

Nebenprodukt der Einwirkung von Hydrazin auf α -Pyridil (vermutlich VI): Es wurden jeweils 1 g α -Pyridil in der in nachstehender Tab. angegebenen Menge Pyridin bei 70–80° gelöst, worauf man die angegebene Menge Hydrazinhydrat hinzufügte, noch 4 Min. auf 80° erwärmte, dann die intensiv gelb (zuweilen rot) gewordene Lösung abkühlte und in 125 ccm Wasser goß. Dabei schied sich die in der letzten Spalte angegebene Menge an Produkt aus.

Pyridin	Hydrazinhydrat	Ausb.
4 ccm	0.2 g (1 Mol.)	0.05 g
4 ccm	1.0 g (5 Moll.)	0.053 g
4 ccm	1.4 g (7 Moll.)	0.061 g
15 ccm	1.0 g (5 Moll.)	0.011 g

Das Kondensationsprodukt kristallisierte aus n-Butanol in hellgelben Blättchen vom Schmp. 192°. Es zeigte in methanol. Lösung Absorptionsmaxima bei 267; 275; 305 m μ (ϵ = 24000; 19800; 11200) und eine Schulter bei ca. 255 m μ (ϵ = 18500).

für VI: (C₂₄H₂₀N₈) (420.3) Ber. C 68.52 H 4.80 N 26.66
Gef. C 68.43 H 5.27 N 25.71 Mol.-Gew. 405⁷⁾

für V: (C₂₄H₁₆N₈) (416.2) Ber. C 69.20 H 3.88 N 26.93

Als in gleicher Weise α -Pyridoin (IV) mit Hydrazin umgesetzt wurde, konnte es in über 90 % Ausbeute zurückgewonnen werden.

⁷⁾ Durch Schmp.-Depression von Campher nach RAST.

BERND EISTERT *) und HANS MUNDER **)

Synthese des 1-Benzoyl-2- α -pyridyl-äthendiols, eines neuen stabilen Endiols

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
(Eingegangen am 10. April 1958)

Durch Misch-Acyloin-Kondensation von Phenylglyoxal mit α -Pyridinaldehyd gelang unter bestimmten Bedingungen die Synthese eines neuen stabilen Endiols, des 1-Benzoyl-2- α -pyridyl-äthendiols. Außerdem werden Synthesen und Umsetzungen einiger anderer, das 1-Phenyl-3- α -pyridyl-propan-Gerüst enthaltender Verbindungen mitgeteilt.

Vom einfachsten aromatischen Acyloin, dem Benzoin, kennt man zwar Äther und Ester der Endiol-Form; das freie „Stilbendiol“ ist jedoch nicht bekannt. R. C. FUSON und Mitarbb.¹⁾ konnten z. B. durch katalytische Hydrierung von Benzilen, deren

*) Neue Adresse: Universität des Saarlandes, Institut für Organische Chemie, Saarbrücken.

**) Aus der Dissertation H. MUNDER, Techn. Hochschule Darmstadt 1957.

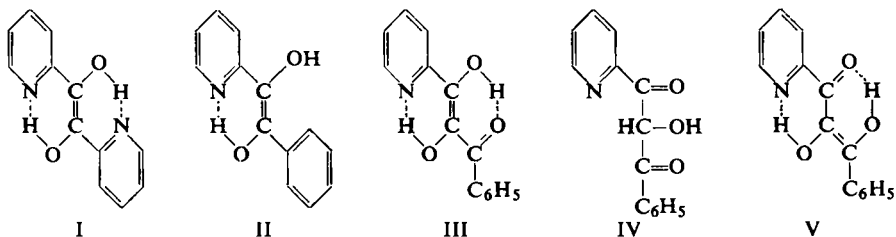
¹⁾ J. Amer. chem. Soc. **61**, 975, 2010 [1939]; s. besonders R. B. THOMPSON, ebenda **61**, 1281 [1939].

vier *ortho*-Stellungen durch Alkylgruppen besetzt sind, die entsprechend substituierten Stilbendiole gewinnen. Diese erwiesen sich aber als ungemein luftempfindlich und auch insofern als labil, als sie unter der Einwirkung von Säuren allmählich quantitativ und irreversibel ketolisieren, d. h. in die Acyloine umgewandelt werden. Die Endiol-Formen sind hier also metastabil und nur infolge sterischer Behinderung der Ketolisierung vorübergehend existenzfähig.

