

2309. K. W. Merz und H. J. Janssen

Syntheseveruche mit Pyridinaldehyden

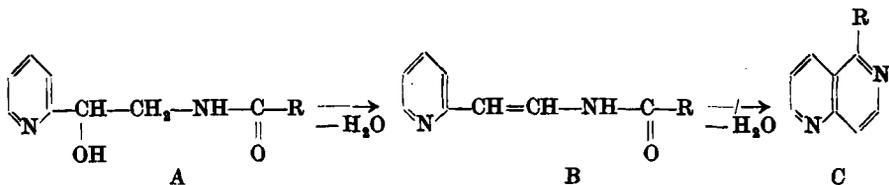
VII. Mitt.: Studien am β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamin *)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Brsq.

(Eingegangen am 8. August 1963)

Wie in einer früheren Mitteilung¹⁾ berichtet wurde, führten Versuche, N-Acylderivate des β -(Pyridyl-3)-äthylamins und des β -(Pyridyl-4)-äthylamins bzw. des β -(Pyridyl-4)- β -hydroxyäthylamins nach dem Vorbild der Isochinolinsynthese von *Bischler* und *Napieralski*²⁾ bzw. von *Pictet* und *Gams*³⁾ zu entsprechenden Naphthyridinverbindungen zu cyclisieren, nicht zum Erfolg. Analoge Versuche mit N-Acylderivaten des β -(Pyridyl-2)-äthylamins und des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins zeigten, daß auch bei diesen Verbindungen ein Ringschluß nicht erzielt werden kann. Offenbar ist allgemein der Pyridinkern für derartige Ringschlußreaktionen, die nach dem elektrophilen Substitutionstyp verlaufen⁴⁾, auch unter drastischen Versuchsbedingungen nicht reaktionsfähig genug.

Die Dehydratisierung von N-Acylderivaten des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins (A) erwies sich nun insofern von Interesse, als es hier im Gegensatz zu den übrigen Versuchen immerhin gelang, definierte Reaktionsprodukte zu isolieren. Es waren dies Acylverbindungen des β -(Pyridyl-2)-vinylamins (B), die einige recht merkwürdige Eigenschaften zeigten; darüber soll im folgenden berichtet werden.



Pyridinderivate dieser Art wurden bisher noch nicht beschrieben. Carbocyclische Analoga derartiger Verbindungen treten nach *Krabbe* und Mitarb.⁵⁾ bei der Isochinolinsynthese nach *Pictet* und *Gams* als Zwischenprodukte auf, die gelegentlich isoliert werden konnten. Im vorliegenden Falle erscheinen diese „Vinylamide“, da

*) VI. Mitt.: K. W. Merz und R. Haller, Arch. Pharmaz., 296, 829 (1963).

1) K. W. Merz und H. Stolle, Arch. Pharmaz. 293, 92 (1960).

2) A. Bischler und B. Napieralski, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 1903 (1893).

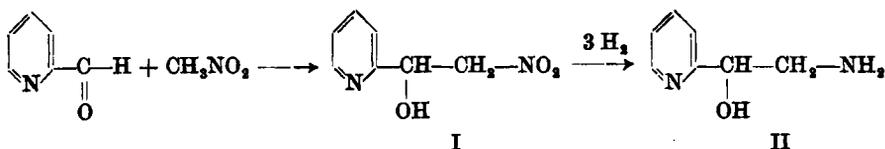
3) A. Pictet und A. Gams, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 2943 (1909); 43, 2384 (1910).

4) Vgl. W. J. Genster in R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds Vol. 4, John Wiley & Sons, Inc. (New York)/Chapman & Hall, Ltd. (London), 1952, S. 348.

5) W. Krabbe, Ber. dtsh. chem. Ges. 69, 1569 (1936); W. Krabbe, H. H. Böhlk und K. H. Schmidt, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 64 (1938); W. Krabbe, E. Polzin und K. Culemeyer, Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 652 (1940).

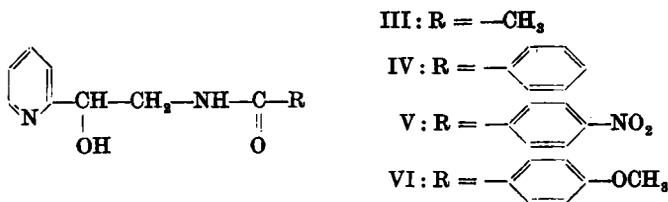
sie infolge mangelnder Aktivierung der 3-Stellung des Pyridinrings nicht zu 1,6-Naphthyridinderivaten (C) cyclisiert werden können, als Endprodukte der Dehydratisierung.

Das als Ausgangssubstanz benötigte β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamin (II) hat bisher wenig Beachtung gefunden. Sein Dihydrochlorid wurde erstmals von *Burrus* und *Powell*⁶⁾ nach einem relativ komplizierten Verfahren dargestellt; später setzte *Zymalkowski*⁷⁾ Pyridin-2-aldehyd in Gegenwart von Diäthylamin mit Nitromethan zum β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-nitroäthan (I) um und hydrierte den Nitroalkohol in rohem Zustand mit Raney-Nickel zum Aminoalkohol II:



Dieses Verfahren führte zu wenig befriedigenden Ergebnissen. Daher wurde durch Abwandlung einer zuvor von *Profft, Schneider* und *Beyer*⁸⁾ angegebenen Methode der Nitroalkohol I in reiner, kristalliner Form dargestellt, dieser in das Hydrochlorid überführt und sodann, wie von *Zymalkowski*⁹⁾ später für eine Reihe anderer Nitroalkohole der Pyridinreihe beschrieben, mit Palladium und Wasserstoff reduziert. Auf diese Weise wurde der Aminoalkohol II, der bisher als Öl beschrieben worden war⁷⁾, in kristalliner Form (Schmp. 36°) mit einer Ausbeute von 58% d. Th. erhalten.

Bei der Acylierung des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins (II) wurde, um die Bildung eines O,N-Diacylderivats möglichst zu vermeiden, das Acylierungsmittel entweder in äquimolarer Menge oder in einem nur geringen Überschuß verwendet. Zum Studium ihrer Dehydratisierung wurden zunächst das N-Acetyl- (III) und das N-Benzoylderivat (IV) und später noch das N-p-Nitrobenzoyl- (V) sowie das N-p-Methoxybenzoylderivat (VI) dargestellt:



⁶⁾ H. O. Burrus und G. Powell, J. Amer. chem. Soc. 67, 1468 (1945).

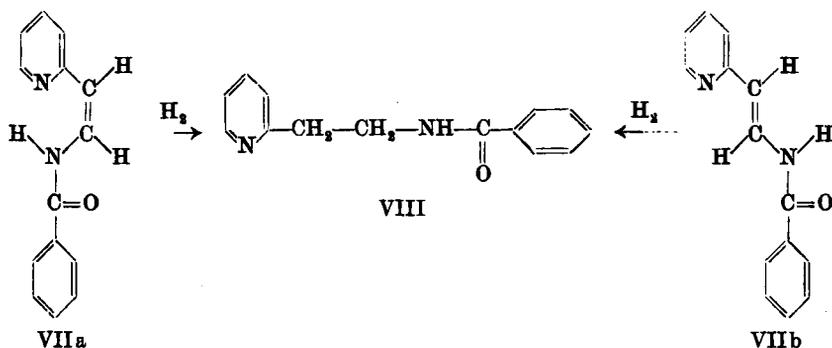
⁷⁾ F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. 289, 52 (1956).

⁸⁾ E. Profft, F. Schneider und H. Beyer, J. prakt. Chem. 2, 147 (1955).

⁹⁾ F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. 291, 12 (1958).

III und IV wurden mit Phosphoroxychlorid in Chloroform, in Toluol und in Xylol sowie mit Phosphorpentoxid in Xylol und in Tetralin erhitzt*); bei der Aufarbeitung der Ansätze konnten im Falle des N-Acetylderivats (III) keine, im Falle des N-Benzoylderivats (IV) nur dann definierte Reaktionsprodukte isoliert werden, wenn Phosphoroxychlorid als wasserentziehendes Mittel verwendet wurde.

