

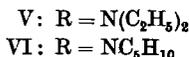
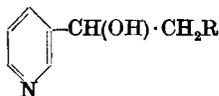
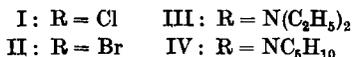
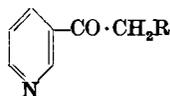
23. Alfred Dornow, Heinrich Machens und Klaus Bruncken*): Über einige Aminoalkohole der Pyridyl- und Dipyridyl-äthanreihe**)

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover]
(Eingegangen am 19. Juni 1950)

Es wird eine Reihe von Aminoalkoholen der Pyridyl- und Dipyridyl-äthan-Reihe beschrieben, von denen einige ähnlich wie die Nicotinsäure und ihre Derivate physiologisch wirksam sind.

Die Reihe der β -substituierten Pyridinverbindungen wurde kürzlich durch die Darstellung neuer Derivate erweitert, von denen 3-Oxyacetyl-pyridin¹⁾ und Ester der Nicotinsäure mit aliphatischen und heterocyclischen Alkoholen²⁾ hyperämische Wirkung zeigten. Amide und Semicarbazide der Nicotinsäure³⁾ wiesen spasmolytische und analgetische Eigenschaften auf. H. O. Burus und G. Powell⁴⁾ sowie A. Burger, R. W. Alfriend und A. T. Deines⁵⁾ synthetisierten durch den β -Pyridyl-Rest substituierte Aminoalkohole; so wurde z. B. das aus Nicotinsäurechlorid über das Diazo- und Bromketon durch Umsetzung mit Morpholin erhaltene Aminoketon mit Aluminiumisopropylat zum Aminoalkohol reduziert.

Einfacher als dieses auch von uns früher angewandte Verfahren ist die von uns schon 1941⁶⁾ benutzte Methode: Wir stellten aus β -Acetyl-pyridin durch Halogenieren das Chlor- bzw. Bromketon (I bzw. II) dar und erhielten durch Umsetzung mit Diäthylamin bzw. Piperidin die entsprechenden unbeständigen Aminoketone III bzw. IV, die nach Adams zu den Aminoalkoholen V und VI reduziert wurden.



Ferner beschrieben wir kürzlich³⁾ eine Reihe von Diarylaminoalkoholen, die an Stelle eines bzw. beider Phenylringe den Pyridin- bzw. Piperidinring enthalten. Die Brücke ging jeweils von der α -Stellung der durch sie verknüpften Ringe aus. Nun haben wir auch die entsprechenden Dipyridyläthanole

*) Vergl. K. Bruncken, Dissertat. Techn. Hochschule Hannover 1950.

***) Umgearbeitete Fassung des Manuskripts. Das Eingangsdatum ist das des ursprünglichen, inhaltlich mit der vorliegenden Fassung übereinstimmenden Manuskripts.

¹⁾ A. Dornow, B. 73, 187 [1940].

Die Redaktion.

²⁾ F. Gross u. E. Merz, Schweiz. med. Wschr. 78, Nr. 47, S. 1151 [1948].

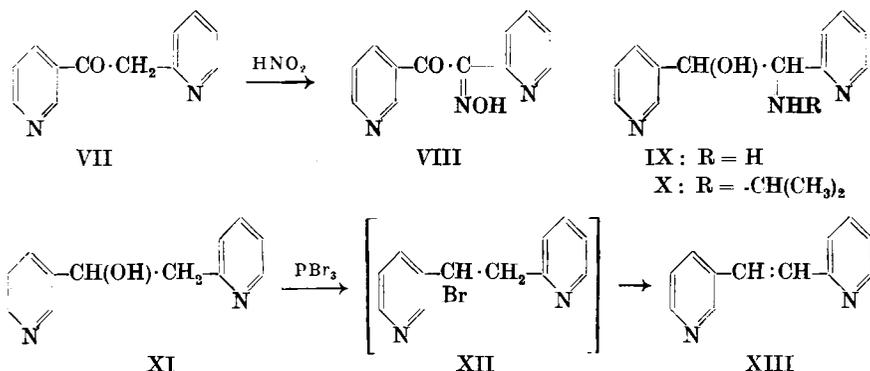
³⁾ A. Dornow u. W. Schacht, B. 80, 505 [1947]; A. Dornow u. K. Bruncken, B. 83, 189 [1950]; vergl. a. C. Niemann u. J. T. Hays, Journ. Amer. chem. Soc. 64, 2288 [1942].