Stabile Endiol-Formen bilden dagegen, wie erstmals C. A. BUEHLER und J. O. HARRIS²⁾ am Beispiel des sog. α -Chinaldoin (eigentlich: α -Chinoloin) zeigten, solche Acyloine, die sich von α -Aldehyden „aromatischer“ Stickstoff-Heterocyclen ableiten. Hierzu gehören außer dem α -Chinoloin das α -Pyridoin³⁾, das 2,2'-Benzimidazoin⁴⁾ sowie das 2,2'-Thiazoloin⁵⁾ und deren Homologe. In den aus diesen Aldehyden erhältlichen Verbindungen wird die Endiol-Form dadurch stabilisiert, daß die beiden endiolischen OH-Gruppen in *trans*-Stellung zueinander stehen und mit je einem N-Atom der heterocyclischen Reste H-Brücken bilden.

Zur Stabilisierung der Endiol-Form ist hierbei *doppelte* Chelatringbildung erforderlich: Bei der Abspaltung eines Acylrestes aus Diestern des α -Pyridoin-endiols erhält man Monoester der Ketol-Form³⁾; ersetzt man den einen α -Pyridyl-Rest von I durch einen *Phenyl*-Rest, so kann man zwar noch ein Endiol II herstellen, doch ist dieses unbeständig und wandelt sich rasch in andere Stoffe um⁶⁾.

Wir fragten uns, ob man ein stabiles Endiol erhält, wenn man einen α -Pyridyl-Rest von I nicht durch einen *Phenyl*-, sondern durch einen *Benzoyl*-Rest ersetzt. Die bisher unbekannte Verbindung III, das 1-Benzoyl-2- α -pyridyl-*äthendiol* (im folgenden kurz als BPÄD bezeichnet), ist eine Enol-Form des ebenfalls noch unbekanntenen *Benzoyl- α -picoloyl-carbinols* (IV), von welchem formal auch noch eine zweite Enol-Form V möglich ist.



Zur Synthese des BPÄD (III) versuchten wir einerseits, von (z. T. noch nicht bekannten) Zwischenprodukten auszugehen, die bereits ein vorgebildetes 1-Phenyl-3- α -pyridyl-propan-Gerüst enthielten; andererseits überlegten wir, wie sich III oder eines seiner Derivate unmittelbar aus entsprechenden Teilstücken aufbauen ließe. Da der zweite Weg zum gewünschten Erfolg führte, sei er zuerst beschrieben; dann berichten wir über einige Eigenschaften der neuen Verbindung und schließlich über Beobachtungen und Verbindungen, die im Verfolg anderer Synthesversuche anfielen.

2) J. Amer. chem. Soc. **72**, 5015 [1950].

3) Literatur und weitere Versuche s. B. EISTERT und H. MUNDER, Chem. Ber. **88**, 215 [1955].

4) H. SPÄNIG und H. R. HENSEL, Dtsch. Bundes-Pat. Nr. 947610 (BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG.).

5) H. BEYER und U. HESS, Chem. Ber. **90**, 2435 [1957].

6) C. A. BUEHLER, J. W. ADDLEBURG und D. M. GLENN, J. org. Chemistry **20**, 1350 [1955].

Eine brauchbare Synthese des BPÄD gelang durch „Misch-Acyloin-Kondensation“ von α -Pyridinaldehyd mit Phenylglyoxal. Es war bisher nicht gelungen, den α -Pyridinaldehyd mit anderen Aldehyden zu Misch-Acyloinen zu kondensieren⁷⁾; die Tendenz des α -Pyridinaldehyds zur Selbstkondensation unter Bildung des energetisch begünstigten α -Pyridoin-endiol-Doppelchelats I ist so groß, daß stets nur letzteres entstand. Auch vom Phenylglyoxal hat man u. W. noch keine Misch-Acyloine mit anderen Aldehyden hergestellt, dagegen ist seine Selbstkondensation zum sog. „Benzoylformoin“ bekannt⁸⁾.