Bei der Dehydratisierung von IV mit Phosphoroxychlorid in Chloroform wurden zwei kristalline Substanzen vom Schmp. 79—80° bzw. 181—182° erhalten. Es stellte sich heraus, daß es sich hierbei um die cis-Form (VIIa) und die trans-Form (VIIb) des N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-benzamids handelte; bei der katalytischen Hydrierung mit Raney-Nickel und Wasserstoff entstand in beiden Fällen das N-[β -(Pyridyl-2)-äthyl]-benzamid (VIII):



Das bisher nicht beschriebene Amid VIII wurde zum Vergleich durch Benzoylierung von β -(Pyridyl-2)-äthylamin dargestellt; dieses Amin wurde nach *Walter, Hunt* und *Fosbinder*¹⁰⁾ aus β -(Pyridyl-2)-propionsäure (nach *Ried* und *Keller*¹¹⁾) gewonnen.

Da bei cis-trans-isomeren Äthylenverbindungen im allgemeinen die trans-Form den höheren Schmelzpunkt zeigt¹²⁾ und das Infrarot-Spektrum (s. u.) der höher schmelzenden Verbindung die trans-Konfiguration mit ziemlicher Sicherheit auswies, ist anzunehmen, daß die niedriger schmelzende Substanz die cis-Form VIIa und die höher schmelzende die trans-Form VIIb darstellt.

Die Basizität von VIIa war auffallend gering; die Substanz schied sich aus saurer Lösung bei Zugabe von Natronlauge schon bei einem pH von ~ 1 zum großen Teil

*) Bez. der experimentellen Ausführungen der Bischler-Napieralski- bzw. der Pictet-Gams-Reaktion vgl. *W. M. Whaley* und *T. R. Govindachari*, *Organic Reactions* Vol. VI, John Wiley & Sons, Inc. (New York), 1951, S. 74 ff.

¹⁰⁾ *L. A. Walter, W. H. Hunt* und *R. J. Fosbinder*, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 2771 (1941).

¹¹⁾ *W. Ried* und *H. Keller*, *Chem. Ber.* 89, 2578 (1956).

¹²⁾ Vgl. *F. Klages*, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Bd. II, W. de Gruyter & Co., Berlin 1954, S. 493.

ab. VIIb war dagegen stärker basisch; die Abscheidung aus saurer Lösung erfolgte hier erst bei $\text{pH} \sim 5$. VIIa war in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln (außer Petroläther und Ligroin) leicht löslich, während sich VIIb in allen untersuchten Lösungsmitteln mehr oder weniger schwer löste. VIIa zeigte im UV-Licht eine sehr intensive gelbgrüne Fluoreszenz, während VIIb in reinem Zustand nicht fluoreszierte. Wurde VIIb jedoch einige Stunden lang dem diffusen Tageslicht ausgesetzt, so zeigte die Substanz im UV-Licht an der Oberfläche die gleiche Fluoreszenz wie VIIa; bei Bestrahlung mit UV-Licht trat diese Fluoreszenz schon nach 10 Min. auf. Dies deutete darauf hin, daß unter Lichteinwirkung z. T. eine Umlagerung von VIIb in VIIa stattfand.

Bei mehrfacher Wiederholung der Dehydratisierung von IV mit Phosphoroxychlorid in Chloroform betrug die Gesamtausbeute an „Vinylamid“ (VIIa + VIIb) jeweils 50–60% d. Th., jedoch war das Mengenverhältnis der beiden Isomere verschieden; im allgemeinen überwog die cis-Form VIIa. Wurde die Dehydratisierung von IV jedoch in Toluol oder in Xylol vorgenommen, so verlief die Reaktion wesentlich glatter; es wurde aber in diesem Falle ausschließlich die cis-Form VIIa erhalten (Ausbeute 76% bis 81% d. Th.).

Die Beobachtung, daß bei Verwendung der höher siedenden Lösungsmittel die trans-Form VIIb nicht erhalten wurde, deutete darauf hin, daß sie sich beim Erhitzen verhältnismäßig leicht in die cis-Form VIIa umwandelte. Tatsächlich ließ sich reines VIIb durch Erhitzen in Xylol zu 80% in VIIa umwandeln.

In den IR-Spektren der beiden Substanzen (Abb. 1 und 2) ließen sich die für die (olefinische) $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe und die (N-monosubstituierte) Säureamidgruppe $-\text{NH}-\text{CO}-$ charakteristischen Banden wie folgt zuordnen¹³⁾ *):

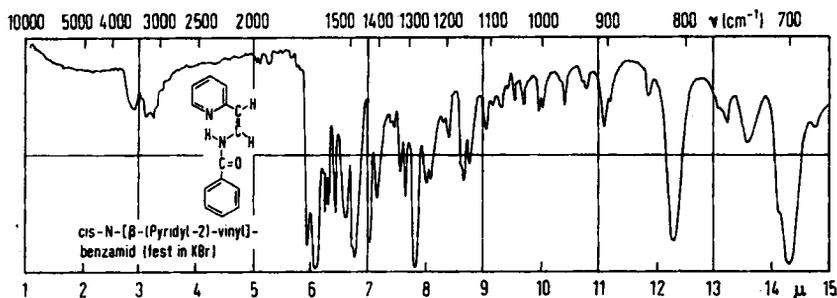


Abb. 1. IR-Spektrum des cis-N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-benzamid (VIIa) in KBr

*) Herrn Prof. Dr. R. Mecke, Direktor des Physikalisch-chemischen Instituts der Universität Freiburg i. Br., danken wir verbindlichst für die Erlaubnis zur Aufnahme der IR-Spektren. Herrn Prof. Dr. W. Lüttke sind wir für seine Hilfe bei der Deutung der in den Abb. 1–4 wiedergegebenen IR-Spektren zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

¹³⁾ Vgl. J. L. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, Verlag D. Steinkopff, Darmstadt 1955.

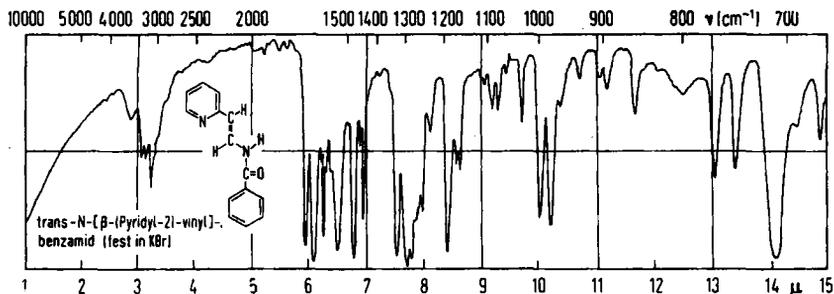


Abb. 2. IR-Spektrum des trans-N-[β-(Pyridyl-2)-vinyl]-benzamids (VIIb) in KBr

cis-Form VII a (Abb. 1): C=C-Valenzschwingung 1675 cm^{-1} , C=O-Absorption (Amidbande I) 1637 cm^{-1} , Amidbande II 1506 cm^{-1*} .

trans-Form VII b (Abb. 2): C=C-Valenzschwingung 1676 cm^{-1} , C=O-Absorption (Amidbande I) 1637 cm^{-1} , Amidbande II 1535 cm^{-1*} , CH-Waggingschwingung (trans-Olefin) 979 cm^{-1} .

Zum Vergleich wurde das IR-Spektrum des nach *Rosenmund, Nothnagel* und *Riesenfeld*¹⁴⁾ dargestellten N-Styrylbenzamids (Abb. 3) aufgenommen. Dieses Spektrum zeigt den oben erwähnten entsprechende Banden: C=C-Valenzschwingung 1662 cm^{-1} , C=O-Absorption (Amidbande I) 1642 cm^{-1} , Amidbande II 1534 cm^{-1*}). Über die Konfiguration findet sich bei den genannten Autoren¹⁴⁾ keine Angabe; auf Grund der Bande bei 955 cm^{-1} ist anzunehmen, daß diese bei $174\text{--}175^\circ$ schmelzende Substanz trans-Konfiguration besitzt und somit VII b (Schmp. $181\text{--}182^\circ$) entspricht.

Auffällig ist, daß VII a und VII b im Bereich der NH-Valenzschwingungen nahe 3300 cm^{-1} nicht die für die N-monosubstituierten Säureamide charakteristische Bande¹⁵⁾ aufweisen, wie sie beim N-Styrylbenzamid (Abb. 3) und auch beim Hydrierungsprodukt von VII a und VII b, dem N-[β-(Pyridyl-2)-äthyl]-benzamid (VIII) (Abb. 4), vorhanden ist.

