlorester lässt sich leicht durch katalytische Hydrierung zu Hydrozimtsäureester und anschliessende fraktionierte Destillation abtrennen. Der Piperidinozimtsäureester wird erwartungsgemäss durch verdünnte Säuren zum Benzoylessigester hydrolysiert. Das IR.-Spektrum des über den β -Chlorzimtsäureester bereiteten β -Piperidinozimtsäure-äthylesters stimmte fast vollständig mit dem Spektrum des Esters überein, der nach RUHEMANN & BROWNING¹³⁾ aus Phenylpropiolssäureester und Piperidin hergestellt wurde.

Zur Bereitung der Enamine des Nicotinylessigesters wurde dessen Hydrochlorid mit Phosphorpentachlorid in Benzol zum β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäure-äthylester (VII) umgesetzt. Der zu hohe Chlorgehalt (20,4 statt 16,7%) des destillierten Rohproduktes röhrt wahrscheinlich von der Gegenwart von β,β -Dichlorpropionsäureester VI und eventuell von Kernchlorierungsprodukten her. Das Gas-chromatogramm ist dem des β -Chlorzimtsäureesters sehr ähnlich. Es ergibt sich daraus, dass das Gemisch etwa 73% Monochlorester mit einem *cis-trans*-Verhältnis von 1:4 enthält. Die katalytische Hydrierung lieferte β -(3-Pyridyl)-propionsäure-äthylester, der sich im Gas-chromatogramm als einheitlich erwies. Das Estergemisch VI & VII wird an der Luft bald dunkelrot, ist aber unter Luftausschluss bei -15° einige Tage beständig. Es greift die Haut stark an und erzeugt Schwellungen. Der Ester liefert ein Pikrat, dessen Chlorgehalt mit dem für β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäureester-pikrat berechneten Wert übereinstimmt. Die IR.-Spektren des Pyridyl- und des Phenyl- β -chloracrylesters stimmen weitgehend überein. Aus dem Chlorierungsgemisch des Nicotinylessigesters konnten als Nebenprodukte noch 3-(1,1-Dichloräthyl)-pyridin (IV) und 3-(1-Chlorvinyl)-pyridin (V) in wechselnden Mengen isoliert werden. Die Charakteri-

⁹⁾ N. K. KOTSCHETKOW, Izvest. Akad. Nauk SSSR 1953, 991; Chem. Abstr. 49, 2308 (1955).

¹⁰⁾ R. VESSIÈRE, Bull. Soc. chim. France 1959, 1645; vgl. auch A. ROEDIG & H. J. BECKER, Liebigs Ann. Chem. 597, 214 (1955).

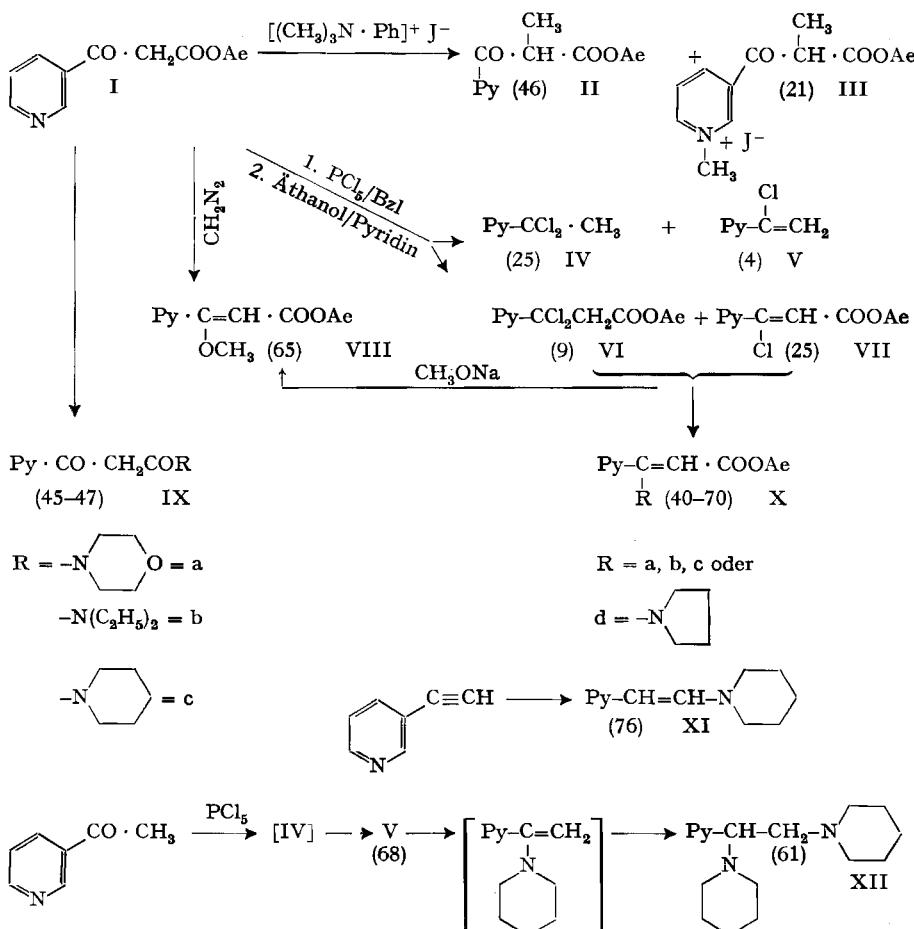
¹¹⁾ T. C. JAMES, J. chem. Soc. 99, 1620 (1911).