⁴⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 67, 1468 [1945].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 66, 1327 [1944].

⁶⁾ Vergl. H. Machens, Dissertat. Univ. Berlin 1941.

dargestellt, bei denen die Brücke zwischen den beiden Ringen von der α - zur β -Stellung verläuft. Wir setzten zu diesem Zweck Nicotinsäureester mit α -Picolin zu 2-Oxo-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthan (VII) um. Durch Einwirkung von Salpetriger Säure wurde daraus die Oximinoverbindung VIII und weiter durch Hydrierung der Aminoalkohol IX gewonnen. Von den α -substituierten Pyridin-Derivaten zeigt schon das 2-Isopropylamino-1.2-bis- α -pyridyl-äthanol-(1)³⁾ eine blutdrucksenkende Wirkung. Es wurde daher auch das 1-Isopropylamino-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (X) durch katalytische Hydrierung des Aminoalkohols IX i. Ggw. von Aceton hergestellt.



Das Keton VII ergab bei der Hydrierung i. Ggw. von Aminen kein durch die Aminogruppe substituiertes Produkt, sondern stets nur das durch Reduktion der Carbonylgruppe entstandene 1- α -Pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (XI). Die aus diesem Alkohol mit Phosphortribromid erhaltene Verbindung, wahrscheinlich ein Salz von XII, lieferte mit wäßriger Hydrogencarbonat-Lösung das Ausgangsmaterial (XI) zurück. Die Umsetzung des Salzes mit Cyclohexylamin führte sowohl beim Zusammengeben der Komponenten bei Zimmertemperatur als auch bei -10° in sehr verdünnter benzolischer Lösung unter Abspaltung von Bromwasserstoff zum 1- α -Pyridyl-2- β -pyridyl-äthylen (XIII). Ein durch Ersatz des Bromatoms gebildetes Amin wurde nicht beobachtet.

Die Verbindung X zeigte am Hund eine allgemeine zentraldämpfende Wirkung und setzte in einer Dosierung von 40 mg/kg den arteriellen Blutdruck um 20 mm herab⁷⁾.

Beschreibung der Versuche

3-Chloracetyl-pyridin (I): In eine Lösung von 5 g 3-Acetyl-pyridin in Chloroform wurde $\frac{1}{2}$ Stde. trockenes Chlor eingeleitet. Dabei kristallisierte das salzsaure Salz des Chlorketons in fast quantitativer Ausbeute aus. Nach dem Umlösen aus Alkohol hatte es den Schmp. 195° .

$\text{C}_7\text{H}_6\text{ONCl} \cdot \text{HCl}$ (192.0) Ber. N 7.30 Cl 36.94 Gef. N 7.41 Cl 36.76

Aus der wäßr. Lösung ließ sich das bereits auf anderem Wege¹⁾ erhaltene Pikrat des Chlorketons I durch Zusatz von Pikrinsäure-Lösung gewinnen; Schmp. 132° .

3-Bromacetyl-pyridin (II): 10 g 3-Acetyl-pyridin wurden in konz. Bromwasserstoffsäure gelöst, die Lösung auf dem Wasserbade erwärmt und tropfenweise mit

⁷⁾ Die physiolog. Prüfung verdanken wir Hrn. Prof. R. Völker und Hrn. Dr. D. Krause, Pharmakolog. Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover; sie wurde in Chloralose-Narkose mit dem Hydrochlorid von X intraven. in wäßr. Lösung durchgeführt.

der ber. Menge Brom versetzt. Nach dem Erkalten schied sich das Hydrobromid in fast quantitativer Ausbeute aus; aus Alkohol oder verd. Bromwasserstoffsäure farblose Kristalle vom Schmp. 198°.

$C_7H_6ONBr \cdot HBr$ (280.9) Ber. N 4.99 Br 56.90 Gef. N 5.14 Br 57.12

Diäthylaminomethyl- β -pyridyl-keton (III): In eine Lösung von 4.9 g Diäthylamin in 150 ccm Benzol wurden 6.3 g feingepulvertes 3-Bromacetyl-pyridin-hydrobromid eingetragen. Aus der gelben Lösung fiel farbloses Diäthylamin-hydrobromid aus, das abgesaugt wurde. Das Benzol wurde i. Vak. abgetrieben und der Rückstand, ein rotes, leicht verharzendes Öl, i. Vak. destilliert. Sdp.₆ 115–120°; Ausb. 0.5 g (15% d.Th.).

