

## HOMOLOZI PIRIDINA

### IV. Saopćenje<sup>1)</sup>

### O 3,5 - DIETIL - PIRIDINU

#### M. Proštenik i L. Filipović

U nastavku radova o dietil-piridinima<sup>2)</sup> priredili smo 3,5-dietil-piridin i upoznali njegova svojstva. Kad je ovaj rad bio gotovo završen, objavio je B. Witkop<sup>3)</sup> svoja istraživanja o konstituciji aspidospermina i utvrdio, da dehidrogenacijom tog alkaloida nastaje 3,5-dietil-piridin, koji je i sintetski priredio redukcijom N-metil-3,5-dietil-4-piperidona litijevim aluminijevim hidridom i dehidrogenacijom nastalog produkta paladijem. A. E. Tschitschiba bin spominje u jednoj svojoj raspravi<sup>4)</sup>, da 3,5-dietil-piridin nastaje kondenzacijom n-butiraldehida s amonijakom u prisutnosti aluminijeva oksida, ali ne navodi nikakvih podataka o samoj bazi. Izveli smo tu kondenzaciju, pa se je moglo dokazati, da se među reakcionim produktima zaista nalazi i 3,5-dietil-piridin. Proučavajući dalje kondenzacije primarnih alkohola s amonijakom, mogli smo utvrditi, da pri tom nastaju tercijarne baze, uglavnom jednake onima, koje nastaju i iz odgovarajućih aldehida s amonijakom. Tako smo iz n-butilnog alkohola i amonijaka u prisutnosti silikagela dobili među ostalim produktima i 3,5-dietil-piridin. Konačno smo istu bazu priredili i na treći način iz 2,6-dimetil-3,5-diacetil-piridina.

#### Kondenzacija n-butiraldehida s amonijakom preko silikagela

Butiraldehid je kondenziran s amonijakom preko silikagela (Blaugel Merck) kao kontaktne tvari na način, koji je A. E. Tschitschiba bin primijenio kod sličnih reakcija s acetaldehidom<sup>5)</sup> i propionaldehidom<sup>6)</sup>; razlika je jedino u tome, što je on upotrebio kao kontaktnu tvar aluminijev oksid. Kondenzacija je izvođena kod 300—330°. Kad silikagelu oslabi djelovanje, regenerira se tako, da se prekine dodavanje aldehida i amonijaka, a kroz vruću cijev se provodi zrak 15 časaka. Kad mu ponovno slabi djelovanje, postupak se ponavlja uvijek s jednako dobrim uspjehom.

<sup>1)</sup> III. saopćenje: M. Proštenik i V. Balling, Arhiv, 18, 9 (1946).

<sup>2)</sup> O 2,5-dietil-piridinu v. M. Proštenik i L. Filipović, Arhiv, 18, 3 (1946).

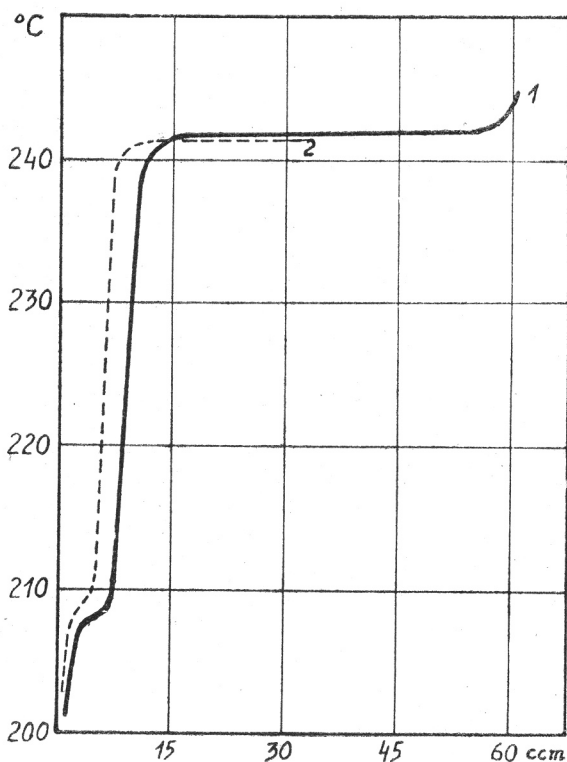
<sup>3)</sup> J. Amer. Chem. Soc., 70, 3712 (1948).

<sup>4)</sup> J. pr. Chem., 107 [2], 127 (1924).

<sup>5)</sup> J. pr. Chem., 107 [2], 132 (1924).

<sup>6)</sup> J. pr. Chem., 107 [2], 145 (1924).