¹²⁾ W. THEILACKER & F. BOELING, Angew. Chem. 71, 672 (1959).

¹³⁾ S. RUHEMANN & K. C. BROWNING, J. chem. Soc. 73, 726 (1898).

Schema der Umsetzungen

(die arab. Ziffern in Klammern geben die max. Ausbeuten an)



sierung der beiden Verbindungen geschah durch Vergleich der Retentionsvolumina im Gas-chromatogramm mit den chlorierten Produkten des Acetylpyridins. Das Gemisch aus *cis*- und *trans*-Pyridyl-chloracrylester VII und Pyridyl-dichlorpropionester VI wurde mit Pyrrolidin, Morpholin, Diäthylamin und Piperidin in benzolischer Lösung zu den entsprechenden tert. Enaminen X in 40–70-proz. Ausbeute umgesetzt. Bei der Reaktion mit den Basen liess sich stets mehr Chlor abspalten, als für einen vollständigen Umsatz des im Pyridyl-chloracrylester-Gemisch enthaltenen Monochloresters berechnet wurde. Somit muss auch der wahrscheinlich vorhandene β,β -Dichlorester unter Bildung des Enamins reagiert haben. Die vier β -(3-Pyridyl)- β -amino-acrylsäureester Xa–d wurden durch Vakuumdestillation und Eliminierung der mitdestillierten chlorhaltigen Produkte durch Hydrierung und nochmalige Vakuumdestillation gereinigt. Sie enthielten stets noch etwas Chlor, was die etwas zu niedrigen CH-Werte erklären dürfte. Die Analysen stimmen aber noch eindeutig auf

die erwarteten Enamine. Für deren Konstitution spricht auch die leichte hydrolytische Spaltbarkeit mit verdünnten Säuren zum Nicotinylessigester. Mit Eisenchlorid färben sie sich demgemäß langsam weinrot.

Zur Herstellung der Verbindungen vom Typus A wurde 3-Acetylpyridin-hydrochlorid in Abwandlung des Verfahrens von ALBERTS & BACHMANN¹⁵⁾ über das Dichlorid IV in das 3-(1-Chlorvinyl)-pyridin verwandelt. Entgegen der Substitutionsbereitschaft des 2-Methyl-5-(1-bromvinyl)-pyridins mit Basen nach KOST *et al.*²⁾ reagiert Chlorvinylpyridin erst bei relativ hoher Temperatur mit einigermassen guten Ausbeuten. Dabei entsteht aber nicht das Enamin wie beim Bromvinylpicolin²⁾, sondern 1-(3-Pyridyl)-1,2-dipiperidino-äthan (XII). Die erste Stufe dieser Reaktion muss offenbar in einer Chlorsubstitution zum Enamin bestehen, welches eine zweite Mol. Piperidin anlagert, denn aus 3-Pyridylacetylen und 2 Mol. Piperidin entsteht als stabiles Endprodukt das 1-(3-Pyridyl)-2-piperidino-äthylen (XI), welches kein Piperidin mehr addiert. Das Enamin XI, welches im Gas-chromatogramm einheitlich erscheint, verharzt sehr leicht mit verdünnten Säuren, was für die Hydrolyse zum Pyridinacetyldehyd spricht. Auch mit Pikrinsäure tritt sofort Verharzung ein. Das IR.-Spektrum steht in Einklang mit der Struktur eines *trans*-XI. Die Bildung von XII hat eine Parallele in der glatten Addition von Piperidin an 2-Vinylpyridin zum 1-(2-Pyridyl)-2-piperidino-äthan¹⁴⁾.

