

Papierchromatographisch untersuchten wir die Kulturflüssigkeiten sowohl in saurem als auch im alkalischem Milieu. Einmal fand als Steigflüssigkeit n-Butanol-Eisessig-Wasser-Gemisch (5 : 1 : 4) Verwendung, zum anderen Mal ein solches aus tertiärem Butanol — 25%iger Ammoniakflüssigkeit — Wasser (10 : 1 : 3). Als Indikator erwies sich eine 0,04%ige Lösung von Bromkresolgrün in Alkohol als besonders geeignet. Die Empfindlichkeit konnte durch Zusatz von 2 Tropfen 10%iger Ammoniakflüssigkeit zu 100 ml der Indikatorflüssigkeit gesteigert werden.

Der Deutschen Forschungsgesellschaft, Bad Godesberg, sprechen wir für die Förderung der Untersuchungen unseren wärmsten Dank aus.

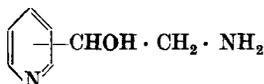
1455. Felix Zymalkowski

## Über die Darstellung von 1-Pyridyl-2-amino-äthanolen

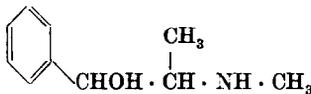
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 17. August 1955)

Aminoalkohole, die in 1-Stellung durch den Pyridinrest substituiert sind (I), besitzen eine gewisse formelle Ähnlichkeit mit den Kreislaufmitteln des Ephedrintyps (II):



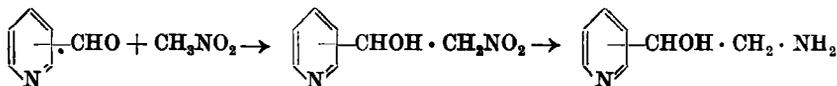
(I)



(II)

Sie lassen deshalb interessante pharmakologische Eigenschaften erwarten, zumal das einfache Pyridyl(3)-carbinol den Kreislauf ebenfalls beeinflusst und auf Grund seiner vasodilatatorischen Eigenschaften als Wirkungskomponente des „Ronicols“ bereits Eingang in die Therapie gefunden hat.

Die ersten zwei Vertreter der in der Literatur bisher nicht beschriebenen 1-Pyridyl-2-amino-äthanole wurden auf folgendem einfachen Wege hergestellt:



(III)

Pyridin(2)- und -(4)-aldehyd addieren unter geeigneten Bedingungen Nitromethan zu den entsprechenden Pyridyl-nitro-äthanolen (III), die sich durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in die Aminoäthanole umwandeln lassen. Letztere sind farblose, an der Luft gelb werdende Öle, die durch Vakuumdestillation gereinigt und in gut kristallisierende und beständige Hydrochloride verwandelt werden können; auch mit Pikrin- und Reinesäure bilden sich gut kristallisierbare Salze.

Ob sich nach dieser Darstellungsweise auch das pharmakologisch besonders interessante 1-[Pyridyl(3)]-2-amino-äthanol gewinnen lassen wird, muß im Hinblick auf eine Mitteilung von Dornow und Boberg<sup>1)</sup> als zweifelhaft gelten. Ihr

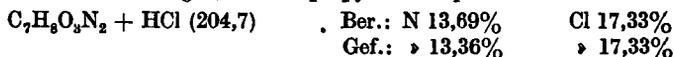
<sup>1)</sup> A. Dornow und Fr. Boberg, Liebigs Ann. Chem. 573, 106 (1952).

zufolge entsteht aus Pyridin(3)-aldehyd und Nitromethan bei ganz ähnlichen Bedingungen, wie wir sie zur Darstellung der als Vorstufe benötigten Nitroäthanole anwendeten, unter Wasserabspaltung das 1-[Pyridyl-(3)]-2-nitro-äthylen. Mit der Nachprüfung dieser Frage und der Synthese weiterer substituierter Aminoalkohole des genannten Typs, auch aus der Chinolinreihe, sind wir zur Zeit beschäftigt.

### Versuchsteil

#### 1. 1-[Pyridyl(-4)]-2-nitro-äthanol

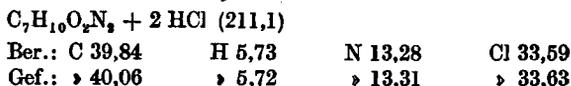
In eine mit Eiswasser gekühlte Mischung aus 30 g Nitromethan, 5 ccm Diäthylamin und 50 ccm absolutem Äthanol wurden 20 g Pyridin(4)-aldehyd gegeben und das Gemisch 24 Std. in den Eisschrank gestellt. Danach wurde die rötlichgelb gefärbte Lösung bei 12 mm Druck und einer Badtemperatur von 45—50° eingedampft. Der sirupartige Rückstand wurde in einem geringen Überschuß alkoholischer Salzsäure aufgenommen. Nach anfänglicher Lösung begann bald die Abscheidung eines gelbkristallinen Hydrochlorids, das nach 24 Std. abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet wurde. Ausbeute 96% d. Th. Das Produkt war für die Weiterverarbeitung genügend rein; für die Analyse wurde es aus Äthanol umkristallisiert. Es schmilzt unter Zersetzung bei 142°. Nach Reinigung über das Hydrochlorid läßt sich die freie Base zur Kristallisation bringen, aus Isopropyläther Fp. = 95°.



