

teten Chinolyl-2-glykolsäure an der schon vorher erfolgenden Kohlendioxyd-abspaltung scheiterte. Auch *F. Zymalkowski* und *W. Schauer*²⁾ konnten die freien Chinolyl- oder Pyridylglykolsäuren nicht gewinnen, wohl aber glückte ihnen auf einem indirekten Wege die Darstellung einiger Chinolyl- und Pyridylglykolsäure-ester und der entsprechenden Säureamide.

Überraschenderweise gelang es fast gleichzeitig³⁾, durch direkte Verseifung von Pyridinaldehydcyanhydrinen mit konz. Salzsäure, einige freie Glykolsäuren der Pyridinreihe herzustellen. Über die Pyridyl-2-glykolsäure wurde bereits vor kurzem berichtet⁴⁾, doch wird im Versuchsteil noch eine verbesserte Darstellungsvorschrift mitgeteilt und der Methylester derselben beschrieben. Nach der gleichen Methodik wurde die 6-Methyl-pyridyl-2-glykolsäure in farblosen Kristallen vom Schmp. 81° erhalten.

Die Versuche führten weiterhin zur Pyridyl-3-glykolsäure. Bei der salzsauren Verseifung des Pyridyl-aldehyd-3-cyanhydrins kristallisierte in einigen Fällen das Chlorhydrat der Pyridyl-3-glykolsäure rein aus, meist jedoch zusammen mit Ammoniumchlorid. Es wurde in das Kupfersalz der Glykolsäure übergeführt und aus dem letzteren nach Zerlegung mit Schwefelwasserstoff die freie Pyridyl-3-glykolsäure in farblosen Kristallen vom Schmp. 160° bzw. als Hydrat vom Schmp. 80°, erhalten. Im Gegensatz zur Pyridyl-2-glykolsäure ist sie eine recht stabile Verbindung, die sich beliebig lange aufbewahren läßt. Zur Identifizierung wurde sie über den Äthylester in das von *F. Zymalkowski*²⁾ beschriebene Säureamid übergeführt. Thermisch zerfällt die Pyridyl-(3)-glykolsäure unter Bildung von Kohlendioxyd und basischen Zersetzungsprodukten, unter denen 3-Picolin vorwiegt. Durch diese Eigenschaft unterscheidet sie sich von der Pyridyl-(2)-glykolsäure, die in der Hitze im wesentlichen zu Pyridyl-(2)-carbinol decarboxyliert.

Die Darstellung der Pyridyl-4-glykolsäure gelang bisher nicht. Hier stieß bereits die Bereitung des Ausgangsmaterials, des Pyridin-aldehyd-(4)cyanhydrins, auf Schwierigkeiten. Bei der Einwirkung von Pyridin-aldehyd-(4) auf wasserfreie Blausäure fiel vorwiegend das zweikernige „Aldol-Cyanhydrin“ an, dem selbst bei großem Überschuß von Cyanwasserstoff das überaus zersetzliche normale Cyanhydrin nur spurenweise beigegeben war. Immerhin konnten diese Spuren mit Diisopropyläther herausgelöst werden. Durch Mikroelementaranalyse wurde die Summenformel des Cyanhydrins bestätigt.

Besser ließ sich das Pyridin-2,6-dialdehyd-bis-cyanhydrin aus Blausäure und dem entsprechenden Dialdehyd herstellen. Seine Verseifung führte jedoch zu stürmischer Zersetzung.

Von den Ketonen der Pyridinreihe bildeten einige überraschend leicht und mit guter Ausbeute Cyanhydrine, während bekanntlich in der Benzolreihe gemischte aromatisch-aliphatische Ketone nur geringe Ausbeuten ergeben⁵⁾. Das Cyanhydrin des Pyridyl-(2)-methylketons fiel aus wäßrig-salzsaurer Reaktionslösung als kri-

²⁾ Pharmazie 290/62, 267 (1957).

³⁾ *W. Sauermilch*, Chem. Ber. 90, 833 (1957).

⁴⁾ loc. cit.

