

Die einzelnen Lösungen werden vor dem Vermischen auf 20° gebracht und bleiben nach dem Vermischen noch 5 Minuten bei dieser Temperatur im Thermostaten. In den aus den Abb. 3 und 4 ersichtlichen Zeitabständen erfolgte bei 20° das Messen. Als Meßinstrument diente das Unicam-Spectralphotometer Modell SP 600. Gemessen wurde die grüne Farbe bei einer Wellenlänge von 625 m $\mu$ .

Abschrift: Prof. Dr. C. H. Brieskorn, Pharmaz. chem. Institut, Universität Tübingen.

1781. K. W. Merz und H. Stolte

## Syntheseversuche mit Pyridinaldehyden

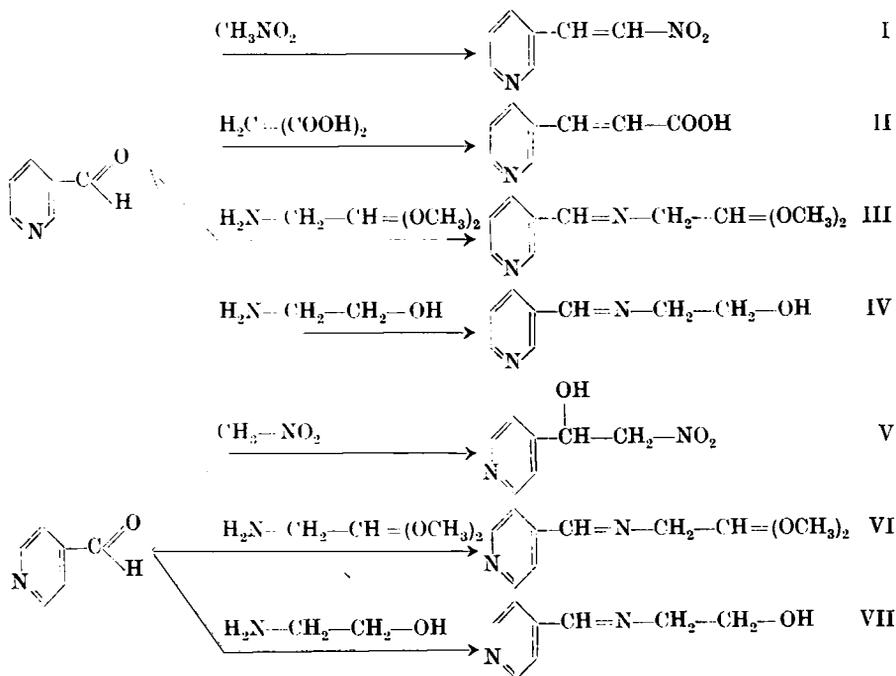
### I. Mitteilung: Studien am Pyridin-3- und am Pyridin-4-aldehyd\*

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg/Br.

(Eingegangen am 25. April 1959)

Mit der Absicht zu weiteren synthetischen Versuchen sollten von den Pyridin-3- und Pyridin-4-aldehyden ausgehend Substanzen dargestellt werden, die in der 3- bzw. 4-Stellung des Pyridinkernes Seitenketten mit einer Aminfunktion enthalten. Einen Überblick über die Ergebnisse der Arbeiten mit Pyridinaldehyden bis 1958 gaben *W. Matthes* und *W. Sauermilch*<sup>1)</sup>.

Zunächst wurden folgende Kondensationen durchgeführt:



\*) Herrn Professor Dr. Dr. h. c. H. P. Kaufmann zum 70. Geburtstag gewidmet.

1) *W. Matthes* und *W. Sauermilch*, *Chemiker-Ztg.* 82, 647 (1958).

Das nach *A. Dornow* und *Fr. Boberg*<sup>2)</sup> dargestellte 1-Nitro-2-(Pyridyl-3)-äthylen (I) war selbst im luftdicht verschlossenen Gefäß bei Eisschranktemperatur nur relativ kurze Zeit unzersetzt haltbar; sein Hydrochlorid ist wesentlich stabiler.

Versuche, I unter anderen Bedingungen<sup>3) 4)</sup> in besserer Ausbeute zu erhalten, führten nicht zum Ziel.

Das 1-Nitro-2-(Pyridyl-4)-äthanol-2 (V) erwies sich gleichfalls als sehr wenig beständig, wenn es nicht als Hydrochlorid aufbewahrt wurde. Die Synthese nach *A. Burger*, *M. L. Stein* und *J. B. Clements*<sup>5)</sup> ergab schlechtere Ausbeuten und ein unreineres Produkt als die nach *F. Zymalkowski*<sup>6) 6a)</sup>.

Von der  $\beta$ -(Pyridyl-3)-acrylsäure (II)<sup>7)</sup> wurden der Methylester und das Amid in fast quantitativen Ausbeuten erhalten.

Um von I und dem Amid von II durch Reduktion bzw. Hofmannschen Abbau zum  $\beta$ -(Pyridyl-3)- $\beta$ -methoxy-äthylamin zu gelangen, sollte an die exocyclische Doppelbindung Natriummethylat addiert werden, wie es bei den analogen  $\omega$ -Nitrostyrolen mit Erfolg geschehen ist<sup>8) 9) 10) 11)</sup>. Das gelang bei I trotz verschiedener Variation der Reaktionsbedingungen nicht: man erhält immer stark gefärbte, schmierige Rückstände, aus denen papierchromatographisch auf unveränderte Ausgangssubstanz und mehrere Zersetzungsprodukte geschlossen werden mußte. Chromatographische Trennversuche führten nicht zum Ziel; bei der Vakuumdestillation sublimierte Nikotinsäure. Auch die Einwirkung von Natrium auf das in Methanol suspendierte Nitroäthylen, die direkt zu einem reduzierten Anlagerungsprodukt hätte führen können, blieb ohne Erfolg.

Die  $\beta$ -(Pyridyl-3)-acrylsäure (II), ihr Ester und Amid reagierten mit Natriummethylat überhaupt nicht. Sie wurden quantitativ zurückerhalten.

Diese negativen Ergebnisse dürften als Auswirkung des hocharomatischen Pyridinkernes und des ungesättigten Charakters der Nitro- bzw. Carboxylgruppe auf die zu ihnen in Konjugation stehende Doppelbindung zu erklären sein, die das Auftreten eines polaren Grenzzustandes und infolgedessen die Anlagerung eines polaren Moleküls verhindern.

