

bleibende Rückstand mit 25 ml absol. Äther angeschlemmt, durch ein doppeltes Faltenfilter abfiltriert und mit absol. Äther gewaschen. Der nach dem Absaugen des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wurde an der Ölpumpe destilliert:  $K_{p0,01}$  80—85° (Luftbad), farbloses Öl. Ausbeute 6 g (63% der Theorie).

507,4 mg wurden mit 5 ml n-Propanol und 10 ml 0,5 n- (n-propanolischer) KOH 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 0,5 n-HCl zurücktitriert: 5,20 ml 0,5 n-KOH (ber.: 5,26 ml).

$C_7H_{15}NO_3S$ (193,26)	Ber.: C 43,50	H 7,82	N 7,25	S 16,59
	Gef.: „ 42,83	„ 7,79	„ 6,94	„ 16,39

2 g Ester wurden mit 2 ml 6 n-NaOH und 5 ml Äthanol 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 3 ml 6 n-HCl: Keine Sulfat-Reaktion; es kristallisierte beim Einengen II aus.

Piperidin-N-sulfonsäure-methylester (Schwefelsäure-methylester-piperidid)

1. Nach obiger Vorschrift mit Methanol. Farbloses Öl,  $K_{p0,01}$  80° (Luftbad). Ausbeute 4 g (45% der Theorie).

2. 3,3 g II wurden in 30 ml Methanol unter Zugabe von 20 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung in kleinen Anteilen mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgesaugt und der verbleibende Rückstand an der Ölpumpe destilliert.  $K_{p0,01}$  80° (Luftbad), farbloses Öl. Ausbeute 3,3 g (92% der Theorie).

$C_8H_{13}NO_3S$ (179,13)	Ber.: C 40,20	H 7,32	N 7,82	S 17,90
	Gef.: „ 39,84	„ 7,37	„ 7,76	„ 17,74

Prüfung auf N-Spaltung wie beim Äthylester: Keine Sulfatreaktion.

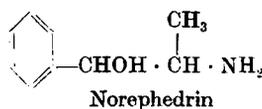
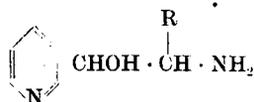
Anschrift: Dr. G. Zimmer, Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6.

1635. Felix Zymalkowski

## Die Synthese von Pyridyl-alkanol-aminen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel, Direktor: Prof. Dr. O.-E. Schultz  
(Eingegangen am 1. August 1957)

Vor einiger Zeit berichteten wir über eine sehr einfache Synthese zweier Pyridyl-alkanolamine<sup>1)</sup> und kündigten unsere Absicht an, weitere Vertreter dieser Stoffklasse herzustellen. Dabei leitete uns die Vorstellung, daß ihre strukturellen Beziehungen zu den Kreislaufmitteln des Ephedrintyps interessante physiologische Eigenschaften erwarten lassen:



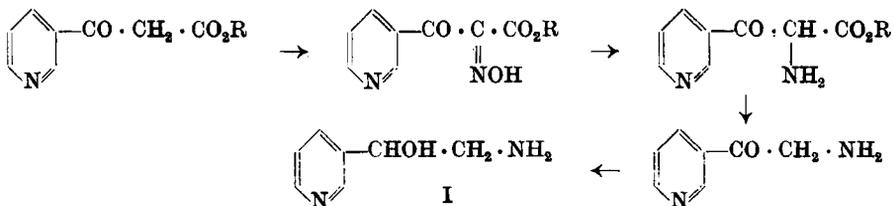
Wie aus der Literatur bekannt ist, geht die Kreislaufwirkung adrenalinähnlicher Verbindungen weder verloren, wenn der Benzolring abgewandelt, noch wenn er

<sup>1)</sup> F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289/61, 52 (1956).