⁵⁾ Vgl. *Houben-Weyl*, IV. Auflage, Bd. 8, S. 275.

stallisierfreudiges Hydrat vom Schmp. 50° an, das bereits über Chlorcalcium sein Kristallwasser abgab und zerfloß, während die flüssige wasserfreie Verbindung an feuchter Luft unter Hydratbildung kristallisierte. Verseifung dieses Cyanhydrins mit konz. Salzsäure und Fällung der gepufferten Verseifungslösung mit Kupferazetat führte zu einem kristallinen blauen Kupfersalz der Pyridyl-(2)-oxypropionsäure und nach Zerlegung desselben mit Schwefelwasserstoff zu einer wäßrigen Lösung dieser Säure, die aber beim Einengen im Vakuum Kohlendioxyd abspaltete. Dampfte man die Lösung jedoch nach Versetzen mit Salzsäure ein, so kristallisierte das beständige Hydrochlorid der Pyridyl-2-oxypropionsäure in farblosen Nadeln vom Schmp. 131° aus.

Pyridyl-(3)-methylketon reagierte nicht mit Kaliumcyanid, dagegen ließen sich aus 6-Methyl-pyridyl-(2)-methylketon sowie aus Pyridyl-(4)-methylketon hohe Ausbeuten der gut kristallisierenden Cyanhydrine erzielen. Über diese letzteren und einige weitere substituierte Cyanhydrine werden wir gesondert berichten.

Beschreibung der Versuche

Pyridyl-(2)-glykolsäure aus Pyridinaldehyd-(2)

1. Pyridin-aldehyd-(2)-cyanhydrin

In einem mit Rührer ausgestatteten 2-Liter-Kolben läßt man zu einer Lösung von 130 g Kaliumcyanid in 520 ccm Wasser aus einem Tropftrichter eine Lösung von 214 g Pyridin-aldehyd-(2) in 1000 ccm 2n Salzsäure so zutropfen, daß die Temperatur der Reaktionslösung in den Grenzen von -5° bis $+5^{\circ}$ bleibt (Kühlung mit Kältemischung zweckmäßig). Die günstigste grobe Kristallstruktur des Cyanhydrins wird erreicht, wenn man nach Abscheidung der ersten bleibenden Fällung (nach Verbrauch von ca. 250 bis 300 ccm) mit dem weiteren Zutropfen der Aldehydlösung 2—3 Minuten wartet, bis dieser erste Anteil vollständig durchkristallisiert ist. Insgesamt erhält man bei Einhaltung neutraler Reaktion ca. 400 g nutschenfeuchtes Pyridin-aldehyd-(2)-cyanhydrin, das man sofort nach 2) weiter verarbeitet, ohne es zu trocknen.

Erwärmt man die Mutterlauge auf dem Wasserbad ca. 1 Stunde, so gewinnt man nach Abkühlen daraus noch 15—20 g α -Pyridoin vom Schmp. 156° .

2. Verseifung des Cyanhydrins

Das nach 1. hergestellte Cyanhydrin wird unter Kühlung in konz. Salzsäure aufgelöst, wobei man auf 1 g Pyridinaldehyd 1 ccm Salzsäure anwendet. In die salzsaure Lösung leitet man unter Kühlung zusätzlich HCl-Gas ein und sorgt dafür, daß die Temperatur 40° nicht übersteigt. Es dauert etwa 1 Stunde bis sich Kristalle abzuschneiden beginnen. Man setzt nun das Einleiten von HCl-Gas ohne Kühlung fort bis zum Höhepunkt der Temperatursteigerung. Nun läßt man abkühlen, wobei sich eine reichliche Menge farblos kristallisierendes Verseifungsprodukt*) abscheidet, das aus dem Hydrochlorid der Pyridyl-(2)-glykolsäure im Gemisch mit wechselnden Mengen Ammoniumchlorid besteht. Man saugt die Kristallisation auf einer Glasfilternutsche ab. Die Mutterlauge engt man im Wasserstrahlvakuum auf ca. 30—40 ccm ein und gewinnt noch eine weitere Menge Verseifungsprodukt, im ganzen 400—450 g nutschenfeuchtes Material, das man alsbald in das

*) Das nach dieser Arbeitsweise anfallende Verseifungsprodukt ist nicht identisch mit der nach Chem. Ber. 90, 834 (1957) erhaltenen Zwischenverbindung I.