Die Pyridalaminooacetale (Picolyldenaminooacetale) III und VI bildeten sich in glatter Reaktion mit 90 bis 95%iger Ausbeute ohne Anwendung eines Kondens-

2) *A. Dornow* und *Fr. Boberg*, Liebigs Ann. Chem. 578, 101 (1952).

3) *A. Burger* und *R. D. Foggio*, J. Amer. chem. Soc. 78, 4419 (1956).

4) *J. Thiele*, Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 1293 (1899).

5) *A. Burger*, *M. L. Stein* und *J. B. Clements*, J. org. Chemistry 22, 143 (1957).

6) *F. Zymalkowski*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289, 52 (1956).

6a) *F. Zymalkowski*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 291, 12 (1958).

7) *A. Dornow* und *W. Schacht*, Ber. dtsh. chem. Ges. 80, 505 (1947).

8) *C. Mannich* und *O. Walter*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 265, 1 (1927).

9) *C. Mannich* und *M. Falber*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 267, 601 (1929).

10) *J. Meisenheimer* und *Fr. Heim*, Ber. dtsh. chem. Ges. 38, 466 (1905).

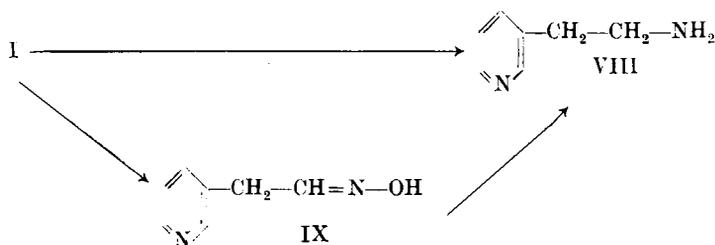
11) *K. W. Rosenmund*, Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 1034 (1913) und Dtsch. Reichs-Pat. 244 321, C. 1912 I, 961 und Dtsch. Reichs-Pat. 247 817, C. 1912 II, 209 und Frdl. 10, 1234.

sationsmittels, ebenso wie das entsprechende Benzalminoacetal<sup>12)</sup> als farblose Öle, die auch nach längerer Zeit nicht zur Kristallisation zu bringen sind.

Die Darstellung der Pyridal-hydroxyäthylamine (Picolylden-hydroxyäthylamine) IV und VII verlief analog mit 75–80%iger Ausbeute. Beide Substanzen sind kristallin und beständig.

An die Doppelbindung von Schiffischen Basen lassen sich mit Hilfe von Bortrifluorid Verbindungen mit reaktionsfähigen Wasserstoffatomen anlagern<sup>13)</sup>. Damit hätte sich eine weitere Möglichkeit zur Variation der in die Ringschlußreaktionen, über die später berichtet wird, einzusetzenden Substanzen, besonders in Hinsicht auf ihre Reaktionsfähigkeit, eröffnen können. Beim Versuch der Addition von Aceton sowohl an das  $\beta$ -(Pyridal-4)-hydroxyäthylamin (VII) als auch an das Pyridal-4-aminoacetal (VI) trat jedoch unter intensiver Rotfärbung und Zersetzung Abscheidung eines Teeres ein, aus dem weder durch Vakuumdestillation noch durch Säulenchromatographie ein reines Produkt isoliert werden konnte.

Das  $\beta$ -(Pyridyl-3)-äthylamin (VIII) ist außer von *Dornow* und *Schacht*<sup>7)</sup> aus dem  $\beta$ -(Pyridyl-3)-alanin<sup>14)</sup> und durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Ketoamin- bzw. Hydroxyamin-dihydrochloride<sup>15)</sup> dargestellt worden. Es sollte zunächst durch Reduktion von I gewonnen werden.



Die nicht ganz einfache analoge Reduktion der  $\omega$ -Nitrostyrole wurde vielfach untersucht<sup>16)</sup> 17). Mit Aluminiumamalgam oder Zinkstaub in Eisessig erhält man Oxime von Arylazetaldehyden<sup>18)</sup> 19), die man dann in zweiter Stufe mit Natriumamalgam in Alkohol und Eisessig zu den Arylaminen reduzieren kann<sup>19)</sup>.

Über ihre katalytische Reduktion ist vielfach berichtet worden; je nach Art der Katalysatoren, ihrer Menge, den Druckverhältnissen und den Lösungsmitteln wurden vom Nitrostyrol ausgehend erhalten: 1,4-Dinitro-2,3-diphenylbutan<sup>20)</sup>,

<sup>12)</sup> W. J. Gensler, Organic Reactions Vol. VI, John Wiley a. Sons, Inc. (New York), 1951, S. 193.

<sup>13)</sup> H. R. Snyder, H. A. Kronberg und J. R. Romig, J. Amer. chem. Soc. 61, 3556 (1939).

<sup>14)</sup> C. Niemann und J. T. Hays, J. Amer. chem. Soc. 64, 2288 (1942).

<sup>15)</sup> H. O. Burrus und G. Powell, J. Amer. chem. Soc. 67, 1468 (1945).

<sup>16)</sup> W. G. Alexejew, Ber. deutsch. chem. Ges. 6, 1208 (1873).

<sup>17)</sup> B. Prieb, Liebig's Ann. Chem. 225, 319 (1884).

<sup>18)</sup> L. Bouveault und A. Wahl, C. R. hebdomadaire Séances Acad. Sci. 135, 41 (1902).

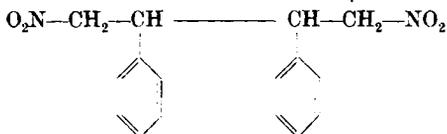
<sup>19)</sup> K. W. Rosenmund, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 4778 (1909); Ber. deutsch. chem. Ges. 43, 3412 (1910).

<sup>20)</sup> A. Sonn und A. Schellenberg, Ber. deutsch. chem. Ges. 50, 1513 (1917).

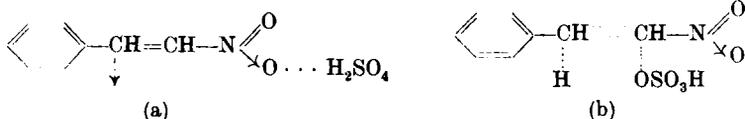
Phenyläthylamine<sup>21)</sup> 22), Arylazetaldoxime<sup>23)</sup> oder über die letzteren unter Abspaltung von Ammoniak Bis-phenyläthylamine<sup>24)</sup> 25).

Auch Lithiumalanat wurde zur Reduktion solcher  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigter Nitroverbindungen eingesetzt<sup>26)</sup> 3).