Die für die gewünschte Misch-Acyloin-Kondensation von α -Pyridinaldehyd mit Phenylglyoxal zu BPÄD einzuschlagende Arbeitsweise ergab sich aus der Theorie der Acyloin-Kondensation⁹⁾. Sie lehrt, daß sich zunächst aus einem Teil der Aldehydmolekeln unter Addition von Cyan-Anion das Anion des Cyanhydrins bildet; dieses addiert dann eine Molekel freien Aldehyds zu einem Aldolat-ähnlichen Zwischenprodukt, das unter Abspaltung des Cyan-Anions in ein Acyloin oder in dessen Endiol-Form übergeht.

Wenn man also ein Misch-Acyloin herstellen will, sollte man die Selbstkondensation des Aldehyds R·CHO dadurch hintanhaltend können, daß man zunächst das Cyanhydrin des anderen Aldehyds herstellt und auf dieses den freien Aldehyd R·CHO einwirken läßt. Im vorliegenden Falle mußte man also zunächst das Cyanhydrin des Phenylglyoxals (bzw. dessen Kaliumsalz) herstellen und dabei jeden Überschuß an KCN vermeiden. Der Gefahr, daß bei Verwendung von weniger als 1 Mol. KCN Selbstkondensation des Phenylglyoxals zum „Benzoylformoin“ eintrat⁸⁾, konnte durch Arbeiten bei niedrigen Temperaturen vorgebeugt werden. Wenn man dann den α -Pyridinaldehyd zu dem Gemisch aus Phenylglyoxal und dessen Cyanhydrin-Kaliumsalz hinzufügte, so fand der α -Pyridinaldehyd kein freies KCN vor; er konnte also nur mit dem Phenylglyoxal-cyanhydrin unter Bildung von BPÄD reagieren.

Die auf Grund dieser Überlegungen angestellten Versuche erwiesen deren Richtigkeit und führten zum Erfolg. Näheres siehe Versuchsteil.

Das BPÄD kristallisiert in langen, flachen, fasrigen Nadelchen vom Schmp. 93°, die je nach Kristallgröße orange bis rotbraun aussehen. Im festen Zustande ist die neue Verbindung, auch an der Luft, ähnlich beständig wie das α -Pyridoin-endiol (I). Auch die Lösungen in hydroxylgruppenfreien Solvenzien sind recht beständig; dies ergab sich aus der nur langsam abnehmenden Extinktion der UV-Absorptionsbande (in Hexan λ_{\max} 405 m μ , ϵ 15940). Alkoholische Lösungen dagegen erleiden ziemlich rasch Veränderungen. Mit methanolischer FeCl₃-Lösung entsteht eine intensive Rotfärbung. Tillmans-Reagenz wird nicht nur in schwach alkalischer, sondern auch in neutraler oder schwach saurer Lösung sofort entfärbt. Die Titration mit Jod in peroxydfreiem absol. Äther ergab die für 100 % Endiol-Gehalt erwarteten Werte (s. Versuchsteil).

7) K. W. MERZ und D. PLAUTH, Chem. Ber. 90, 1745 [1957].

8) P. W. ABENIUS, Ber. dtsh. chem. Ges. 27, 706 [1894].

9) A. LAPWORTH, J. chem. Soc. [London] 83, 995 [1903]; 85, 1206 [1904]; B. EISTERT: „Tautomerie und Mesomerie“ (Verlag F. Enke, Stuttgart), S. 116 [1938]; s. a. K. B. WIBERG, J. Amer. chem. Soc. 76, 5375 [1954].