durch geeignete Heterocyclusen ersetzt wird<sup>2)</sup>). Auch von den verwandten Phenylalkylaminen wird Ähnliches berichtet; hier läßt z. B. der Austausch des Benzolrings gegen den des Thiophens weder qualitativ noch quantitativ einen Einfluß auf die physiologischen Eigenschaften erkennen<sup>3), 4)</sup>. Nun ist der Austausch des Benzolrestes gegen den des Pyridins ein Eingriff, der eine Wirkstoffmolekel viel grundlegender verändert, als die Einführung des Thiophens es jemals erwarten ließe, da die zur Salzbildung befähigte, leicht wasserlösliche Ringbase eine Umstimmung vieler physikalisch-chemischer Größen auslöst, die für den physiologischen Effekt bedeutsam sein müssen. Es dürfte deshalb eine durchaus zu erwartende Folge eines so grundsätzlichen Eingriffs in eine Wirkstoffmolekel sein, wenn ihre pharmakologischen Eigenschaften in ebenso entscheidender Weise verändert würden bzw. vollkommen verloren gingen. Daß dieser Fall eintreten kann, zeigen viele arzneimittelsynthetische Versuche. Bemerkenswerterweise gibt es aber auch eine ganze Reihe von Beispielen, wo derselbe Eingriff eine Verstärkung oder Verbesserung der pharmakologischen Wirkung verschiedenartigster Arzneimittel verursacht (Sulfonamide, Antihistamine, Antiepileptica usw.). Man wird also in jedem einzelnen Fall gezwungen sein, das Experiment entscheiden zu lassen.

Im Hinblick auf die zu erwartenden Eigenschaften der von uns dargestellten Pyridyl-alkanolamine bieten die von *L. A. Walter, W. H. Hund* und *R. J. Fosbinder*<sup>5)</sup> sowie *A. Dornow* und *Kl. Bruncken*<sup>6)</sup> untersuchten Pyridyl-äthylamine interessante Anhaltspunkte. Unter anderem lassen sie erkennen, daß die Verknüpfungsstelle der Seitenkette mit dem Ring die physiologische Wirkung entscheidend beeinflusst: Während das Pyridyl(4)-äthylamin ein schwaches Sympathomimeticum von ephedrinartigem Charakter ist, zeigt die Pyridyl(2)-verbindung histaminähnliche Eigenschaften, und das Pyridyl(3)-Isomere schließlich wirkt adrenalinähnlich.

Für die Pyridyl-äthanolamine gibt es eine Synthese von *H. O. Burrus* und *G. Powell*<sup>7)</sup>, deren einzelne Stufen folgendes Formelbild zeigt:



Pyridoyl-essigester wird in das Isonitrosoketon verwandelt, nach partieller Reduktion zur Aminogruppe eine Ketonspaltung durchgeführt und das so erhaltene

<sup>2)</sup> *H. P. Kaufmann*, *Arzneimittelsynthese 183*, Springer-Verlag 1953.

<sup>3)</sup> *G. Barger* und *A. P. T. Easson*, *J. chem. Soc. [London] 1938*, 2100/04.

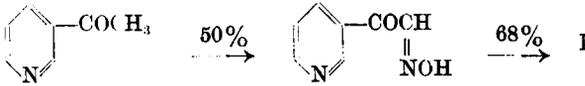
<sup>4)</sup> *F. F. Blicke* und *J. H. Burckhalter*, *J. Amer. chem. Soc. 64*, 477,80 (1942).

<sup>5)</sup> *L. A. Walter, W. H. Hund* und *R. J. Fosbinder*, *J. Amer. chem. Soc. 63*, 2771 (1941).

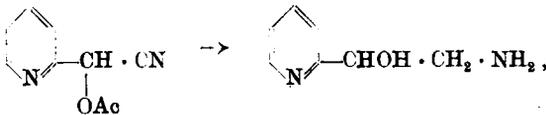
<sup>6)</sup> *A. Dornow* und *Kl. Bruncken*, *Chem. Ber. 83*, 189 (1950).

<sup>7)</sup> *H. O. Burrus* und *G. Powell*, *J. Amer. chem. Soc. 67*, 1468 (1945).