Experimenteller Teil

Alle Smp. wurden in der verschlossenen Kapillare bestimmt und sind korrigiert. Die Infrarotspektren wurden auf dem PERKIN-ELMER INFRACORD 21 aufgenommen, teils in CCl_4 , teils mit KBr-Tabletten. Die Gas-chromatogramme sind mit dem Argon-Gas-chromatograph von PYE mit Ionisationsdetektor ausgeführt worden. Die Kolonnenfüllung bestand aus Cellite mit 9% Siliconfett und 1% Natriumcapronat als flüssige Phase¹⁾.

Nicotinylessigsäure-morpholid (IXa): 1,93 g Nicotinylessigester werden mit 2,6 g (über Na aufbewahrtem) Morpholin 20 Min. auf 130° mit aufgesetztem Rückflusskühler erwärmt. Man destilliert das überschüssige Morpholin im Vakuum ab. Beim Abkühlen und Reiben ergeben sich Kristalle, die aus Essigester umkristallisiert werden: 1,74 g (Ausbeute 74,4%) weisse Nadeln vom Smp. 118°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$ (234,26) Ber. C 61,53 H 6,02 N 11,96% Gef. C 61,57 H 6,24 N 11,97%

Nicotinylessigsäure-diäthylamid (IXb): 1,93 g Nicotinylessigester werden mit 2,0 g Diäthylamin in abs. Äther vermischt. Das entstehende feste Additionsprodukt wird abfiltriert und im verschlossenen Rohr 8 Std. auf 150° erwärmt. Aus Essigester 1,4 g (63,6%) weisse Rhomben vom Smp. 77°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (220,28) Ber. C 65,43 H 7,32 N 12,72% Gef. C 65,46 H 7,38 N 12,79%

Nicotinylessigsäure-piperidid (IXc): 1,93 g Nicotinylessigester und 1,7 g trockenes Piperidin werden $\frac{1}{2}$ Std. auf 110° erhitzt. Aus Essigester 1,05 g (44,8%) Nadeln vom Smp. 65°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ (232,29) Ber. C 67,22 H 6,94 N 12,06% Gef. C 67,42 H 6,75 N 12,17%

Alle drei Ketoamide zeigen mit FeCl_3 eine rotviolette Farbe. Die IR.-Spektren (aufgenommen in KBr) sind kompliziert. Die CO-Banden sind verschmolzen und liegen zwischen 6,1 und 6,3 μ ¹⁾.

α -Methyl-nicotinylessigsäure-äthylester (II) und α ,N-Dimethyl-nicotinylumessigester-jodid (III): 11,55 g Nicotinylessigester, 15,68 g Trimethyl-phenylammonium-jodid (Darstellung: WILLSTÄTTER & UTZINGER¹⁶), aus Alkohol umkristallisiert und 5,95 g $\text{NaOCH}_3\text{CH}_3\text{OH}$ werden

¹⁴⁾ W. E. DOERING & R. A. N. WEIL, J. Amer. chem. Soc. 69, 2461 (1947).

¹⁵⁾ A. A. ALBERTS & G. B. BACHMAN, J. Amer. chem. Soc. 57, 1284 (1935); U. HAUG & H. FÜRST, Chem. Ber. 93, 593 (1960).

¹⁶⁾ R. WILLSTÄTTER & M. UTZINGER, Liebigs Ann. Chem. 382, 149 (1911).

in 120 g Dimethylformamid 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Durch Abnehmen des Rückflusskühlers werden von Zeit zu Zeit die niedersiedenden Komponenten abgelassen. Nach dem Abkühlen wird von 2 g NaJ abfiltriert und das Filtrat im Vakuum vom Dimethylformamid befreit. Der feste Rückstand wird zerschlagen und viermal mit Benzol extrahiert, Gesamtvolumen 150 ml. Nach Entfernen des Benzols und Dimethylanilins im Vakuum wird der dunkle ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert. Es gehen 5,7 g (46%) orangefarbenes Öl zwischen 77–79°/0,01 Torr über; $n_D^{20} = 1,5115$. Das IR.-Spektrum¹⁾ ist identisch mit dem des α -Methyl-nicotinylessigesters, der durch CLAISEN-Kondensation nach SHIVERS *et al.*⁸⁾ erhalten wurde.