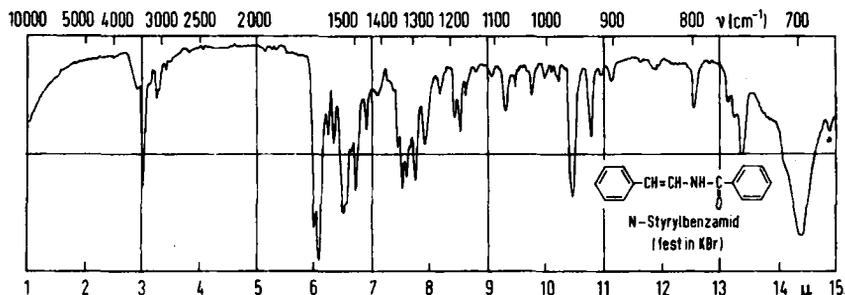


Abb. 3. IR-Spektrum des N-Styrylbenzamids in KBr

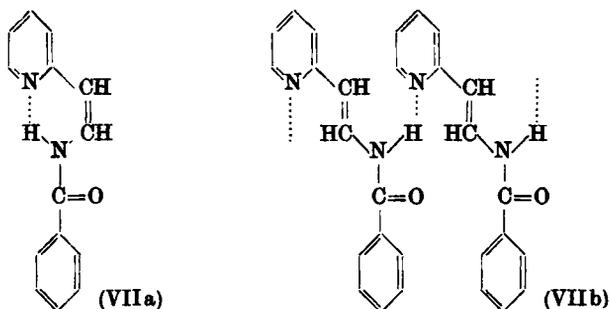
*) Für die Amidbande III nahe 1290 cm^{-1} war eine sichere Zuordnung nicht möglich.

¹⁴⁾ K. W. Rosenmund, M. Nothnagel und H. Riesenfeld, Ber. dtsh. chem. Ges. 60, 392 (1927).

Es wäre denkbar, daß der Pyridinstickstoff, dessen induktiver und mesomerer Effekt sich in der 2-Stellung sehr stark auswirkt, über die konjugierte Doppelbindung eine größere Anziehungskraft auf das einsame Elektronenpaar des Amidstickstoffs ausübt als die Carbonylgruppe, so daß weniger die polare Struktur VII₁ als vielmehr die polare Struktur VII₂ am Grundzustand des Moleküls beteiligt ist. In diesem Falle würde am Pyridinstickstoff eine wesentlich höhere Elektronendichte herrschen als am Carbonylsauerstoff und dementsprechend der erstere gegenüber dem letzteren als Wasserstoffbrückenakzeptor bevorzugt sein. Demnach wäre anzunehmen, daß bei VIIa und VIIb statt N—H ··· O-Brücken, wie sie normalerweise bei Säureamiden vorliegen, N—H ··· N-Brücken gebildet werden.

Daß demgegenüber das Hydrierungsprodukt VIII offensichtlich in üblicher Weise über N—H ··· O-Brücken assoziiert ist, läßt sich vielleicht damit erklären, daß hier eine Wechselwirkung zwischen Amidstickstoff und Pyridinstickstoff (infolge Fehlens der konjugierten Doppelbindung) nicht möglich und daher die Elektronendichte am Pyridinstickstoff geringer ist als bei VII (bzw. VIIa und VIIb). Es scheint, daß der Pyridinstickstoff mit „normaler“ Elektronendichte gegenüber dem Carbonylsauerstoff nicht als Wasserstoffbrückenakzeptor bevorzugt ist.

Bei der cis-Form VIIa könnte nun, wie es das linke Formelbild veranschaulicht, eine innermolekulare N—H ··· N-Wasserstoffbrücke ausgebildet werden, so daß ein Chelat entsteht; ein solches Wasserstoffchelat läßt sich mit Stuart-Briegleb-Kalotten praktisch spannungsfrei aufbauen. — Bei der trans-Form VIIb hingegen



scheint es möglich, daß sie im festen Zustand, wie im rechten Formelbild zum Ausdruck gebracht, zwischenmolekular über N—H ··· N-Brücken assoziiert ist.

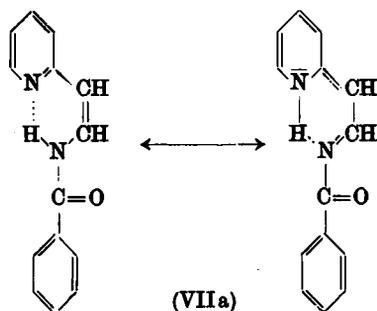
Ein Beweis für diese Hypothese konnte nicht erbracht werden. Die Molekulargewichtsbestimmung nach *Rast* ergab bei beiden Isomeren einen Wert, der mit dem für das Monomere berechneten übereinstimmte. Dies sprach jedoch nicht gegen eine Assoziation bei der trans-Form VIIb, da der als Lösungsmittel verwendete Kampfer die Fähigkeit besitzt, Wasserstoffbrücken aufzubrechen. Eine Assoziation hätte nur durch eine (kryoskopische) Molekulargewichtsbestimmung in einem unpolaren Lösungsmittel festgestellt werden können; eine solche Bestimmung war indessen

nicht durchführbar, da VIIb zu schwer löslich war. Immerhin deutete gerade die geringe Löslichkeit der trans-Form VIIb in unpolaren Lösungsmitteln auf eine Assoziation hin. Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung der cis-Form VIIa in Benzol ergab erwartungsgemäß einen für das Monomere passenden Wert.

Es wurde noch versucht, durch Aufnahme der IR-Spektren von VIIa und VIIb im gelösten Zustand und Vergleich der Lösungsspektren mit den oben betrachteten Kristallspektren die N—H ··· N-Wasserstoffbrückenhypothese zu stützen. Diese Lösungsspektren standen nicht im Widerspruch zu den entwickelten Vorstellungen, ermöglichten jedoch auch keinen schlüssigen Beweis, so daß hierauf nicht näher eingegangen werden soll*).

Immerhin ließe sich so der beträchtliche Basizitätsunterschied zwischen den beiden Isomeren und insbesondere die sehr schwache Basizität der cis-Form VIIa erklären.

Wenn VIIa als Chelat vorliegt, so scheint es verständlich, daß der Pyridinstickstoff nur eine geringe Neigung zur Salzbildung zeigt. Andererseits tritt, wenn Salzbildung in stark saurem Milieu erzwungen wurde, bei Verminderung der Wasserstoffionenkonzentration schon bei niedrigem pH (etwa 1) Hydrolyse ein, da die Tendenz bestehen dürfte, das Proton unter Rückbildung des energiearmen Chelatrings wieder abzugeben. Es erscheint denkbar, daß die Chelatform durch Mesomerie zwischen den folgenden Grenzstrukturen stabilisiert ist:



Auf jeden Fall liegt, wie am Stuart-Modell gezeigt werden kann, der Chelatring mit dem Pyridinring in einer Ebene, so daß eine maximale Wechselwirkung zwischen den π -Elektronen beider Ringe möglich ist. Vermutlich hängt hiermit auch die starke Fluoreszenz von VIIa im UV-Licht zusammen.

Die vergleichsweise höhere Basizität der trans-Form VIIb wäre dadurch erklärlich, daß zwischenmolekulare Wasserstoffbrücken weniger stabil sind als innermolekulare Chelatbrücken. Dementsprechend wäre hier die Anlagerung eines Protons an den Pyridinstickstoff leichter möglich bzw., wenn eine Salzbildung erfolgt

*) Ausführlichere Diskussion in der Dissertation H. J. Janssen, Freiburg i. Br. 1962.

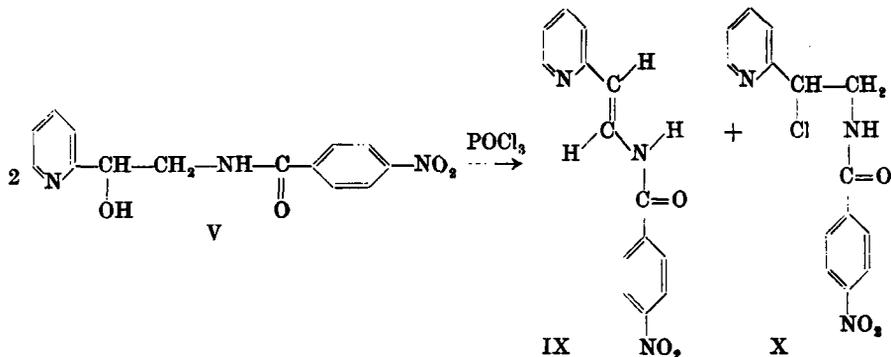
ist, die Neigung zur Hydrolyse nicht so stark wie bei der *cis*-Form VIIa, da der Energiegewinn bei der (Rück)-Bildung des Assoziates geringer sein dürfte als bei der des Chelats.