Das IR-Spektrum einer Chloroformlösung des BPÄD zeigt im Bereich der OH-Schwingung ein breites, flaches Absorptionsgebiet, wie es für chelatisierte OH-Gruppen charakteristisch ist. Im Bereich der ungestörten C=O-Schwingungen (ca. 1700 cm^{-1}) ist keine Bande vorhanden, dagegen findet man eine ziemlich scharfe Bande bei 1603 cm^{-1} (6.24 μ), die einer durch „konjugierte Chelatbildung“ beanspruchten Carbonylgruppe zukommt.

Um auch für die feste, kristalline Verbindung das Vorhandensein von zwei OH-Gruppen (und damit eine Endiol-Struktur) nachzuweisen, bedienten wir uns wieder der bereits im Falle des α -Pyridoin-endiols (I) bewährten „topochemischen“ Umsetzung mit 2 Moll. *Phenylisocyanat*³⁾. Dabei erhielten wir hier zwei Produkte, nämlich ein in farblosen Nadeln vom Schmp. 173° kristallisierendes und ein gelbes, anscheinend amorphes ohne scharfen Schmelzpunkt. Beide erwiesen sich durch Elementaranalyse als *Bis-phenylcarbamidsäureester* des BPÄD. Dieses enthält also auch im festen Zustande zwei OH-Gruppen.

Die Isomerie der beiden mit Phenylisocyanat erhaltenen Produkte kann kaum eine *cis-trans*-Isomerie sein, denn im Falle des α -Pyridoins (I) hatten wir nur *einen*, und zwar einen *gelben*, *Bis-phenylcarbamidsäureester* erhalten³⁾. Wir neigen deshalb zu der Ansicht, daß auch im Falle des BPÄD der *gelbe* *Bis-phenylcarbamidsäureester* das Derivat der „durchlaufend-konjugierten“ Endiol-Form III ist. Das farblose Produkt vom Schmp. 173° wäre dann ein Derivat der tautomeren Form V. Wir haben diese Ansicht noch nicht endgültig bewiesen, halten sie aber für stichhaltig.

Einen weiteren Beweis für die Endiol-Natur des BPÄD und eventuellen Hinweis auf eine mögliche Tautomerie III \rightleftharpoons V sollte die „Diazo-Spaltung“ erbringen¹⁰⁾. Bei der Einwirkung von *p*-Chlor-benzol-diazoniumsulfat auf die schwefelsaure Lösung von BPÄD entstand in guten Ausbeuten das α -*Picolinsäure-p-chlor-phenylhydrazid* und freie *Phenylglyoxylsäure*. Da die „Diazo-Spaltung“ von Endiolen erfahrungsgemäß an der Endiol-Doppelbindung erfolgt, können die erhaltenen Produkte nur aus der Endiol-Form III entstanden sein. Aus der tautomeren Form V hätten α -Pyridylglyoxylsäure-*p*-chlor-phenylhydrazid und Benzoesäure oder Benzoesäure-*p*-chlor-phenylhydrazid und α -Pyridylglyoxylsäure entstehen müssen. Das Reaktionsgemisch enthielt zwar kleine Mengen Benzoesäure (diese können sekundär aus Phenylglyoxylsäure entstanden sein), jedoch keine nachweisbaren Mengen anderer Hydrazide als α -Picolinsäure-*p*-chlor-phenylhydrazid. In der schwefelsauren Lösung des BPÄD spielt also die Form III die Hauptrolle.

Gegen *Diazomethan* und gegen *Keten* verhält sich das BPÄD ähnlich indifferent wie das α -Pyridoin-endiol I. Die Chelatbrücken sind also ziemlich stark. *Acetanhydrid* wandelte es schon bei schwachem Erwärmen in schwarze, harzige Massen um. Auch mit *Benzoylchlorid* unter Zusatz von Pyridin entstanden schwarze, nicht kristallisierende Zersetzungsprodukte.

Bei der *Dehydrierung* einer ätherischen Lösung von BPÄD mit der berechneten Menge *Jod*, Entfernen des Jodwasserstoffs mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Verjagen des Äthers erhielten wir ein gelbes Öl, das beim Verreiben mit etwas

¹⁰⁾ Anwendung auf das α -Pyridoin, frühere Literatur und Diskussion des Chemismus s. B. EISTERT und H. MUNDER, Chem. Ber. 88, 226 [1955].