Der krümelige, in Benzol unlösliche Rückstand wird in Aceton gelöst. Die Lösung wird mit Aktivkohle gekocht, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhält aus Essigester 4,3 g α ,N-Dimethyl-nicotinylessigester-jodid in orangefarbenen, stark hygroskopischen Balken, Smp. im Vakuum 95–96°.



β -Piperidinozimtsäureester. – a) *Athylester*: 3 g β -Chlorzimtsäure-äthylester werden mit 3 g Piperidin in 100 ml Leichtbenzin 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Das gebildete Piperidinhydrochlorid wird mit Wasser ausgewaschen und mit AgNO_3 titriert; Umsatzgrad 65%. Das vom Lösungsmittel und überschüssigen Piperidin befreite Öl (3,8 g) wird an 60 g Al_2O_3 WOELM, Aktivität 1, chromatographiert. Mit Benzol werden die nicht umgesetzten Anteile Chlorzimtsäureester und mit Essigester der chlorkreisfreie β -Piperidinozimtsäureester eluiert. Die anschließende Vakuumdestillation liefert bei 118°/0,1 Torr 2,1 g (58%) blassgelbes Öl, $n_D^{20} = 1,5735$. Das IR.-Spektrum ist mit demjenigen eines aus Phenylpropiolsäure-äthylester¹⁷⁾ erhaltenen Produktes identisch. – Mit etwa der gleichen Ausbeute lässt sich der β -Piperidinozimtsäureester aus dem Rohprodukt durch Hydrieren des nicht umgesetzten Ausgangsproduktes zu Hydrozimtsäureester und Vakuumdestillation isolieren. Die Hydrierung wird in Alkohol – mit Pyridinzusatz zur Bindung des gebildeten HCl – mit 5-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck durchgeführt.

b) *Methylester*: 2,5 g β -Chlorzimtsäure-methylester und 2,2 g Piperidin geben nach dem oben angegebenen Verfahren bei einem Umsatzgrad von 67% 1,9 g (60%) β -Piperidinozimtsäure-methylester, Sdp. 116°/0,1 Torr. Das IR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen des Aminoesters aus dem Phenylpropiolsäure-methylester¹⁾.

β -(3-Pyridyl)- β -methoxy-acrylsäure-äthylester (VIII). – a) Aus Nicotinylessigester (I) mit Diazomethan: 19,3 g I in 40 ml Äther werden mit 300 ml 0,5 M ätherischer Diazomethanlösung portionenweise versetzt. Nach 3 Tagen Stehen wird die filtrierte, dunkelrote Lösung noch zweimal mit 2 N NaOH extrahiert. Aus dem Extrakt können durch Neutralisieren 12,2 g (65%) nicht umgesetzter Nicotinylessigester zurückgewonnen werden.

Die Ätherlösung wird mit 2 N HCl ausgezogen, alkalisch gemacht und erneut in Äther aufgenommen. Der rote Ätherrückstand gibt nach der Vakuumdestillation 2,3 g (11%) orangefarbenes Öl vom Sdp. 86°/0,1 Torr und $n_D^{20} = 1,5479$. Pikrat Smp. 139–140°. – Der Enoläther zeigt mit FeCl_3 zunächst keine, nach längerem Stehen jedoch eine tief rotviolette Farbe (allmähliche Spaltung zum Nicotinylester). Im Gas-chromatogramm erscheint die Verbindung einheitlich. Im IR.-Spektrum fehlt gegenüber Nicotinylester die zweite Carbonylbande bei 5,7 μ ¹⁾.

b) Aus VII mit Natriummethylat: 4,2 g β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylester (VII) werden langsam zu einer Lösung von 0,95 g Natrium in 40 ml Methanol getropft. Man lässt zwei Tage stehen (es fällt nach kurzer Zeit NaCl aus). Die Lösung wird im Rotationsverdampfer im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und mit Benzol extrahiert. Der trockene Benzolextrakt liefert 2,7 g (65%) orangefarbenes Öl vom Sdp. 82–86°/0,1 Torr und $n_D^{20} = 1,5482$. Pikrat: Smp. 140°. – Die IR.-Spektren der unter a und b hergestellten Enoläther sind identisch¹⁾.