Anmerkung: Die für das Eindampfen angegebene Badtemperatur von 45—50° darf keinesfalls überschritten werden, da das [Pyridyl(4)]-nitroäthanol sich bei 70—80° im Vakuum unter Wasserabspaltung zersetzt.

#### 2. 1-[Pyridyl(4)]-2-amino-äthanol

10 g 1-[Pyridyl(4)]-2-nitro-äthanol-Hydrochlorid wurden in 30 ccm Wasser gelöst, in einen Scheidetrichter getan, mit Essigester überschichtet und anteilweise unter Schütteln mit 2,7 g wasserfreier Soda versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wäßrige Lösung mit NaCl gesättigt und erneut mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wurden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum bei 45—50° Badtemperatur eingedampft. Der Rückstand wurde in 80 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit Raney-Nickel bei Zimmertemperatur und Normaldruck katalytisch hydriert, wobei die Wasserstoffaufnahme nach Verbrauch von 3 Äquivalenten zum Stillstand kam. Anschließend wurde der Katalysator abgetrennt, das Lösungsmittel unter Einleiten von Wasserstoff im Vakuum abgedampft und der stark basisch reagierende Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das 1-[Pyridyl(4)]-2-amino-äthanol wurde als farbloses, sehr viskoses Öl vom  $\text{Kp}_{0,2} = 130^\circ$  erhalten, Ausbeute 70% d. Th. Aus der freien Base wurde mit Alkohol und Salzsäure das Di-Hydrochlorid hergestellt; aus Eisessig umkristallisiert bildete es weiße Nadeln vom Fp. = 196—198°.



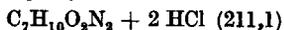
#### 3. 1-[Pyridyl(2)]-2-nitro-äthanol

Darstellung gemäß 1. Das Rohprodukt wurde mit einem geringen Überschuß verdünnter Salzsäure gelöst, die saure Lösung durch Ausäthern von Nitromethanresten befreit und anschließend mit einer der verwendeten Salzsäure äquivalenten Menge Natriumkarbonatlösung versetzt, wodurch das 1-[Pyridyl(2)]-2-nitro-äthanol als Öl abgeschieden wurde. Es wurde in Essigester aufgenommen, die Abscheidung durch Aussalzen mit NaCl vervollständigt, erneut mit Essigester ausgeschüttelt, die vereinigten Extrakte mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$

getrocknet und im Vakuum bei 45° Badtemperatur eingedampft. Das so behandelte Produkt wurde direkt weiterverarbeitet.

#### 4. 1-[Pyridyl(2)]-2-amino-äthanol

Darstellung gemäß 2. Ausbeute an 1-[Pyridyl(2)]-amino-äthanol 45% d. Th.,  $Kp_{0,3} = 100^\circ$ . Di-Hydrochlorid aus Methanol/Äther weiße Nadeln vom Fp. = 189° (bei 179° Sinterungsbeginn).



Ber.: N 13,28

Cl 33,59

Gef.: » 13,29

» 33,35

Pikrat aus Wasser gelbe Nadeln vom Fp. = 179—180°.

## ÜBERSICHTSREFERAT

### Der Einfluß der makromolekularen Chemie auf die moderne Arzneimittelsynthese

Von Dr. M. Schirm

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Brsg.,

Direktor: Prof. Dr. Dr. K. W. Merz

(Eingegangen am 6. Mai 1955)

Unter dem Begriff „makromolekulare Stoffe“ faßt Nobelpreisträger *H. Staudinger* alle diejenigen Verbindungen zusammen, deren Moleküle sich aus mehr als 1000 Atomen zusammensetzen. Vom Molekulargewicht 10000 ab aufwärts weisen sie eigentümliche Eigenschaften und Erscheinungen auf, die den niedermolekularen Stoffen fehlen, so z. B. das Faserbildungsvermögen, Elastizität, Bildung von kolloiden Lösungen besonderer Art usw. Ihre Erforschung, die im Sinne einer konsequenten Fortsetzung der Methoden der niedermolekularen Chemie von *Staudinger* und seinen Schülern in Angriff genommen wurde, hat zu einer Reihe neuartiger Erkenntnisse geführt, die die Chemie um einen weiteren Forschungszweig bereicherte: die makromolekulare Chemie<sup>1)</sup>.

Das physikalische Verhalten makromolekularer Substanzen ist nicht allein abhängig von der Molekülgröße. Auch die Gestalt, der innere Aufbau der Moleküle, die Anordnung der durch Hauptvalenzen gebundenen Atome sind für die Eigenschaften von Bedeutung. So hat z. B. ein Glykogen vom Polymerisationsgrad 5000 pulverige Beschaffenheit. Es löst sich, fast ohne zu quellen, zu niederviskosen Lösungen. Dagegen zeigt die Zellulose mit einem P. G. von 3000 starke Quellungserscheinungen. Im festen Zustand ist sie faserig. Das stark verzweigte Glykogenmolekül bildet in Lösung Sphärokolloide, während die Grundmoleküle bei der Zellulose in langgestreckter Kette eindimensional angeordnet sind. Als Faser-molekül bildet sie in Lösung Linearkolloide.

Stärke und Zellulose haben die gleichen Grundmoleküle, beide sind hochpolymer, und trotzdem unterscheiden sie sich in ihren physikalischen Eigenschaften. Die

<sup>1)</sup> *H. Staudinger*, Über die makromolekulare Chemie. Freiburger Universitätsreden, Neue Folge, Heft 16. Verlag H. F. Schulz, Freiburg/Brsg., 1954.