Es wäre schließlich auch verständlich, warum die *trans*-Form hier so leicht in die *cis*-Form umgelagert werden kann. Wenn die *cis*-Form durch eine innermolekulare Wasserstoffbrücke stabilisiert ist, so dürfte die Energiedifferenz zwischen ihr und der *trans*-Form im Vergleich zu anderen geometrischen Isomerenpaaren besonders gering sein, so daß es für eine *trans* → *cis*-Isomerisation nur eines geringen Energieaufwands bedarf. —

Die Dehydratisierung des N-[β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthyl]-benzamids (IV) mit Phosphorpentoxid führte nur zu harzigen, nicht definierbaren Produkten, die säulenchromatographisch nicht aufgetrennt und auch nicht in kristalline Hydrochloride oder Pikrate überführt werden konnten. Es war überraschend, daß bei Durchführung eines solchen Versuches in Xylol nicht eine Spur der Verbindung VIIa isoliert werden konnte, die bei der Dehydratisierung von IV mit Phosphoroxychlorid in Xylol mit einer Ausbeute von 81% d. Th. erhalten wurde. Auf die Frage, warum nur das Phosphoroxychlorid eine Wasserabspaltung in der Seitenkette zu bewirken vermag, ist weiter unten noch einzugehen.

Versuche, das N-Acetylderivat (III) des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins in analoger Weise wie das N-Benzoylderivat (IV) zum entsprechenden „Vinylamid“ zu dehydratisieren, blieben erfolglos.

Die Dehydratisierung des N-p-Nitrobenzoylderivats (V) mit Phosphoroxychlorid verlief der des N-Benzoylderivats (IV) wider Erwarten nicht völlig analog. Bei Verwendung von Chloroform als Lösungsmittel wurden zwei kristalline Substanzen erhalten, von denen die eine bei 135—136° und die andere bei 243—246° schmolz. Die Elementaranalyse ergab, daß beide über die Bruttoformel des erwarteten „Vinylamids“ hinaus noch die Elemente des Chlorwasserstoffs enthielten. Die höher schmelzende Substanz erwies sich als das Hydrochlorid des *trans*-N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-p-nitrobenzamids (IX), aus dem durch Alkalisieren die goldgelbe Base vom



Schmelzpunkt 207—208° erhalten wurde. Aus ihrem IR-Spektrum ging hervor, daß sie *trans*-Konfiguration besitzen muß. — Bei der niedriger schmelzenden Verbindung handelte es sich um das *N*-[β -(Pyridyl-2)- β -chlor-äthyl]-*p*-nitrobenzamid (X); seine Konstitution wurde dadurch bewiesen, daß sich X auch durch Behandlung von V mit Thionylchlorid darstellen ließ. — Die Ausbeuten an IX und X betragen 32 bzw. 31% d. Th.

Überraschenderweise wurde auch bei der Dehydratisierung von V in Xylol das „Vinylamid“ nur in der *trans*-Form (IX) mit einer Ausbeute von 80% d. Th. erhalten, während aus dem *N*-Benzoylderivat IV unter gleichen Bedingungen ausschließlich das entsprechende *cis*-„Vinylamid“ (VIIa) gewonnen wurde. Die beim *trans*-„Vinylamid“ VIIb beobachtete Tendenz, sich beim Erwärmen in die *cis*-Form umzulagern, war demnach bei IX nicht vorhanden.

Im IR-Spektrum von IX (Abb. 5) konnten folgende Banden zugeordnet werden¹³⁾:

NH-Valenzschwingung 3322 cm^{-1} , C=C-Valenzschwingung 1664 cm^{-1} , C=O-Absorption (Amidbande I) 1645 cm^{-1} , Amidbande II und Absorption der Nitrogruppe (Überlagerung) 1524 cm^{-1} ; Amidbande III und zweite Bande der Nitrogruppe: Bandenkomplex bei etwa 1330 cm^{-1} (sichere Zuordnung nicht möglich); CH-Waggingschwingung (*trans*-Olefin) 954 cm^{-1} .

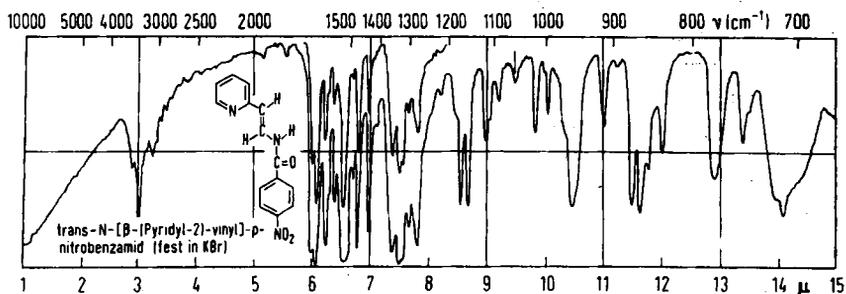


Abb. 5. IR-Spektrum des *trans*-*N*-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-*p*-nitrobenzamids (IX) in KBr

Auffallend war, daß dieses „Vinylamid“ — im Gegensatz zu den Verbindungen VIIa und VIIb — eine normale NH-Valenzschwingungsbande zeigt und somit in üblicher Weise über N—H \cdots O-Wasserstoffbrücken assoziiert sein muß. Die Erklärung für diese Tatsache dürfte vermutlich darin zu suchen sein, daß hier der Carbonylkohlenstoff durch die elektronenanziehende Wirkung der *p*-ständigen Nitrogruppe wesentlich stärker positiviert ist als bei VIIa bzw. VIIb; dadurch wird anscheinend seine Anziehungskraft auf das einsame Elektronenpaar des Amidstickstoffs so weit gesteigert, daß eine Mesomerie zwischen der Amidgruppe und der β -(Pyridyl-2)-vinyl-Gruppe, wie sie für VIIa und VIIb angenommen wurde, nicht mehr möglich ist und statt dessen eine „normale“ Mesomerie zwischen Amidgruppe und Carbonylgruppe besteht. Demnach ist offenbar die Bildung von N—H \cdots N-Brücken in diesem Falle unmöglich, und es muß zu einer Assoziation über

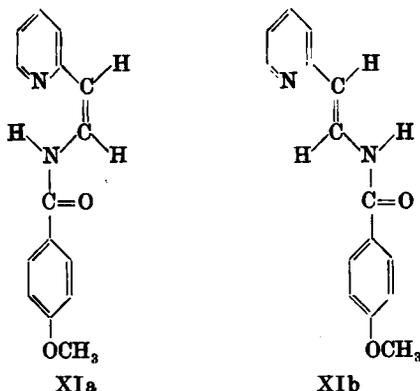
N—H···O-Brücken kommen, wie sie normalerweise bei Säureamiden zu beobachten ist.

Unter diesen Umständen scheint es nun auch erklärlich, warum die der (trans)-Verbindung IX entsprechende cis-Form nicht erhalten werden konnte. Im Gegensatz zu der cis-Verbindung VIIa ist hier eine Stabilisierung durch innermolekulare N—H···N-Brückenbildung nicht möglich; daher muß die Energiedifferenz zwischen trans- und cis-Form in diesem Falle größer sein als bei VIIb und VIIa, so daß eine thermische Umlagerung der trans-Form in die cis-Form weniger leicht erfolgt.

Die Tatsache, daß sich das N-[β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthyl]-benzamid (IV) nur mit Phosphoroxychlorid, nicht aber mit Phosphorpentoxid zum entsprechenden „Vinylamid“ (VIIa bzw. VIIb) dehydratisieren ließ, und die Beobachtung, daß bei der Dehydratisierung der Nitroverbindung V neben dem (trans)-Vinylamid IX eine Halogenverbindung (X) auftrat, legte die Vermutung nahe, daß die Bildung des „Vinylamids“ nicht durch direkte Wasserabspaltung erfolgt, sondern daß zunächst die Hydroxylgruppe durch ein Chloratom ersetzt und anschließend Chlorwasserstoff abgespalten wird. Die Halogenverbindung X wäre danach nicht als Nebenprodukt, sondern als Zwischenprodukt anzusehen, das zu einem Teil der „Dehydrohalogenierung“ entgangen war (bei der Untersuchung der Verbindung IV konnte ein entsprechendes Produkt nicht isoliert werden). Wenn diese Anschauung richtig war, so mußte sich X durch weiteres Erhitzen mit Phosphoroxychlorid — z. B. in Xylol — in IX überführen lassen, was in der Tat auch gelang. Es ist somit wahrscheinlich, daß die dehydratisierende Wirkung des Phosphoroxychlorids in einer Chlorierung und anschließenden Abspaltung von Chlorwasserstoff besteht; daß auch für die zweite Phase der Reaktion Phosphoroxychlorid erforderlich ist, geht daraus hervor, daß X durch einfaches Erhitzen in Xylol nicht in IX überführt werden konnte.