Iz kondenzata (oko 260 ccm), koji se sastojao iz dva sloja, uklonjene su na poznati način znatne količine neutralnih tvari i sekundarnih baza, a preostale tercijarne baze (70 ccm) osušene su kalijevim hidroksidom i podvrgnute destilacionoj analizi s pomoću kolone visoka djelovanja. Tijek destilacije prikazan je grafički (krivulja 1); na ordinatu su nanosena vrelišta u °C, a na apscisu količina destilata u ccm. Destilaciona krivulja pokazuje, da se među kondenzacionim produktima nalaze u znatnijoj količini samo dvije tercijarne baze, jedna s vrelištem kod 208°, a druga s vrelištem kod 242°. Za bazu s nižim vrelištem utvrđeno je, da je 3,5-dietil-piridin, a ona s višim vrelištem, koje ima u znatno većoj količini od prve, jest 2-propil-3,5-dietil-piridin.



Destilat s vrelištem 206—212° otopljen je u etanolu i baze frakcionirano taložene alkoholnom otopinom pikrinske kiseline. Izračunana količina pikrinske kiseline dodana je u tri jednaka dijela. Iz sva tri taloženja dobiven je pikrat u obliku krasnih iglica, koji je, prekrizaliziran iz etilnog acetata, imao talište

kod 160°. Ustanovljeno je, da je to pikrat 3,5-dietil-piridina. Baza je oslobođena iz pikrata otopinom kalijeve lužine i destilirana vodenom parom. 3,5-dietil-piridin bezbojno je ulje, oštra, karakteristična mirisa, s vrelištem kod 84—86° i 22 mm Hg.

8,470 mg tvari: 0,764 ccm N<sub>2</sub> (20°, 758 mm)  
C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N (135,20) Rač. N 10,36, Nađ. N 10,46%

Pikrat 3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku iglica s talištem kod 160°<sup>7)</sup>.

3,680 mg tvari: 0,493 ccm N<sub>2</sub> (20°, 753 mm)  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> (364,31) Rač. N 15,38, Nađ. N 15,46%

Stifnat 3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku prizmatskih zrnaca s talištem kod 160° (rasp.).

2,750 mg tvari: 0,353 ccm N<sub>2</sub> (19°, 751 mm)  
C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (380,31) Rač. N 14,58, Nađ. N 14,83%

Pikrolonat 3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku prizama s talištem kod 161° (rasp.).

3,190 mg tvari: 0,482 ccm N<sub>2</sub> (17°, 755 mm)  
C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> (399,40) Rač. N 17,54, Nađ. N 17,81%

Baza s višim vrelištem (242°) stvara pikrat, koji se iz etanola iskristalizirao u obliku ploča s talištem kod 123,5°. Identična je s 2-propil-3,5-dietil-piridinom, koji je priredio A. E. Tschitschibabin<sup>8)</sup> grijanjem alkoholne otopine amonijaka i butiraldehida u zataljenoj cijevi kod 150°.

### Kondenzacija n-butilnog alkohola s amonijakom preko silikagela

Butilni alkohol kondenziran je s amonijakom preko silikagela (Blaugel Merck) analogno kao i butiraldehid. Iskorištenje na tercijskim bazama slabije je, nego kod upotrebe aldehida. Nakon uklanjanja neutralnih tvari i sekundarnih baza, osušene su preostale tercijske baze kalijevim hidroksidom i destilirane na kolonu visoka djelovanja. Tijek destilacije prikazan je grafički (krivulja 2). Destilaciona krivulja pokazuje nam prisutnost dviju baza s vrelištimama kod 208° i 242°, koje su identificirane kao 3,5-dietil-piridin i 2-propil-3,5-dietil-piridin. Prema tome, konden-

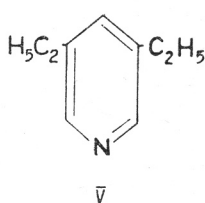
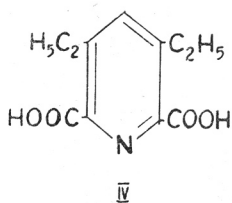
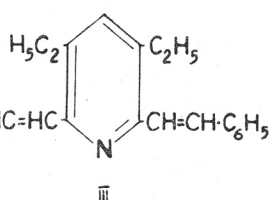
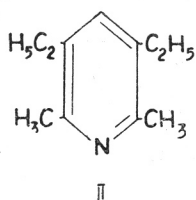
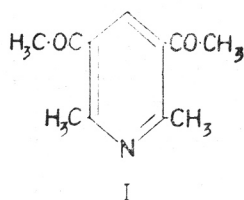
<sup>7)</sup> Sva su tališta korigirana. Za analizu je, ako nije drugačije navedeno, sušeno u visokom vakuumu nad fosfornim pentoksidom 2 sata kod 100°.

<sup>8)</sup> Ж., 37, 1249 (1905); Chem. Zentr., 1906, I, 1439.

zacijom butilnog alkohola s amonijakom i kondenzacijom butir-  
aldehyda s amonijakom nastaju iste baze.