Besonders interessant und geeignet zur Charakterisierung des abweichenden Verhaltens des pyridylsubstituierten Nitroäthylens erscheint hier einerseits die Tatsache, daß bei der Hydrierung mit Platinschwarz bzw. kolloidalem Palladium in Alkohol oder Eisessig durch Verknüpfung von zwei Molen Nitrostyrol nach Addition eines Mols Wasserstoff das 1,4-Dinitro-2,3-diphenylbutan auftritt<sup>20)</sup>.



Andererseits entsteht aber in Eisessig mit Palladiummohr bei Zusatz einer geringen Menge konz. Schwefelsäure in guter Ausbeute das Phenyläthylamin<sup>21)</sup>. Die Autoren erklärten diese Tatsache mit der Bildung einer Additionsverbindung zwischen dem Nitrostyrol und der Schwefelsäure über die Nitrogruppe (a).



Damit sollte die Hydrierung an dem zum aromatischen Kern  $\alpha$ -ständigen Kohlenstoffatom einsetzen und zum gesättigten Amin weiter verlaufen, im Gegensatz zum zuvor erfolgten Einsatz der Hydrierung am  $\beta$ -Kohlenstoffatom.

Es ist aber vielleicht doch eher anzunehmen, daß hier zunächst eine Anlagerung der Schwefelsäure an die Doppelbindung zu einem sehr unbeständigen und sicher nur in geringer Konzentration vorliegenden Addukt stattfindet (b). Dieses stabilisiert sich dann in Anwesenheit von katalytisch erregtem Wasserstoff unter Abspaltung von Schwefelsäure zur gesättigten Nitroverbindung, die zum Amin weiter reduziert wird.

Die Versuche, das 1-Nitro-2-(pyridyl-3)-äthylen (I) in das gesättigte Amin VIII zu überführen, verliefen nicht immer in Analogie zu den mit dem Nitrostyrol gemachten Erfahrungen.

Mit einem etwa 100%igen Überschuß an frisch verkupferem Zinkstaub in conc. Salzsäure erhielt man eine gelb gefärbte Lösung, aus der weder das Amin noch das Oxim des Pyridylacetaldehyds isoliert werden konnte. Im Papierchromatogramm

<sup>21)</sup> K. Kindler, E. Brandt und E. Gehlhaar, Liebigs Ann. Chem. 511, 209 (1934).

<sup>22)</sup> A. Skita und F. Keil, Ber. dtsh. chem. Ges. 65, 424 (1932).

<sup>23)</sup> B. Reichert und W. Koch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 273, 265 (1935).

<sup>24)</sup> K. W. Rosenmund und F. Külz, Dtsch. Reichs-Pat. 623 593, C. 1936 II, 1025; Dtsch. Reichs-Pat. 617 647, C. 1935 II, 3797.

<sup>25)</sup> A. Dornow und G. Petsch, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 284, 153 (1951).

<sup>26)</sup> R. F. Nystrom und W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 70, 3738 (1948).

ließen sich mindestens fünf verschiedene Produkte feststellen. Erst nach Verbrauch von etwa 600% der berechneten Menge Zinkstaub war der filtrierte Ansatz fast farblos und das Pyridyl-3-äthylamin (VIII) fiel mit einer Ausbeute von nur 33,5% an.

Bei der katalytischen Hydrierung von (I) trat bei langsamer und unvollständiger Wasserstoffaufnahme unter starker Braunfärbung Zersetzung ein. Mit Eisessig als Lösungsmittel, conc. Schwefelsäure und Palladiumkohle entstanden, wie aus der papierchromatographischen Beobachtung ersichtlich war, vier bis fünf verschiedene Substanzen, von denen eine bei der säulenchromatographischen Auftrennung als so minimaler kristalliner Rückstand erhalten wurde, daß sie nicht identifiziert werden konnte.

Offensichtlich äußert sich also hier die größere Stabilität der Doppelbindung darin, daß die Schwefelsäure nicht addiert wird und somit keinen lenkenden Einfluß auf die Reaktion ausüben kann.

In Alkohol mit Platinkohle resultierte nach säulenchromatographischen Trennversuchen ein minimaler kristalliner Anteil, der mit dem eben genannten nicht identisch, aber wegen der geringen Menge ebenfalls nicht aufzuklären war.

In natronalkalischem und ammoniakalischem Milieu mit Raney-Nickel zersetzte sich die Nitroverbindung (I), wie es die bei ihren Syntheseversuchen gemachten Erfahrungen erwarten ließen, vollständig.

Erst die Verwendung des Hydrochlorides von (I) führte zu einem brauchbaren Ergebnis: in Wasser oder in Alkohol erhält man mit Platin- oder Palladiumkohle unter sehr schneller und fast plötzlich endender Aufnahme von zwei Molen Wasserstoff in theoretischer Ausbeute das Hydrochlorid des Pyridyl-3-acetaldoxims (IX). Dieses war trotz vielfacher Bemühungen nicht vollständig analysenrein zu bekommen; beim Umkristallisieren erwies es sich als instabil, was aus der Streuung der jeweils gefundenen Schmelzpunkte hervorging. Das ist wohl damit zu erklären, daß die Substanz als Hydrochlorid einer schwachen Base hydrolysiert und Oxime in saurem Milieu wenigstens zum Teil in Hydroxylamin und den entsprechenden Aldehyd gespalten werden. Es gelang auch nicht, das „freie Oxim“ darzustellen, da es sich in fast neutralem und alkalischem Medium unter starker Braunfärbung zersetzte. Die Identität der Substanz ergibt sich jedoch einwandfrei aus den Analysendaten, aus ihrer Bildung und aus dem positiven Nachweis des abgespaltenen Hydroxylamins als Benzhydroxamsäure.

Zahlreiche Versuche, das Oxim unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Katalysatoren weiter zu hydrieren, scheiterten. Erst bei der Behandlung mit einem großen Überschuß frisch verkupferten Zinkstaubes in conc. Salzsäure unter guter Kühlung konnte das Amin mit etwa 55% iger Ausbeute erhalten werden. Sie dürfte wegen der oben erwähnten Zersetzungserscheinungen unter diesen Bedingungen aus großen Ansätzen nicht besser zu erwarten sein. In einem kleinen Ansatz war sie bei schnellem Ablauf der Reaktion wesentlich größer.

Das Hydrochlorid von I nahm bei der Hydrierung in wäßriger Lösung in Gegenwart von Raney-Nickel nur einen Teil des erforderlichen Wasserstoffes auf. Nach

Entfernen des sekundär gebildeten Nickelsalzes mit Dimethylglyoxim ließ sich im Papierchromatogramm neben einigen anderen Substanzen das Pyridyl-3-acetaldoxim (IX) nachweisen.