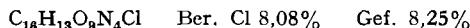
β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäure-äthylester (VII): Die Lösung von 39 g Nicotinylessigester (0,2 Mol) in 100 ml trockenem Benzol wird unter Rühren und äußerer Kühlung (Eiswasser) mit trockenem HCl gesättigt. 84 g PCl_5 (0,4 Mol) werden in 100 ml Benzol abgewogen und in den Kolben eingeschwemmt. Die Suspension wird zuerst im Eisbad, dann 2 Std. bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Hierauf wird in einem langsam aufgeheizten Wasserbad die Reaktion unter ständigem Rühren eingeleitet. Nach Aufhören der HCl- und Äthylchlorid-Entwicklung hält man noch 20 Min. auf 80°. Das rote Reaktionsgemisch lässt man abkühlen, giesst die überstehende Benzol-

¹⁷⁾ C. MOUREU & I. LANZENNEC, C. r. hebdo. Séances Acad. Sci. 143, 553, 596 (1906).

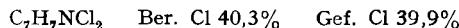
lösung ab, wäscht den Rückstand einmal mit Benzol und löst in 200 ml absolutem Äthanol. Man erwärmt die Lösung 1 Std. unter Rückfluss und tropft 100 ml Pyridin zu. Die Lösung wird beim Stehen an der Luft dunkelbraunrot, weshalb rasches Arbeiten geboten ist. Sie wird im Vakuum auf ca. 160 ml eingedampft und ausgiebig mit Benzol extrahiert. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, die Lösung auf pH 8 eingestellt und filtriert. Das Filtrat wird noch einmal mit Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in CCl_4 gelöst und die Lösung durch 5–10 g Al_2O_3 von einem braunen amorphen Niederschlag und harzigen Anteilen abfiltriert. Das eingedampfte Filtrat ergibt durch Hochvakuumdestillation 13,5 g Öl vom Sdp. $85^\circ/0,01$ Torr. In der mit CO_2 /Alkohol beschickten Kühlfalle werden 7 g Pyridin und 3-(1,1-Dichloräthyl)-pyridin (IV) aufgefangen (s. unten). Es bleibt ein grösserer, verkohlender Destillationsrückstand. Das destillierte Öl ist fast farblos, verfärbt sich aber an der Luft oder am Licht schnell dunkelrot. Es lässt sich im Dunkeln bei -18° verschlossen längere Zeit fast unverfärbt aufbewahren. Das Gas-chromatogramm lässt 3 Pike erkennen. Der Chlorgehalt beträgt 20,4%. Umgerechnet auf Mono- und Dichlorverbindung sind *cis*- und *trans*- β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäure-äthylester (VII) und β -(3-Pyridyl)- β , β -dichlor-propionsäure-äthylester (VI) in 22,3 bzw. 8,5 proz. Ausbeute entstanden.

Das Gemisch ($n_D^{20} = 1,5578$) aus 27,7 Mol-% VI und 72,3 Mol-% VII konnte weder durch Chromatographie noch Destillation aufgetrennt werden und wurde als solches für die Folgereaktionen verwendet. FeCl_3 gibt keine Farbreaktion. Das IR.-Spektrum¹⁾ zeigt sehr grosse Ähnlichkeit mit demjenigen des β -Chlorzimtsäureesters. – Hydrochlorid: Smp. 139° .

Pikrat des Monochloresters VII: Smp. 145° .



3-(1,1-Dichloräthyl)-pyridin (IV): Das im vorliegenden Ansatz in der Kühlfalle gefasste Produkt wird in einen Säure-löslichen und -unlöslichen Teil aufgetrennt. Den letzteren, der keinen Stickstoff enthält, haben wir verworfen. Den säurelöslichen Anteil haben wir durch Neutralisieren und Aufnehmen in Äther, Trocknen über Na_2SO_4 und Verdampfen des Lösungsmittels isoliert. Das Produkt wird im Vakuum mit einer 20-cm-VIGREUX-Kolonne fraktioniert. Nach dem Pyridin gehen 5,1 g (14,5%) IV bei $108^\circ/14$ Torr über. $n_D^{20} = 1,5500$.



N. B. Die Ausbeute schwankte sehr; bei manchen Ansätzen wurde ein Gemisch von IV mit 3-(1-Chlorvinyl)-pyridin (V) erhalten. Die Identifizierung erfolgte durch Gas-chromatographischen und IR.-spektroskopischen Vergleich mit den Produkten IV und V aus der Chlorierung von Acetylpyridin¹⁸⁾.