3. Kupfersalz der Pyridyl-2-glykolsäure überführt.

450 g nutschenfeuchtes Verseifungsprodukt nach 2. übergießt man mit einer Lösung von 222 g kristallisiertem Kupfersulfat in 900 ccm Wasser und fügt evtl. noch etwas Wasser hinzu, bis eine klare Lösung vorliegt. Unmittelbar danach fügt man dem Ansatz etwa 1400 ccm 40%ige wäßrige Natriumacetatlösung bis zu p_H 5–6 hinzu. Das blaue Kupfersalz der Pyridyl-2-glykolsäure fällt dabei in der Regel gut filtrierbar aus und wird sofort abgesaugt und mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Um es trocken zu erhalten, verdrängt man das Wasser mit Methanol und trocknet an der Luft. Man erhält ca. 280 g trockenes Kupfersalz, das sich ohne Zersetzung aufbewahren läßt.

4. Zerlegung des Kupfersalzes mit Schwefelwasserstoff

100 g Kupfersalz nach 3. werden in 350 ccm Wasser suspendiert und in einer Schüttelflasche unter dem Druck eines Kippschen Schwefelwasserstoffentwicklers mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die vom Kupfersulfid abgetrennte wäßrige Lösung der freien Pyridyl-2-glykolsäure wird im Vakuum bis zur Kristallisation eingeeengt, wobei die Temperatur so niedrig wie nur irgend möglich gehalten wird, da schon bei mäßigen Temperaturen eine Zersetzung unter Decarboxylierung und bei stärkerem Luftzutritt auch unter Pyridoinbildung eintreten kann. Durch Absaugen der farblosen Kristalle und weiteres Einengen der Mutterlauge erhält man im ganzen 50 g Pyridyl-(2)-glykolsäure, Schmp. 108°, entsprechend 49% Ausbeute.

Versetzt man eine wäßrige Lösung der Pyridyl-2-glykolsäure mit kaltgesättigter Kaliumpermanganatlösung, so wird dieselbe augenblicklich entfärbt unter Abscheidung von MnO_2 und Entwicklung von Kohlendioxyd. Filtriert man vom Braunstein ab, so lassen sich im Filtrat reichliche Mengen von Pyridin-aldehyd-(2) sowohl geruchlich wie chemisch nachweisen.

Pyridyl-2-glykolsäuremethylester: 10 g Pyridyl-(2)-glykolsäure wurden in 60 ccm Methanol suspendiert und unter Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach einigen Tagen hatten sich farblose Kristalle des Hydrochlorids des Pyridyl-(2)-glykolsäuremethylesters vom Schmp. 163° in einer Menge von 7 g abgeschieden.

Das Hydrochlorid wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Natriumcarbonat neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach Abdampfen des Chloroforms erhielt man bräunliche Kristalle, die man durch zweimalige Vakuumsublimation reinigte. Farblose Kristalle vom Schmp. 76°.

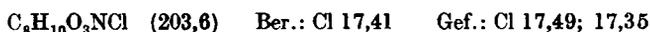
$C_8H_9O_3N$ (167,2)	Ber.: C 57,48	H 5,43	N 8,38
	Gef.: „ 57,23	„ 5,36	„ 8,41

6-Methyl-pyridyl-(2)-glykolsäure

a) 6-Methylpyridin-aldehyd-(2)-cyanhydrin: 10 g 6-Methylpyridin-aldehyd-(2) wurden in 50 ccm 2n Salzsäure aufgelöst. Unter Rührung tropfte man bei -4° 15 ccm eine 40%ige wäßrige Kaliumcyanidlösung bei sorgfältiger Einhaltung neutraler Reaktion hinzu. (Die Reaktionslösung darf keinesfalls alkalisch werden!) Es schieden sich farblose Kristalle des 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2)-cyanhydrins ab, die nach Abpressen auf Ton 15,2 g wogen, und bei 132–135° unter Zersetzung schmolzen. Umkristallisieren aus Benzol. Schmp. 134°.

b) Verseifung des Cyanhydrins: 30 g Cyanhydrin nach a) löste man unter Eiskühlung in 30 ccm konz. Salzsäure. Die durch eine Glasfritte filtrierte Lösung blieb einige Tage im Eisschrank stehen, wobei sich reichlich Kristalle ausschieden, die man absaugte.

