

Badische Landesbibliothek Karlsruhe

Digitale Sammlung der Badischen Landesbibliothek Karlsruhe

Untersuchungen in der Pyridinreihe

Weis, August

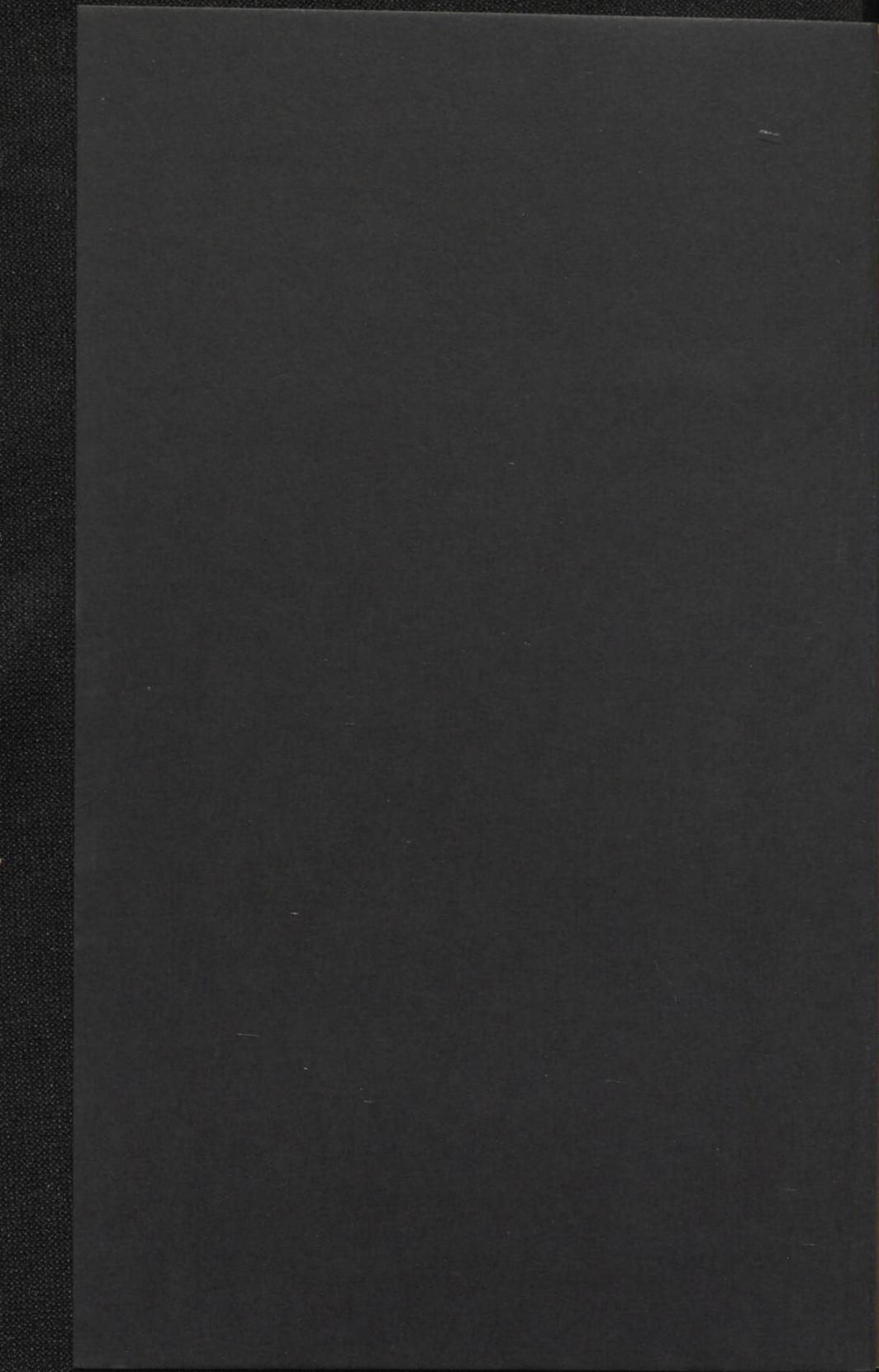
1905

[urn:nbn:de:bsz:31-276003](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-276003)

III, 95

Weis, August
(1905)

(T.H. 2208)



1078.

Untersuchungen in der Pyridinreihe.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der Abteilung für Chemie der Grossh.
Bad. Technischen Hochschule „Fridericiana“ Karlsruhe

zur

Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs

vorgelegt von

August Weis, Dipl.-Ing.

aus **Freiburg i. B.**

Genehmigt von der Technischen Hochschule
am 14. Juli 1905.

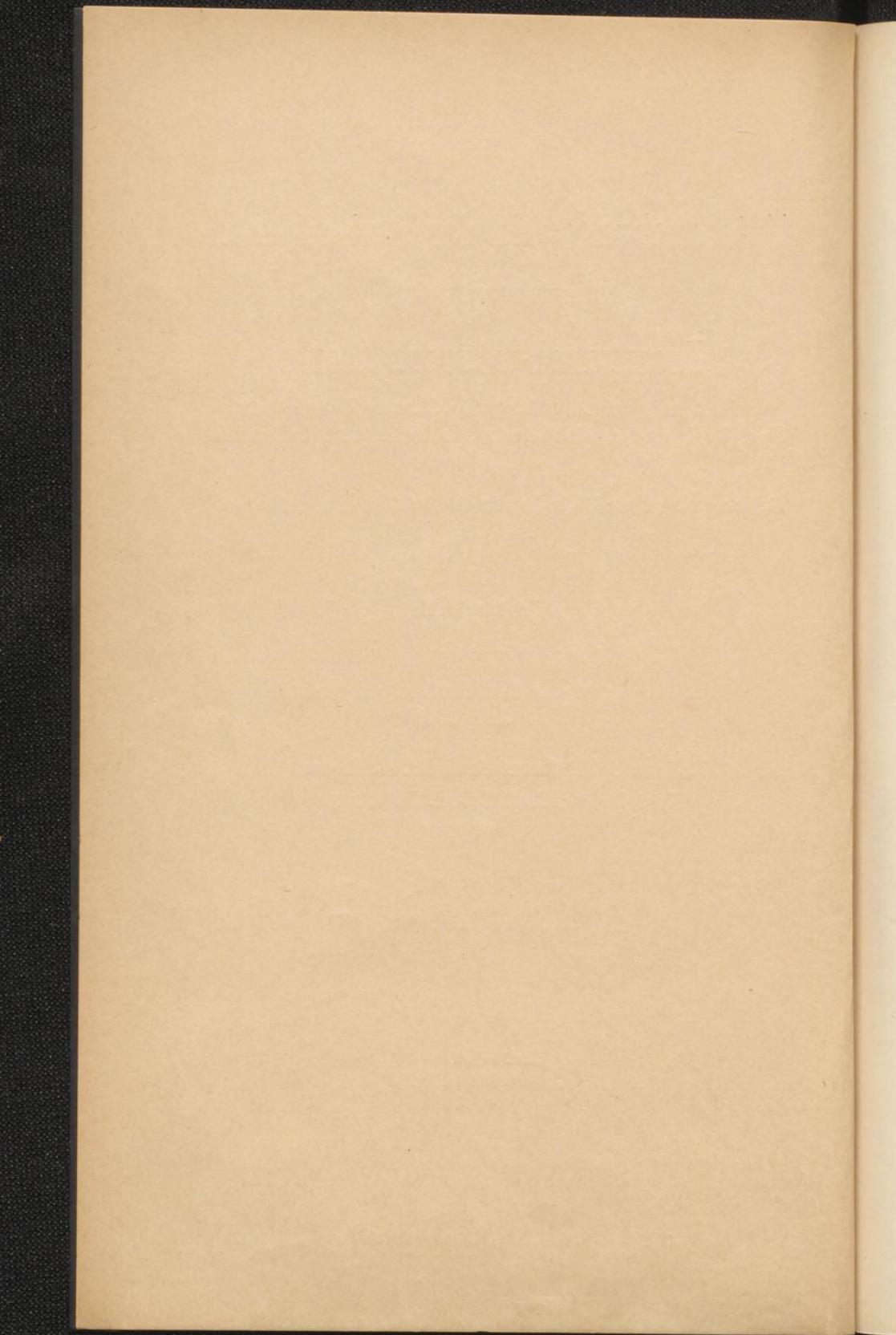
Referent: **Geheimrat Prof. Dr. C. Engler.**

Korreferent: **Prof. Dr. M. Le Blanc.**

Karlsruhe.

Druck der Aktiengesellschaft „Badenia“.
1905.

M. 95.



Untersuchungen in der Pyridinreihe.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der Abteilung für Chemie der Grossh.
Bad. Technischen Hochschule „Fridericiana“ Karlsruhe

zur

Erlangung der Würde eines Doktor-Ingenieurs

vorgelegt von

August Weis, Dipl.-Ing.

aus **Freiburg i. B.**

Genehmigt von der Technischen Hochschule
am 14. Juli 1905.

Referent: **Geheimrat Prof. Dr. C. Engler.**

Korreferent: **Prof. Dr. M. Le Blanc.**

1947. S. 152

Karlsruhe.

Druck der Aktiengesellschaft „Badenia“.
1905.

Untersuchungen in der Pyridinreihe.

Inaugural-Dissertation

verfasst von der Abteilung für Chemie der Gross-
Bad. Technischen Hochschule, Karlsruhe, Karlsruhe

Königliche Universität

**Bibl. Techn. Hochschule
Archiv der Hochschulschriften**



Karlsruhe: Prof. Dr. M. Le. Blum.

Karlsruhe
Druck der Universitäts-Druckerei
1908

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung
des Herrn Geheimrats Professor Dr. C. Engler im
chemischen Institut der Technischen Hochschule aus-
geführt.

Meinen lieben Eltern

in herzlicher Dankbarkeit

zu verbindlichem Dank bin ich *gewidmet.*
Dr. R. Gump und Dr. E. Arnold für die vielen
wertvollen Ratschläge verpflichtet, durch welche die
meine Arbeit fördern halfen.

Meinen lieben Eltern
in herzlichster Dankbarkeit



Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung des Herrn Geheimerats Professor Dr. C. Engler im chemischen Institut der Technischen Hochschule ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer möchte ich auch an dieser Stelle für die mir während meines Studiums, speziell bei der Ausführung vorliegender Arbeit zu teil gewordene Unterstützung den herzlichsten Dank aussprechen.

Zu verbindlichstem Dank bin ich auch den Herren Dr. R. Camps und Dr. E. Arnold für die vielen wertvollen Ratschläge verpflichtet, durch welche sie meine Arbeit fördern halfen.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Veranlassung
des Herrn Geheimrats Professor Dr. C. Kögler im
chemischen Institut der Technischen Hochschule aus-
geführt.

Meinem hochverehrten Lehrer möchte ich auch
an dieser Stelle für die mir während meines Studiums,
speziell bei der Ausföhrung vorliegender Arbeit zu teil
gewordene Unterstützung den herzlichsten Dank aus-
sprechen.

Noch verbindlichsten Dank bin ich auch den Herren
Dr. R. Carapz und Dr. E. Arnold für die vielen
wertvollen Ratschläge verpflichtet, durch welche die
meine Arbeit fördern halfen.

Condensationen, welche es ermöglichten, von Verbindungen der aliphatischen Reihe zu solchen der aromatischen Reihe und deren Derivaten mit offenen oder geschlossenen Seitenketten zu gelangen, weist die Literatur der chemischen Synthese eine erhebliche Anzahl auf, und je mehr es diese gestattete, in den Aufbau typischer Körperklassen einzudringen, um so mannigfaltiger gestalteten sich auch die Beispiele wieder innerhalb der einzelnen Reihen selbst. Eine Körperklasse, deren Erschliessung mit der Geschichte der neueren Chemie namentlich in wissenschaftlicher Hinsicht eng verknüpft ist, ist die Klasse der Pyridinbasen.

Als solche bezeichnet man ganz allgemein jene Reihe organischer Verbindungen, welchen als Stammglied eine alkalisch reagierende, stickstoffhaltige Verbindung von der empirischen Formel C_5H_5N zu Grunde liegt. Die Erkenntnis der Strukturform dieser Base, welche ein wertvolles Nebenerzeugnis der Leuchtgasindustrie darstellt, und die in der Natur in den mannigfachsten Substitutionsformen als Alkaloide angetroffen wird, verdanken wir den umfangreichen Arbeiten von Körner, Dewar und Riedel.