Im Anschluß an die Dehydratisierung des N-Benzoylderivats (IV) und des N-p-Nitrobenzoylderivats (V) des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins wurde noch die des N-p-Methoxybenzoylderivats (VI) untersucht. Da bei dieser Verbindung der Benzolring — im Gegensatz zu V — in p-Stellung einen Elektronendonator enthält, war zu erwarten, daß in diesem Falle das „Vinylamid“ wie VIIa bzw. VIIb zur Ausbildung von N—H···N-Wasserstoffbrücken befähigt sein würde. Es sollten daher wieder cis- und trans-Form auftreten, und die IR-Spektren beider Verbindungen sollten keine normale NH-Valenzschwingungsbande zeigen. Diese Erwartungen wurden in der Tat vollauf bestätigt.

Beim Erhitzen von VI mit Phosphoroxychlorid in Chloroform wurde die cis-Form (XIa) und die trans-Form (XIb) des N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-p-methoxybenzamids erhalten (Ausbeute 14% bzw. 29% d. Th.), während bei Verwendung von Xylol als Lösungsmittel nur die cis-Form (XIa) anfiel (Ausbeute 75% d. Th.). Auch in diesem Falle erwies sich die cis-Form als in organischen Lösungsmitteln leichter löslich. Die Basizität der cis-Form war wiederum geringer als die der trans-Form.



Die cis-Form fluoreszierte im UV-Licht intensiv gelbgrün, bei der trans-Form war dies erst nach Einwirkung von Licht der Fall. Auch hier konnte die trans-Form durch Erhitzen in Xylol in die cis-Form überführt werden. Die trans-Form bildete ein schwer lösliches Hydrochlorid. Aus einem Gemisch von XIa und XIb schied sich beim Suspendieren in 2n Salzsäure teilweise das Hydrochlorid von XIb ab; wurde dieses abfiltriert und das Filtrat mit Alkalilauge versetzt, so fiel bei $\text{pH} \sim 1$ XIa und sodann bei $\text{pH} \sim 3$ XIb als Base aus.

Die IR-Spektren der beiden Isomere (Abb. 6 und 7) zeigen keine normale NH-Valenzschwingungsbande bei 3300 cm^{-1} , sondern eine breite Bande zwischen etwa 3300 und 3000 cm^{-1} , die auf (innermolekulare bzw. zwischenmolekulare) N—H \cdots N-Brücken

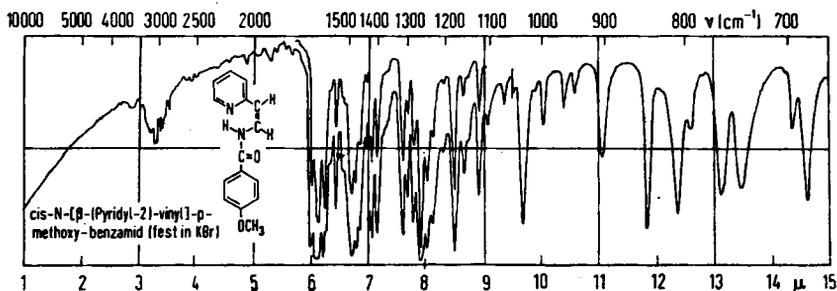


Abb. 6. IR-Spektrum des cis-N-[(β -Pyridyl-2)-vinyl]-p-methoxybenzamids (XIa) in KBr

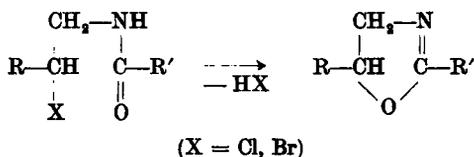
zurückgehen dürfte. Die Bande der C=C-Valenzschwingung findet sich bei 1667 cm^{-1} (XIa) bzw. 1675 cm^{-1} (XIb), die der Carbonylgruppe (Amidbande I) bei 1634 cm^{-1} (XIa) bzw. 1642 cm^{-1} (XIb). Für XIb ergibt sich die trans-Konfiguration aus der ziemlich intensiven Bande bei 952 cm^{-1} (CH-Waggingschwingung, trans-Olefin).

Auf Grund der bisherigen Versuche läßt sich sagen, daß sich aus N-Acylderivaten des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins durch Behandlung mit Phosphorochlorid in einem siedenden inerten Lösungsmittel N-[(β -Pyridyl-2)-vinyl]-substi-

zustellen, ob eine derartige Dehydratisierung mit Hilfe von Schwefelsäure bzw. von Thionylchlorid erreicht werden kann.

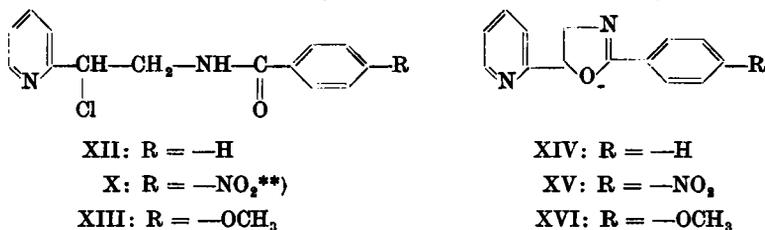
Es zeigte sich indessen am Beispiel des N-Benzoylderivats IV, daß eine Cyclisierung auf diese Weise nicht zu erzielen ist. Sowohl nach halbstündigem Stehenlassen einer Lösung von IV in konzentrierter Schwefelsäure¹⁹⁾ als auch nach 10 Min. langem Erwärmen mit Schwefelsäure auf 55—60°¹⁸⁾ konnte das Ausgangsprodukt unverändert zurückgewonnen werden. Bei der Einwirkung von Thionylchlorid auf IV in der Siedehitze¹⁸⁾ trat rasch Zersetzung ein.

Während somit die direkte Dehydratisierung nicht gelang, konnten doch die N-Acylderivate IV—VI des β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamins mit Hilfe eines anderen gebräuchlichen Verfahrens in die entsprechenden Δ^2 -Oxazoline überführt werden; dieses besteht darin, daß man aus den N-acylierten Aminoalkoholen zunächst N-(β -halogen-alkyl)-substituierte Säureamide darstellt und aus diesen Halogenwasserstoff abspaltet^{15) 16)}:



Die Dehydrohalogenierung kann z. B. mit Hilfe von Natriummethylat²³⁾ oder auch mit wäßriger oder alkoholischer Kalilauge¹⁶⁾ erfolgen.

Durch halbstündige Einwirkung von Thionylchlorid auf die Amide IV, V und VI*) bei Raumtemperatur konnten die Chlorverbindungen XII, X**) und XIII erhalten und diese durch kurzzeitiges Erwärmen mit Natriummethylatlösung nach *Wolfheim*²³⁾ zu den entsprechenden Δ^2 -Oxazolinen XIV, XV und XVI cyclisiert werden:



*) Das Amid III (N-Acetylverbindung) zersetzte sich unter diesen Bedingungen.

**) Die Chlorverbindung X war schon bei der Dehydratisierung des Amids V mit Phosphorylchlorid in Chloroform erhalten worden.

²³⁾ F. Wolfheim, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 1440 (1914).

Alle drei Oxazoline stellen kristalline Substanzen dar. Eine Überführung dieser Basen in kristalline (Mono- oder Di-)hydrochloride gelang nicht, jedoch konnten die Monopikrate hergestellt werden.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-nitroäthan (I) ⁶⁾

Eine eisgekühlte Mischung von 30 g Pyridin-2-aldehyd und 100 ml Nitromethan wird mit 1,5 g Kaliumcarbonat versetzt und unter öfterem Umschütteln zunächst 24 Std. bei + 5° und danach 3 Tage bei - 20° stehengelassen. Die abgeschiedenen Kristalle werden scharf abgesaugt und i. Vak. exsikkator getrocknet. Aus der Mutterlauge wird durch Einengen auf etwa 1/4 ihres Vol. und Stehenlassen im Tiefkühlschrank eine zweite Fraktion gewonnen. — Die Kristalle werden in 600 ml Äther gelöst, die Lösung filtriert und mit Aktivkohle behandelt. Nach Einengen auf etwa 100 ml wird ein gelblich gefärbtes Kristallisat erhalten, das durch zweimaliges Umlösen aus Äther gereinigt wird. Die reine Substanz bildet farblose Nadeln vom Schmp. 68°*). Ausbeute: 28,5 g (60% d. Th.).