Man erhielt 18,4 g Verseifungsprodukt, Schmp. 144°, in welchem das Hydrochlorid der 6-Methyl-pyridyl-2-glykolsäure mengenmäßig vorwiegt. Es wurde in 125 ccm 20%iger Natriumacetatlösung gelöst und mit 500 ccm 5%iger wäßriger Kupferacetatlösung versetzt. Die dabei entstandene Kupfersalzfällung zentrifugierte man ab und zerlegte sie in wäßriger Suspension mit Schwefelwasserstoff. Nach Abfiltrieren des Kupfersulfids engte man das wäßrige Filtrat bei Zimmertemperatur im Vakuum sehr weit ein und gewann 10,5 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 102—106°, die äußerst zersetzlich waren. Man wandelte sie zur Stabilisierung und für die Analyse durch Auflösen in Salzsäure in das Hydrochlorid um, farblose Kristalle vom Schmp. 138—140°.

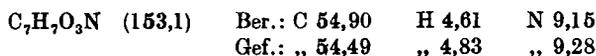


Pyridyl-3-glykolsäure

40 g Pyridinaldehyd-(3)-cyanhydrin wurden in 40 ccm konz. Salzsäure aufgelöst. Die Lösung stellte man über Nacht in einen größeren Exsikkator, der mit Chlorwasserstoffgas gefüllt wurde. Am andern Tag war die Chlorwasserstoffatmosphäre aufgezehrt und es hatten sich etwa 50 g farblose Kristalle abgeschieden, die aus einem Gemisch von Ammoniumchlorid und dem Hydrochlorid der Pyridyl-3-glykolsäure bestanden.

Die obige Menge Verseifungsprodukt wurde in 50 ccm Wasser gelöst, mit 300 ccm 20%iger Natriumacetatlösung und sodann mit 700 ccm 5%iger wäßriger Kupferacetatlösung versetzt. Man erhielt einen blaugrünen Niederschlag des Kupfersalzes der Pyridyl-3-glykolsäure, den man in Wasser aufschlammte und mit Schwefelwasserstoff zerlegte.

Nach Abtrennen des Kupfersulfids konzentrierte man die wäßrige Lösung auf ein Volumen von etwa 25 ccm und ließ sie dann im Exsikkator über Chlorkalzium zur Kristallisation eintrocknen. Es verblieben etwa 15 g Kristalle von sehr unscharfem Schmelzpunkt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol resultierten farblose Kristalle der wasserfreien Pyridyl-3-glykolsäure vom Schmp. 160° (Zers.)



Kristallisierte man die wasserfreie Säure aus wenig Wasser um, so schieden sich beim Abkühlen und Reiben filzige Nadelchen ab, die im zugeschmolzenen Röhrchen bereits bei 80° schmolzen und an der Luft rasch verwittrten. Die Gewichtsbeziehung beim Konstanttrocknen im Exsikkator ließ erkennen, daß es sich um ein Hydrat mit 2 Mol Kristallwasser handelte.

Ein anderer Ansatz der Verseifung des Pyridin-3-aldehydcyanhydrins führte zu reinem Hydrochlorid der Glykolsäure ohne Beimischung von Ammoniumchlorid: In eine Lösung von 22 g Cyanhydrin in 20 ccm konz. Salzsäure leitete man Chlorwasserstoffgas ein und ließ dabei die Temperatur nicht über 50° steigen. Hierbei schied sich zuerst reines Ammoniumchlorid ab, das man absaugte. Die Mutterlauge wurde mit Hydrochlorid der Pyridyl-3-glykolsäure geimpft. Es schieden sich nunmehr reichlich Kristalle der reinen Verbindung ab, die man nach Absaugen mit eiskaltem Methanol wusch. Schmelzpunkt 164°.



Pyridyl-3-glykolsäureamid: 25 g Pyridyl-3-glykolsäurechlorhydrat wurden in 100 ccm abs. Äthanol aufgeschlammte und die Suspension mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Eine Teilmenge von 10,2 g des Hydrochlorids blieb ungelöst und wurde abfiltriert. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft. Den Rückstand zog man nach Neutralisieren mit Sodalösung mit Chloroform aus. Nach Vertreiben des Chloroforms destillierte man im Vakuum und erhielt ca. 4 g Pyridyl-3-glykolsäureäthylester als gelbliches Öl vom

Sdp.₄ 148—149°. Aus diesem Ester stellte man nach 2. das Pyridyl-(3)-glykolsäureamid her, das mit den von den Autoren beschriebenen Eigenschaften erhalten wurde.

2,2 g farblose Kristalle vom Schmp. 152—153° (Lit. ²⁾; 153—156°).