Das Aminoketon III bildet ein Monopikrat; Prismen aus Alkohol vom Schmp. 145°.

$C_{11}H_{16}ON_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ (421.2) Ber. C 48.43 H 4.54 N 16.63
Gef. C 48.65 H 4.56 N 16.72

Piperidinomethyl- β -pyridyl-keton (IV): Entsprechend der Umsetzung mit Diäthylamin wurden 5.5 g 3-Bromacetyl-pyridin-hydrobromid mit 5 g Piperidin versetzt. Das Aminoketon IV ist eine leicht verharzende Flüssigkeit vom Sdp.₄ 120°; Ausb. 0.6 g (17% d.Th.).

Aus der alkohol. Lösung fällt beim Zusatz von Pikrinsäure das Pikrat in Nadeln vom Schmp. 148° aus.

$C_{12}H_{16}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ (433.2) Ber. N 16.16 Gef. N 16.06

1-Diäthylamino-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (V): 6.8 g Diäthylamin, in 150 ccm Alkohol gelöst, wurden zu 6 g 3-Chloracetyl-pyridin-hydrochlorid (Hydrochlorid von I) gegeben. Die rotbraune Lösung wurde mit 150 mg Platinoxyd bis zur Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff etwa 7 Stdn. hydriert und die filtrierte Lösung zum Ausfällen des Diäthylamin-hydrochlorids mit Äther versetzt. Nach dem Abfiltrieren des Salzes wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und der Rückstand destilliert. Das blaßgelbe, zähflüssige Carbinol siedet bei 80°/12 Torr; Ausb. 0.4 g.

$C_{11}H_{18}ON_2$ (194.2) Ber. N 14.43 Gef. N 13.76

Der zu niedrige Stickstoffwert ist auf einen Wassergehalt des Carbinols zurückzuführen.

1-Piperidino-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (VI): In der vorstehend geschilderten Weise wurden 5.4 g 3-Bromacetyl-pyridin-hydrobromid (Hydrobromid von II) mit 4.9 g Piperidin umgesetzt und hydriert. Das entstandene Piperidinomethyl- β -pyridyl-carbinol destillierte bei 162°/16 Torr über und erstarrte über Nacht zu einer kristallinen Masse vom Schmp. 42.7°.

$C_{12}H_{18}ON_2$ (206.2) Ber. C 69.85 H 8.79 N 13.56 Gef. C 69.73 H 8.67 N 13.66

2-Oxo-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol (VII): Aus 7.5 g Kalium wurde alkoholfreies Kaliumäthylat bereitet und mit einer Lösung von 15 ccm (16.6 g) Nicotinsäure-äthylester und 50 ccm α -Picolin in 60 ccm absol. Äther 36 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Picolins – zuletzt i. Vak. bei 180° – versetzte man den Rückstand mit 300 ccm verd. Salzsäure (1 : 3) und schüttelte zweimal mit Äther aus. Die salzsaure Lösung wurde mit Natriumcarbonat neutralisiert und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Bei der Wasserdampfdestillation hinterblieb das Keton VII als braunes Öl, das bald erstarrte und aus Ligroin umkristallisiert wurde (Ausb. 6.5 g = 30% d.Th.). Derbe, fächerartige, tief gelbbraune Kristalle vom Schmp. 85°, die in Alkohol und Äther leicht, in Wasser schwer löslich sind.

$C_{12}H_{10}ON_2$ (198.2) Ber. C 72.72 H 5.09 N 14.14 Gef. C 72.66 H 5.01 N 14.32

2-Oxo-1-oximino-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol (VIII): 4.45 g VII wurden in 90 ccm Wasser und 11 ccm konz. Salzsäure gelöst und in 2 Stdn. bei Zimmertemperatur mit 1.56 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser versetzt. Man neutralisierte mit Natriumcarbonat-Lösung, wobei sich das Isonitrosoketon VIII als klebrige, bald erstarrende Masse abschied. Man zerrieb dieselbe und gab sie dann in die Lösung zurück, welche nun genau gegen Lackmus neutralisiert wurde. Nach 12stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt und getrocknet; Ausb. 4.8 g (94% d.Th.) vom Schmp. 192° (aus Alkohol). Leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Wasser.