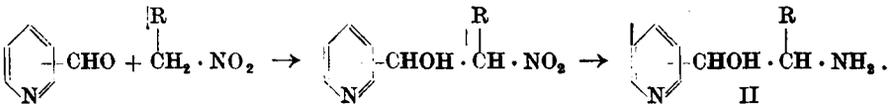
Aminoketon zum Aminoalkohol reduziert. Wir haben diese Methode nachgearbeitet und sind durch folgende Abwandlung zu besseren Ergebnissen gekommen:



Trotzdem blieb die Gesamtausbeute mäßig und die Methode verhältnismäßig unständig. Bei einem Versuch *Dornows*<sup>8)</sup>, das Pyridyl(3)-isonitrosomethyl-keton mit Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren, entstanden nur sehr geringe Mengen des gesuchten Stoffes (8% d. Th.). Bessere, aber immer noch unbefriedigende Ergebnisse erhielten wir mit demselben Reduktionsmittel, wenn wir von einem acylierten Pyridyl-glykolsäure-nitril ausgingen:



wobei Ausbeuten von 30% erreicht wurden<sup>9)</sup>. Die bei weitem ergiebigste und bequemste Synthese von Pyridyl-alkanol-aminen ist also vorläufig in der von uns bereits beschriebenen Zweistufenreaktion zu sehen, die ausgehend von den Pyridinaldehyden über die Nitroalkohole zu den gesuchten Verbindungen führt<sup>10)</sup>:



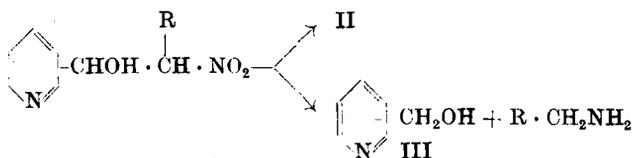
Entgegen gewissen Befürchtungen, die wir auf Grund einer Mitteilung *Dornows*<sup>11)</sup> hegten, ließ sich auch das pharmakologisch besonders interessante Pyridyl(3)-äthanol-amin auf diesem Wege gewinnen. Auch hier stellten wir uns zunächst aus Pyridin(3)-aldehyd und Nitromethan das [Pyridyl(3)]-2-nitro-äthanol her, reduzierten es in Methanol mit Raney-Nickel und reinigten das Endprodukt durch Vakuumdestillation. Komplikationen ergaben sich erst bei Verbindungen mit verzweigter Seitenkette, bei denen R nicht mehr Wasserstoff, sondern irgendein Alkylrest ist. Wurden derartige Nitro-alkohole in geschilderter Weise reduziert, so bildete stets nur ein Teil die gesuchten Alkanolamine; ein anderer Teil erfuhr eine rückläufige Spaltung in die Komponenten Aldehyd und Nitroalkan, die dann getrennt voneinander hydriert wurden:

<sup>8)</sup> A. Dornow und H. Theidel, Chem. Ber. 88, 1266 (1955).

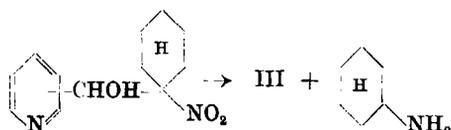
<sup>9)</sup> Dissertation W. Schauer, Kiel 1956.

<sup>10)</sup> F. Zymalkowski, loc. cit.

<sup>11)</sup> A. Dornow und Fr. Boberg, Liebigs Ann. Chem. 578, 106 (1952).



Dabei trat die spaltende Hydrierung mit zunehmender Größe des Restes R- in den Vordergrund, so daß beispielsweise aus Pyridylnitrocyclohexyl-carbinol nur noch Cyclohexylamin und Oxymethylpyridin erhalten wurden:



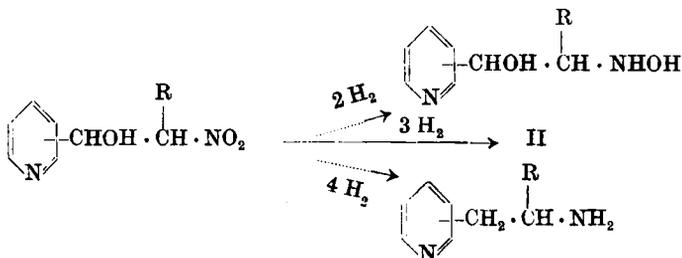
Diese reduktive Spaltung unterblieb jedoch, wenn an Stelle der freien Nitroalkanolen ihre chlorwasserstoffsauren Salze umgesetzt wurden, die in wäßriger Lösung an einem Palladiumkontakt in zufriedenstellender Ausbeute die gesuchten Alkanolamine mit verzweigter Seitenkette lieferten. Allem Anschein nach ist also die Basizität der freien  $\text{NH}_2$ -Gruppe für die Spaltung der labilen Nitroalkole verantwortlich zu machen. Sorgt man dafür, daß die Reaktion bei der Wasserstoffanlagerung nicht in stark alkalisches Gebiet abwandert, indem die bei der Hydrierung entstehende, primäre Aminogruppe durch Salzbildung neutralisiert wird, erstreckt sich die Reduktion lediglich auf die intakte Molekel. Die Reinigung der Endprodukte erfolgte wiederum durch Vakuumdestillation, wobei die Pyridyl-alkanolamine in Form farbloser, zäher Öle anfielen, die im allgemeinen gut kristallisierende Hydrochloride bildeten. Ebenfalls gutes Kristallisationsvermögen zeigten gelegentlich die sauren Oxalate.

Alle von uns hergestellten Verbindungen enthalten ein bis zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, stellen also entsprechende Racemate dar. Versuche zur Reindarstellung der optischen Isomeren sind nicht beabsichtigt, bevor sie nicht durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften der Racemate einen besonderen Sinn erhalten.

Nach einer Mitteilung von H. O. Burrus und G. Powell<sup>12)</sup> lassen sich die Dihydrochloride der Pyridyl-äthanolamine mit Platin/Wasserstoff zu den sauerstofffreien Verbindungen reduzieren, die damit gleichfalls bequem zugänglich geworden sind. Bis zu einem gewissen Grade scheint dieser Vorgang als Nebenreaktion abzulaufen, wenn wir die Salze der Nitroalkohole mit Palladium/Wasserstoff reduzieren, wobei zunächst nur Monohydrochloride der Aminoalkohole entstehen. Wir beobachteten jedenfalls mehrfach das Auftreten von Hydroxylaminoalkoholen, deren Bildung aus den Nitroverbindungen nur 2 Mol Wasserstoff benötigt, obwohl insgesamt 3 Äquivalente Wasserstoff verbraucht worden waren. Die einfachste

<sup>12)</sup> H. O. Burrus und G. Powell, loc. cit.

Erklärung dafür wäre natürlich, daß eine äquivalente Menge Nitroverbindung 4 Mol Wasserstoff verbraucht hat:



Im Gegensatz zu einigen Hydroxylamin-Derivaten wurden die vermutlich gebildeten Pyridyl-alkyl-amine jedoch bisher nicht einwandfrei identifiziert; lediglich ein kurzer Vorlauf, der bei der Vakuumdestillation der Hauptprodukte anfiel und ebenfalls stark basisch reagierte, deutete auf ihre Anwesenheit hin. Auf Grund dieser Nebenreaktionen waren die Gesamtausbeuten an gereinigten Pyridylalkanolaminen 50 bis 60%, oder auf den jeweils eingesetzten Aldehyd bezogen 40 bis 50% d. Th. Für die Aufarbeitung erwies es sich als zweckmäßig, die Reduktion erst nach Aufnahme von 3,3 Mol Wasserstoff abzubrechen, weil dann keine Hydroxylaminverbindungen mehr beobachtet wurden und die Reinigung der Endprodukte weniger Mühe machte.

Wie Tabelle A erkennen läßt, fiel die Mehrzahl der Nitroalkanolbasen in öligler Form an. Obwohl wir Grund zu der Annahme haben, daß diese Stoffe in reinem Zustand fest sind, haben wir keine Zeit darauf verwendet, sie zur Kristallisation zu bringen, da uns sowohl für die Analyse als auch für die Weiterverarbeitung die kristallinen Hydrochloride zur Verfügung standen.