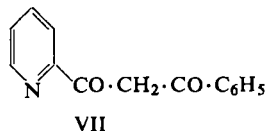
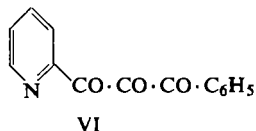
Wasser zu gelben Kristallen erstarrte. Sie schmolzen nach Abpressen auf Ton und Waschen mit etwas Schwefelkohlenstoff bei 76°. Durch Einleiten von Schwefelwasserstoff in die ätherische Lösung der frisch hergestellten gelben Kristalle erfolgte glatt die Rückbildung von BPÄD. Die Kristalle bestehen also zweifellos aus 1-Phenyl-3- α -pyridyl-propantrion-(1.2.3) (VI) bzw. seinem Hydrat. Eine Elementaranalyse war leider nicht möglich, weil die Kristalle, auch unter Luftausschluß, rasch zu einem zähen, braunen Öl zerflossen. Auch Lösungen zersetzten sich rasch. Die Zersetzungsprodukte zeigten wieder Reduktionsvermögen gegen Tillmans-Reagenz.

Beim Einleiten von Luft in eine mit katalytischen Mengen FeCl₃ versetzte acetonische Lösung von BPÄD erfolgte Abbau zu α -Picolinsäure (nachgewiesen durch ihr blaues Kupfer(II)-Salz) und Benzoesäure. Von letzterer konnte man 85 % d. Th. isolieren.

Die geschilderten Eigenschaften des BPÄD bestätigen also, daß auch das durch Misch-Acyloin-Kondensation von α -Pyridinaldehyd mit Phenylglyoxal herstellbare Produkt ein durch Doppel-Chelatisierung stabilisiertes Endiol mit ähnlichen Eigenschaften wie die eingangs genannten symmetrischen Endiole ist.

Es seien nun noch einige Produkte beschrieben, die wir im Zuge von Versuchen, das BPÄD auf anderen Wegen zu synthetisieren, hergestellt haben.

Eine schon bekannte Verbindung, die bereits das Gerüst des BPÄD enthält, ist das Benzoyl- α -picoloyl-methan (VII) (bzw. dessen Enol-Form), das durch Claisen-Kondensation von α -Picolinsäureester mit Acetophenon leicht erhältlich ist¹¹⁾. Wir versuchten, VII durch Oxydieren mit Selendioxyd in das Triketon VI (bzw. sein Hydrat) umzuwandeln¹²⁾, das dann mit Schwefelwasserstoff zum Endiol III reduziert werden sollte. Der Angriff des Selendioxyds erfolgte nur langsam, wobei schwarze, nicht zu III reduzierbare Zersetzungsprodukte entstanden; nach 6 Stdn. wurden noch fast 50 % des eingesetzten VII wiedergewonnen.



Durch Umsetzen der Eisessiglösung von VII mit Natriumnitrit erhielten wir das 1.3-Dioxo-2-isonitroso-1-phenyl-3- α -pyridyl-propan, also das 2-Monoxim des Triketons VI, als farblose Kristalle vom Schmp. 164°, die mit methanol. FeCl₃-Lösung eine intensiv grüne Farbreaktion gaben. Ein Versuch, dieses Produkt mit Formaldehyd und Salzsäure unter „Um-Oximierung“¹³⁾ in das Triketon VI umzuwandeln, lieferte braune, mit H₂S nicht zu BPÄD reduzierbare Harze. Bei der Reduktion der Isonitrosoverbindung mit Zinn(II)-chlorid wurde die Isonitrosoverbindung völlig eliminiert, und es bildeten sich zinnhaltige Produkte, die sich nur sehr schwer und verlustreich entzinnen ließen. Die Reduktion zum Benzoyl- α -picoloyl-aminomethan gelang jedoch glatt durch katalytische Hydrierung mit vorhydriertem Platin in verdünnt-schwefel-

¹¹⁾ R. LEVIN und J. K. SNEED, J. Amer. chem. Soc. 73, 5614 [1951].