β -(3-Pyridyl)-propionsäure-äthylester aus β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäure-äthylester-Gemisch (VI und VII): 2 g VI- und VII-Gemisch (enthaltend etwa 1,4 g β -Chlorverbindung und 0,6 g Dichloresters) werden mit 2 ml Pyridin in 40 ml Alkohol und einer Spatelspitze 5-proz. Pd-Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. In 10 Min. werden 110 ml H_2 bei Normalbedingungen aufgenommen. Das entspricht der Menge Dichlorverbindung. Die H_2 -Aufnahme wird dann viel langsamer; in den folgenden 6 Std. werden noch 301 ml H_2 aufgenommen. Die Lösung wird im Vakuum eingedampft, in Benzol aufgenommen, mit 0,02 N NaOH und danach mit Wasser ausgewaschen. Die getrocknete Lösung hinterlässt ein rötliches Öl, das jedoch im Gas-chromatogramm einheitlich ist. Durch Hochvakuum-Destillation erhält man ein farbloses Öl, $n_D^{20} = 1,5140$, Pikrat: Smp. 103° (wie GRAEF *et al.*^{18a)} angeben, und nicht die bei 78° schmelzende Form von KATRIZKY & MONRO^{18b)}). Beim Stehen über Nacht mit 20-proz. Ammoniak entsteht das Amid, Smp. 136° aus Alkohol (vgl. KATRIZKY & MONRO).

β -(3-Pyridyl)- β -pyrrolidino-acrylsäure-äthylester (X): 7 g β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäure-äthylester-Gemisch (= ca. 4,85 g β -Chlor- und 2,15 g β , β -Dichloresters) werden mit 5,8 g Pyrrolidin in 50 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss gekocht, mit 0,05 N NaOH ausgewaschen und die Lauge auf Cl' nach MOHR titriert. Umsatzgrad 80%. Der Rückstand der getrockneten Benzol-lösung wird im Hochvakuum destilliert. Die Fraktion zwischen 124 – $136^\circ/0,01$ Torr wird in 50 ml Alkohol und 5 ml Pyridin mit 100 mg Pd-Kohle (5-proz.) hydriert. Nach beendeter H_2 -Aufnahme

^{18a)} E. GRAEF, J. M. FREDERICKSEN & A. BURGER, J. org. Chemistry **11**, 257 (1946). – ^{b)} A. R. KATRIZKY & A. M. MONRO, J. chem. Soc. **1958**, 1263.

dampft man im Vakuum ein, löst in Benzol, wäscht mit 0,05 N NaOH aus, trocknet, verdampft das Lösungsmittel und destilliert wiederum. Man erhält 5,6 g (71%) Enaminoester als gelbes hochviskoses Öl. Sdp. 130–131°/0,01 Torr; $n_D^{20} = 1,5869$; Pikrat: Smp. 127°.

$C_{14}H_{18}O_2N_2$ (246,31) Ber. C 68,27 H 7,37 N 11,37% Gef. C 65,79 H 7,14 N 11,20%

β -(3-Pyridyl)- β -morpholino-acrylsäure-äthylester (Xa): Gleiches Verfahren wie vorhin unter «Xd», – 5 g β -(3-Pyridyl)- β -chlor-acrylsäure-äthylester-Gemisch (= ca. 3,36 g β -Chlor- und 1,64 g β , β -Dichlorester) werden mit 4,55 g Morphin in 50 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Umsatzgrad 51%. Die bei der Vakuumdestillation zwischen 129–131°/0,01 Torr siedende Fraktion wird hydriert. Nach dem Auswaschen wird nochmals destilliert. Ausbeute 3,4 g (57,5%) gelbes, hochviskoses Öl, $n_D^{20} = 1,5728$; Pikrat: Smp. 125°.

$C_{14}H_{18}O_3N_2$ (262,31) Ber. C 64,11 H 6,91 N 10,68% Gef. C 63,30 H 6,61 N 10,70%

β -(3-Pyridyl)- β -diäthylamino-acrylsäure-äthylester (Xb): 5 g des Chlorestergemisches werden wie vorhin mit 3,78 g Diäthylamin 24 Std. verschlossen auf 80° erwärmt. Umsatzgrad 41%. Die Destillatfraktion 95–101°/0,01 Torr wird hydriert, gewaschen und nochmals destilliert. 2,5 g (44,7%) gelbes Öl, Sdp. 101°/0,01 Torr, $n_D^{20} = 1,5582$; Pikrat: Smp. 110°.