Die in Tabelle B aufgeführten Pyridyl-alkanolamine sind zähflüssige, mit Ausnahme von Verbindung XXI in Wasser leicht lösliche Öle. Allein Base XVII ließ sich bisher zur Kristallisation bringen. Die Siedepunkte im Vakuum unterscheiden sich auffallend wenig voneinander. Sind die Basen durch Destillation gereinigt worden, so gelingt es im allgemeinen, kristalline Dihydrochloride herzustellen. Von Verbindung XVIII wurde statt des schwer zu isolierenden Dihydrochlorids das Tetraoxalat zur Analyse verwendet, von Verbindung XXI das Dipikrat.

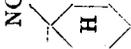
Die pharmakologische Auswertung der Pyridyl-alkanol-amine hat erst begonnen und erstreckt sich vorläufig nur auf die beiden Pyridyl-amino-äthanole mit der Seitenkette in 3- und 4-Stellung. 1-[Pyridyl(3)]-2-amino-äthanol (XIV) wirkt schwach adrenalinähnlich, 1-[Pyridyl(4)]-2-amino-äthanol sehr schwach und kurzfristig ephedrinähnlich. Die physiologischen Eigenschaften der beiden Verbindungen stimmen also weitgehend mit denen der entsprechenden Pyridyl-amino-äthane überein.

Dem Verband der Chemischen Industrie, der diese Arbeit finanziell unterstützte, möchten wir an dieser Stelle herzlich danken, ebenso der Firma Merck, welche die ersten pharmakologischen Untersuchungen ausführte.

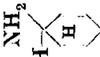
A. Tabelle der dargestellten Pyridyl-nitro-alkanole

Verbindung	Base	Hydrochlorid	Analyse
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{I. Py(2)}\text{---CHOH}\cdot\text{CH}\cdot\text{NO}_2 \end{array}$	Öl	Fp. = 136/149° (Zers.) (Isopropanol)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: N = 12,81 Cl = 16,21 Gef.: 12,79 16,08
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{II. Py(2)}\text{---CHOH}\cdot\text{CH}\cdot\text{NO}_2 \end{array}$	Öl	Fp. = 137/145° (Alkohol/Äther)	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 15,24 Gef.: Cl = 15,40
$\begin{array}{c} \text{NO}_2 \\   \\ \text{III. Py(2)}\text{---CHOH}\text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	Fp. = 127/128,5° (Äthanol)		$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber.: N = 11,86 Gef.: N = 11,84
$\text{IV. Py(3)}\text{---CHOH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{NO}_2$	Öl	Fp. = 116/117° (Äthanol)	$\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: C = 41,09 H = 4,43 Gef.: 41,17 4,49
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{V. Py(3)}\text{---CHOH}\cdot\text{CH}\cdot\text{NO}_2 \end{array}$	Öl	Fp. = 152/154° (Äthanol)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 16,22 Gef.: Cl = 16,09
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{VI. Py(3)}\text{---CHOH}\cdot\text{CH}\cdot\text{NO}_2 \end{array}$	Öl	Fp. = 146/152° (Äthanol)	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 15,24 Gef.: Cl = 14,95
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{VII. Py(4)}\text{---CHOH}\cdot\text{CH}\cdot\text{NO}_2 \end{array}$	Fp. = 165/166° (Äthanol)	Fp. = 158/159° (Äthanol)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 16,22 Gef.: 16,61

Tabelle A Fortsetzung

Verbindung	Base	Hydrochlorid	Analyse
$\text{C}_9\text{H}_5$ VIII. Py(4)—CHOH · CH · NO <sub>2</sub>	Fp. = 149/151° (Äthanol)		$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 15,24    Gef.: Cl = 15,59
$\text{NO}_2$  IX. Py(4)—CHOH · CH · NO <sub>2</sub>	Fp. = 179° (Äthanol)		$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber.: N = 11,86    Gef.: N = 11,75
X. [6-Methyl-Py(2)]— —CHOH · CH <sub>2</sub> · NO <sub>2</sub>	Öl	Fp. = 190/191° (Methanol)	$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 16,21    Gef.: Cl = 16,24
XI. [6-Methyl-Py(2)]— —CHOH · CH · NO <sub>2</sub> $\text{CH}_3$	Öl	Fp. = 176/179° (Methanol)	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 15,24    Gef.: Cl = 15,42
XII. [6-Methyl-Py(2)]— —CHOH · CH · NO <sub>2</sub> 	Öl	Fp. = 165/182° (Äthanol)	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 12,36    Gef.: Cl = 12,48
XIII. Py(2,6) · (CHOH · CH · NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> $\text{CH}_3$	Öl	Fp. = 138/146° (Äthanol)	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_3 + \text{HCl}$ Ber.: Cl = 11,02    Gef.: Cl = 11,15