Körner ¹⁾ hat im Jahre 1869 in seinem offenen Briefe an Cannizzaro erstmals eine Pyridinformel aufgestellt, die relativ genommen der Kekulé'schen Benzolformel völlig entsprach.

¹⁾ Giornale dell Accademia di Palermo. 1869. Band IV.



Benzol

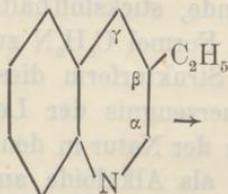


N
Pyridin

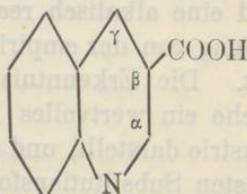
Nach diesem Schema ist das Pyridin als eine geschlossene Kette von fünf Kohlenstoffatomen und einem Stickstoffatom mit abwechselnder doppelter Bindung aufzufassen.

Völlig unabhängig von Körner hat im Jahre 1871 Dewar ¹⁾ dem Pyridin die gleiche Constitutionsformel zuerkannt.

Die Richtigkeit dieser Pyridinformel wurde im Jahre 1883 von Riedel ²⁾ bestritten und zwar auf Grund der Ergebnisse der Oxydation des β -Äthylechinolins zur β -Chinolinecarbonsäure, die sich mit einer aus der Acridinsäure durch Kohlensäureabspaltung erhaltenen Monocarbonsäure als übereinstimmend erwies.



β -Äthylechinolin

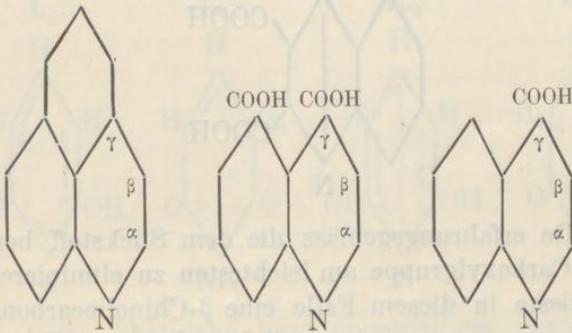


β -Chinolinecarbonsäure

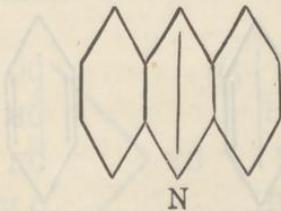
Da nun dem Acridin bzw. der Acridinsäure die nachstehenden Constitutionsformen zukamen, so müsste die hieraus resultierende Monochinolinecarbonsäure als die γ -Säure und nicht als die β -Säure anzusprechen sein.

¹⁾ Zeitschrift f. Chem. 1871. 117.

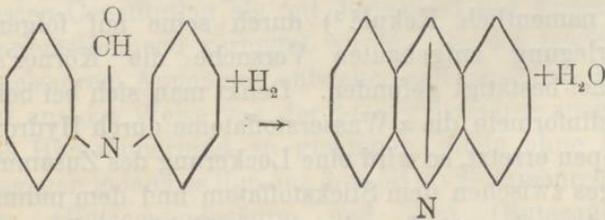
²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 16. 1609.



Riedel hat daher die Formel des Acridins einer Umänderung unterzogen, nachdem er die Constitution des β -Äthylchinolins in mehrfacher Weise bestätigt fand.

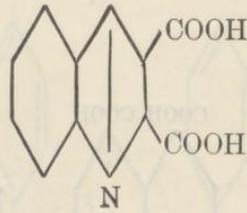


Diese Annahme wurde denn auch durch die Ergebnisse einer Acridinsynthese von Bernthsen¹⁾ aus Formyldiphenylamin als zutreffend gefunden.

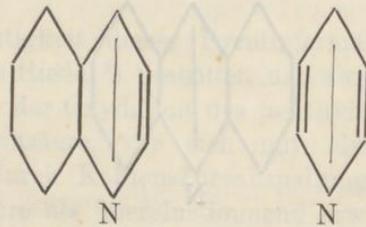


Hiernach würde der Acridinsäure die folgende Formel zukommen.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16. 767.

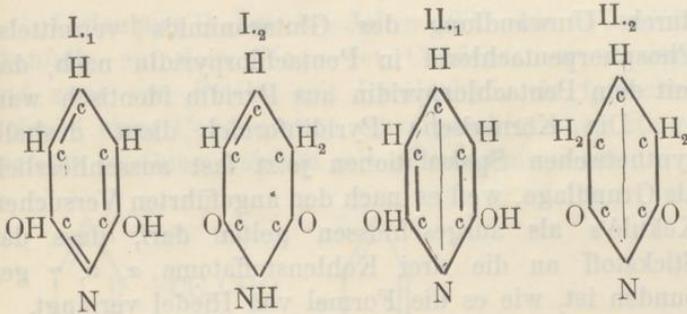


Da erfahrungsgemäss die dem Stickstoff benachbarte Carboxylgruppe am leichtesten zu eliminieren ist, so müsste in diesem Falle eine β -Chinolincarbonsäure resultieren, was experimentell festgelegt ist. Es müsste nunmehr — molekulare Umlagerungen ausgeschlossen — dem Chinolin bezw. Pyridin die folgende Struktur zu Grunde liegen.

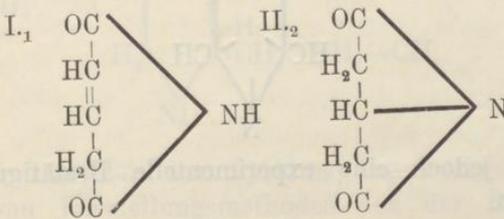


Durch eine Reihe experimentalwissenschaftlicher Untersuchungen ist später die Zweckmässigkeit der Körner'schen Pyridinformel nachgewiesen worden. So hat namentlich Kekulé¹⁾ durch seine auf folgender Überlegung aufgebauten Versuche die Körner'sche Formel bestätigt gefunden. Denkt man sich bei beiden Pyridinformeln die α Wasserstoffatome durch Hydroxylgruppen ersetzt, so wird eine Lockerung des Zusammenhanges zwischen dem Stickstoffatom und dem nunmehr mit dem Sauerstoff verbundenen Kohlenstoffatom die Folge sein.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 23. 1265. Richter, Org. Chemie. 712.



Diese Thatsache wird augenfälliger, wenn man sich die C(OH) Gruppen in die Ketoform umgelagert denkt, und zur Übersicht den Zusammenhang dieser Pyridinderivate mit den aliphatischen Verbindungen durch eine andere Schreibweise klarer zum Ausdruck bringt.

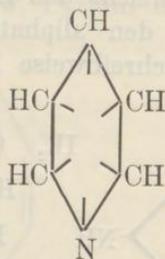


Die Formel I.₂ stellt somit das Glutaconsäureimid, die Formel II.₂ das β-Amidoglutarsäureimid dar, dessen Constitution als mit derjenigen des Fumarimids übereinstimmend vermutet wurde. Da das letztere aus äpfelsaurem Ammoniak entstehen soll, so suchte Kekulé auf analoge Weise von der β-Oxyglutarsäure ausgehend das Homofumarimid zu gewinnen, allein ohne Erfolg. Dagegen gelang es ihm aus dem β-Oxyglutarsäurediamid, der Glutaconaminsäure und dem Glutacondiamid Glutaconimid oder Dioxypyridin, wie es die Formel I.₂ veranschaulicht, darzustellen. Den Zusammenhang des Glutaconimids mit Pyridin, das bei der Destillation des Glutaconimids mit Zinkstaub entsteht, wies Kekulé

durch Umwandlung des Glutaconimids vermittelt Phosphorpentachlorid in Pentachlorpyridin nach, das mit dem Pentachlorpyridin aus Pyridin identisch war.

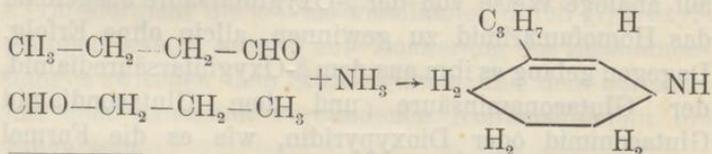
Die Körner'sche Pyridinformel dient deshalb synthetischen Spekulationen jetzt fast ausschliesslich als Grundlage, weil es nach den angeführten Versuchen Kekulé's als ausgeschlossen gelten darf, dass der Stickstoff an die drei Kohlenstoffatome α , α , γ gebunden ist, wie es die Formel von Riedel verlangt.

Bamberger und von Pechmann¹⁾ befürworteten eine centrische Formel des Pyridins, wie sie das folgende Schema veranschaulicht:



sie hat jedoch eine experimentelle Bestätigung nie gefunden.

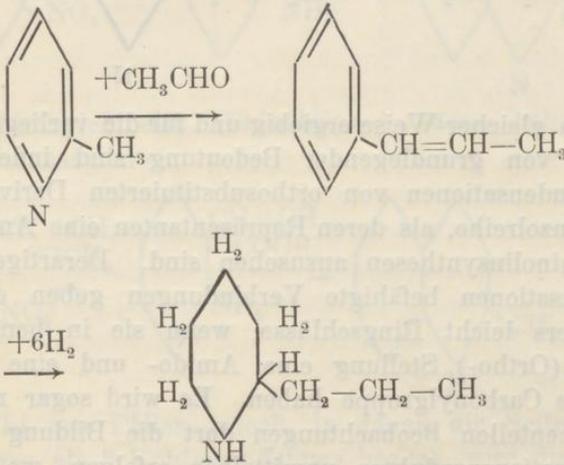
Als eines der einfachsten Beispiele von Übergängen aus der aliphatischen Reihe zu aromatischen, speziell den hydrocyclischen Verbindungen ist die Synthese des Paraconiins von Schiff²⁾ zu erwähnen, das der Autor durch Condensation des Butyraldehyds mit Ammoniak darstellte.



¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 24. 3151.

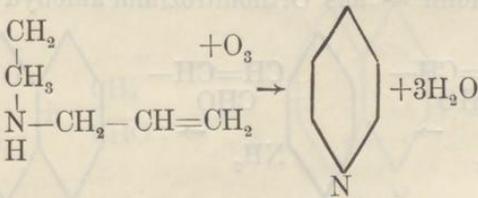
²⁾ Chem. Zentralbl. 1871. 35. Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 3. 946. Arch. d. Pharm. 157. 352. Arch. d. Pharm. 168. 88.

Ladenburg¹⁾ hat im Jahre 1886 das *n*-Connin ebenfalls auf dem Wege der Condensation erhalten und zwar von Picolin mit Paraldehyd, ein typisches Beispiel einer Condensation eines geschlossenen Ring-systems zu einem solchen mit offener Seitenkette.



Die Literatur des Pyridins kennt ebenso eine Reihe von Darstellungsmethoden aus der Fettreihe, die als Condensationen zu geschlossenen Ringsystemen ohne Seitenketten typisch sind. Als Beispiele sollen Erwähnung finden:

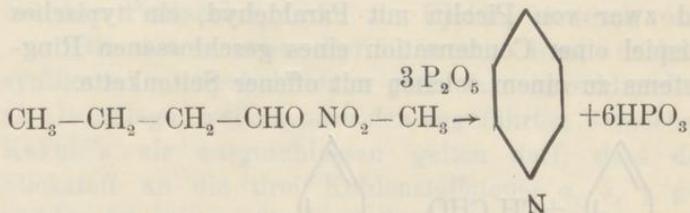
1. Pyridin — aus Äthylallylamin nach Königs²⁾



¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 19. 818.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 12. 2344.