$C_{14}H_{20}O_2N_2$ (248,33) Ber. C 67,71 H 8,11 N 11,28% Gef. C 65,12 H 7,47 N 10,56%

β -(3-Pyridyl)- β -piperidino-acrylsäure-äthylester (Xc): 5 g Chlor-estergemisch und 4,4 g Piperidin werden in 50 ml Benzol 4 Std. unter Rückfluss gekocht und wie bei Xb aufgearbeitet. Umsatzgrad 66%. Die Fraktion zwischen 127–128°/0,01 Torr wird hydriert. Die anschliessende zweite Destillation liefert 4,0 g (68%) gelbes, hochviskoses Öl vom Sdp. 128°/0,01 Torr, $n_D^{20} = 1,5788$; Pikrat Smp. 111°.

$C_{15}H_{20}O_2N_2$ (260,34) Ber. C 69,21 H 7,74 N 10,76% Gef. C 69,01 H 7,38 N 10,71%

Die vier Enaminoester Xa–d geben im Gas-chromatogramm je ein Hauptmaximum und zwei kleine Nebenpique. Sie werden durch verdünnte Säure bei Raumtemperatur alle zu Nicotinylessiger gespalten. Bei allen vier Verbindungen lässt sich trotz Hydrierung noch Chlor nachweisen, was mitunter der Grund für die durchwegs etwas zu niedrigen C- und H-Werte ist.

Die IR.-Spektren von Xa–d weisen die folgenden charakteristischen Banden von etwas wechselnder Intensität auf¹⁾: ca. 5,9; 6,3–6,45; 8; 8,7; 9,05–9; 9,6 und 14,1 μ .

3-(1-Chlorvinyl)-pyridin (V) und 3-(1,1-Dichloräthyl)-pyridin (IV): In Abwandlung des Verfahrens von ALBERTS & BACHMAN¹⁵⁾ benutzt man statt des freien 3-Acetylpyridins dessen Hydrochlorid. 31,55 g aus Alkohol umkristallisiertes und getrocknetes 3-Acetylpyridin-hydrochlorid werden in 60 ml Benzol suspendiert. Man schwemmt unter Kühlung eine Suspension von 42 g PCl_5 in 40 ml Benzol hinzu und erwärmt unter Röhren und Rückflusskühlung 1/2 Std. auf 80°. Nach kurzer Zeit entstehen unter starker Gasentwicklung zwei flüssige Phasen. Die Gase werden zur Verfolgung der Reaktion in eingestellte NaOH geleitet. Man erfasst 0,15 Mol HCl. Der ganze Kolbeninhalt wird auf 150 g Eis gegossen und 1 Std. gerührt. Man neutralisiert mit Soda, trennt die Benzolschicht ab und extrahiert dreimal mit je 50 ml Benzol. Die vereinigten Benzolauszüge ergeben nach dem Trocknen und Abdampfen ein rötlichbraunes Öl, welches filtriert und mit einer 20-cm-VIGREUX-Kolonne im Vakuum fraktioniert wird. Bei 12 Torr destillieren 12,5 g reines Chlorvinylpyridin bei 92°, 6,2 g eines Gemisches aus Chlorvinylpyridin und Dichloräthylpyridin zwischen 92–103° und 3,9 g Dichloräthylpyridin bei 103°. Die zwei letzten Fraktionen werden in 50 ml 1N alkoholischer KOH 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt, dann wird vom gebildeten KCl abfiltriert, eingedampft, in Benzol aufgenommen und mit Wasser ausgewaschen. Die getrocknete benzolische Lösung liefert beim Fraktionieren noch 6,4 g Chlorvinylpyridin. Die Verbindung destilliert farblos, wird aber an der Luft oder am Licht rasch rot. Gesamtausbeute an Chlorvinylpyridin V 18,9 g (68%), $n_D^{20} = 1,5588$; Pikrat: Smp. 140–141°, HCl-Salz: Smp. 139–140° (Zers.).