B. Tabelle der dargestellten Pyridyl-amino-alkanole

Verbindung	Base	Di-Hydrochlorid	Analyse
XIV. Py(3)—CHOH·CH <sub>2</sub> ·NH <sub>2</sub>	Kp <sub>0,1</sub> = 125°	Fp. = 189/190° (Methanol)	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> ON <sub>2</sub> + 2 HCl: Ber.: C = 39,84 H = 5,73 Gef.: C = 40,57 H = 5,81
XV. Py(2)—CHOH·CH·NH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>		Fp. = 191° (Sintern ab 175°) (Äthanol/Aceton)	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> + 2 HCl: Ber.: C = 42,68 H = 6,27 Cl = 31,52 Gef.: 42,89 6,07 31,72
XVI. Py(3)—CHOH·CH·NH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	Kp <sub>0,2</sub> = 120/122°	Fp. > 200° Zersetzung (Äthanol)	Dibenzoylderivat C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> , Fp. = 173° aus Methanol: Ber.: N = 7,73 Gef.: N = 7,77
XVII. Py(4)—CHOH·CH·NH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	Fp. = 123/124° Tetrahydrofuran Umwandlungs- pkt. bei ~ 115° Kp <sub>0,15</sub> = 125/129°	Fp. = 216/218° (Methanol/Aceton)	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> : Ber.: C = 63,13 H = 7,95 N = 18,41 Gef.: 62,68 7,63 18,14
XVIII. Py(2)—CHOH·CH·NH <sub>2</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kp <sub>0,1</sub> = 92°		C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> ON <sub>2</sub> + 2 HCl: Ber.: Cl = 31,52 Gef.: Cl = 31,23
XIX. Py(3)—CHOH·CH·NH <sub>2</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kp <sub>0,25</sub> = 125°	Fp. = 196/200° (Sintern ab 168°) (Methanol/Aceton)	Tetraoxalat: Fp. = 164/167° (Methanol) C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub> + 2 Oxalsäure (C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub> N <sub>2</sub> ): Ber.: N = 8,09 Gef.: N = 8,36
XX. Py(4)—CHOH·CH·NH <sub>2</sub>   C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Kp <sub>0,15</sub> = 122°	Fp. = 214/216° (Methanol/Aceton)	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub> + 2 HCl: Ber.: Cl = 29,60 Gef.: Cl = 29,46
XXI. Py(2)—CHOH· 			C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> ON <sub>2</sub> + 2 HCl: Ber.: Cl = 29,60 Gef.: Cl = 29,20 C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ON <sub>2</sub> + 2 Pikrinsäure Fp = 191/192° (Methanol) (C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub> N <sub>6</sub> ): Ber.: N = 16,87 Gef.: N = 16,88

### Beschreibung der Versuche

#### Pyridyl-nitro-alkanole

In eine mit Eiswasser gekühlte Mischung, die aus 0,3 Mol Nitroalkan, dem doppelten Volumen abs. Äthanol und einer katalytischen Menge Diäthylamin bestand, wurde unter gutem Schütteln 0,1 Mol Pyridinaldehyd eingetropt und der Ansatz 24 Stunden in den Kühlschrank gestellt. Die Verbindungen III, VII, VIII und IX waren nach dieser Zeit als weiße Kristallmasse ausgefallen. Sie wurden abgesaugt, zur Entfernung des anhaftenden Nitroalkans mit Äther gewaschen und getrocknet. Bei sehr guten Ausbeuten waren die Substanzen so rein, daß Umkristallisation ihre Schmelzpunkte nicht mehr erhöhte.