¹²⁾ Vgl. R. MÜLLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 1668 [1933]; R. C. FUSON, J. Amer. chem. Soc. 50, 2099 [1934].

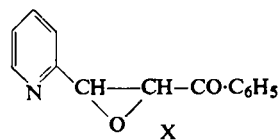
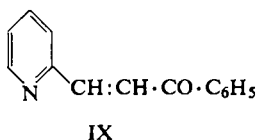
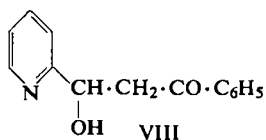
¹³⁾ Vgl. C. F. KOELSCH, J. org. Chemistry 6, 526 [1941].

saurer Lösung, wobei 4 Moll. H_2 aufgenommen wurden. Die Aminoverbindung (bzw. ihre Enaminol-Form) wurde als Sulfat isoliert. Dieses bildet farblose, luftbeständige, verfilzte Nadelchen vom Schmp. $195-196^\circ$, die sich in Wasser mit stark saurer Reaktion lösen und Tillmans-Reagenz allmählich, nach Neutralisieren rasch entfärben. Die freie Base ließ sich nicht isolieren. Orientierende Versuche, das Sulfat durch salpetrige Säure in ein „Diazo-anhydrid“ umzuwandeln, das dann zu III „verköcht“ werden sollte¹⁴⁾, waren ohne Erfolg.

Durch Umsetzen von VII mit 1 bzw. 2 Moll. Brom in Eisessig wurden das Monobrom-Derivat (Schmp. 119° , rote $FeCl_3$ -Farbreaktion) bzw. das Dibrom-Derivat (Schmp. 154° , keine $FeCl_3$ -Farbreaktion) erhalten. Die Brom-Derivate sollten nach dem Vorbild von R. BARNES und V. J. TULANE¹⁵⁾ durch Behandeln mit Kaliumacetat in die entsprechenden Acetoxy-Derivate (bzw. Isomere davon) verwandelt werden, durch deren Hydrolyse man III bzw. VI zu erhalten hoffte. Es entstanden jedoch schwarze Harze; die wäßrigen Schichten entfärbten Tillmans-Reagenz nicht oder nur schwach. Die Versuche wurden nicht weiter verfolgt.

Beim Erhitzen einer methanolischen Lösung des Monobrom-Derivats von VII mit Kaliumacetat entstand unter „Keton-Spaltung“ in guten Ausbeuten ω -Acetoxy-acetophenon.

Als weiteres Zwischenprodukt für eine Synthese des BPÄD schien das 1-Hydroxy-3-oxo-3-phenyl-1- α -pyridyl-propan (VIII) in Betracht zu kommen. Es gelang, dieses 1,3-Ketol durch Umsetzen von α -Pyridinaldehyd mit Acetophenon in 50-proz. Methanol mit Natriumcarbonat als Katalysator herzustellen. Es bildet farblose Nadeln, mitunter auch Prismen, die beide bei 83° scharf schmelzen. E. PROFFT, F. SCHNEIDER und H. BEYER¹⁶⁾, die sich etwa zur gleichen Zeit wie wir mit der Reaktion zwischen α -Pyridinaldehyd und Acetophenon beschäftigten, erhielten dabei je nach den Reaktionsbedingungen α -Picolal-di-acetophenon oder ein Produkt vom Schmp. $53-54,5^\circ$, das sie trotz schlecht stimmender Analysenwerte als das α -Picolal-acetophenon (IX) ansprachen. Wir erhielten analysenreines IX vom scharfen Schmp. $63-64^\circ$, als wir unser Ketol VIII in Dioxanlösung mit Selendioxyd erhitzen. Die gewünschte Oxydation zum Triketon VI oder zum BPÄD gelang nicht.



Schließlich wurde noch durch Kondensieren von α -Pyridinaldehyd mit ω -Brom-acetophenon in Gegenwart von Natriummethylat das 1-Benzoyl-2- α -pyridyl-äthylenoxyd (X) hergestellt¹⁷⁾. Das in guter Ausbeute erhaltene, bei 94° schmelzende Produkt sollte mit Chlorwasserstoff oder mit Alkali zu dem mit VII isomeren 1,2-Dioxo-

¹⁴⁾ Vgl. F. ARNDT, L. LOEWE, R. UEN und E. AYÇA, Chem. Ber. **84**, 319 [1951].