Bei der Umsetzung der Nitroäthylenverbindung mit Lithium-Aluminiumhydrid fand überhaupt keine Reduktion statt. Ein Teil des Ausgangsmaterials wurde unverändert isoliert, die Hauptmenge hatte sich, wie aus dem Papierchromatogramm ersichtlich war, zersetzt.

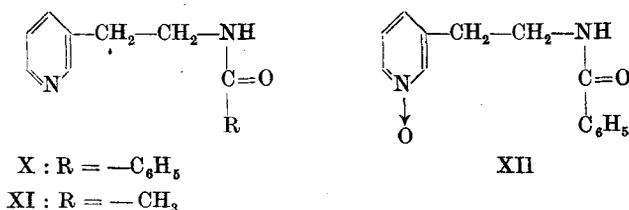
Ein ähnliches Ergebnis zeigten Reduktionsversuche mit Hydrazinhydrat.

Ein anderer, von *A. Dornow* und *W. Schacht*<sup>27)</sup> schon beschrittener Weg zum gesuchten Amin VIII führt über die  $\beta$ -(Pyridyl-3)-acrylsäure (II), -propionsäure, deren Ester, das Amid und dessen Hofmannschen Abbau.

Dabei wird die Acrylsäure mit Platinoxid in wäßriger Suspension oder bei der  $\beta$ -(Pyridyl-4)-acrylsäure in natronalkalischer Lösung mit Raney-Nickel (100°, 50 Atm.)<sup>27)</sup> hydriert. Diese letzte Reduktion verläuft, wie jetzt gefunden wurde, auch bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck rasch und quantitativ.

Wurde hingegen II mit verschiedenen Mengen Platin- und Palladiumkohle in neutraler und salzsaurer wäßriger Lösung wechselnder Konzentration mit Wasserstoff geschüttelt, so war in keinem Falle die Reaktion mit der zudem recht langsam verlaufenden Aufnahme der berechneten Menge beendet. Nach Unterbrechung bei einer Mehraufnahme von 5% — und in einem Falle von 30% — Wasserstoff fielen immer neben dem Ausgangsmaterial recht erhebliche Mengen kernhydrierter Produkte an.

Die Azylierung von VIII erfolgt mit quantitativer Ausbeute; das Benzoylderivat X ist eine beständige, kristalline Substanz, das Acetylderivat XI ein Öl, aus dem ein sehr hygroskopisches, kristallines Dihydrochlorid zu erhalten ist.



Zur Variation der Reaktionsfähigkeit des Pyridinkernes sollte das recht stabile Benzoylderivat X am Heterostickstoffatom oxydiert werden. Für die Synthese solcher N-Oxyde gibt es verschiedene Methoden und Reagentien<sup>28–31)</sup>.

<sup>27)</sup> *A. R. Katritzky*, *J. chem. Soc. (London)* 1955, 2581.

<sup>28)</sup> *J. Meisenheimer*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 59, 1848 (1926).

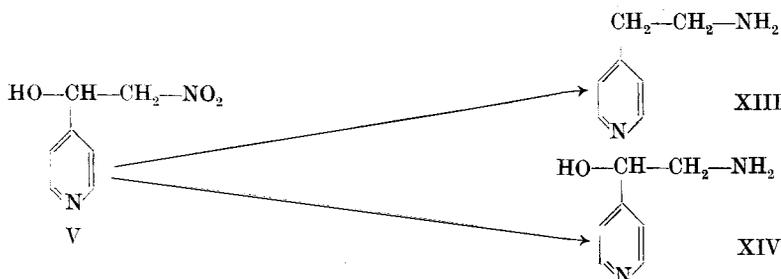
<sup>29)</sup> *H. Boehme*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 70, 379 (1937).

<sup>30)</sup> *B. Bobranski, L. Kochanska* und *A. Kowalewska*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 71, 2385 (1958).

<sup>31)</sup> *R. Adams* und *S. Miyano*, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 2785 (1954).

Die allgemeine Anwendbarkeit von Hydroperoxyd bei Gegenwart von Carbon-säuren (vgl.<sup>32-34</sup>) zur Oxydation von Pyridinderivaten erkannte *E. Ochiai*<sup>35</sup>) und unabhängig von ihm *H. J. den Hertog*<sup>36</sup>). Diese Methode führte auch hier zum Ziel; das  $\beta$ -(Pyridyl-1-oxyd-3)-benzoyläthylamin XII wurde mit 78%iger Ausbeute erhalten.

$\beta$ -(Pyridyl-4)-äthylamin (XIII) und  $\beta$ -(Pyridyl-4)- $\beta$ -hydroxy-äthylamin (XIV) sind schon mehrfach auf ähnlichem Wege wie das  $\beta$ -(Pyridyl-3)-äthylamin hergestellt worden<sup>6)</sup> 6a) 15) 27) 37).



Nach *F. Zymalkowski*<sup>6)</sup> kann man den nicht gereinigten und nicht isolierten Nitroalkohol V in Äthanol bei Normalbedingungen mit 70%iger Ausbeute mittels Raney-Nickel zum Aminoalkohol XIV hydrieren. Dieses Ergebnis konnte trotz zahlreicher Versuche unter den angegebenen Bedingungen auch dann nicht reproduziert werden, wenn der Nitroalkohol isoliert und gereinigt war. Die Ausbeuten an XIV betragen nur etwa 43%. Selbst bei vorsichtigstem Erwärmen zersetzte sich bei der Hochvakuumdestillation ein beachtlicher Anteil der Substanz, ebenso beim Rektifizieren des praktisch reinen Amins.

Bei der Hochvakuumdestillation wurde außerdem etwa 3–5% niedriger siedendes  $\beta$ -(Pyridyl-4)-äthylamin XIII erhalten, das früher<sup>6)</sup> 6a) nicht gefaßt worden war und das in der Form des Dihydrochlorides identifiziert wurde.

Die Entstehung von XIII bei der Reduktion von V mit Raney-Nickel erscheint insofern interessant, als eine ähnliche Beobachtung<sup>15)</sup> an den drei  $\beta$ -Pyridyl- $\beta$ -hydroxy-äthylaminen und den entsprechenden Ketoaminen mit Platinschwarz als Katalysator gemacht worden war.

Das Äthanolamin XIV war bisher nur als Öl bekannt<sup>6a)</sup>; nach zweimaliger Destillation kristallisierte die Substanz im Laufe einiger Tage durch, färbte sich jedoch bald gelblich.