Die Ansätze mit den Verbindungen I, II, IV bis VI und X bis XIII zeigten nach 24stündigem Stehen keine festen Abscheidungen. Die Lösungen waren vielmehr klar geblieben und hatten sich lediglich etwas tiefer verfärbt. Sie wurden i. V. bei einer Wasserbadtemperatur von 40 bis 45° eingedampft, bis der Geruch nach Diäthylamin verschwunden und ein zäher Sirup zurückgeblieben war. Dieser Sirup wurde durch Erwärmen mit einem geringen Überschuß einer etwa 2n alkoholischen Salzsäure gelöst und zur Kristallisation gestellt. Nur in Einzelfällen war es notwendig, die Abscheidung des Hydrochlorids durch Zusatz von Äther zu vervollständigen. Die Ausbeuten waren auch hier durchweg sehr gut. Alle Hydrochloride lösen sich besonders leicht mit saurer Reaktion in Wasser. Nur wenige zeigen scharfe Schmelzpunkte, gelegentlich ist beim Schmelzen Gasentwicklung und Zersetzung zu beobachten.

#### Pyridyl-alkanol-amine

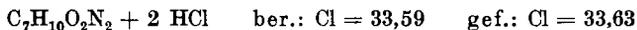
10 bis 15 g eines Pyridyl-nitro-alkanol-hydrochlorids wurden in der 15fachen Menge Wasser gelöst und mit ebenfalls 10 bis 15 g eines 5%igen Palladium-Bariumsulfat-Kontaktes bei Zimmertemperatur und Normaldruck katalytisch hydriert, bis 10% mehr als die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen war. Die dazu benötigte Zeit betrug 6 bis 8 Stunden, wobei das letzte Mol Wasserstoff am langsamsten verbraucht wurde. Gelindes Erwärmen während dieser Endphase beschleunigte die Reaktion sehr, ohne die Ausbeuten merklich zu beeinträchtigen. Nach Aufnahme von insgesamt 3,3 Mol Wasserstoff wurde die Reduktion abgebrochen, der Katalysator abgetrennt und die Lösung bis auf ein kleines Restvolumen i. V. eingedampft. Das Konzentrat wurde in einen Scheidetrichter gegeben, mit Chloroform unterschichtet und mit 40%iger Natronlauge im Überschuß versetzt. Soweit die Base sich aus der wäßrigen Lösung abschied, wurde sie durch Schütteln im Chloroform gelöst. Anschließend wurde die wäßrige Phase mit einer neuen Chloroformmenge 3 Stunden im Perforator extrahiert. Danach wurden die vereinigten Chloroformextrakte mit Kaliumkarbonat getrocknet und nach Vertreibung des Lösungsmittels bei 0,1 bis 0,3 Torr destilliert. Die Pyridyl-Alkanol-amin-basen fielen in 50- bis 60%iger Ausbeute in Form zähflüssiger Öle an, die sich mit stark alkalischer Reaktion spielend leicht in Wasser lösten. Mit einem geringen Überschuß von alkoholischer Salzsäure ließen sich die meisten von ihnen in kristalline Dihydrochloride verwandeln. Die Base XVIII ergab stattdessen ein sehr gut kristallisierendes Tetraoxalat, wenn man ihre alkoholische Lösung mit einer ebenfalls alkoholischen Oxalsäurelösung im Überschuß versetzte. Von Verbindung XXI konnte als kristallines Derivat nur das Dipikrat hergestellt werden.

Im allgemeinen Teil wurde bereits darauf hingewiesen, daß Verbindung XIV wie die bereits früher beschriebenen Isomeren mit der Seitenkette in 2- und 4-Stellung<sup>13)</sup> auch durch Reduktion der Nitro-äthanol-base in methanolischer Lösung mit Raney-Nickel zugänglich ist.