¹⁵⁾ J. Amer. chem. Soc. **62**, 894 [1940].

¹⁶⁾ J. prakt. Chem. [4] **2**, 147 [1955].

¹⁷⁾ Zur Methode s. O. WIDMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 477 [1916]; H. JÖRLANDER, ebenda **50**, 415 [1917]; R. P. KOHLER und E. P. BARNES, J. Amer. chem. Soc. **56**, 211 [1932].

1-phenyl-3- α -pyridyl-propan umgelagert werden, welches dann weiter zum Triketon VI oder zum BPÄD oxydiert werden sollte.

Bei der Einwirkung von Chlorwasserstoff auf die Eisessiglösung von X entstand jedoch ein Chlorhydrin, und zwar das 2-Chlor-1-hydroxy-3-oxo-3-phenyl-1- α -pyridyl-propan. Es kristallisiert in feinen Nadeln vom Schmp. 114–115°. Mit Schwefelsäure lieferte das Epoxyd X lediglich sein Sulfat, ohne daß sich der Epoxyd-Ring öffnete. Die Einwirkung von Alkali auf X ergab undefinierbare Zersetzungsprodukte.

Wir danken auch an dieser Stelle der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, die unsere Arbeiten durch Sachbeihilfen unterstützt, und den Firmen Dr. F. RASCHIG G. m. b. H. und BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK AG., Ludwigshafen a. Rhein, für die zur Verfügung gestellten Chemikalien.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Synthese des 1-Benzoyl-2- α -pyridyl- α -thendiols (BPÄD) (III) durch Misch-Acyloin-Kondensation von α -Pyridinaldehyd mit Phenylglyoxal: Aus den im theoret. Teil dargelegten Gründen gibt man den α -Pyridinaldehyd zu einer gekühlten Lösung von Phenylglyoxal und unterschüss. Kaliumcyanid (in wäbr. Methanol). Aus systematischen Vorversuchen ergaben sich die folgenden Bedingungen für optimale Ausbeuten an BPÄD:

1. Das Phenylglyoxal muß möglichst rein sein. Es wurde ein 2 mal i. Vak. destilliertes und dann 2 mal aus Wasser umkristallisiertes Produkt (Hydrat, Schmp. 91°) verwendet.

2. Man gibt die Lösung des α -Pyridinaldehyds in dem Augenblick zur Lösung des Phenylglyoxals und Kaliumcyanids, wenn sich aus ihr ein gelber Niederschlag auszuscheiden beginnt, und zwar läßt man die Aldehydlösung in dem Maße zutropfen, daß die Bildung weiteren gelben Niederschlags eben zurückgedrängt wird. Wartet man mit der Aldehydzugabe, bis sich größere Mengen des gelben Niederschlags gebildet haben, so enthält das Reaktionsprodukt viel Benzoylformoin, das sich nur schwierig und verlustreich abtrennen läßt. Gibt man jedoch die Aldehydlösung hinzu, bevor der gelbe Niederschlag sich auszuscheiden beginnt, so erhält man nur α -Pyridoin (I).

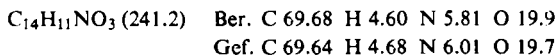
3. Man verwendet zweckmäßig nur ca. 0.1–0.3 Moll. KCN (ber. auf Phenylglyoxal); bei Verwendung größerer Mengen KCN entsteht der unter 2. erwähnte gelbe Niederschlag nicht (jedenfalls nicht binnen 15 Min.); fügt man gleichwohl die α -Pyridinaldehyd-Lösung hinzu, so erhält man schwer trennbare Gemische aus BPÄD und α -Pyridoin.