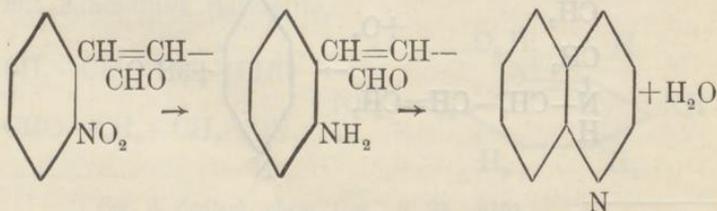
2. Pyridin — aus Isoamylnitrat nach Chapman und Smith¹⁾



In gleicher Weise ergiebig und für die vorliegende Arbeit von grundlegender Bedeutung sind indessen die Condensationen von orthosubstituierten Derivaten der Benzolreihe, als deren Repräsentanten eine Anzahl von Chinolinsynthesen anzusehen sind. Derartige zu Condensationen befähigte Verbindungen geben dann besonders leicht Ringschlüsse, wenn sie in benachbarter (Ortho-) Stellung eine Amido- und eine geschützte Carbonylgruppe haben. Es wird sogar nach experimentellen Beobachtungen dort die Bildung des Condensationsproduktes unmittelbar erfolgen, wo die der Amidogruppe benachbarte Seitenkette 3 Kohlenstoffatome enthält; so entsteht bei der Reduktion des *o*-Nitrozimmtaldehyds sofort Chinolin, indem sich der gebildete Amidozimmtaldehyd unter Wasseraustritt condensiert.

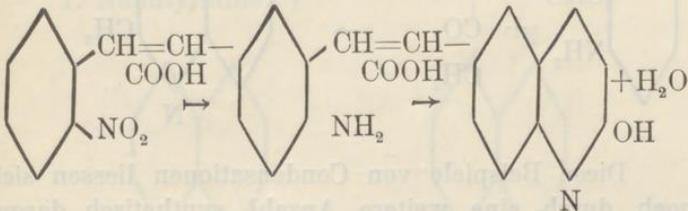
Beispiele:

Chinolin — aus Orthonitrozimmtaldehyd

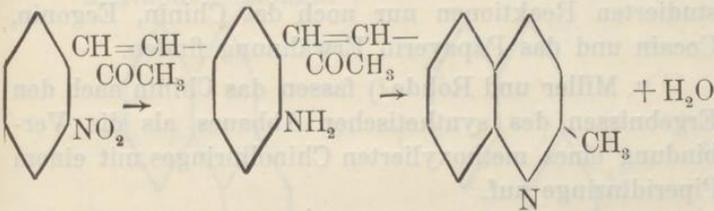


¹⁾ Supplement 7. Liebigs Annalen. 6. 329.

Oxychinolin (Carbostyryl) — aus Ortho-nitrozimmt-
säure



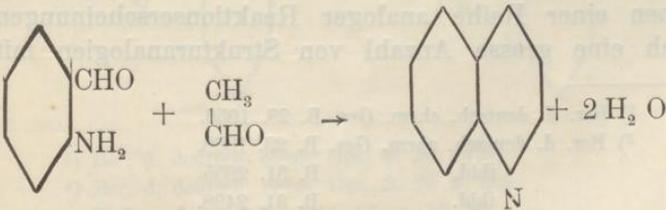
Methylchinolin (Chinaldin) — aus Ortho-nitro-
benzilidenacetone



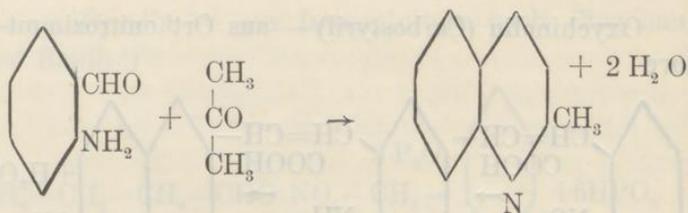
In den Fällen jedoch, in denen die Seitenkette weniger als 3 Kohlenstoffatome besitzt, wird die Condensation nur nach Zuhilfenahme eines Condensationsmittels eintreten, als welche namentlich Aldehyde und Ketone Verwendung finden. Auf dieser Umsetzung beruhen die wichtigsten Synthesen von Friedländer.

Beispiele:

Chinolin — aus Orthoamidobenzaldehyd und Acetaldehyd.



Methylchinolin (Chinaldin) — aus Orthoamido-
benzaldehyd und Aceton.



Diese Beispiele von Condensationen liessen sich noch durch eine weitere Anzahl synthetisch dargestellter Pyridin- bzw. Chinolinderivate ergänzen, es sollen hier jedoch im Hinblick auf die von mir studierten Reaktionen nur noch das Chinin, Egonin, Cocain und das Papaverin Erwähnung finden.

v. Miller und Rohde¹⁾ fassen das Chinin nach den Ergebnissen des synthetischen Abbaues als die Verbindung eines methoxylierten Chinolinringes mit einem Piperidinringe auf.

Das Egonin²⁾ stellt eine Tropincarbonensäure bzw. ein Piperidinderivat dar, dessen Kenntnis wir hauptsächlich den Untersuchungen von Ladenburg, Einhorn und Willstätter verdanken.

Als ein Derivat des Egonins ist das Cocain³⁾ aufzufassen.

Papaverin⁴⁾ stellt ein Isochinolinderivat dar, dessen Struktur Goldschmidt eingehend studiert hat.

Im allgemeinen hat man bei den Pyridinbasen neben einer Reihe analoger Reaktionserscheinungen auch eine grosse Anzahl von Struktur analogien mit

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 28. 1056.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 23. 1338.

ibid. B. 31. 2655.

ibid. B. 31. 2498.

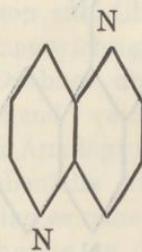
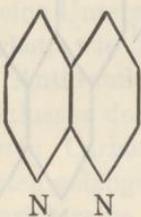
³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 23. 982.

⁴⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 21. R. 650.

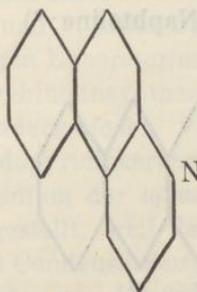
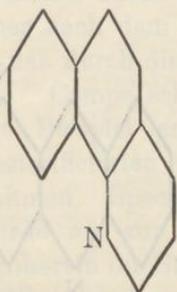
ibid. B. 37. 520.

dem Benzol und seinen Homologen beobachten können, die schematisch veranschaulicht werden sollen.

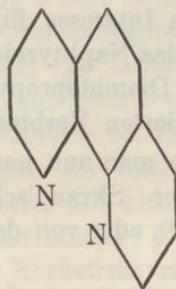
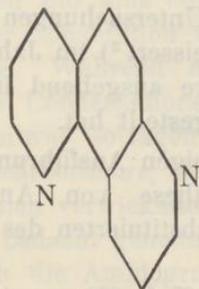
1. Naphtyridine: ¹⁾



2. Naphtochinoline: ²⁾



3. Phenantroline: ³⁾



¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 26. 2137.

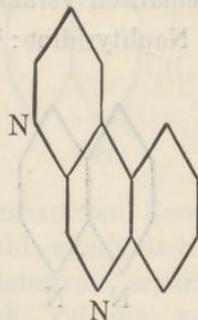
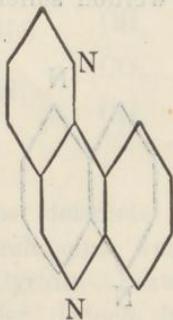
²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 26 R. 402.

Kolbe's Journal f. prakt. Chem. 57, 85.

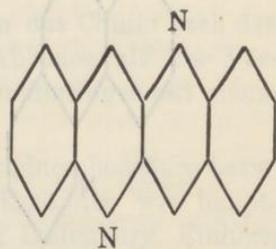
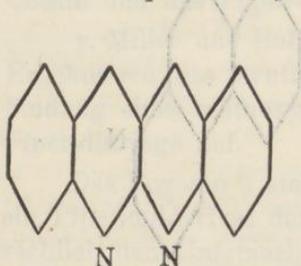
³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 26. R. 402.

B. 27. R. 631.

4. Chinochinoline: ¹⁾



5. Naphtoline: ²⁾



Von Interesse für meine Untersuchungen ist besonders das Naphtyridin, das Reisert ³⁾ im Jahre 1893 von der Diamidopropylelessigsäure ausgehend in Form der hydrierten Verbindung dargestellt hat.

Wie man nun nach den obigen Ausführungen mit Hilfe der Skraup'schen Synthese von Anilin zu Chinolin ⁴⁾, oder von den orthosubstituierten des Anilins

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. R. 632.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. 2244.

³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 26. 2137.

⁴⁾ Monatsh. f. Chem. 1. 317.

ibid. 2. 141.

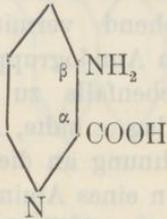
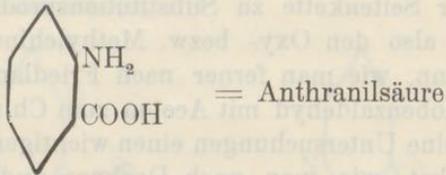
Ber. d. deutsch. Chem. Ges. B. 13. R. 2086.

ibid. B. 14. R. 1002.

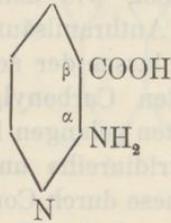
mit offener Seitenkette zu Substitutionsprodukten des Chinolins, also den Oxy- bzw. Methylchinolinen gelangen kann, wie man ferner nach Friedländer¹⁾ aus dem Amidobenzaldehyd mit Aceton zum Chinaldin und was für meine Untersuchungen einen wichtigen Anhaltspunkt darbot, wie man nach Doebner und v. Miller von der Anthranilsäure ausgehend mittelst Zusammenschlusses der acetylierten Amidogruppe mit der benachbarten Carbonylgruppe ebenfalls zu Chinolinsubstituierten gelangen kann, so lag es nahe, Analogien in der Pyridinreihe unter Anlehnung an die Skraup'sche Synthese durch Condensation eines Aminopyridins, oder aber nach dem Doebner- und v. Miller'schen Verfahren, das durch die im hiesigen Laboratorium durchgeführte Camps'sche Dioxychinolinsynthese²⁾ ein weiteres Beispiel erhielt, Condensationen mittelst einer esterificierten Acetylamidopyridincarbonsäure zu unternehmen. Speciell das Studium der letzten Reaktion wurde mir zur Aufgabe gestellt, weil damit auch von vornherein die Struktur des Condensationsproduktes augenfällig wurde. Es konnte zu diesem Zwecke natürlich nur eine Orthosäure in Frage kommen, die in ihrer Constitution mit der Anthranilsäure übereinstimmte. Während nun aber bei der Anthranilsäure für die Condensationsprodukte nur eine Constitution gegeben war, so lagen die Verhältnisse bei der Amidopyridincarbonsäure, dem Analogon der Anthranilsäure wesentlich verwickelter, weil hierbei auf zwei Möglichkeiten bedacht genommen werden musste; je nachdem nämlich die Amidogruppe zum Kernstickstoff α - oder β -ständig ist. Die beiden Möglichkeiten seien durch das folgende Schema veranschaulicht und mit der Anthranilsäure in Vergleich gestellt.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 16. 1835.

²⁾ Arch. d. Pharm. 237. 690.



β Amido- α pyridin-
carbonsäure



α Amido- β pyridin-
carbonsäure

Demzufolge waren bei der Amidopyridincarbonsäure 2 Condensationsprodukte zu erwarten, die sich nicht nur strukturell, sondern zweifellos auch in ihrem chemischem Verhalten von einander unterscheiden mussten. Während man nun nach den Untersuchungen von Markwald und Philips ¹⁾ der aus der Chinolinsäure dargestellten Amidopyridincarbonsäure die Constitution der α Amidonikotinsäure beigelegt hat, bin ich auf Grund meiner Versuchsergebnisse genötigt, die Amidogruppe als β -ständig anzunehmen, sodass dem von mir dargestellten Condensationsprodukte die nachstehende Strukturformel zur Grundlage dient.

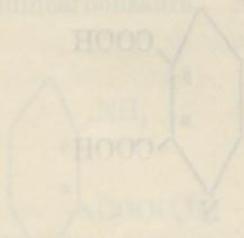


¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. 288. 261.

Weiteres über den Stellungsnachweis der Amidogruppe bei der Amidopyridincarbonsäure wolle aus dem experimentellen Teile der Arbeit ersehen werden.

Ich musste somit im Verlaufe meiner Untersuchungen ein dem Camps'schen α, γ -Dioxychinolin¹⁾ entsprechendes Condensationsprodukt erhalten, was auch experimentell nachgewiesen ist.

¹⁾ Arch. d. Pharm. 237. 659.

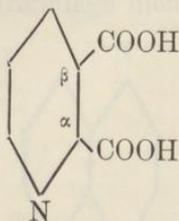


Chinolinensäure bzw. α, γ -Pyridincarbonsäure

Experimenteller Teil.