<sup>13)</sup> F. Zymalkowski, loc. cit.



setzt und zusammen mit den Harzprodukten kräftig mit Essigester durchgearbeitet. Essigester- und Ätherphase wurden vereinigt und mit kleinen Anteilen 2n Salzsäure ausgeschüttelt, bis sie keine basischen Stoffe mehr gelöst enthielten. Die vereinigten salzsauren Ausschüttelungen wurden mit 40%iger Natronlauge im Überschuß versetzt und im Perforator erschöpfend mit Chloroform extrahiert. Anschließend wurde die Chloroformphase mit Kaliumkarbonat getrocknet, das Lösungsmittel vertrieben und das zurückbleibende Pyridyl(2)-amino-äthanol destilliert. Es zeigte den bekannten Siedepunkt von 100° bei 0,2 Torr und ließ sich mit alkoholischer Salzsäure in ein Dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 189° überführen. Der Mischschmelzpunkt mit einem auf anderem Wege hergestellten Präparat zeigte keine Depression. Die Ausbeute betrug 30% d. Th.



#### 1-[Pyridyl(3)]-2-amino-äthanol (XIV) aus Pyridyl(3)-methyl-keton

Das als Ausgangsstoff benötigte Keton wurde durch Kondensation von Nikotinsäureester mit Essigester erhalten. Durch eine kleine Variation der bekannten Pinner'schen Arbeitsvorschrift gelang es, die Ausbeuten von 50 auf 75% d. Th. zu erhöhen. Sofern es nicht vorgezogen wird, den genannten Stoff aus 3-Cyan-pyridin und Methylmagnesiumjodid herzustellen<sup>15)</sup>, empfiehlt sich folgende Arbeitsweise:

12,3 g Nikotinsäureester und 9 g Essigester wurden in einen Dreihalskolben gegeben, der mit einem Rührwerk verbunden war; die zweite Öffnung trug ein Chlorcalciumrohr. Der Kolben wurde nun mit Eiswasser gekühlt und die in ihm befindliche Lösung durch die dritte Kolbenöffnung teilweise mit 9 g Natriumäthylat versetzt, das bei 200° in einer Wasserstoffatmosphäre von 12 mm Druck von Kristallalkohol befreit worden war. Während der Zugabe wurde kräftig gerührt. Auf diese Weise wurde ein salbenartiges, leicht braun gefärbtes Gemisch erhalten. Danach wurde der Rührer abgestellt, das Eisbad entfernt und der Ansatz 48 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dieser Zeit hatte sich der Kolbeninhalt in eine harte Masse verwandelt, die mit einem Überschuß 10%iger Salzsäure gelöst und 5 Stunden am Rückfluß gekocht wurde. Anschließend wurde abgekühlt, mit 50%iger Kaliumkarbonatlösung alkalisch gemacht, mit festem Kaliumkarbonat ausgesalzen und das Pyridyl(3)-methyl-keton durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt, mit festem Kaliumkarbonat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und i. V. destilliert. Erhalten wurden 7,4 g Pyridyl(3)-methyl-keton vom  $K_{p_{12}} = 117^\circ$ , das sind 75% d. Th.

Das Pyridyl(3)-isonitrosomethyl-keton wurde nach *H. O. Burrus* und *G. Powell* (l. c.) dargestellt und ebenfalls in 50%iger Ausbeute erhalten. Die Reduktion zum Pyridyl(3)-amino-äthanol wurde folgendermaßen ausgeführt:

1 g Palladium-Bariumsulfat-Katalysator wurde in 10 cm<sup>3</sup> Methanol suspendiert und vorreduziert. Dann wurde eine Lösung von 1 g Pyridyl(3)-isonitrosomethyl-keton in 40 cm<sup>3</sup> 2 n methanolischer Salzsäure zugesetzt und bei Zimmertemperatur und Normaldruck mit Wasserstoff geschüttelt. Dabei wurden 2 Äquivalente Wasserstoff schnell, das dritte langsamer aufgenommen. Nach Abtrennung des Katalysators und Verjagen des Lösungsmittels i. V. hinterblieben 0,95 g Pyridyl(3)-amino-äthanol-dihydrochlorid vom  $F_p = 184-188^\circ$  (die reine Substanz schmilzt bei 189°), das sind 68% d. Th.

<sup>15)</sup> Vgl. *La Forge*, J. Amer. chem. Soc. 50, 2480 (1928).