### Sinteza 3,5-dietil-piridina

Izvedena je i jednoznačna sinteza 3,5-dietil-piridina radi  
usporedbe s malo prije opisanim bazama. Kao polazni materijal  
za sintezu upotrebljen je 2,6-dimetil-3,5-diacetil-piridin (I), koji  
je lagano pristupačan iz metilen-bis-acetil-acetona<sup>9)</sup>. Baza je re-  
ducirana po metodi Wolf-Kishner, pa je dobiven dosada  
nepoznati 2,6-dimetil-3,5-dietil-piridin (II), koji je karakteriziran  
lijepo kristaliziranim derivatima: pikratom, stifnatom i pikrolona-  
tom. Nova baza kondenzirala se s benzaldehidom uz vrlo dobro  
iskorištenje u 2,6-distiril-3,5-dietil-piridin (III), koji je karakte-  
riziran pikratom. Oksidacijom distiril-baze kalijevim permanga-  
natom u acetonskoj otopini kod 0°, dobivena je preko bakrene  
soli neznatna količina 3,5-dietil-piridin-2,6-dikarbonske kiseline  
(IV); ona nije izolirana u čistu stanju, nego je grijanjem s ba-  
krenim prahom odmah dekarboksilirana u 3,5-dietil-piridin (v),  
koji je izoliran u obliku pikrata. Taj je pikrat bio identičan s pi-  
kratima baza dobivenim kondenzacijom n-butiraldehyda i amo-  
nijaka i n-butilnog alkohola s amonijakom preko silikagela.



### 2,6-dimetil-3,5-dietil-piridin (II)

2,6-dimetil-3,5-diacetil-piridin (I) priređen je po M. Scholtzu<sup>9)</sup>.  
Pošto u njegovoj radnji nema navedenih nikakvih iskorištenja, to ovdje

<sup>9)</sup> M. Scholtz, Ber. 30, 2295 (1897).

iznosimo naše brojeve: 42 g acetil-acetona → 57 g metilen-bis-acetil-acetona (sirovog) → 20,1 g diacetil-dihidro-lutidina (kristaliziranog) → 18,3 g diacetil-lutidin-nitrata → 12 g 2,6-dimetil-3,5-diacetil-piridina.

8 g 2,6-dimetil-3,5-diacetil-piridina reducirano je na poznati način po Wolf-Kishner u sa 3,5 g hidrazin-hidrata u natrijevu etilatu, priređenom iz 3 g natrija i 20 ccm apsolutnog metanola. Obradom reakcione smjese dobivena su 2 g bezbojnog ulja, karakteristična mirisa s vrelištem kod 111—112° i 24 mm Hg.

6,961 mg tvari: 0,533 ccm N<sub>2</sub> (19°, 757 mm)  
C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N (163,26) Rač. N 8,58, Nađ. N 8,92%

Pikrat 2,6-dimetil-3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku dugih, žutih prizama s talištem kod 146°.

4,653 mg tvari: 0,573 ccm N<sub>2</sub> (20°, 749 mm)  
C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> (392,36) Rač. N 14,28, Nađ. N 14,42%

Stifnat 2,6-dimetil-3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku velikih, žutih romboedara s talištem kod 147° (rasp.).

4,653 mg tvari: 0,554 ccm N<sub>2</sub> (19°, 751 mm)  
C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>N<sub>4</sub> (408,36) Rač. N 13,72, Nađ. N 13,75%

Pikrolonat 2,6-dimetil-3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku žutih prizama s talištem kod 203° (rasp.).

3,867 mg tvari: 0,548 ccm N<sub>2</sub> (19°, 757 mm)  
C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub>N<sub>5</sub> (427,45) Rač. N 16,39, Nađ. N 16,50%

### 2,6-distiril-3,5-dietil-piridin (III)

1,5 g 2,6-dimetil-3,5-dietil-piridina, 5 ccm svježe destiliranog benzaldehida i 5 ccm acetanhidrida kuhano je pod povratnim hladilom 40 sati. Nakon ohlađenja ukrutila se tamnosmeđa tekućina od izlučene kristalne mase, koja je odsisana (2,6 g) i prekristalizirana iz etanola u kojemu se tvar prilično teško otapa, a otopina pokazuje intenzivnu modroljubičastu fluorescenciju. Dobiveno je 2,2 g žućkastih iglica s talištem kod 134—135°.

7,570 mg tvari: 0,301 ccm N<sub>2</sub> (29°, 746 mm)  
C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N (339,46) Rač. N 4,13, Nađ. N 4,41%

Pikrat 2,6-distiril-3,5-dietil-piridina kristalizirao se iz etilnog acetata u obliku žutih iglica s talištem kod 255° (rasp.).