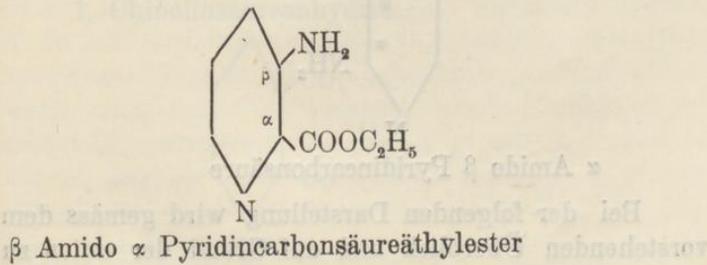
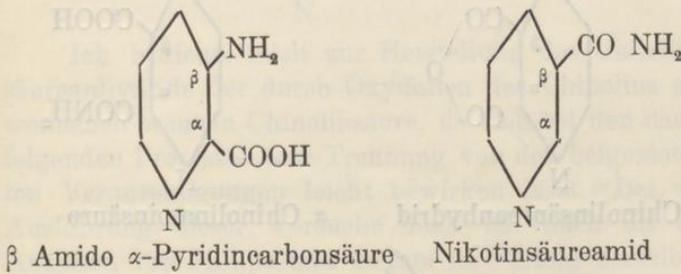
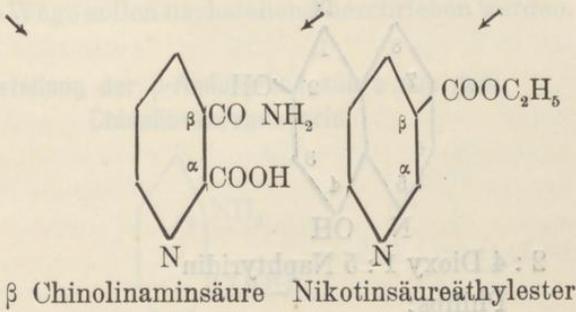
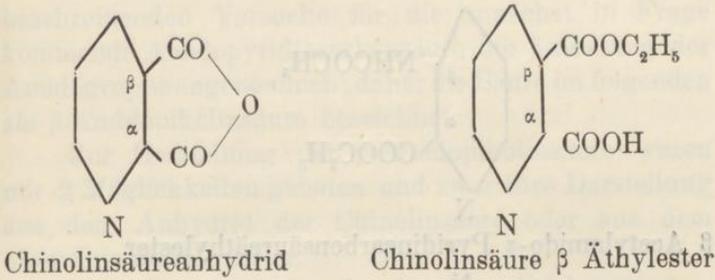
Bei der Ausführung meiner Arbeiten zur Herstellung der Amidopyridincarbonsäure konnte ich mich experimentell an die Angaben von Philips¹⁾ halten, vorbehaltlich der Beweisführung für die Stellung der Amidogruppe und der dadurch bedingten Strukturform der Säure. Bevor ich aber zur Darlegung der beobachteten Vorgänge schreite sei, es mir gestattet, den Gedankengang der Arbeit in dem nachfolgenden Schema erläuternd niederzulegen, wobei ich meine Ergebnisse zum Vergleich mit denen der Philips'schen Untersuchungen vorwegnehme.

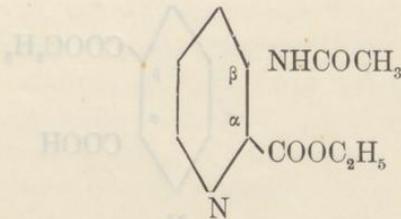
Ausgangsmaterial war die Chinolinsäure.



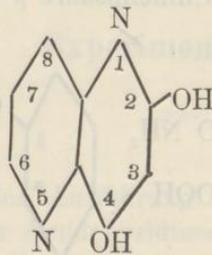
Chinolinsäure bzw. α , β Pyridincarbonsäure.

¹⁾ Liebig's Ann. d. Chem. 288. 253.



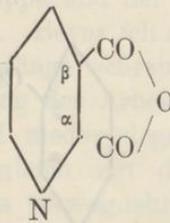


β Acetylamido- α Pyridinecarbonsäureäthylester

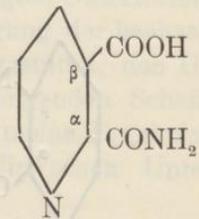


2 : 4 Dioxy 1 : 5 Naphtyridin

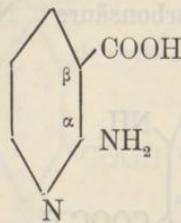
Philips:



Chinolinsäureanhydrid



α Chinolinaminsäure



α Amido β Pyridinecarbonsäure

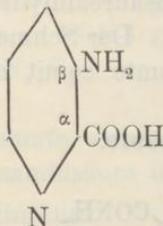
Bei der folgenden Darstellung wird gemäss dem vorstehenden Überblick und auf Grund der unten zu

beschreibenden Versuche für die zunächst in Frage kommende Amidopyridincarbonsäure die β -Stellung der Amidogruppe angenommen; daher die Säure im folgenden als β -Amidopikolinsäure bezeichnet.

Zur Herstellung der β -Amidopikolinsäure waren mir 2 Möglichkeiten geboten und zwar ihre Darstellung aus dem Anhydrid der Chinolinsäure oder aus dem Monochinolinsäureester.

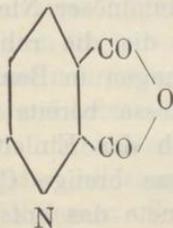
Beide Wege sollen nachstehend beschrieben werden.

I. Darstellung der β -Amidopikolinsäure aus dem Chinolinsäureanhydrid.



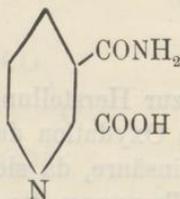
Ich bediente mich zur Herstellung des Chinolinsäureanhydrids der durch Oxydation des Chinolins gewonnenen braunen Chinolinsäure, da sich bei den nachfolgenden Prozessen eine Trennung von den beigemengten Verunreinigungen leicht bewirken lässt. Bei der Ausführung dieser Versuche hielt ich mich an die Angaben von Philips und konnte im Verfolg derselben wesentliche Abweichungen nicht beobachten.

1. Chinolinsäureanhydrid.



50 gr. Chinolinsäure werden mit 150 gr. Essigsäureanhydrid auf dem Sandbade bis zur vollständigen Lösung der Säure auf 120° C und hierauf noch etwa 1/2 Stunde bis gegen 150° erhitzt. Zu der abgekühlten dunkelbraunen Lösung fügte ich das 2—3 fache Volumen Tetrachlorkohlenstoff, wodurch die Abscheidung des gebildeten Chinolinsäureanhydrids erheblich gesteigert wird. Trotzdem ich mich genau an die Vorschriften von Philips hielt, gelang es mir nicht, die Ausbeute auf mehr als 60% zu erhöhen, da der nicht ausfällbare Teil des Anhydrids beim Einengen der Flüssigkeit grösstenteils verharzte. Ausserdem enthielt das auskristallisierte Chinolinsäureanhydrid bis zu 8% unveränderte Chinolinsäure. Der Schmelzpunkt des Körpers lag bei 133°, er stimmte somit mit dem von Philips beobachteten überein.

2. Chinolinaminsäure.



Das in vorerwähnter Weise gewonnene, auf dem Tonteller von etwa anhaftendem Essigsäureanhydrid gereinigte Chinolinsäureanhydrid wurde in heissem Benzol gelöst und die Lösung mit einem kräftigen Strome trockenen Ammoniakgases beschickt, wobei sich bald ein weisser, voluminöser Niederschlag absetzen begann. Da sich die die rohe Chinolinsäure begleitenden Verunreinigungen in Benzol nicht lösen, so war bei diesem Prozesse bereits eine Scheidung vollzogen. Ich unterbrach das Einleiten von Ammoniakgas, sobald die Masse breiige Consistenz angenommen hatte und trocknete das entstandene Ammo-

niaksalz der Chinolinaminsäure auf dem Tonteller, da bei der Erwärmung im Trockenschrank eine Verseifung des Körpers zu befürchten war.

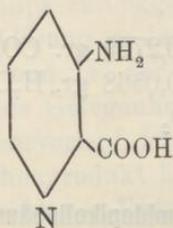
Aus einer kaltgesättigten Lösung des Salzes in Wasser konnte beim Einleiten von schwefliger Säure die freie Chinolinaminsäure in Gestalt kleiner weisser Krystallnadeln ausgefällt werden. Um dieselben zu reinigen, werden sie in kohlensaurem Ammoniak gelöst und mit schwefliger Säure als rein weisses Produkt wieder ausgeschieden. Der Schmelzpunkt des Körpers lag bei 168° C.

Die Analyse ergab:

0,1370 gr. Substanz = 0,2535 gr. CO₂ = 50,46% C
= 0,0453 gr. H₂O = 3,69% H
berechnet für C₇ H₆ N₂ O₃ = 50,56% C
und = 3,64% H

Der Körper stimmte somit mit der von Philips dargestellten Chinolinaminsäure überein.

3. β-Amidopikolinsäure.



Wie man nun in der Benzolreihe die Phtalaminsäure durch die Einwirkung von Natriumhypobromid in die Anthranilsäure im Sinne der Hofmann'schen Reaktion überführen kann, so gelingt es in der gleichen Weise, die Chinolinaminsäure in eine Amidopyridin-carbonsäure überzuführen.

10 gr. Chinolinaminsäure wurden in 100 cem einer 10% Natriumhydroxydlösung kalt aufgelöst und mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt. Hierauf

wurden der Lösung 250 ccm einer 6% Natriumhypobromidlösung bei fortwährendem kräftigem Rühren zugefügt.

Sobald die Kohlensäureentwicklung, die sich durch kleine Gasbläschen merklich macht, beendet ist, wird die weingelbe Lösung auf dem Wasserbade etwa eine Stunde lang erwärmt, wobei eine Dunkelfärbung der Flüssigkeit zu beobachten war. Nach dem Erkalten wird schweflige Säure bis zum bleibenden Geruche eingeleitet, wodurch die β -Amidopikolinsäure auszufallen beginnt. Durch weiteres Einengen der Flüssigkeit kann die Ausbeute um etwas vermehrt werden. Der Körper wurde in Wasser, dem etwas Tierkohle zugesetzt war, umkrystallisiert. Er schmilzt bei 310°C unter stürmischer Zersetzung. Die Säure erwies sich mit der von Philips nach dem gleichen Verfahren dargestellten und von ihm α -Amidonikotinsäure benannten Amidopyridincarbonsäure identisch. Ich beschränke mich darauf, hier lediglich das Resultat der Analyse anzuführen:

0,1430 gr. Substanz =	0,2729 gr. CO_2 =	52,05% C
	= 0,0568 gr. H_2O =	4,45% H
berechnet für: $\text{C}_6 \text{H}_6 \text{N}_2 \text{O}_2$		52,12% C
		4,38% H

II. Darstellung der β -Amidopikolinsäure aus dem Monochinolinsäureester.

Bei der Darstellungsmethode nach Philips, wie sie vorstehend eine kurze Wiederholung erfuhr, ist die Tatsache unangenehm in Erscheinung getreten, dass beim Einleiten von Ammoniakgas zu dem in Benzol gelösten Chinolinsäureanhydrid leicht Verharzung eintrat, welche die Ausbeute an Ammoniaksalz der Chinolinaminsäure bedeutend reduzierte. Die Ursache dieser Erscheinung ist vermutlich in der Wirkung geringer

Spuren von Wasser zu suchen, deren Eindringen beim kräftigen Einleiten des Gases anscheinend nicht vollständig zu vermeiden war. Es bot der von mir dargestellte Monochinolinsäureäthylester Gelegenheit, bei wesentlich einfacheren Manipulationen mit relativ besserer Ausbeute ebenfalls eine Chinolinamin- bzw. Amidopyridincarbonensäure darzustellen. Zur Herstellung dieses Esters konnte ich gleichfalls die rohe Chinolinsäure in Anwendung bringen, da das zum Umkrystallisieren des Esters benützte Benzol die begleitenden Verunreinigungen in Lösung hält. Vor einiger Zeit wurden der Methyl- und Äthylester von Kirpal¹⁾ aus dem Chinolinsäureanhydrid dargestellt. Aus dem Monomethylchinolinsäureester hat Kirpal beim Erhitzen auf 145° den Nikotinsäuremethylester²⁾ dargestellt, der bei 38° schmolz und somit mit dem von Engler³⁾ aus der Nikotinsäure dargestellten Nikotinsäuremethylester übereinstimmte. Nach Bekanntwerden der Arbeiten von Philips hat Kirpal seine Resultate zu gunsten derjenigen von Philips zurückgezogen, ohne indessen eine stichhaltige Erklärung zu bringen.⁴⁾

Ich hatte nun bei der Darstellung des Chinolinsäureäthylesters Gelegenheit zu beobachten, dass bei diesem Reaktionsverlauf sich der Monochinolinsäureester als Zwischenprodukt bildet, und versuchte daher durch eine Anzahl von Vergleichsversuchen das geeignete Stadium der Reaktion, das eine befriedigende Ausbeute an Monoester lieferte, ausfindig zu machen.