<sup>32)</sup> *O. Diels* und *K. Alder*, Liebigs Ann. Chem. 505, 103 (1933).

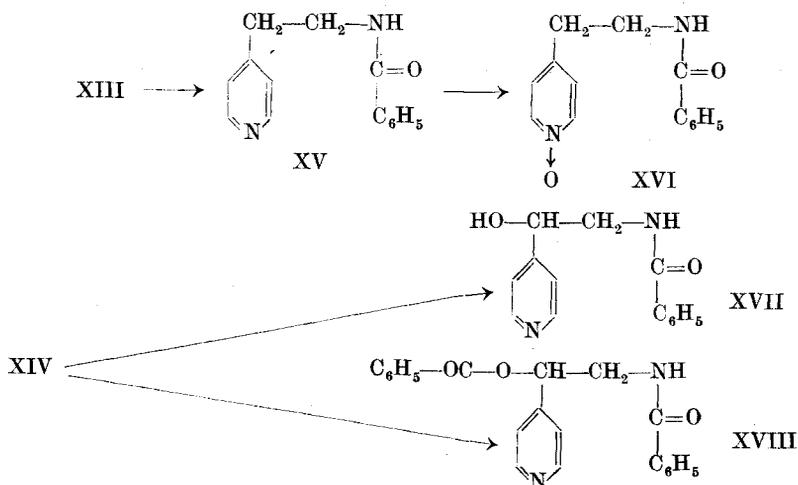
<sup>33)</sup> *E. Ghigi*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1318 (1942).

<sup>34)</sup> *G. R. Cleo* und *H. König*, J. chem. Soc. (London) 1949, Suppl., 231.

<sup>35)</sup> *E. Ochiai*, J. org. Chemistry 18, 534 (1953).

<sup>36)</sup> *H. J. den Hertog*, Chem. Weekbl. 52, 387 (1956).

<sup>37)</sup> *L. A. Walter*, *W. H. Hunt* und *R. J. Fosbinder*, J. Amer. chem. Soc. 63, 2771 (1941).



Aus dem  $\beta$ -(Pyridyl-4)-äthylamin (XIII) wurde über das schon auf anderem Wege<sup>27)</sup> dargestellte Benzoylderivat XV dessen N-Oxyd XVI als zähflüssiger Sirup erhalten. Bei der Vakuumdestillation spaltete es Benzoesäure ab, konnte aber in das kristalline Hydrochlorid überführt werden.

Bei der Benzoylierung des  $\beta$ -(Pyridyl-4)- $\beta$ -hydroxy-äthylamins (XIV) bildeten sich, wie es zu erwarten war, nebeneinander das N-Monobenzoyl-(XVII) und das N,O-Dibenzoylderivat (XVIII), die gut getrennt werden konnten. Es erwies sich als unmöglich, auf irgendeine Art nur eine der beiden Verbindungen allein zu bekommen.

In beiden sollten nun mit Hilfe der Tschitschibabin-Reaktion<sup>38) 39) 40)</sup> die 2- und 6-Stellungen des Pyridinkernes durch Aminogruppen substituiert werden. Je nach den angewandten Konzentrationen und Temperaturen werden hierbei nur die 2- oder die 2- und 6-Stellung, erst danach auch die 4-Stellung substituiert.

Bei Temperaturen zwischen 150° und 180° war mit dem in 2,6-Stellung des Pyridinkernes diaminierten Derivat zu rechnen<sup>41)</sup>. Die Umsetzung mit dem N-Benzoyl (XVII) führte jedoch nicht zu einem definierten Produkt. Möglicherweise wirkt sich die freie Hydroxylgruppe der Seitenkette durch Begünstigung unkontrollierbarer Nebenreaktionen störend aus. Mit dem Dibenzoylderivat (XVIII) resultierte in schlechter Ausbeute zwar eine kristalline Substanz, jedoch nicht das erwartete Derivat, sondern nach den Analysendaten vermutlich ein Gemisch verschiedener Hydrierungsstufen der monoaminierten Verbindung XVIII.

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

<sup>38)</sup> A. Tschitschibabin und O. Seide, J. Russ. phys. chem. Soc. 46, 1216 (1914).

<sup>39)</sup> I. Ostromislensky, J. Amer. chem. Soc. 56, 1713 (1934).

<sup>40)</sup> Dtsch. Reichs-Pat. 663 891, C. 1938 II, 2843.

<sup>41)</sup> M. T. Leffler, Organic Reactions Vol. I, John Wiley & Sons, Inc. (New York), 1954, S. 97.

**Beschreibung der Versuche**

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

Die papierchromatographischen Untersuchungen sind nach der aufsteigenden Methode mit dem Papier Nr. 2043b (Schleicher und Schüll) ausgeführt worden.

Laufmittel: n-Butanol, Eisessig und Wasser im Verhältnis 100 ml : 10 ml : 40 ml (obere Phase)

Sichtbarmachen der Chromatogramme:

Besprühen mit einer 0,25%igen Lösung von Benzidin in 50%igem Äthanol und nach dem Trocknen 15 Minuten lang in eine Bromcyanatmosphäre einbringen.

**Hydrochlorid des 1-Nitro-2-(pyridyl-3)-äthylens (I)**

Aus einer Lösung von I<sup>2</sup>) in wenig überschüssiger conc. Salzsäure scheidet sich beim Zusatz des 10fachen Volumens Alkohol das Hydrochlorid in Form hellgelber Nadeln ab. Die Fällung wird durch Zusatz von Äther vervollständigt. Ausbeute: Quantitativ. Fp (aus Alkohol): 224–225°. (Zers.)

C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl (186,6)	Ber.: C 45,12	H 3,78	N 15,01	Cl 19,00
	Gef.: C 45,08	H 3,80	N 15,01	Cl 19,04

**Methylester der β-(Pyridyl-3)-acrylsäure (II)**

Ein Gemisch von 37 g II<sup>7</sup>), 125 ml Methanol und 50 ml conc. Schwefelsäure wird drei Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt, in 200 ml Eiswasser eingegossen, mit Natriumkarbonat neutralisiert, das Methanol im Vakuum weitgehend abdestilliert und der auf weiteren Zusatz von Natriumkarbonat ausgefallene Ester mit Äther extrahiert. Ausbeute: 97,3%. Fp (aus verd. Alkohol): 46°–47°.