$C_7H_8N_2O_3$ (168,2)	Ber.: C 49,98	H 4,79	N 16,66
	Gef.: C 50,12	H 4,83	N 16,65

Hydrochlorid

Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in die äthanolische Lösung von I (1 + 3) und Fällen mit Äther. Ausbeute: fast quantitativ. Schmp. (aus Äthanol) 136—137° (Zers.).

$C_7H_9ClN_2O_3$ (204,6)	Ber.: C 41,09	H 4,44	N 13,69	Cl 17,33
	Gef.: C 41,06	H 4,55	N 13,65	Cl 17,56

β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthylamin (II)⁶⁾ ⁷⁾

Eine Lösung von 50 g des Hydrochlorids von I in 750 ml Wasser wird nach Zusatz von 25 g 10proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck mit Wasserstoff geschüttelt, bis (nach etwa 8 Std.) 10% mehr als die berechnete Menge aufgenommen worden sind. Die vom Katalysator befreite Lösung wird nach *Zymalkowski*⁹⁾ aufgearbeitet. Durch Destillation i. Hochvak. wird ein schwach gelbliches Öl erhalten, das nach einigen Std. kristallisiert. Sdp._{0,1} 98—100°, Schmp. 36°. Ausbeute: 19,5 g (58% d. Th.).

$C_7H_{10}N_2O$ (138,2)	Ber.: C 60,83	H 7,29	N 20,27
	Gef.: C 60,96	H 7,40	N 20,31

Dihydrochlorid: Farblose Nadeln, Schmp. (aus Methanol/Äther) 198—202° (Zers.).

$C_7H_{12}Cl_2N_2O$ (211,1)	Ber.: C 39,82	H 5,73	N 13,27	Cl 33,59
	Gef.: C 39,86	H 5,64	N 13,25	Cl 33,26

N-[β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthyl]-acetamid (III)

Eine Lösung von 6,9 g (0,05 Mol) II in 40 ml Wasser wird unter Eiskühlung mit 6,1 g (0,06 Mol) Essigsäureanhydrid versetzt und die Mischung unter weiterer Kühlung mit Kaliumhydrogencarbonat gesättigt. Nach 2stdg. Stehen wird mit 2 n NaOH bis pH 10

*) Die Schmp. wurden im Schmelzpunktapparat nach *Roth-Thoms* (DAB 6) bestimmt.

alkalisiert, mehrfach mit Chloroform ausgeschüttelt und die wäßrige Phase 5 Std. mit Chloroform perforiert. Nach Trocknen der Ansätze mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. hinterbleibt ein bräunlichgelbes, beim Stehen kristallisierendes Öl. Nach Umkristallisieren aus Benzol gelblich-weiße Nadelchen vom Schmp. 111—112°. Ausbeute: 7 g (78% d. Th.).

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180,2)	Ber.: C 59,98	H 6,71	N 15,54
	Gef.: C 60,07	H 6,80	N 15,39

N-[β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthyl]-benzamid (IV)

Eine Lösung von 13,8 g (0,1 Mol) II in 50 ml Wasser wird mit 44 g 10proz. Natronlauge (0,11 Mol) und unter Eiskühlung und kräftigem Schütteln mit 14 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid (in 3 Anteilen) versetzt; das abgeschiedene Produkt wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung des Auszugs (wie bei III) erhält man ein gelbliches, bald kristallisierendes Öl. Aus Essigester farblose Nadeln vom Schmp. 117—118°. Ausbeute: 17 g (70% d. Th.).

$C_{14}H_{14}N_2O_2$ (242,3)	Ber.: C 69,39	H 5,82	N 11,56
	Gef.: C 69,49	H 5,88	N 11,55

N-[β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthyl]-p-nitrobenzamid (V)

Eine Lösung von 6,9 g (0,05 Mol) II in 50 ml Wasser wird mit 22 g 10proz. Natronlauge (0,055 Mol) versetzt und mit einer Lösung von 9,3 g (0,05 Mol) p-Nitrobenzoylchlorid in 100 ml Benzol 5 Std. auf der Maschine geschüttelt. Der abgeschiedene Niederschlag wird getrocknet und je einmal aus Essigester und aus Äthanol umkristallisiert. Gelblich-weiße Nadeln vom Schmp. 154°. Ausbeute: 9,2 g (64% d. Th.).

$C_{14}H_{13}N_3O_4$ (287,3)	Ber.: C 58,53	H 4,56	N 14,63
	Gef.: C 58,39	H 4,40	N 14,50

N-[β -(Pyridyl-2)- β -hydroxy-äthyl]-p-methoxybenzamid (VI)

Eine Lösung von 6,9 g (0,05 Mol) II in 50 ml Wasser wird mit 50 g 10proz. Natronlauge (0,125 Mol) gemischt, unter Eiskühlung mit einer Lösung von 10,2 g (0,06 Mol) p-Methoxybenzoylchlorid in 200 ml Chloroform in 3 Anteilen versetzt und 5 Std. auf der Maschine geschüttelt. Die Chloroformphase wird abgetrennt und hinterläßt nach üblicher Aufarbeitung ein dickflüssiges Öl, das durch Übergießen mit 100 ml Äther und längeres Reiben zur Kristallisation gebracht wird. Zweimal aus Benzol umkristallisiert, farblose feine Nadeln vom Schmp. 103—104°. Ausbeute: 8,2 g (60% d. Th.).

$C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272,3)	Ber.: C 66,16	H 5,92	N 10,29
	Gef.: C 66,05	H 5,91	N 10,18

cis- und trans-N-[β -(Pyridyl-2)-viny]-benzamid (VII a und VII b)

Eine Lösung von 5 g IV in 100 ml Chloroform wird unter Umschwenken mit 25 g Phosphoroxchlorid versetzt und auf dem Wasserbad 3 Std. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird im Scheidetrichter mit 100 ml Wasser unter zeitweiliger Kühlung so lange kräftig geschüttelt, bis keine Erwärmung mehr erfolgt, und die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wird nach nochmaligem Ausschütteln mit Chloroform vorsichtig mit Natriumcarbonat auf pH 2 eingestellt und der dabei abgeschiedene Niederschlag mit Äther extrahiert. Chloroform- und Ätherauszüge werden getrocknet, vereinigt und die Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, wobei ein gelbes Harz hinterbleibt, das in 20 ml 2 n HCl gelöst wird. Die leicht trübe

Lösung wird durch ein trockenes Filter unter Nachspülen mit wenig 2 n HCl filtriert und durch tropfenweise Zugabe von 2 n NaOH auf pH 3 gebracht, wobei sich VIIa als weißer Niederschlag abscheidet. Dieser wird abgesaugt und das Filtrat mit Äther ausgeschüttelt; der Ätherauszug, der eine geringe Menge eines öligen Nebenprodukts enthält, wird verworfen. Die verbleibende wäßrige Phase wird durch weitere Zugabe von 2 n NaOH bis pH 8 alkalisiert und das ab pH 5 als gelblich-weißer Niederschlag ausgefällte VIIb abgesaugt.

Das rohe cis-Isomer VIIa wird nach Vorreinigung durch Lösen in 50 ml Äther, Filtrieren und Abdampfen des Äthers aus Äthanol/Wasser umkristallisiert; es bildet farblose Nadeln vom Schmp. 79—80°, die bald einen grünlichen Schimmer annehmen und im UV-Licht eine intensive gelbgrüne Fluoreszenz zeigen. Ausbeute: 1,9 g (41% d. Th.).

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224,3)	Ber.: C 74,96	H 5,39	N 12,49
	Gef.: C 75,06	H 5,49	N 12,59

Mol.-Gew. Gef.: 221 (5,57 mg Subst., 47,26 mg Kampfer, $\Delta = 21,3^\circ$);
Gef.: 218 (0,6126 g Subst., 21,609 g Benzol, $\Delta = 0,660^\circ$)

Das rohe trans-Isomer VIIb wird je einmal aus Chloroform und Benzol, dem 15 Vol.-proz. Äthanol zugesetzt wurden, umkristallisiert. Es bildet farblose Nadeln vom Schmp. 181—182°, die im UV-Licht nicht fluoreszieren. Wird die Substanz jedoch einige Std. dem diffusen Tageslicht ausgesetzt oder 10 Min. mit einer UV-Lampe (Mineralight Ultraviolet Lamp Model SL 2537) bestrahlt, so fluoresziert sie an der Oberfläche gelbgrün (Umlagerung in VIIa). Ausbeute: 0,7 g (15% d. Th.).