Ich fand, dass es sich als zweckmässig erwies, den Verlauf der Esterification dann zu unterbrechen, wenn gerade noch eine ganz geringe Menge ungelöster

1) Monatsh. f. Chem. 20. 767.

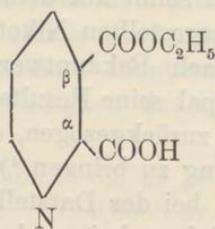
2) ibid. 20. 769.

3) Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. 1787.

4) Monatsh. f. Chem. 21. 958.

Chinolinsäure im braunen Flüssigkeitsgemische vorhanden war. Beim Abdestillieren des überschüssigen Alkohols wird die Esterification des noch nicht in Reaktion getretenen Rückstandes vollends bewirkt. Gelang es mir nun, den Reaktionsverlauf als einen einheitlich verlaufenden festzustellen, in dem Sinne, dass sich bloss ein Monoester bildete, so war die orientierende Wirkung des Kernstickstoffs auf neu eintretende Substituenten augenscheinlich charakterisiert. Tatsächlich ist auch nur ein Monochinolinsäureester gebildet worden, bei dem die Estergruppe β ständig war, wie weiter unten erläutert werden soll. Es kann bei Beobachtung meiner Angaben jeweils eine Ausbeute von 80% Monoester neben 5–10% Diester erzielt werden.

1. Chinolinsäure β monoäthylester.



50 gr. Chinolinsäure wurden mit 150 ccm Alkohol, der 2% gasförmige Salzsäure gelöst enthielt, am Rückflusskühler auf dem Wasserbade gekocht. Nach Verlauf von 2–3 Stunden war das oben gekennzeichnete Reaktionsstadium eingetreten, worauf die Esterification unterbrochen wurde. Nachdem etwa 70 ccm Alkohol abdestilliert waren, liess ich die rotbraune Lösung erkalten und fügte Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion zu. Auf diese Weise konnte der sich nebenher bildende Diäthylester durch Ausäthern von Monoester, der in der Lösung nunmehr als Natriumsalz vorlag, isoliert werden.

Nunmehr wurde die alkalische Flüssigkeit angesäuert und der freie Monochinolinsäureester mittelst 6—8 maligen Ausschütteln mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung ist mit körnigem Chlorcalcium zu trocknen und der überschüssige Äther abzudestillieren.

Im Destillationskölbchen blieb ein schwach gelblich gefärbtes Öl, das beim Erkalten zu strahligen Krystallaggregaten erstarrte. Aus Benzol, dem etwas Tierkohle beigemischt war, konnte der Körper leicht umkrystallisiert werden. Er bildet glänzende, weisse Krystallprismen, die bei 131°C schmelzen. An der Luft verwittern die Krystalle nach einiger Zeit unter Rückbildung zu Chinolinsäure. Bei 165° gibt der Ester Kohlensäure ab, und es resultiert als Zersetzungsprodukt ein wasserhelles Öl, dessen Siedepunkt bei 218—219°C lag. Das Öl stellte demnach den Nikotinsäureäthylester dar, dessen Siedepunkt Engler ¹⁾ bei 218°C beobachtete. Kirpal hat, wie bereits oben erwähnt, aus dem Monomethylchinolinsäureester den Nikotinsäuremethylester dargestellt und denselben ebenfalls analog dem von Engler aus der Nikotinsäure dargestellten Ester gefunden.

Der Monochinolinsäureäthylester ist in Wasser, Alkohol, Äther, Eisessig und Benzol leicht löslich.

Die Analyse ergab folgende Werte:

0,1004 gr. Substanz = 0,2036 gr. CO₂ = 55,30% C
= 0,0427 gr. H₂O = 4,76% H

berechnet für C₉ H₉ NO₄:

7,18% N 55,36% C 4,65% H
0,1010 gr. Substanz ergaben bei 16,8°C und 764,3 mm
Barometerstand 6,2 ccm N = 7,16%.

Aus Wasser krystallisiert der Monoester bei vorsichtigem Erwärmen ebenfalls, indem er sich beim Erkalten mit einem Molekül Krystallwasser abschied.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. 1784.

Er gibt dasselbe bei 95° unter Zusammensintern wieder ab.

Analyse:

0,3184 gr. des aus Wasser umkrystallisierten Esters wogen nach 3stündigem Erhitzen bei 100°C 0,2914 gr.

Der Gewichtsverlust entspricht 8,48% Wasser.

berechnet für $C_9 H_{11} NO_5$ 8,45% „

Constitutionsbeweis.

Die von Skraup¹⁾ beobachtete Tatsache, dass die dem Stickstoff benachbarte Carboxylgruppe, also die α -ständige, sich beim Erhitzen glatt abspaltet, veranlasste mich mit dem Monochinolinsäureäthylester den gleichen Versuch anzustellen. Bei 165° fängt der Ester an stürmisch aufzuschäumen, indem neben Kohlensäure ein farbloses Öl entweicht. Die entweichende Kohlensäure wurde durch Auffangen in Barytwasser als solche identifiziert. Um eine Zersetzung des resultierenden Öles zu verhindern, zog ich es vor, die Abspaltung der Carboxylgruppe im Vakuum vorzunehmen.

Bei der Destillation sammelte sich in der Vorlage ein farbloses Öl, dessen Siedepunkt bei 218°—219° C gelegen hatte, also mit dem Siedepunkt des Nikotinsäureäthylesters, den Engler²⁾ aus der Nikotinsäure dargestellt hatte, sich als übereinstimmend erwies. Um jedoch über den Verlauf der Reaktion weitere Sicherheit zu bekommen, überschichtete ich nach dem Verfahren von Engler³⁾ etwa 4 gr. des Öles mit conc. Ammoniak. Nach etwa 2tägigem Stehen hatten sich weisse Krystalldrusen gebildet, die in heissem Benzol gelöst, beim Erkalten sich als haarfeine Krystallnadeln

¹⁾ Monatsh. f. Chem. 1. 803.

Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 14. R. 537.

²⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. 1787.

³⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. 1784.

abschieden. Der Schmelzpunkt des mehrmals unkrystallisierten Körpers lag bei 121°C ; er war demnach mit dem von Pollak¹⁾ beobachteten Schmelzpunkt übereinstimmend.

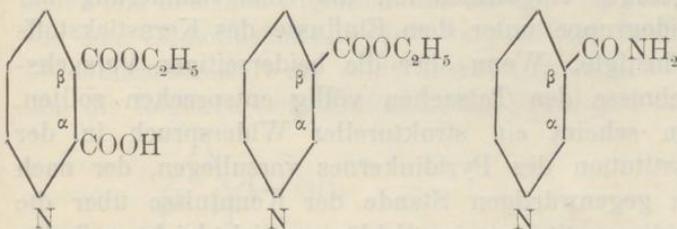
Die Analyse hatte folgendes Ergebnis:

0,1010 gr. Substanz bei 18°C und 746 mm Barometerstand = 20,4 ccm N = 22,85% N.
berechnet für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ N = 22,98%

Zum Vergleiche habe ich aus 10 gr. reiner Pikolinsäure den Pikolinsäureäthylester dargestellt und aus diesem auf analoge Weise das Pikolinsäureamid. Der Siedepunkt des Pikolinsäureäthylesters liegt bei 243°C .

Das Pikolinsäureamid krystallisierte aus Benzol in prismenartigen Krystallgebilden und wies schon rein äusserlich einen merklichen Unterschied mit dem von mir dargestellten Säureamid auf. Der Schmelzpunkt lag bei 103°C . (H. Meyer $103,5^{\circ}\text{C}$).

Meine Annahme, dass der Verlauf der Reaktion bei der Esterification unter dem Einflusse des Kernstickstoffs sich in der β -Stellung vollzogen hatte, war somit nach den experimentellen Ergebnissen bestätigt. Es kommt demnach dem Monochinolinsäureäthylester die nachstehende Constitution zu.



Kirpal hat, wie bereits oben erwähnt, einen Monochinolinsäuremethylester in den Nikotinsäuremethylester übergeführt; es ist indessen als feststehend anzusehen,

¹⁾ Monatsh. f. Chem. 10. 54.

dass dieser Monoester ebenfalls in der β -Stellung substituiert ist, wenn ihn auch Kirpal auf eine andere Weise dargestellt hat. Die Annahme einer Wanderung der Methylgruppe von der α - in die β -Stellung vermag eben die durch die Analyse festgelegten Daten doch nicht zu entkräften. Auf jeden Fall ist die Überführung des Monochinolinsäureäthylesters sowohl in die Chinolinaminsäure, wie noch gezeigt werden soll, und in das Nikotinsäureamid ein wichtiges orientierendes Argument.

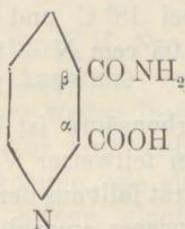
Philips hat nun allerdings seine Amidopyridincarbonsäure in das α -Amidopyridin überzuführen vermocht, es bedurfte aber die Überführung hierzu eine Temperatur von 310—312° C.

Zur Unterscheidung des α -Amidopyridins von dem aus dem Nikotinsäureamid zu erwartenden β -Amidopyridin ist lediglich eine Schmelzpunktdifferenz von 9° C ausschlaggebend.

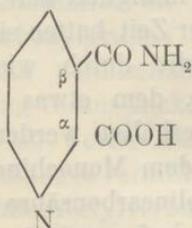
Jedenfalls darf angesichts der hohen Temperatur, die zur Überführung der Amidopyridincarbonsäure in das Amidopyridin erforderlich gewesen war, viel eher die Vermutung ausgesprochen werden, dass bei dieser Temperatur eine Umlagerung des molekularen Strukturgefüges eingetreten ist, die eine Wanderung der Amidogruppe unter dem Einflusse des Kernstickstoffs begünstigte. Wenn aber die beiderseitigen Versuchsergebnisse den Tatsachen völlig entsprechen sollten, dann scheint ein struktureller Widerspruch in der Constitution des Pyridinkernes vorzuliegen, der nach dem gegenwärtigen Stande der Kenntnisse über die Pyridinconstitution eine Erklärung nicht leicht zu finden vermag, es sei denn, dass eine räumliche Verschiebung der Componenten unter dem Einflusse des Stickstoffatoms gedacht werden darf. In diesem Falle aber müsste dem Stickstoff eine Energiemenge zur Verfügung stehen, die während des Vollzugs dieser Verschiebung

zum Ausdruck kommen sollte. Es sind indessen Beobachtungen dieser Art durch das Experiment noch nicht gemacht worden.

1. Chinolinaminsäure: β -Amino-Chinolinsäure.



Der in oben geschildeter Weise dargestellte β -Mono-chinolinsäureäthylester wurde mit etwas mehr als der für die Bildung des Ammoniaksalzes der Chinolinaminsäure berechneten Menge conc. Ammoniaks überschichtet und im verschlossenen Gefasse längere Zeit der Einwirkung überlassen, wobei nach einiger Zeit vollständige Lösung des Körpers eintrat. Nach 1—2-tägigem Stehen leitete ich in die klare Lösung schweflige Säure bis zum bleibenden Geruche ein, worauf sich die freie Chinolinaminsäure in Form von weissen Krystallnadelchen abschied. Der Schmelzpunkt des Körpers lag bei 168° C. Der Körper erwies sich in seinem Aussehen und in seinen Eigenschaften mit der von Philips ¹⁾ aus dem Chinolinsäureanhydrid dargestellten β -Amino-Chinolinearbonsäure als völlig übereinstimmend, so dass ihm die folgende Constitutionsformel beizulegen ist.