C_7H_6NCl Ber. Cl 25,45% Gef. Cl 25,51%

Dichloräthylpyridin IV: $n_D^{20} = 1,5500$,

$C_7H_7NCl_2$ Ber. Cl 40,3% Gef. Cl 39,8%

1-(3-Pyridyl)-1,2-dipiperidino-äthan (XII): 7,5 g 3-(1-Chlorvinyl)-pyridin werden mit 11 g Piperidin 2 Std. im verschlossenen Rohr auf 175° erwärmt. Man löst den Inhalt des Rohres mit Alkohol, dampft im Vakuum ein, nimmt in Benzol auf und wäscht mit 0,05 N NaOH die gebildete

Salzsäure aus. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird der Benzolrückstand im Vakuum destilliert. Die Fraktion 107°/0,01 Torr, 9,05 g, ist ein gelbes Öl, das sich in Alkohol in Gegenwart von Pd-Kohle bei Normaldruck und Raumtemperatur nicht hydrieren lässt und bei 2-stündigem Kochen unter Rückfluss mit verd. Salzsäure nicht verändert. Das Gas-chromatogramm weist neben dem Hauptpik noch vier schwache Pike auf. Molekulargewicht nach RAST: 260. Die Werte der Elementaranalyse liegen zwischen den Werten für Pyridyl-dipiperidinoäthan und den Multiplen von Pyridyl-piperidino-äthylen, was aus dem Ergebnis des Gas-chromatogrammes¹⁾ verständlich ist. $n_D^{20} = 1,5590$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3$ (273,43) Ber. C 74,68 H 9,95 N 15,37%

$(\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2)_n$ (n · 188,28) Ber. C 76,55 H 8,57 N 14,82% Gef. C 75,74 H 8,90 N 15,28%

Pikrat: Smp. 210–213° (Zers.). Hydrochlorid: schäumt bei 121°.

1-(3-Pyridyl)-2-piperidino-äthylen (XI): 4,1 g 3-Pyridylacetylen werden mit 5,6 g Piperidin im Einschlussrohr 4 Std. auf 170° erwärmt. Das überschüssige Piperidin wird im Vakuum entfernt. Im Hochvakuum destillieren dann bei 98°/0,01 Torr 5,8 g eines gelben Öles. (Bei wiederholter Destillation tritt Verharzung ein.) Ausbeute 76%; $n_D^{20} = 1,5980$. Nach dem IR.-Spektrum¹⁾ scheint es sich um die *trans*-Form zu handeln. Intensive Bände bei 10,7 μ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188,28) Ber. C 76,55 H 8,75 N 14,88% Gef. C 76,23 H 8,27 N 14,39%

Ein Pikrat ist nicht darstellbar; es tritt beim Stehen der zuerst ausfallenden Produkte starke Verharzung ein. Die Hydrolyse mit HCl gibt nach der Neutralisation ein Harz, was für die Bildung von Pyridylacetaldehyd spricht.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. KURT EDER, Laboratoire microchimique, Ecole de Chimie, Genève, ausgeführt.

SUMMARY

Tertiary enamines of β -(3-pyridyl)- β -oxo-propionic ester, not attainable by the normal route, are prepared using β -(3-pyridyl)- β -chloro-acrylic ester as an intermediate. The direct reaction of β -(3-pyridyl)- β -oxo-propionic ester with secondary amines yields the corresponding β -keto-amines. 3-(1-Chlorovinyl)-pyridin by reaction with piperidin yields no enamine but 1-(3-pyridyl)-1,2-dipiperidino-ethane.

Institut für organische Chemie
der Universität Bern

117. Zur Frage isomerer 1:2-Chromkomplexe der *o,o'*-Dihydroxyazo-Reihe

von G. Schetty

(8. III. 62)

Bei 1:2-Chrom- und -Kobalt(III)-Komplexen aus den *o*-Hydroxy-*o'*-carboxy-azo-¹⁾ bzw. -azomethin-²⁾-Reihen haben wir mit Hilfe der Chromatographie Isomeriefälle nachweisen können. Bei Komplexen aus den entsprechenden *o,o'*-Dihydroxy-azo- bzw. -azomethin-Farbstoffen ist dieser Nachweis nicht gelungen^{1,2)}. Wir postulierten als Arbeitshypothese, dass die für die chromatographischen Unterschiede verantwortlichen Stellen in den metallisierten polaren Gruppen R-O- und R-OOC- zu

¹⁾ G. SCHETTY & W. KUSTER, Helv. 44, 2193 (1961).

²⁾ G. SCHETTY, Helv. 45, 809 (1962).