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224,3)	Ber.: C 74,96	H 5,39	N 12,49
	Gef.: C 74,98	H 5,40	N 12,46

Mol.-Gew.: Gef.: 228 (6,87 mg Subst., 73,73 mg Kampfer, $\Delta = 16,3^\circ$).

Das cis-Isomer VIIa läßt sich in guter Ausbeute wie folgt gewinnen:

Eine Lösung von 2 g IV in 50 ml heißem Xylol wird nach Zusatz von 10 g Phosphoroxychlorid 3 Std. im Ölbad bei 150—155° unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen längere Zeit mit 50 ml Wasser geschüttelt, bis keine Erwärmung mehr erfolgt. Nach Abtrennen der Xylolphase wird die wäßrige Phase mit Natriumcarbonat auf pH 2 eingestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Xylol und Äther werden getrocknet und die Lösungsmittel abdestilliert. Das hinterbleibende Harz wird in 20 ml 2 n HCl gelöst und die filtrierte Lösung mit 2 n NaOH auf pH 3 gebracht. Das abgeschiedene VIIa wird in der oben beschriebenen Weise gereinigt. Ausbeute: 1,5 g (81% d. Th.). VIIb fällt hierbei nicht an.

Umlagerung der trans-Form VIIb in die cis-Form VIIa

Eine Lösung von 0,25 g VIIb in 20 ml heißem Xylol wird 5 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt und sodann das Xylol i. Vak. abdestilliert. Durch Lösen des Rückstandes in wenig Äther, Filtrieren, Abdampfen und Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser werden 0,2 g VIIa vom Schmp. 79—80° erhalten.

N- $[\beta$ -(Pyridyl-2)-äthyl]-benzamid (VIII)

a) durch Benzoylierung von β -(Pyridyl-2)-äthylamin:

Ausgehend von β -(Pyridyl-2)-propionsäure¹¹⁾ wird β -(Pyridyl-2)-äthylamin-dihydrochlorid¹⁰⁾ hergestellt.

Eine Lösung von 9,8 g (0,05 Mol) dieses Hydrochlorids in 40 ml Wasser wird mit 22 g 40proz. Natronlauge (0,22 Mol) versetzt und unter Eiskühlung und Schütteln 14 g (0,1 Mol)

Benzoylchlorid zugegeben. Das durch Extraktion mit Chloroform gewonnene ölige Produkt wird durch Auflösen in halbkonz. Salzsäure und Ausschütteln mit Chloroform von beigemengtem Benzoesäureanhydrid befreit, danach die wäßrige Phase alkalisiert und erneut mit Chloroform extrahiert. Dieser Auszug liefert nach üblicher Aufarbeitung ein gelbliches Öl, das langsam kristallisiert. Durch dreimaliges Umkristallisieren aus trockenem Äther werden farblose, etwas hygroskopische Nadeln vom Schmp. 73—74° erhalten. Ausbeute: 6,5 g (57% d. Th.).

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,3)	Ber.: C 74,30	H 6,23	N 12,38
	Gef.: C 74,36	H 6,25	N 12,41

b) durch katalytische Hydrierung von VIIa:

Eine Lösung von 1 g VIIa in 50 ml Äthanol wird nach Zusatz von etwa 0,5 g Raney-Nickel bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck mit Wasserstoff geschüttelt, bis (nach etwa 2 $\frac{1}{2}$ Std.) 1 Mol aufgenommen worden ist. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand unter Zusatz von Aktivkohle zweimal aus trockenem Äther umkristallisiert. Schmp. 73—74°. Ausbeute: 0,6 g (60% d. Th.).

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,3)	Ber.: C 74,30	H 6,23	N 12,38
	Gef.: C 74,31	H 6,25	N 12,53

c) durch katalytische Hydrierung von VIIb:

0,5 g VIIb werden in 70 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Raney-Nickel wie unter b) beschrieben hydriert; die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff erfolgt innerhalb von etwa 7 Std. Die Aufarbeitung geschieht wie unter b) angegeben. Schmp. 73—74°, Ausbeute: 0,3 g (60% d. Th.).

$C_{14}H_{14}N_2O$ (226,3)	Ber.: C 74,30	H 6,23	N 12,38
	Gef.: C 74,28	H 6,23	N 12,47

trans-N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-p-nitrobenzamid (IX) neben N-[β -(Pyridyl-2)- β -chlor-äthyl]-p-nitrobenzamid (X)

Eine Lösung von 3 g V in 120 ml heißem Chloroform wird unter Umschwenken mit 15 g Phosphoroxychlorid versetzt und auf dem Wasserbad 3 Std. unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 60 ml Wasser längere Zeit kräftig durchgeschüttelt und sodann die organische Phase abgetrennt; die wäßrige Phase wird noch einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge, die das gesamte entstandene IX neben wenig X enthalten, werden mit Natriumsulfat getrocknet; nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt ein gelber, größtenteils kristalliner Rückstand. Die saure wäßrige Phase enthält X.

Der Chloroformrückstand wird mit 20 ml 2 n HCl digeriert; der unlösliche Niederschlag wird abgesaugt und einmal mit wenig 2 n HCl sowie zweimal mit heißem Aceton gewaschen. Es handelt sich hierbei um das nahezu reine Hydrochlorid von IX; das blaßgelbe Pulver schmilzt bei 243—246° (Zers.).

$C_{14}H_{12}ClN_2O_3$ (305,7)	Ber.: C 55,00	H 3,96	N 13,74	Cl 11,60
	Gef.: C 54,94	H 4,17	N 13,97	Cl 11,39

Dieses Hydrochlorid wird in 20 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml 2 n NaOH alkalisiert; die freigesetzte Base IX wird mit einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (5 + 1) extrahiert und aus Xylol umkristallisiert. Goldgelbe Nadelchen vom Schmp. 207—208° (Zers.). Ausbeute: 0,9 g (32% d. Th.).

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269,3)	Ber.: C 62,44	H 4,12	N 15,60
	Gef.: C 62,44	H 4,00	N 15,66

Im salzsauren Filtrat des Hydrochlorids von IX befinden sich 0,25 g X, die sich bei Zugabe von 2 n NaOH bis pH 4 abscheiden, jedoch läßt sich dieser Anteil von anhaftendem IX nur sehr schwer befreien.

Die nach der Chloroformextraktion verbliebene wäßrige Phase wird durch Ausschütteln mit Äther von Chloroformresten befreit und mit Natriumcarbonat auf pH 3 eingestellt. Der abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt und nach Trocknung aus Essigester umkristallisiert. X bildet ein weißes feinkristallines Pulver vom Schmp. 135—136° (Rotfärbung). Ausbeute: 1 g (31% d. Th.).

$C_{14}H_{13}ClN_3O_3$ (305,7)	Ber.: C 55,00	H 3,96	N 13,74	Cl 11,60
	Gef.: C 55,21	H 3,87	N 13,69	Cl 11,48

Das „Vinylamid“ IX läßt sich in besserer Ausbeute wie folgt gewinnen:

Eine Lösung von 2 g V in 50 ml heißem Xylol wird nach Zusatz von 10 g Phosphoroxychlorid 3 Std. im Ölbad bei 150—155° unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Danach wird das Xylol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 50 ml Wasser digeriert; der unlösliche Niederschlag wird abgesaugt, das Filtrat mit Natriumcarbonat auf pH 3 eingestellt und die hierbei auftretende Abscheidung in Chloroform aufgenommen. Der Abdampfrückstand wird mit dem zuvor gesammelten Niederschlag vereinigt, in 20 ml Wasser suspendiert und die Mischung alkalisiert. Die abgeschiedene Base IX wird mit einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (5 + 1) extrahiert und wie oben beschrieben gereinigt. Ausbeute: 1,5 g (80% d. Th.).

Darstellung von IX durch Dehydrohalogenierung von X

0,4 g X werden mit 2 g Phosphoroxychlorid in 10 ml Xylol 2 Std. erhitzt und der Ansatz wie im vorigen Abschnitt beschrieben aufgearbeitet. Ausbeute: 0,21 g (60% d. Th.).

cis- und trans-N-[β -(Pyridyl-2)-vinyl]-p-methoxybenzamid (XIa und XIb)

Eine Lösung von 3 g VI in 60 ml Chloroform wird nach Zusatz von 15 g Phosphoroxychlorid, wie bei der Darstellung von VIIa und VIIb beschrieben, 3 Std. zum Sieden erhitzt und danach mit 60 ml Wasser durchgeschüttelt. Nach Abtrennen der Chloroformphase wird die wäßrige Phase noch einige Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge, die XIa und XIb enthalten, werden getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert.