Pyridin-2, 6-dialdehyd-biscyanhydrin: 10 g Pyridin-2, 6-dialdehyd wurden unter Eiskühlung in 13 ccm wasserfreier Blausäure gelöst. Die rötlich klare Flüssigkeit wurde in Kältemischung gekühlt und angeimpft. Es entstand ein dicker Kristallbrei, der abgesaugt und mit Chloroform gewaschen wurde. Nach Trocknen an der Luft wog das farblos kristallisierende Pyridin-2, 6-dialdehyd-biscyanhydrin 7,2 g (entsprechend 25% Ausbeute), Schmp. 105° (Zers.).

$C_9H_7O_2N_3$ (189,2)	Ber.: C 57,14	H 3,73	N 22,21
	Gef.: „ 57,05	„ 3,80	„ 22,18

Cyanhydrin des Pyridyl-(2)-methylketons: Zu einer Lösung von 12,1 g Pyridyl-(2)-methylketon in 55 ccm 2n Salzsäure tropfte man bei -4° unter Rühren im Verlauf von $1\frac{1}{2}$ Stunden eine Lösung von 6,5 g Kaliumcyanid in 70 ccm Wasser ein. Es schied sich eine reichliche Menge farbloser Kristalle Pyridyl-2-methylketon-cyanhydrin ab, die man absaugte und mit 25 ccm Wasser wusch. Man erhielt 9,3 g mit dem Schmp. 39—44°, nach Umkristallisieren aus Methanol Schmp. 50—51°.

Diese Kristalle zerflossen beim Aufbewahren im Exsikkator über Calciumchlorid zu einer nach Cyanwasserstoff riechenden farblosen Flüssigkeit, die beim Versetzen mit einer geringen Menge Wasser im Augenblick wieder kristallisierte. Es handelt sich bei der kristallisierten Verbindung um ein Hydrat, das sehr leicht sein Kristallwasser abgibt. Die Verbindung ist thermisch labil und zerfällt beim Erhitzen in die Komponenten.

Zur Analyse wurde das wasserfreie Derivat verwendet.

$C_8H_8ON_2$ (148,2)	Ber.: 9,46% Nitrilstickstoff
	Gef.: 9,10% „

Pyridyl-(2)-oxy-propionsäure-hydrochlorid: 9,3 g Pyridyl-(2)-methylketon-cyanhydrin löste man in 12 ccm konz. Salzsäure und leitete ohne Kühlung zusätzlich Chlorwasserstoffgas ein, solange noch eine Temperatursteigerung zu beobachten war. Die Lösung erwärmte sich dabei bis 50° und schied farblose Kristalle ab, die man absaugte. Diese erste Kristallisation bestand vorwiegend aus Ammoniumchlorid und wurde verworfen. Das Filtrat schied danach beim Stehen über Nacht weitere Kristalle ab, die vorwiegend aus dem Hydrochlorid der Pyridyl-(2)-oxypropionsäure bestanden und bei 127 bis 130° schmolzen. Eine weitere Menge wurde nach Einengen im Vakuum gewonnen, im ganzen 10 g. Zur Herstellung analysenreinen Materials wurde aus diesem Rohprodukt das Kupfersalz gefällt, indem man 24 g des unreinen Hydrochlorids in 125 ccm Wasser löste, die Lösung mit wäßriger Natriumacetatlösung auf ein p_H von 6—7 abpufferte, nachdem man mit einem Überschuß von Kupfercarbonat gefällt hatte. Man gewann so 14,5 g tiefblaues Kupfersalz der Pyridyl-(2)-oxypropionsäure, Schmp. 165—167° (Zers.) 18 g des Kupfersalzes wurden in 100 ccm Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach Absaugen des Kupfersulfids engte man bei 40—50° Badtemperatur im Vakuum ein, nachdem man mit Salzsäure angesäuert hatte (ein Versuch, die freie Pyridyl-(2)-oxypropionsäure aus der wäßrigen Lösung zu konzentrieren, scheiterte an der Zersetzlichkeit). Aus der weitgehend eingeeengten Lösung schieden sich 8,5 g reines Hydrochlorid ab, Schmp. 131°.

$C_8H_{10}O_2NCl$ (203,6)	Ber.: Cl 17,41	Gef.: Cl 17,68; 17,34
---------------------------	----------------	-----------------------