C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> O <sub>2</sub> N (163,2)	Ber.: C 66,19	H 5,56	N 8,58
	Gef.: C 66,19	H 5,51	N 8,60

**Amid der β-(Pyridyl-3)-acrylsäure (II)**

Eine Lösung von 31,2 g des Methylesters von II in 125 ml conc. Ammoniak bleibt unter häufigem Umschütteln 24 Stunden stehen. Nach Abtrennen der abgesetzten farblosen Kristalle, die aus reinem Amid bestehen, und Abdestillieren des Ammoniaks wird ein zweiter farbloser kristalliner Anteil erhalten, in dem papierchromatographisch neben dem Amid eine geringe Menge β-(Pyridyl-3)-acrylsäure nachweisbar ist. Nach Umkristallisieren aus Aceton beträgt die Ausbeute 89,8%. Fp: 149°–151°.

C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ON <sub>2</sub> (148,2)	Ber.: C 64,82	H 5,45	N 18,90
	Gef.: C 65,16	H 5,35	N 18,79

**Pyridal-3-aminodimethylacetal (III) und Pyridal-4-aminodimethylacetal (VI)**

Ein Gemisch von 10 g Pyridin-3- (bzw. 4) -aldehyd und 11 g Aminoacetaldehyd-dimethylacetal wird 2,5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, nach dem Abkühlen in 200 ml Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Bei der Vakuumdestillation nach Entfernen des Äthers und des überschüssigen Acetals geht das Kondensationsprodukt (III) bei Kp<sub>1-2</sub> 117° als farbloses bis schwach gelbes Öl über. Ausbeute: 86%–92%. Das Kondensationsprodukt (VI) zeigt den Kp<sub>1-2</sub> 116°. Ausbeute 94%.

C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (194,2)	Ber.: C 61,85	H 7,27	N 14,43
	Gef.: C 61,77	H 7,20	N 14,44 (für III)
	C 61,91	H 7,24	N 14,29 (für VI)

Pyridal-3-hydroxyäthylamin (IV) und Pyridal-4-hydroxyäthylamin (VII)

17,5 g Pyridin-3- (bzw. 4-) -aldehyd und 10 g Monoäthanolamin werden eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen in Chloroform gelöst und mit Natriumsulfat getrocknet. Bei der Destillation des Rückstandes nach Entfernen des Chloroforms geht IV als schwach gelbliches, sehr viskoses und hygroskopisches Öl über.  $K_{P1-2}$  128° bis 131°. Ausbeute 78,4%. Nach nochmaliger Destillation bei  $K_P$  150°–151° ist es farblos und kristallisiert nach einigen Wochen. Fp: 41°–43°. Das Pyridal-4-hydroxyäthylamin VII zeigt  $K_{P1}$  128°–130° und kristallisiert alsbald. Fp. 55°–57°.

$C_8H_{10}ON_2$ (150,2)	Ber.: C 63,97	H 6,71	N 18,65
	Gef.: C 63,80	H 6,82	N 18,62 (für IV)
	C 63,73	H 6,65	N 18,73 (für VII)

$\beta$ -(Pyridyl-3)-äthylamin (VIII) aus (I)

5 g des Hydrochlorides von I in 5 ml Wasser werden mit 100 ml conc. Salzsäure in einem Eis/Kochsalz-Bad gekühlt und mit etwa 30 g frisch verkupfertem Zinkstaub unter Umrühren in kleinen Portionen versetzt. Dabei darf die Temperatur nicht über 0° ansteigen. Das nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung, Filtrieren, Neutralisieren mit Eis und conc. Natronlauge bei höchstens 30°, Alkalisieren nach Zusatz von etwa 30 g Kaliumcyanid bis zum Auflösen des Hydroxydniederschlags und Sättigen mit Kochsalz erhaltene schwach gelbe Chloroformperforat scheidet nach Behandeln mit Kohle, Abdestillieren des Lösungsmittels, Aufnehmen in Äther und Einleiten von Chlorwasserstoff einen kristallinen Niederschlag aus. Ausbeute nach Umkristallisieren aus heißem Alkohol bis zu 33,5%. Nach weiterer Reinigung durch Destillation der freien Base bei  $K_P$  83°–84°, Lösen in Alkohol und Ausfällen mit alkoholischer Salzsäure zeigt das so erhaltene Dihydrochlorid einen Fp von 206°–207°.

$C_7H_{12}N_2Cl_2$ (195,1)	Ber.: C 43,09	H 6,20	N 14,36	Cl 36,37
	Gef.: C 43,07	H 6,34	N 14,20	Cl 36,29

Das Monohydrochlorid von VIII wird durch Zusatz der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure zur alkoholischen Lösung der Base und Fällen mit Äther erhalten. Fp 147° (Zers.).

$C_7H_{11}N_2Cl$ (158,6)	Ber.: C 53,01	H 6,99	N 17,66	Cl 22,36
	Gef.: C 53,13	H 7,07	N 17,62	Cl 22,17

Bei Durchführung der Reduktion mit weniger Zinkstaub hinterläßt das Chloroformperforat ein dunkelbraunes Öl, in dem papierchromatographisch neben VIII noch 4–5 weitere Substanzen nachweisbar sind. Eine einwandfreie Trennung gelingt weder durch Destillation, noch durch fraktionierte Kristallisation der Salze.

Pyridyl-3-acetaldoxim (IX)

Eine Lösung von 5 g des Hydrochlorides von I in 100 ml Wasser nimmt nach Zusatz von 2,5 g Platin-Kohle (10%ig) bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck beim Schütteln genau zwei Mol Wasserstoff innerhalb 1,5 Stunden auf. Die filtrierte gelb gefärbte Lösung hinterläßt nach vorsichtigem Eindampfen das Hydrochlorid des Oxims als kristallinen Rückstand in quantitativer Ausbeute. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol zeigen die hellgelben hygroskopischen Kristalle zwischen 125° und 139° (Braunfärbung) liegende Schmelzpunkte.

Fp: 137°–139° (Braunfärbung)

$C_7H_9ON_2Cl$ (172,6)	Ber.: C 48,71	H 5,25	N 16,23
	Gef.: C 48,27	H 5,24	N 16,02

Aus dem salzsauren Oxim läßt sich Hydroxylamin abspalten und als Benzhydroxamsäure nachweisen. Bei einem Versuch, durch Ausschütteln der alkalisierten wäßrigen Lösung mit Äther das freie Oxim zu erhalten, tritt unter starker Braunfärbung Zersetzung ein.

Beim Hydrieren von 5 g des Hydrochlorides von I in absolutem Alkohol mit 2,5 g Palladium-Kohle (10%ig) werden zwei Mole Wasserstoff bereits in 20 Minuten aufgenommen. Das Hydrochlorid des Oxims IX fällt nach Abfiltrieren des Katalysators beim Zusatz von Äther kristallin aus. Ausbeute: Quantitativ.