¹⁾ Liebigs Ann. d. Chem. 288. 253.

Die Analyse ergab:

0,1260 gr. Substanz = 0,2330 gr. CO_2 = 50,43% C.
= 0,0408 gr. H_2O = 3,63% H.
berechnet für $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ 50,56% C und 3,64% H.
0,1011 gr. Substanz ergaben bei 18° C und 754 mm
Barometerstand = 15,05 cem N = 17,05% N
berechnet für $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ = N = 16,90%

Die β -Amino α -Chinolincarbonsäure ist in kaltem Wasser schwer, in warmem, bei teilweiser Verseifung, ziemlich leicht löslich. Silbernitrat fällt aus der schwach ammoniakalischen Lösung ein weisses amorphes Silbersalz.

Die Analyse ergab:

0,1360 gr. Substanz = 0,0527 Ag. = 38,98% Ag.
berechnet für $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2\text{Ag}$. Ag. = 39,33%

2. β -Amidopikolinsäure.

Zur Herstellung der Säure verwandte ich 10 gr. der aus dem Ester gewonnenen β -Amino- α -Chinolincarbonsäure. Die Substanz wurde ebenfalls in 100 cem einer 10% Natriumhydroxydlösung gelöst, mit dem aliquoten Teil Wasser verdünnt und nach tüchtigem Umrühren mit 250 cem einer 6% Natriumhypobromidlösung versetzt. Die gelbliche Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade etwa eine Stunde lang erwärmt, nach dem Erkalten mit schwefliger Säure beschickt, bis die Säure auszufallen begann. Der Niederschlag wurde durch Kochen wieder in Lösung gebracht und die Flüssigkeit der Krystallisation überlassen. Nach einiger Zeit hatten sich kleine Krystallnadelchen abgesetzt, die durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Wasser, dem etwas Tierkohle zugesetzt ist, vollkommen rein erhalten werden können.

Der auf diese Weise aus dem Monochinolinsäure-ester bzw. der β -Amino α -Chinolincarbonsäure erhaltene Körper zeigte dieselben Eigenschaften wie der aus dem Chinolinsäureanhydrid dargestellte; insbesondere schmolz

er ebenfalls bei 310 unter stürmischer Kohlensäure-
abspaltung.

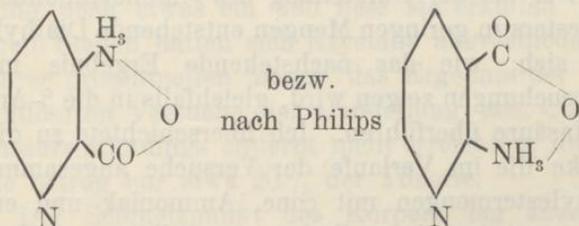
Die Analyse ergab folgende Werte:

0,1150 gr. Substanz = 0,2193 gr. CO_2 = 52,01% C

= 0,0451 gr. H_2O = 4,39% C

berechnet für $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ = 52,12% C und 4,38% H

Der Annahme von Philips, dass der β -Amido-
pikolinsäure wegen ihres abweichenden Verhaltens im
Vergleich zur Anthranilsäure eine andere Constitutions-
formel zukomme, wie sie das nachfolgende Schema zum
Ausdruck bringe, glaube ich aus folgenden Gründen
beipflichten zu können.



Einmal schlugen sämtliche Versuche, die Säure
durch Diazotieren in absolutem Alkohol in die ent-
sprechende Monopyridincarbonsäure überzuführen, fehl,
während der gleiche Versuch in der Benzolreihe glatt
Benzolsäure liefert. Weiterhin ist es bis jetzt nicht
gelingen, wie Arbeiten von Markwald und Philips ¹⁾
dargetan haben, eine Acetylierung der Amidogruppe
bei der freien Säure in Reaktion zu setzen. Es scheint
demnach tatsächlich die Amidogruppe mit der benach-
barten Carboxylgruppe in Fühlung zu stehen, wie es
das Schema veranschaulicht. Ich möchte hier zur
Orientierung voranschicken, dass es meinen Bemühungen
gelingen ist, durch Auslösen des oben dargestellten
Zusammenhanges vermittelt Esterification der Carboxyl-
gruppe, eine Acetylverbindung des Esters darzustellen.

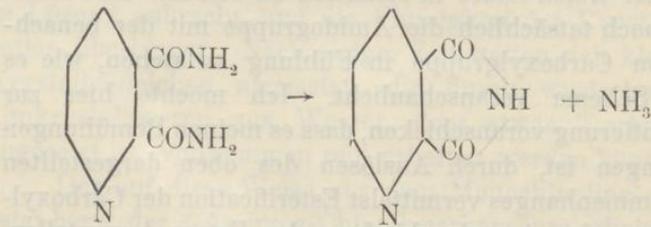
¹⁾ Liebig's Ann. d. Chem. 288. 253.

Als unbedingt beweiskräftig für den angenommenen Ringschluss kann indessen das erwähnte Verhalten der β -Amidopikolinsäure nicht gelten, da noch nicht genügend bekannt ist, in wie weit die Anwesenheit des Pyridinkernes an sich schon im vorliegenden Falle die Diazotierung ungünstig beeinflusst. Auch könnte noch Tautomerie angenommen werden, soweit insbesondere auch das Freilegen der Amidogruppe durch die Esterbildung übereinstimmt.

III. Darstellung der β -Amidopikolinsäure aus dem Chinolinsäurediäthylester.

Der bei der Darstellung des β -Monochinolinsäureäthylesters in geringen Mengen entstehende Diäthylester lässt sich, wie das nachstehende Ergebnis meiner Untersuchungen zeigen wird, gleichfalls in die β -Amidopikolinsäure überführen. Ich überschichtete zu diesem Zwecke die im Verlaufe der Versuche angesammelten Diäthylestermengen mit conc. Ammoniak und erhielt nach etwa eintägigem Stehen der gelbbraunen Lösung eine reichliche Krystallabscheidung von Chinolinsäurediamid. Der Körper hat durch Engler¹⁾ und Philips²⁾ eine eingehende Beschreibung erfahren, sodass ich mich mit dem Hinweis auf diese Autoren begnügen kann.

Die bei 190° C. schmelzenden Krystalle geben beim Erhitzen auf 230° unter Abspaltung vom Ammoniakgas das Chinolinsäureimid.



¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 27. 1784.

²⁾ Liebig's Ann. d. Chem. 288. 253.

Dieses Imid lässt sich durch Umkrystallisieren aus Alkohol reinigen, es wird jedoch am besten, wie ich durch meine Versuche dargetan habe, durch Sublimation von anhaftenden Verunreinigungen getrennt.

5 gr. der sublimierten, rein weissen Krystalle wurden wie bereits ausgeführt, der Hofmann'schen Reaktion unterworfen. Es konnte allerdings beim Zusatz der 6% Natriumhypobromidlösung nur eine geringe Kohlensäureentwicklung wahrgenommen werden. Die Lösung wurde in gleicher Weise behandelt, wie bereits beschrieben. Da eine Krystallabscheidung beim Einleiten von schwefliger Säure nicht eintrat, so engte ich die Lösung noch etwas ein und liess sie erkalten. Nach einigem Stehen hatten sich Krystalle abgeschieden, die in ihrer procentuellen Menge das Ergebnis der früher geschilderten Versuche der Darstellung aus Chinolinaminsäure allerdings entfernt nicht erreichten; die Ausbeute betrug nur etwa 20% der Theorie.

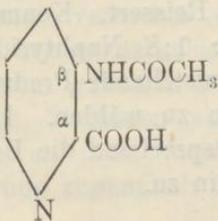
Der Schmelzpunkt des Körpers lag zuerst bei 308° C; mit Tierkohle in heissem Wasser mehrmals umkrystallisiert, schmolz der Körper bei 310° C. Er zeigte auch im übrigen das gleiche Verhalten wie die aus β -Ammino α -Chinolinecarbonsäure dargestellte β -Amidopikolinsäure.

Die Analyse ergab folgende Werte:

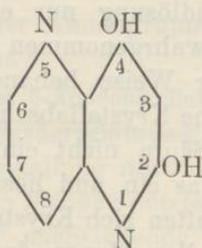
$$\begin{aligned} 0,0934 \text{ gr. Substanz} &= 0,1779 \text{ gr. CO}_2 = 51,95\% \text{ C} \\ &= 0,0358 \text{ gr. H}_2\text{O} = 4,29\% \text{ H} \end{aligned}$$

berechnet für: $\text{C}_6 \text{H}_6 \text{N}_2 \text{O}_2 = 52,12\% \text{ C}$ und $4,38\% \text{ H}$

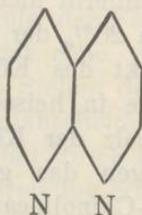
I. Darstellung der Acetyl- β -Amidopikolinsäure.



Bei der durchzuführenden Condensation war beabsichtigt, in entsprechender Weise wie bei der Condensation der Acetylanthranilsäure nach Camps nun auch durch Condensation eines Acetylamidopyridincarbonsäureesters zu einem Dioxychinolin zu gelangen, in welchem indessen 2 Pyridinringe enthalten sein mussten, also eine Verbindung von folgender Constitution:



Da Reissert die Verbindung



als Naphtyridin bezeichnete, so liegt in der von mir darzustellenden Verbindung das Dioxyderivat eines isomeren Körpers vor, und da bis jetzt für diese Körper eine besondere Nomenklatur noch nicht eingeführt ist, wähle ich einstweilen in Übertragung der entsprechenden Bezeichnung für die Naphtalinderivate die Bezeichnung Naphtyridine wie Reissert. Kommt demnach dem Reissert'schen Körper 1:8 Naphtyridin zu, so wäre für das von mir darzustellende Produkt die Bezeichnung 1:5 Naphtyridin zu wählen. Der Dioxyverbindung käme dann entsprechend die Bezeichnung 2:4 Dioxy- 1:5 Naphtyridin zu.

So wie nun bei der Anthranilsäure eine Ester- oder beim Amidoketon eine acetylierte Amidogruppe, in jedem Falle aber das Vorhandensein einer geschützten Carboxylgruppe erforderlich ist, so war es bei meinen Condensationsversuchen mit der Amidopyridincarbonsäure notwendig, für eine geschützte Carboxylgruppe Sorge zu tragen. Ich versuchte zwar die Amidogruppe der freien Säure nach gleichen Versuchen, wie sie mit negativem Erfolge von Philips vorgenommen wurden, auszuführen.

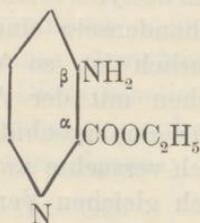
5 gr. der in Wasser umkrystallisierten β -Amidopikolinsäure wurden mit ca. 20--30 cem Essigsäureanhydrid auf dem Sandbade etwa eine Stunde lang gekocht. Zu einem Teile der Lösung fügte ich etwas Wasser und erhielt eine Krystallabscheidung von unveränderter β -Amidopikolinsäure. Einen weiteren Teil liess ich einige Stunden stehen, behandelte ihn in gleicher Weise und erhielt ebenfalls die unveränderte Säure zurück. Der Schmelzpunkt des Körpers lag bei 310° C.

Die Analyse ergab:

0,1321 gr. = 0,2520 gr. CO_2 = 52,05% C
= 0,0524 gr. H_2O = 4,45% H
berechnet für $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ = 52,70% C 4,43% H
" " $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$ = 52,12% C 4,38% H

Der Körper zeigte in seinem Verhalten die Eigenschaften der β -Amidopikolinsäure. Ich fand somit die Angaben von Philips bestätigt. Infolge dieses negativen Resultates versuchte ich die Carboxylgruppe, die, wie ich bereits dargelegt habe, mit der Amidogruppe in einem gewissen Zusammenhang zu stehen scheint, durch Einführen einer Estergruppe frei zu legen, um sie auf diese Weise nach der Esterification der Acetylierung zugänglich zu machen.

II. Darstellung des β -Amidopikolinsäureäthylesters.



Die Ausführung der Esterification geschah nach der Methode von Fischer.