$C_{12}H_9O_3N_2$ (227.2) Ber. C 63.43 H 3.92 N 18.50 Gef. C 63.49 H 3.85 N 19.06

1-Amino-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (IX): 1.0 g VIII wurde in 40 ccm Alkohol bei Zimmertemperatur unter Verwendung von 0.1 g Platinoxid hydriert. Nach dem Abdestillieren des Alkohols hinterblieb der Aminoalkohol als gelbes Öl.

1-Isopropylamino-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (X): 0.93 g IX wurden nach Zugabe von 3 ccm Aceton hydriert. Der nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde in 40 ccm eines Gemisches von Petroläther und Aceton (1:1) gelöst. Beim Eindunsten der Lösung erhielt man 0.15 g eines nicht definierten Nebenproduktes vom Schmp. 204° und als Hauptprodukt wieder ein Öl. Nach mehrwöchigem Stehenlassen kristallisierten aus diesem 0.3 g VII aus, das sich durch Hydraminspaltung gebildet hatte. Nach Entfernen dieses Nebenproduktes wurde das zurückgebliebene Öl nochmals durch Umlösen aus Petroläther und Aceton gereinigt. Es ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln außer Petroläther; Ausb. 0.75 g (66% d.Th.).

$C_{15}H_{19}ON_3$ (257.3) Ber. N 16.34 Gef. N 16.19

1- α -Pyridyl-2- β -pyridyl-äthanol-(2) (XI): 2.0 g VII wurden in 40 ccm Alkohol katalytisch (PtO_2) hydriert. Nach Aufnahme der ber. Menge Wasserstoff wurde die Reaktion unterbrochen. Der Alkohol wurde abdestilliert und der Rückstand aus Ligroin umkristallisiert; farblose Blättchen vom Schmp. 85–86°. Leicht löslich in Wasser, Äther und Alkohol; Ausb. 1.65 g (80% d.Th.).

$C_{12}H_{12}ON_2$ (200.2) Ber. C 72.00 H 6.00 N 14.00 Gef. C 71.95 H 6.03 N 14.19

Der Misch-Schmelzpunkt mit dem Ausgangsmaterial lag 10–20° tiefer.

1- α -Pyridyl-2- β -pyridyl-äthylen (XIII): 2 g XI wurden mit 10 ccm Phosphortribromid 5 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des überschüss. Phosphortribromids wurde aus dem braunen Rückstand (2-Brom-1- α -pyridyl-2- β -pyridyl-äthan, XII) mit wäbr. Hydrogencarbonat-Lösung nur XI zurückerhalten. Ein rotes Öl (freie Base?), das zwischendurch auftrat, ließ sich auch beim Zersetzen unter Benzol nicht isolieren. Der fein zerriebene Rückstand (XII) wurde mit 10 ccm Cyclohexylamin mehrere Stunden verrührt, dann mit 25 g Natriumhydrogencarbonat in 50 ccm Wasser versetzt und das überschüss. Cyclohexylamin i. Vak. mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Äther extrahiert, der Ätherauszug getrocknet, destilliert und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Rhombische Kristalle vom Schmp. 74°. Leicht löslich in Alkohol und Äther; Ausb. 0.4 g = 22%, bez. auf XI.

$C_{12}H_{10}N_2$ (182.1) Ber. C 79.08 H 5.53 N 15.38 Gef. C 79.05 H 5.49 N 15.22

24. Kurt Kraft: Über die Synthese einiger aromatischer Fluorverbindungen*)

[Aus der Forschungsabteilung der Knoll A.-G., Ludwigshafen a. Rh.]

(Eingegangen am 3. September 1950)

Auf dem Wege über die Chlor- bzw. Brommethylierung geeigneter Fluorbenzole lassen sich physiologisch wirksame aromatische Fluorverbindungen gewinnen. Es wurden auf diese Weise fluorierte Derivate des Tyrosins und Tyramins dargestellt.

In einer früheren Mitteilung¹⁾ war u. a. über das von G. Schiemann²⁾ erstmalig hergestellte 3-Fluor-tyrosin und seine hemmende Wirkung gegenüber

*) Teilweise vorgetragen bei der Hauptversammlung Deutscher Chemiker in Wiesbaden am 22. 5. 1948.

¹⁾ K. Kraft, Beitr. z. Biochem. d. Fluors, I.: Über den Antagonismus zwischen Fluor und Tyrosin, Ztschr. physiol. Chem. **245**, 58 [1936].

²⁾ G. Schiemann u. W. Winkel Müller, Journ. prakt. Chem. [2] **135**, 101 [1932].