$\beta$ -(Pyridyl-3)-äthylamin (VIII) aus (IX)

Eine Lösung von 2 g des Hydrochlorides von IX in 15 ml Wasser und 80 ml conc. Salzsäure wird mit etwa 25 g frisch verkupferten Zinkstaub, wie es bei der Reduktion des Hydrochlorides vom 1-Nitro-2-(pyridyl-3)-äthylen angegeben ist, reduziert und aufgearbeitet. Das Dihydrochlorid von VIII fällt mit einer Ausbeute von 55,3% an.

$C_7H_{12}N_2Cl_2$ (195,1)	Ber.: C 43,09	N 6,20	H 14,36	Cl 36,37
	Gef.: C 43,25	H 6,32	N 14,30	Cl 36,32

Benzoylderivat (X) von (VIII):

Eine Lösung von 1 g VIII in 5 ml 0,5 n-Natronlauge wird unter Eiskühlung tropfenweise mit 1,5 g Benzoylchlorid versetzt. Das dabei ausfallende gelbe Öl kristallisiert nach Aufnehmen in Chloroform, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels durch. Ausbeute: 97,3%. Fp (aus Äther): 81°—83°.

$C_{14}H_{14}ON_2$ (226,3)	Ber.: C 74,30	H 6,24	N 12,39
	Gef.: C 74,20	H 6,33	N 12,33

Acetylderivat (XI) von (VIII)

Eine Lösung von 1 g VIII in 3 ml Acetanhydrid wird nach 12stündigem Stehen mit 50 ml Wasser und verd. Natriumcarbonatlösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt, das ein nicht kristallisierendes Öl hinterläßt. Ausbeute: Quantitativ. Durch Lösen in Alkohol, Zugabe von alkoholischer Salzsäure und Fällen mit Äther entsteht das kristalline, sehr hygroskopische Hydrochlorid. Fp: 146° bis 148° (Zers.).

$C_9H_{14}ON_2Cl_2$ (237,1)	Ber.: C 45,61	H 5,95	N 11,82	Cl 29,92
	Gef.: C 45,77	H 6,08	N 11,80	Cl 29,91

Pyridyl-3-propionsäure

Eine Lösung von 15,1 g II<sup>7</sup>) in 50 ml 2 n-Natronlauge nimmt nach Zusatz von frisch hergestelltem Raney-Nickel (etwa 8 g) bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck beim Schütteln rasch die theoretisch berechnete Menge Wasserstoff auf. Nach Abfiltrieren, Einengen im Vakuum auf etwa ein Viertel des Volumens und Neutralisieren mit Eisessig fällt die Propionsäure aus. Ausbeute: Quantitativ. Fp (aus Alkohol): 160°—162° (vgl. 7)).

$C_8H_9O_2N$ (151,2)	Ber.: C 63,55	H 6,01	N 9,28
	Gef.: C 63,55	H 6,07	N 9,28

$\beta$ -(Pyridyl-1-oxyl-3)-benzoyläthylamin (XII)

Eine Lösung von 6 g Benzoylderivat X in 60 ml Eisessig und 3,6 ml 30%igem Hydroperoxyd wird im Ölbad 3 Stunden auf 75° erhitzt, dann nochmals mit 2,4 ml 30%igem Hydroperoxyd versetzt und weitere 8 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Nach Abdestillieren im Vakuum bis fast zur Trockne, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser, Alkalisieren mit Natriumcarbonat und Ausschütteln mit Chloroform fällt das N-Oxyd als im Vakuumexsiccator langsam kristallisierendes Öl an. Ausbeute: 78%. Fp (aus Eisessig): 113°—114°.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242,3)	Ber.: C 69,39	H 5,83	N 11,57
	Gef.: C 69,30	H 5,86	N 11,54

$\beta$ -(Pyridyl-4)-äthylamin (XIII) und  $\beta$ -(Pyridyl-4)- $\beta$ -hydroxy-äthylamin (XIV)

40 g reines 1-Nitro-2-(pyridyl-4)-äthanol-2 (V)<sup>8</sup>) in 400 ml absolutem Alkohol nehmen, mit Raney-Nickel versetzt (etwa 10 g) bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck

mit Wasserstoff geschüttelt, sehr rasch drei Mol  $H_2$  auf. Dabei erwärmt sich der Ansatz und wird im kalten Luftstrom gekühlt. Nach Abfiltrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels unter Einleiten von Wasserstoff im Vakuum bei einer  $50^\circ$  nicht übersteigenden Badtemperatur bleibt ein rotbraunes Öl zurück, das bei der Hochvakuumdestillation folgende Fraktionen ergibt:

a) Leichtflüssiges, farbloses Öl,  $K_{p_{0,1}}$   $47^\circ$  (3–5%)

b) Zwischenfraktion (etwa 3%)

c) Schwach gefärbtes, zähflüssiges Öl,  $K_{p_{0,7}}$   $138^\circ$  — um das Abfließen dieses Öles zu erleichtern, wird der Kühler mit  $50^\circ$  warmem Wasser beschickt — (43%)

d) Im Destillationskolben bleibt ein Anteil von etwa 50% als fast schwarzes, in der Kälte glasig erstarrtes Harz zurück.

a) ist das Amin XIII; es läßt sich durch Lösen in Alkohol, Versetzen mit alkoholischer Salzsäure und Fällen mit Äther in das kristalline Dihydrochlorid überführen.

Fp (aus Alkohol):  $220^\circ$ – $223^\circ$  (vgl. <sup>2)</sup> <sup>3)</sup>).

$C_7H_{12}N_2Cl_2$ (195,1)	Ber.: C 43,09	H 6,20	N 14,36	Cl 36,37
	Gef.: C 42,88	H 6,16	N 14,28	Cl 36,49

c) besteht aus dem Äthanolamin XIV, welches nach nochmaliger Hochvakuumdestillation als farbloses, hygroskopisches, langsam kristallisierendes Öl anfällt. Dabei bleiben wiederum etwa 50% zersetzter Substanz zurück.  $K_{p_{0,2}}$   $130^\circ$ . Fp:  $57^\circ$ .

$C_7H_{10}ON_2$ (138,2)	Ber.: C 60,81	H 7,30	N 20,30
	Gef.: C 60,69	H 7,04	N 20,00

Das Dihydrochlorid von XIV schmilzt bei  $196^\circ$ – $198^\circ$  (aus Eisessig) (vgl. <sup>6)</sup>).