10 gr. der aus Wasser umkrystallisierten Amidopyridincarbonsäure wurden mit 150 ccm absolutem Alkohol, der ca. 4% gasförmige Salzsäure gelöst enthielt, auf dem Wasserbade am Rückflusskühler 5–6 Stunden lang gekocht. Sollte eine vollständige Auflösung der Säure nach einigen Stunden noch nicht eingetreten sein, so empfiehlt es sich, die Salzsäure zu vermehren. Nach dem Erkalten der Lösung wurde der überschüssige Alkohol abdestilliert. Schon nach kurzer Zeit schieden sich aus der Lösung Krystallnadeln in reichlicher Menge ab, die das salzsaure Salz des Esters darstellten, dessen Beschreibung unten folgen soll.

Aus dem salzsauren Salze des Esters lässt sich durch Neutralisation mit Soda und Ausschütteln mit Äther der freie Ester isolieren. Zu diesem Zwecke löste ich etwa 10 gr. des salzsauren Salzes in Wasser auf, versetzte bis zur alkalischen Reaktion mit Sodalösung und schüttelte das Gemisch im Scheidetrichter 6–8 mal aus. Nachdem die ätherische Lösung, die eine blaue Fluorescenz zeigte, mit Chlorcalcium getrocknet war, wurde der Äther abdestilliert. Das im Kölbchen zurückbleibende farblose Öl erstarrte nach kurzer Zeit zu schönen Krystallprismen.

Herr Prof. Dr. Schwarzmann hatte die Liebenswürdigkeit, einige gut ausgebildete Krystalle auf die Krystallmodifikation zu untersuchen. Seine Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:

Die Krystalle gehören dem monoklinen System an, mit dem Axenwinkel

$$\beta = 128^{\circ} 35'$$

und dem Axenverhältnis

$$a : b : c = 0,618 : 1 : 0,675,$$

Nach der Fläche $\infty P \infty (010)$ sind die Krystalle sämtlich tafelartig ausgebildet. Als weitere Formen finden sich $\infty P (110)$ und $OP (001)$, sowie untergeordnet und sehr klein $P \infty, -P (111)$ und $+P (\bar{1}11)$. Der Winkel β wurde direkt als Kantenwinkel gemessen; die beiden anderen der Berechnung der geometrischen Konstante zu grundlegenden Winkel sind;

$$(110) : (\bar{1}\bar{1}0) = 51^{\circ} 34'$$

$$(011) : (0\bar{1}0) = 55^{\circ} 38'$$

Der Körper löst sich in Wasser, Alkohol, Äther, Eisessig und heissem Benzol, er ist unlöslich in Ligroin. Aus Benzol umkrystallisiert, zeigt er einen Schmelzpunkt von $96^{\circ} C$. Die Krystalle zeichnen sich durch einen charakteristischen Geruch aus:

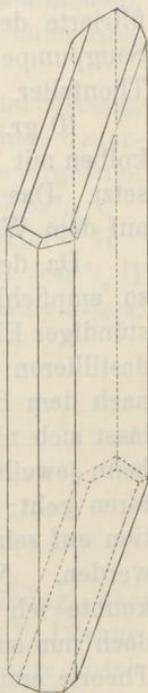
Die Analyse ergab für $C_8 H_{10} N_2 O_2$:

$$0,1202 \text{ gr. Substanz} = 0,2543 \text{ gr. } CO_2 = 57,69\% C$$

$$= 0,0660 \text{ gr. } H_2O = 6,16\% H$$

$$\text{berechnet: } 57,76\% C \text{ und } 6,07\% H$$

Da ich nun trotz wiederholten Ausäthern₂ nur eine unbefriedigende Ausbeute an freiem Ester erhalten konnte, so versuchte ich den Körper aus dem Silbersalz der β -Amidopikolinsäure mittelst Einwirkung eines Jodalkyles zu gewinnen.



I. Silbersalz der β -Amidopikolinsäure.

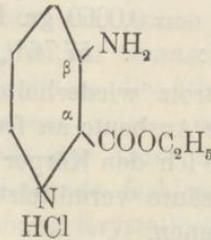
Ich versetzte zur Herstellung des Silbersalzes 10 gr. der β -Amidopikolinsäure in wässriger schwach ammoniakalischer Lösung mit 12,5 gr. Silbernitrat, filtrierte den weissen amorphen Niederschlag an der Saugpumpe gut ab und trocknete das Salz auf dem Thonteller.

10 gr. des Silbersalzes wurden in einem Rundkolben mit 150—200 cem Äther und 7 gr. Jodäthyl versetzt. Das Gemisch wurde unter öfterem Umrühren auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erhitzt.

Da der Reaktionsverlauf ein äusserst träger ist, so empfiehlt es sich, den Äther jeweils nach 3—4 stündiger Einwirkung abzugliessen. Das nach dem Abdestillieren des Äthers zurückbleibende Öl krystallisiert nach dem Erkalten in schönen Krystalltafeln aus. Es lässt sich nicht vermeiden, dass ein Teil des Jodäthyls beim jeweiligen Abgiessen der ätherischen Lösung verloren geht; es muss daher bei der weiteren Extraktion auf seine teilweise Erneuerung bedacht genommen werden. Nach 3tägigem ununterbrochenem Kochen konnte ich bei 6—7 maliger Eneuerung des Äthers doch nur eine Gesamtausbeute von höchstens 30% der Theorie erzielen.

Es muss daher der ersten Methode, die bei gleicher durchschnittlicher Ausbeute doch verhältnismässig einfacher ist, der Vorzug gegeben werden.

β -Amidopikolinsäureäthylesterchlorhydrat.



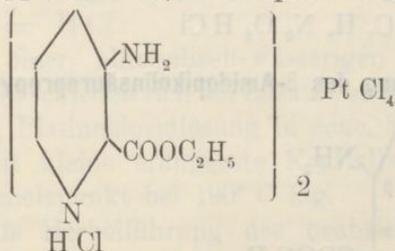
Das salzsaure Salz des β -Amidopikolinsäureäthylesters bildet sich bei der Esterification der β -Amidopikolinsäure mit Salzsäure und Alkohol, wie bereits oben mitgeteilt wurde. Es bildet weisse Krystallnadeln, die aus Alkohol umkrystallisiert bei 212° C unter Entweichen von Salzsäuredämpfen schmolzen.

Der Körper löst sich in Wasser, Alkohol und Eisessig, er ist unlöslich in Benzol und Ligroin. Die nähere Untersuchung dieser Verbindung hatte das folgende Ergebnis:

0,1313 gr. Substanz = 0,2277 gr. CO_2 = 47,29% C
 = 0,0648 gr. H_2O = 5,53% H

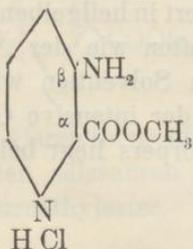
berechnet für $\text{C}_8 \text{H}_{10} \text{N}_2 \text{O}_2 \text{HCl}$: 47,36% C u. 5,48% H

Platindoppelsalz des β -Amidopikolinsäureäthylesters.



Aus einer alkoholisch-wässrigen Lösung von 1 gr. Ester schieden sich auf Zusatz einer 10% Lösung von Platinchlorid in concentrirter Salzsäure nach einiger Zeit kleine orangegelbe Krystallnadelchen ab, die einen Schmelzpunkt von 189° C zeigten. Sie waren in Wasser und Alkohol löslich.

II. Darstellung des β -Amidopikolinsäuremethylesterchlorhydrats.



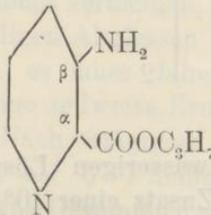
Das salzsaure Salz des β -Amidopikolinsäuremethylesters habe ich auf analoge Weise wie jenes des Äthylesters dargestellt.

Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei 214° C. Er zeigt ganz ähnliche Eigenschaften wie das Chlorhydrat des β -Amidopikolinsäureäthylesters. Der freie Methylester wurde bereits von Kirpal¹⁾ dargestellt und beschrieben, ich habe deshalb von seiner Darstellung abgesehen.

Das noch nicht dargestellte salzsaure Salz ergab bei der Analyse folgende Werte:

0,1475 gr. ergaben bei 14° C und 766,3 mm
Barometerstand 18,6 cem N = 14,95% N
berechnet für $C_7 H_8 N_2 O_2 HCl$ = 14,84% N

III. Darstellung des β -Amidopikolinsäurepropylesters.



Dieser Ester wurde nach dem gleichen Verfahren wie zuletzt der Äthylester durch Einwirkung von Jodpropyl auf das Silbersalz der β -Amidopikolinsäure dargestellt. Der Verlauf der Reaktion unterschied sich von jenem des Äthylesters nicht. Auch hierbei war die Ausbeute eine schlechte.

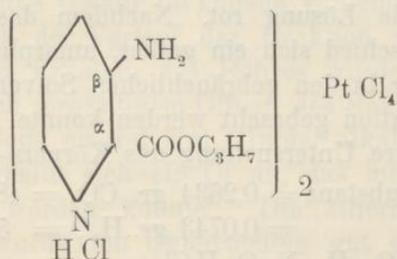
Der Propylester krystallisiert in hellgelben Krystalltafeln, zeigt analoge Eigenschaften wie der Äthylester und löst sich in den gleichen Solventien wie dieser. Gleichfalls charakteristisch ist der intensive Geruch.

Der Schmelzpunkt des Körpers liegt bei 89° C.

¹⁾ Monatsh. f. Chem. 21. 962.

Die Analyse hatte folgendes Ergebnis:
 0,1410 gr. Substanz = 0,3092 gr. CO_2 = 59,80% C
 = 0,0840 gr. H_2O = 6,67% H
 berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$: 59,93% C und 6,72% H

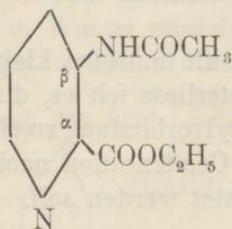
Platindoppelsalz des β -Amidopikolin-
 säurepropylesters.



Aus einer alkoholisch-wässrigen Lösung des Propylesters schieden sich auf Zusatz von einigen Tropfen einer 10% Platinchloridlösung in conc. Salzsäure nach einiger Zeit kleine orangerote Krystallwürfelchen ab, deren Schmelzpunkt bei 190° C lag.

Behufs Herbeiführung des beabsichtigten Ringschlusses wurde versucht, nunmehr an die Amidogruppe des Esters die Acetylgruppe anzugliedern es gestaltete sich der Versuch wie folgt.

Darstellung des β -Acetylamidopikolin-
 säureäthylesters.



Zur Darstellung dieser Verbindung verwandte ich sowohl den salzsauren als auch den freien β -Amidopikolinsäureäthylester.

I. Darstellung des salzsauren Salzes des β -Acetylamido-pikolinsäureäthylesters.

5 gr. des salzsauren Äthylesters wurden nach der allgemeinen Methode mit 10 gr. Essigsäureanhydrid versetzt und auf dem Sandbade etwa 1 Stunde lang zum Kochen erhitzt. Schon nach kurzem Erwärmen färbte sich die Lösung rot. Nachdem das Gemisch erkaltet war, schied sich ein gelber, amorpher Niederschlag ab, der in den gebräuchlichen Solventien nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Die nähere Untersuchung des Körpers ergab:

0,1484 gr. Substanz = 0,2634 gr. CO_2 = 48,78% C
= 0,0743 gr. H_2O = 5,51% H
berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{HCl}$
= 49,03% C und 5,36% H

Die Bestimmung des Chlors nach Carius ergab, dass nur eine Salzsäuregruppe angegliedert worden war; sie war natürlich kernständig.

0,1237 gr. Substanz = 0,0740 gr. Ag Cl = 14,89% Cl
berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{HCl}$ = 14,51% Cl

Hiernach liegt in dem Körper die salzsaure Verbindung des Acetylderivates vor.

Einen eigentlichen Schmelzpunkt konnte ich beim Erhitzen des Körpers nicht wahrnehmen; er giebt zwischen 170° — 180° C Salzsäure ab und sintert vollständig zusammen.

Da mir von dem Produkte nur eine kleine Menge zur Verfügung stand, so unterliess ich es, durch Neutralisation mit Alkali die Acetylverbindung zu eliminieren und verwandte den Rest zur Condensation nach Claisen, worüber weiter unten berichtet werden soll.

II. Darstellung der freien Acetylverbindung.

Der freie Acetyl- β -Amidopikolinsäureäthylester wurde folgendermassen dargestellt:

Diese Verbindung habe ich in der oben beschriebenen Weise aus dem β -Amidopikolinsäurepropylester dargestellt.