5,740 mg tvari: 0,522 ccm N<sub>2</sub> (29°, 748 mm)  
C<sub>81</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> (568,57) Rač. N 9,86, Nađ. N 10,12%

### 3,5-dietil-piridin (V)

1,5 g 2,6-distiril-3,5-dietil-piridina otopljeno je u 20 ccm acetona i otopini dodano uz miješanje kod 0° i u malim obrocima 3,69 g u prah smrvljenog kalijeveg permanganata. Smeđi talog je odsisan, ispran acetonom i iskuhan triput s ukupno 50 ccm vode, a vodeni filtrati zakiseljeni su solnom kiselinom (1 : 1) i izmuc-kani eterom radi uklanjanja benzojeve kiseline. Vrijućoj otopini dodan je 1 g bakrenog karbonata. Nakon ohlađenja izlučilo se 25 mg modre bakrene soli 3,5-dietil-piridin-2,6-dikarbonske kiseline (IV) iz koje je dobivena sama kiselina, na poznati način, s pomoću sumporovodika. Sirova kiselina pomiješana je s 2 mg bakrenog praha i dekarboksilirana u H i c k m a n novoj tikvici. Dobiveno je 10 mg baze iz koje je priređen pikrat, koji je nakon kristalizacije iz etilnog acetata imao talište kod 160° i u smjesi s pikratima 3,5-dietil-piridina dobivenih kondenzacijom butiraldehida odnosno butilnog alkohola s amonijakom nije dao sniženja tališta.

KEMIJSKI INSTITUT  
MEDICINSKI FAKULTET  
ZAGREB

Primljeno 8. prosinca 1949.

### ABSTRACT

Homologues of Pyridine. IV. 3,5-diethyl pyridine

by

M. Proštenik and L. Filipović

3,5-diethyl pyridine has been prepared and identified by three different methods.

1. Butyraldehyde is condensed with ammonia using silica-gel as a contact substance at 300°—330°. The crude product has been purified, dried with potassium hydroxide and distilled. The distillation curve (Curve 1, on Fig. 1.) shows the presence of two tertiary bases, one with a b. p. 208°, the other with a b. p. 242°. The first was identified as 3,5-diethyl pyridine, the second, which was obtained in much greater quantities, as 2-propyl-3,5-diethyl pyridine. From 3,5-diethyl pyridine were prepared: the picrate, needles, m. p. 160°, the styphnate, prisms, m. p. 160° (decomp.) and the picrolonate prisms, m. p. 161° (decomp.).

2. Normal butyl alcohol is condensed with ammonia using silica-gel as a contact substance, purified, dried and distilled as above. The distillation curve (Curve 2 on Fig. 1.) shows the presence of two tertiary bases, one with a b. p. 208°, the other with a b. p. 242° and identified as above.

3. 8 g of 2,6-dimethyl-3,5-diacetyl pyridine was reduced by the method of Wolf-Kishner with 3,5 g hydrazine hydrate in sodium ethylate. 2 g of a new compound 2,6-dimethyl-3,5-diethyl pyridine was obtained. It is a colourless oil, with a characteristic odour, b. p. 111°—112° at 24 mm of Hg. From 2,6-dimethyl-3,5-diethyl pyridine were prepared: the *picrate*, recryst. from ethyl acetate in long yellow prisms, m. p. 146°, the *stypnate*, recryst. from ethyl acetate in big yellow rhombohedrons, m. p. 147° (decomp.) and the *picrolonate*, recryst. from ethyl acetate, yellow prisms, m. p. 203° (decomp.). 1,5 g of 2,6-dimethyl-3,5-diethyl pyridine boiled for 40 hours under a reflux condenser with 5 c. c. of freshly distilled benzaldehyde and 5 c. c. of acetic anhydride gave 2,2 g 2,6-distyryl-3,5-diethyl pyridine, yellow needles which recryst. from ethanol gave a m. p. 134°—135°. The *picrate*, recryst. from ethyl acetate, yellow needles, m. p. 255° (decomp.).

1,5 g of 2,6-distyryl-3,5-diethyl pyridine were dissolved in 20 c. c. of acetone. To the solution 3,69 g of  $\text{KMnO}_4$  were added in small portions, the precipitate filtered, washed with acetone, boiled three times with 50 c. c. of water, acidified with HCl and the benzoic acid extracted by shaking the solution with ether. To the boiling solution 1 g of Cu carbonate was added. After cooling 85 mg of the Cu salt of 3,5-diethylpyridine-2,6-dicarboxylic acid was obtained from which the acid was freed with  $\text{H}_2\text{S}$ . By decarboxylation 10 mg of 3,5-diethyl pyridine was obtained and identified over the picrate, m. p. 160°.

CHEMICAL INSTITUTE  
MEDICAL FACULTY  
ZAGREB (CROATIA)

[Received, December 8, 1949]