Der hierbei erhaltene Rückstand wird mit 40 ml 2 n HCl digeriert, wobei sich das trans-Isomer XIb teilweise als Hydrochlorid abscheidet. Die abgesaugte, mit wenig 2 n HCl und Äthanol gewaschene Substanz schmilzt nach dem Trocknen bei 234—237° (Zers.).

$C_{15}H_{18}ClN_2O_2$ (290,8)	Ber.: Cl 12,19	Gef.: Cl 11,83
--------------------------------	----------------	----------------

Das Filtrat wird mit 2 n NaOH auf pH 2 eingestellt; hierbei scheidet sich das cis-Isomer XIa als gelblicher Niederschlag ab, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird.

Das Filtrat von XIa wird durch weitere Zugabe von 2 n NaOH bis pH 8 alkalisiert, wobei sich ab pH 3 nunmehr XIb als Base abscheidet.

Das cis-Isomer XIa wird nach Vorreinigung durch Lösen in 50 ml Äther, Filtrieren und Abdampfen des Äthers aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Grünlichweiße Nadeln vom Schmp. 127—128°, die im UV-Licht intensiv gelbgrün fluoreszieren. Ausbeute: 0,4 g (14% d. Th.).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3)	Ber.: C 70,85	H 5,55	N 11,02
	Gef.: C 70,81	H 5,49	N 11,04

Zur Isolierung des *trans*-Isomer XIb werden die Hydrochlorid- und die Basenfraktion in 20 ml Wasser suspendiert und mit 2 ml 2 n NaOH alkalisiert. Der nach Ausschütteln mit einem Chloroform-Äthanol-Gemisch (10 + 1) und üblicher Aufarbeitung des Auszugs hinterbleibende Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert. XI bildet farblose Nadeln vom Schmp. 158—159°, die im UV-Licht nicht fluoreszieren. Bei Einwirkung von Tageslicht tritt langsam, bei Bestrahlung mit einer UV-Lampe rasch an der Oberfläche eine gelbgrüne Fluoreszenz auf (Umlagerung in XIa). Ausbeute: 0,8 g (29% d. Th.).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3)	Ber.: C 70,85	H 5,55	N 11,02
	Gef.: C 70,90	H 5,64	N 10,93

Das *cis*-Isomer XIa läßt sich in besserer Ausbeute durch Dehydratisierung von 2 g VI mit 10 g Phosphoroxchlorid in 50 ml Xylol gewinnen. Die Aufarbeitung des Ansatzes erfolgt in der für die Verbindung VIIa beschriebenen Weise. Die nach Zugabe von Wasser und Trennung der Phasen erhaltene wäßrige Lösung wird hier mit Natriumcarbonat auf pH 3 gestellt, der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt und mit dem Rückstand der Xylolphase vereinigt. Nach Vorreinigung durch Umlösen aus 150 ml Äther wird das Produkt aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausbeute: 1,4 g (75% d. Th.).

Umlagerung der *trans*-Form XI b in die *cis*-Form XI a

Die thermische Umlagerung von XI b in XI a erfolgt in analoger Weise wie die von VII b in VII a.

N-[β -(Pyridyl-2)- β -chlor-äthyl]-benzamid (XII)

3 g IV werden in Anteilen unter Umschwenken in 10 ml eiskaltes Thionylchlorid eingetragen und möglichst rasch in Lösung gebracht. Die Lösung wird 30 Min. stehengelassen und sodann mit 300 ml Äther versetzt; das abgeschiedene, schmierige Produkt wird in 60 ml Eiswasser gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter weiterer Kühlung tropfenweise 10proz. Natriumcarbonatlösung, wobei sich ein weißer kristalliner Niederschlag abscheidet. Dieser wird bei pH 5 abgesaugt und nach Trocknung aus Äther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 88—89°. Ausbeute: 2,4 g (74% d. Th.).

$C_{14}H_{13}ClN_2O$ (260,7)	Ber.: C 64,49	H 5,03	N 10,74	Cl 13,60
	Gef.: C 64,48	H 5,06	N 10,81	Cl 13,49

N-[β -(Pyridyl-2)- β -chlor-äthyl]-p-nitrobenzamid (X)

Darstellung analog XII. Aus Essigester weißes, feinkristallines Pulver vom Schmp. 135—136° (Rotfärbung). Ausbeute: 2 g (63% d. Th.).

$C_{14}H_{12}ClN_2O_3$ (305,7)	Ber.: C 55,00	H 3,96	N 13,74	Cl 11,60
	Gef.: C 55,02	H 4,02	N 13,68	Cl 11,48

N-[β -(Pyridyl-2)- β -chlor-äthyl]-p-methoxybenzamid (XIII)

3 g VI werden in 15 ml eiskaltem Thionylchlorid gelöst. Die Aufarbeitung erfolgt ähnlich wie bei XII. Das bei pH 2,5 abgeschiedene ölige Produkt wird durch Reiben zur Kristallisation gebracht und der Niederschlag bei pH 3 abgesaugt. Durch Umkristallisieren aus 400 ml Äther werden farblose, watteähnliche Nadeln vom Schmp. 98—99° erhalten. Ausbeute: 1,9 g (59% d. Th.).

$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ (290,8)	Ber.: C 61,95	H 5,20	N 9,64	Cl 12,19
	Gef.: C 62,14	H 5,32	N 9,80	Cl 11,99

2-Phenyl-5-(pyridyl-2')- Δ^2 -oxazolin (XIV)

2 g XII werden mit 4,4 ml einer 10proz. Natriummethylatlösung sowie 3 ml Methanol 5 Min. auf dem Wasserbad erhitzt und danach das Methanol i. Vak. abdestilliert. Bei Versetzen des Rückstandes mit 30 ml Wasser scheidet sich ein Öl ab, das mit Äther extrahiert wird; nach Trocknung und Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein Öl, das alsbald kristallisiert. Aus Petroläther kleine weiße Kristalldrüsen vom Schmp. 81—82°. Ausbeute: 1,4 g (81% d. Th.).

$C_{14}H_{12}N_2O$ (224,3)	Ber.: C 74,96	H 5,39	N 12,49
	Gef.: C 75,22	H 5,28	N 12,49

Pikrat: Durch Versetzen einer Lösung von XIV in Methanol mit überschüssiger 10-proz. methanolischer Pikrinsäurelösung, Schmp. (aus Methanol) 162—164° (Zers.).

$C_{14}H_{12}N_2O \cdot C_6H_3N_3O_7$ (453,4)	Ber.: C 52,98	H 3,34	N 15,45
	Gef.: C 52,96	H 3,28	N 15,60

2-p-Nitrophenyl-5-(pyridyl-2')- Δ^2 -oxazolin (XV)

2 g X werden mit 3,8 ml 10proz. Natriummethylatlösung und 3 ml Methanol 5 Min. erhitzt; nach Abdestillieren des Methanols i. Vak. und Zugabe von 30 ml Wasser scheidet sich ein kristalliner Niederschlag ab, der abgesaugt, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert wird. Man erhält gelblichweiße Nadelchen vom Schmp. 145°. Ausbeute: 1,2 g (68% d. Th.).

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269,3)	Ber.: C 62,44	H 4,12	N 15,60
	Gef.: C 62,45	H 4,18	N 15,65

Pikrat: Darstellung analog dem Pikrat von XIV. Schmp. (aus Methanol) 181—182° (Zers.).

$C_{14}H_{11}N_3O_3 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (498,4)	Ber.: C 48,19	H 2,83	N 16,86
	Gef.: C 48,05	H 2,98	N 16,81

2-p-Methoxyphenyl-5-(pyridyl-2')- Δ^2 -oxazolin (XVI)

Aus 2 g XIII, 4 ml 10proz. Natriummethylatlösung sowie 3 ml Methanol analog XIV. Das bei Zugabe von Wasser abgeschiedene Öl wird mit Chloroform extrahiert. Der nach üblicher Aufarbeitung des Auszugs hinterbleibende Rückstand wird durch Reiben unter Eiskühlung zur Kristallisation gebracht und zweimal aus Äther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 96—97°. Ausbeute: 1,1 g (63% d. Th.).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3)	Ber.: C 70,85	H 5,55	N 11,02
	Gef.: C 70,89	H 5,44	N 11,05

Pikrat: Darstellung analog dem Pikrat von XIV. Schmp. (aus Methanol) 185—186° (Zers.).

$C_{15}H_{14}N_2O_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (483,4)	Ber.: C 52,18	H 3,55	N 14,49
	Gef.: C 52,29	H 3,54	N 14,32