Sie stellte ein gelbliches Öl dar, das bei -20° C erst anfang zähflüssig zu werden, und durch den gleichen Geruch wie der Acetyläthylester ausgezeichnet war.

Die Analyse ergab:

0,2710 gr. Substanz ergaben 18° C und 745 mm
Barometerstand 29,4 ccm N = 12,25% N
berechnet für $C_{11}H_{14}N_2O_3$: N = 12,63%

Condensation des salzsauren Acetyl- β -Amidopikolinsäure- äthylesters nach Claisen. ¹⁾

2 gr. des amorphen gelben Salzes wurden in absolutem Alkohol zur Lösung gebracht und mit 0,5 gr. Natriumhydroxyd versetzt. Das Gemisch wurde auf dem Wasserbade am Rückflusskühler etwa 3 Stunden lang erhitzt. Nachdem der überschüssige Alkohol grösstenteils abdestilliert war, fiel aus der erkalteten Lösung auf Zusatz von etwas Eisessig ein weisser krystalliner Körper aus, der bei 310° schmolz.

Meine Vermutung, dass statt der erwarteten Condensation eine Verseifung der Ester- bzw. Abspaltung der Acetylgruppe eingetreten war, fand ich durch die Analyse bestätigt.

0,1331 gr. Substanz = 0,2552 gr. CO_2 = 52,29% C
und 0,0564 gr. H_2O = 4,69% H
berechnet für $C_6H_6N_2O_2$: = 52,12% und 4,34% H

Diese Zahlen stimmen auf die Formel der freien β -Amido-Pikolinsäure.

Die gleiche Beobachtung hat Camps ²⁾ bei der Condensation des Acetylanthranilsäureesters gemacht, indem dort gleichfalls statt der Condensation eine vollständige Verseifung des Körpers eintrat. Diese Beobach-

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 14. 2468.

²⁾ Arch. d. Pharm. 237. 690.

tungen haben nichts auffälliges, wenn man in Erwägung zieht, dass die Carbonylgruppe der Carboxäthylgruppe indifferenten und daher zur Condensation weniger befähigt ist, als die Carbonylgruppe von Aldehyden oder Ketonen. Zu diesem Ende sei nur an die Chinolinsynthesen aus Orthoamidobenzaldehyd mit Aceton erinnert, wo bekanntlich durch Vermittlung der Natronlauge die Condensation glatt vor sich geht. Es kann daher Condensation nur bei völligem Ausschluss von Wasser erwartet werden.

Camps¹⁾ gelang es, den Acetylanthranilsäureester in Toluollösung mit Natrium zu condensieren und habe ich mich bei meinem Versuche seinen Ausführungen angeschlossen; der Versuch wurde sowohl mit der salzsäuren, als auch mit der neutralen Verbindung ausgeführt.

Condensation des salzsauren Acetyl- β -Amidopikolinsäure-äthylesters nach Camps.²⁾

2 gr. des Körpers wurden im Bombenrohre mit 20 gr. Tolnol und 1 gr. Natrium versetzt und etwa 3 Stunden lang auf 130°—160° C erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Rohr vorsichtig seines Inhalts entleert.

Die braune Flüssigkeit hatte bereits einen amorphen, braungelben Niederschlag abgesetzt, der sich durch einen charakteristischen Pyridingeruch auszeichnete. Er scheint das Condensationsprodukt in Form des salzsauren Salzes gewesen zu sein; infolge der geringen Mengen, die mir zur Verfügung standen, und die noch durch Chlornatrium verunreinigt waren, konnte ich eine Reindarstellung des Körpers nicht vornehmen. Der Körper fängt bei 180° an zusammenzusintern und schmilzt bei 225°—229° C unter Zersetzung.

¹⁾ Arch. d. Pharm. 237. 690.

²⁾ Arch. d. Pharm. 237. 690.

Condensation des freien Acetyl- β -Amidopikolinsäure- äthylesters nach Camps.

4 gr. des Acetylestere wurden in 30 gr. Tolnol gelöst, mit 1,5 gr. fein vertheiltem Natrium versetzt und am Rückflusskühler erwärmt. Von Zeit zu Zeit muss die Erwärmung, um eine zu heftige Reaction zu verhüten, unterbrochen werden. Nach 2stündigem Erhitzen ist die Reaction als beendet anzusehen. Nach dem Erkalten des braunroten Gemisches reicherte sich der während der Reaction schon teilweise abgesetzte amorphe Niederschlag noch erheblich an, sodass die Mischung gallertartige Consistenz annahm. Der gelbbraune Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt. Er löste sich in Alkohol, Eisessig und Benzol und konnte aus letzterem leicht umkrystallisiert werden. Die nebenher sich bildende β -Amidopikolinsäure ist in diesem letzteren Lösungsmittel unlöslich, sodass sich die Trennung leicht bewirken lässt.

Die weisslichgelben Krystalle schmolzen bei 56° und zeichneten sich durch einen angenehm aromatischen Geruch aus.

Die Analyse ergab folgende Werte:

0,1167 gr. Substanz	= 0,2525 gr. CO_2
	= 0,0433 gr. H_2O
0,0940 gr. Substanz	= 0,2180 gr. CO_2
	= 0,0370 gr. H_2O

berechnet für $\text{C}_8 \text{H}_6 \text{N}_2 \text{O}_2$:		Gefunden:	
C	59,20	59,02	58,87
H	3,73	4,15	4,10
N	17,31	17,07	—

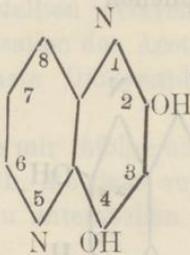
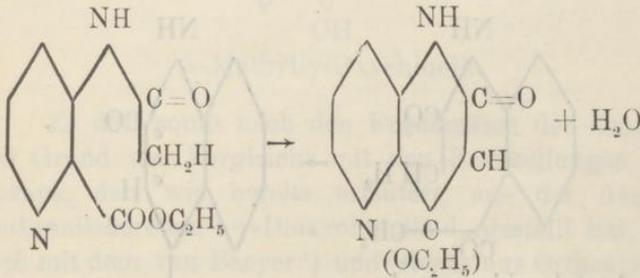
Hiernach liegt in dem erhaltenen Körper ein Condensationsprodukt vor, welches nach Analogie mit der Camps'schen Reaction als ein Dioxyderivat angesprochen werden muss, und da weiter oben nachgewiesen wurde, dass die NH_2 -Gruppe meiner Amidopyridincarbonsäure die β -Stellung einnimmt, somit eine

Amidopikolinsäure und nicht wie Philips und Kirpal annehmen eine Amidonikotinsäure ist, so kann auch der daraus durch Condensation erhaltene Oxykörper nicht ein Derivat des 1,8 Naphtyridin sein, es muss dasselbe vielmehr als das 1,5 Naphtyridin angesprochen werden.

Nach den von Baeyer ¹⁾ aufgestellten Regeln vermag der Stickstoff das anhaftende Wasserstoffatom nach Vollzug des Ringschlusses nicht mehr zu binden. Diese Erscheinung mag in dem vorliegenden Falle eine Erklärung in dem Umstande finden, dass die angegliederte Carbonylgruppe aziden Charakter hat.

Durch die tautomere Wanderung des Wasserstoffatoms würde der Charakter des neugebildeten Ringgliedes ebenfalls der einer tertiären Base sein.

Es würde sich der Reaktionsverlauf etwa in den folgenden Stadien vollziehen.

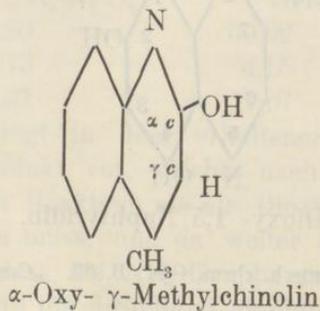
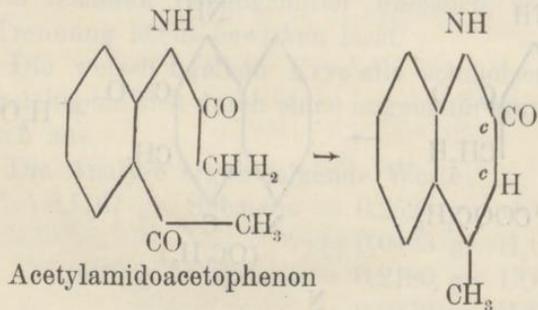


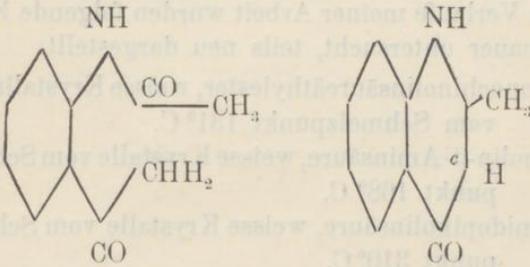
2,4 Dioxy- 1,5 Naphtyridin.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. B. 33. „Geschichte der Indigo-synthese“. L. VII.

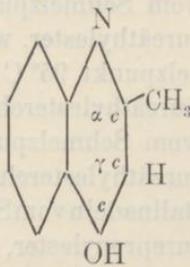
Wanderungen von Wasserstoffatomen zu benachbarten Substituenten sind in der chemischen Synthese zahlreich nachgewiesen worden, und Camps hat diese Tatsache speziell bei der Darstellung von Oxymethylchinolinen experimentell verfolgt.

Amidoacetophenon erleidet beim Kochen mit verdünnter Natronlauge nach zwei Richtungen hin innere Condensation, indem sowohl α -Oxy- γ -Methylchinolin als auch γ -Oxy- α -Methylchinolin gleichzeitig nebeneinander entstehen, und zwar in der Weise, dass im einen Falle zwei Wasserstoffatome der Methylgruppe des Acetylrestes mit dem Ketonsauerstoff, im andern Falle zwei Wasserstoffatome der Methylgruppe des Ketons mit dem Carbonylsauerstoff des Säurerestes sich zu Wasser vereinigen.





Acetylamidoacetophenon



α -Methyl- γ -Oxychinolin

Es darf somit nach den Ergebnissen der Analyse auf Grund des Vergleichs mit den Feststellungen von Camps, der, wie bereits erläutert, aus der Acetyl-anthranilsäure ein α - γ -Dioxychinolin dargestellt hat, das sich mit dem von Baeyer ¹⁾ und Bloem aus Orthoamido-propionsäure dargestellten γ -Oxycarbostyryl als identisch erwies, die Condensation des Acetylamidopyridincarbonsäureesters zu einem Dioxynaphtyridin als erwiesen betrachtet werden.

Leider war es mir infolge ungenügenden Materials nicht mehr möglich, die Base auf ihre Reaktionsfähigkeit eingehender zu untersuchen.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 16. 767.

Im Verlaufe meiner Arbeit wurden folgende Körper teils genauer untersucht, teils neu dargestellt:

1. β -Monochinolinsäureäthylester, weisse Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 131° C.
2. Chinolin- β -Aminsäure, weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 168° C.
3. β -Amidopikolinsäure, weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 310° C.
4. β -Amidopikolinsäuremethylesterchlorhydrat, weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 214° C.
5. β -Amidopikolinsäureäthylester, weisse Krystalltafeln vom Schmelzpunkt 95° C.
6. β -Amidopikolinsäureäthylesterchlorhydrat, weisse Krystalle vom Schmelzpunkt 213° C.
7. β -Amidopikolinsäureäthylesterchlorplatinat, orangegelbe Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 189° C.
8. β -Amidopikolinsäurepropylester, weissgelbe Krystalltafeln vom Schmelzpunkt 89° C.
9. β -Amidopikolinsäurepropylesterchlorplatinat, orangefarbene Krystallwürfelchen vom Schmelzpunkt 190° C.
10. Acetyl- β -Amidopikolinsäureäthylester, wasserh. Öl.
11. Acetyl- β -Amidopikolinsäurepropylester, gelbliches Öl.
12. 2,4 Dioxy-1,5 Naphthyridin, weisse Krystallnadeln vom Schmelzpunkt 56° C.

rper

deln

nelz-

nelz-

eisse

afeln

eisse

nge-

9° C.

tall-

nge-

inkt

Öl.

s Öl.

deln

ng

wie

uf

ted

ein

del



N11< 51967636 090

KIT-Bibliothek