$C_7H_{12}ON_2Cl_2$ (211,1)	Ber.: C 39,82	H 5,73	N 13,27
	Gef.: C 39,81	H 5,60	N 13,18

#### Benzoylierung von XIII und XIV

Das schon auf anderem Wege hergestellte  $\beta$ -(Pyridyl-4)-benzoyläthylamin XV (s. <sup>2)</sup>) wird nach der für das Pyridin-3-derivat angegebenen Vorschrift in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl  $K_{p_1}$   $169^\circ$ – $171^\circ$  erhalten.

$C_{14}H_{14}ON_2$ (226,3)	Ber.: C 74,30	H 6,24	N 12,39
	Gef.: C 74,45	H 6,45	N 12,37

Aus einer Lösung von 1 g XIV in 50 ml n-Natronlauge scheidet sich bei tropfenweiser Zugabe von etwa dem 3fachen Überschuß Benzoylchlorid (6,5 g) unter Eiskühlung ein farbloser, teilweise kristalliner Niederschlag ab, der sich beim anschließenden Ausschüteln mit Benzol nicht vollständig löst. Der ungelöste Anteil wird abfiltriert und unter Zusatz von etwas Wasser aus Alkohol umkristallisiert; er ist Monobenzoylderivat XVII. Fp:  $166^\circ$ . Ausbeute: 52,6%.

$C_{14}H_{14}O_2N_2$ (242,3)	Ber.: C 69,39	H 5,83	N 11,56
	Gef.: C 69,42	H 5,80	N 11,51

Aus der benzolischen Lösung fällt mit Petroläther in Form schwach gelblicher Kristalle das N,O-Dibenzoylderivat XVIII an. Ausbeute: 14,4%. Fp (aus Ligroin):  $149^\circ$ – $150,5^\circ$ .

$C_{21}H_{18}O_2N_2$ (346,4)	Ber.: C 72,81	H 5,24	N 8,09
	Gef.: C 72,68	H 5,29	N 8,28

#### $\beta$ -(Pyridyl-1-oxyl-4)-benzoyläthylamin (XVI)

Die Darstellung erfolgt analog der beim entsprechenden Pyridin-3-derivat angegebenen Vorschrift (s. S. 506) mit fast quantitativer Ausbeute. Das Produkt fällt als zähflüssige Schmiere an und spaltet beim Versuch der Vakuumdestillation Benzoesäure ab. Durch Lösen in Alkohol, Zugabe von alkoholischer Salzsäure und Fällen mit Äther erhält man

das kristalline Hydrochlorid. Fp (aus Methanol/Isopropanol): 177°—178° (ab 172° Braunfärbung).

$C_{14}H_{16}O_2N_2Cl$  (278,7) Ber.: C 60,33 H 5,44 N 10,05 Cl 12,72  
Gef.: C 60,42 H 5,40 N 10,04 Cl 12,67

#### Aminierung des $\beta$ -(Pyridyl-4)- $\beta$ -benzoyloxy-benzoyläthyl-amins XVIII

In einem mit mechanischem Rührer und mit durch Kalziumchloridrohr verschlossenem Kühler versehenen Dreihalskolben werden 1,2 g 50%ige Natriumamidsuspension (in Benzol) tropfenweise mit 25 ml Dimethylanilin und anschließend mit einer Lösung von 1,5 g XVIII in 30 ml Dimethylanilin versetzt. Das 9 Stunden auf 160°—180° erhitzte Gemisch färbt sich schwarzbraun und scheidet eine schwarze teerige Masse ab. Nach Abkühlung und tropfenweisem Zusatz von 10 ml 2 n-Natronlauge und 100 ml Wasser wird das Dimethylanilin mit Petroläther entfernt und nach weiterem Alkalisieren mit Chloroform ausgeschüttelt. Dieses läßt eine rotbraune, langsam kristallisierende Schmiere zurück. Die daraus durch Behandeln mit Kohle und Umkristallisieren aus Benzol isolierte Substanz zeigt einen Fp von 108°—121°. Ausbeute: 0,21 g.

Ber.: für monoaminierte Ausgangssubstanz

$C_{21}H_{19}O_3N_3$  (361,4) C 69,78 H 5,31 N 11,63

Ber.: für ihre Dihydroverbindung

$C_{21}H_{21}O_3N_3$  (363,4) C 69,40 H 5,83 N 11,75

Ber.: für ihre Tetrahydroverbindung

$C_{21}H_{23}O_3N_3$  (365,4) C 69,02 H 6,34 N 11,50

Gef.: C 69,86, 69,83 H 6,15, 6,13 N 11,59

Es ist anzunehmen, daß ein Gemisch der verschiedenen Hydrierungsstufen vorliegt, Trennversuche durch fraktionierte Kristallisation oder Säulenchromatographie (Aluminiumoxyd neutral, Woelm, Akt. Stufe I) gelangen nicht.

Anschrift: Prof. Dr. Dr. K. W. Merz, Pharmazeut. Institut. d. Univ. Freiburg/Br., Hermann-Herder-Str. 9.

1782. O. Dann, E. Pietschmann<sup>1)</sup> und W. Dimmling<sup>2)</sup>

## Die Darstellung von unsymmetrischen 2,3-Diacyl-bernsteinsäureestern und deren Umwandlung in 2,5-Dialkylfuran-dicarbonsäureester-(3,4), in 1,4-Diketone und in 1,2-Dialkylcyclopenten-(1)-one-(3)

### Über 1,4-Diketone, III. Mitteilung<sup>3)</sup>

Aus dem Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 24. April 1959)

Die früher mitgeteilte<sup>4)</sup> Darstellung von Diacetbernsteinsäureester aus  $\alpha$ -Chlor-acetessigester und Natriumacetessigester eröffnete die Aussicht, aus beliebigen  $\alpha$ -Chlor-acylessigestern und Natrium-acylessigestern nicht nur beliebige symmetrische 2,3-Diacyl-bernsteinsäureester aufzubauen, sondern vor allem auch

Herrn Professor Dr. H. P. Kaufmann zum 70. Geburtstag gewidmet.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation von E. Pietschmann, Univ. Erlangen 1956.

<sup>2)</sup> Aus der Dissertation von W. Dimmling, Univ. Erlangen 1952.

<sup>3)</sup> II. Mitteilung: Chem. Ber. 86, 1383 (1953).

<sup>4)</sup> O. Dann, H. Distler und H. Merkel, Chem. Ber. 85, 457 (1952).