4. Phenylglyoxal wird zweckmäßig im Überschuß angewendet; die optimalen Ausbeuten wurden erhalten, wenn je Mol. Phenylglyoxal nur ca. 0.5 Mol. α -Pyridinaldehyd zugesetzt wurden. Größere Mengen von letzterem werden hauptsächlich in α -Pyridoin umgewandelt, das vom BPÄD kaum abtrennbar ist.

Auf Grund der so gewonnenen Erfahrungen bewährte sich die folgende Arbeitsweise:

Zu der auf -10° abgekühlten Lösung von reinem Phenylglyoxal-hydrat in der 50fachen Menge 50-proz. Methanols gibt man eine gesättigte wäbr. Lösung von 10 Gew.-% Kaliumcyanid (ber. auf Phenylglyoxal-hydrat). Sobald sich (nach ca. 30 bis 150 Sek.) ein gelber Niederschlag zu bilden beginnt (keinesfalls früher!), läßt man unter Rühren eine Lösung von 0.5 Mol. α -Pyridinaldehyd in der ausreichenden Menge 50-proz. Methanols in dem Maße zutropfen, daß der gelbe Niederschlag jeweils eben verschwindet. Nach einiger Zeit scheidet sich aus der

dunkelrot werdenden Lösung ein *orangeroter* Niederschlag aus. In diesem Augenblick gibt man den Rest der Aldehydlösung in *einem* Zuge hinzu, rührt 10 Min. weiter und saugt dann ab. Die Rohausbeute beträgt bei einiger Übung 35–45% d. Th., bez. auf α -Pyridinaldehyd. Nach 1 maligem Umkristallisieren aus 60–70-proz. Methanol ist das BPÄD rein. Lange, faserige, flache Kriställchen vom Schmp. 93° von oranger bis rotbrauner Farbe.



Die methanol. Lösung gibt mit methanol. FeCl_3 -Lösung eine intensiv rote Farbreaktion und reduziert sofort Tillmans-Reagenz und Jodlösung. Die Kristalle lösen sich in verd. Alkalilauge und in verd. Salz- und Schwefelsäure; sie sind ferner leicht löslich in Alkohol, Äther, Aceton und Benzol, schwerer in Petroläther, praktisch unlöslich in Wasser. Die frisch hergestellte Lösung in Hexan zeigte λ_{max} 405 μ (ϵ 15940).

Endiol-Titration mit Jod: Da sich bei der Messung der UV-Spektren gezeigt hatte, daß das BPÄD in OH-gruppenhaltigen Solvenzien relativ rasch Veränderungen erleidet, in äther. Lösung aber ziemlich beständig ist, wurden die Titrations in äther. Lösung ausgeführt. Es wurde ein Überschuß einer ca. 0.1 *n* äther. Jodlösung, deren Titer mittels reinsten α -Pyridoins bestimmt worden war, zur Lösung von ca. 15–20 mg BPÄD in 10 ccm peroxydfreiem absol. Äther hinzugefügt und der Jodüberschuß mit einer wäbr. Thiosulfatlösung, deren Titer mittels der Jodlösung bestimmt worden war, sofort unter Schütteln in N_2 -Atmosphäre zurücktitriert. 16.87, 18.33 mg BPÄD verbrauchten 0.0139, 0.0147 mVal Jodlösung, entspr. 99.0, 97.1 % Endiol-Gehalt.

Die Werte änderten sich nicht merklich, wenn die mit der Jodlösung versetzte BPÄD-Lösung vor dem Zurücktitrieren mit Thiosulfat einige Zeit unter N_2 stehengelassen wurde.

1-Phenyl-3- α -pyridyl-propantrion-(1.2.3)-hydrat: Eine Lösung von 800 mg BPÄD in 30 ccm Äther wurde im Scheidetrichter allmählich mit insgesamt 58 ccm 0.1 *n* äther. Jodlösung (s. oben) versetzt. Man wusch 3 mal mit je 20 ccm gesättigter wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung und 3 mal mit Wasser und verdampfte den Äther i. Vak. Es hinterblieben 610 mg eines gelben Öls, das beim Verreiben mit etwas Wasser allmählich erstarrte. Die auf Ton abgepreßten und mit wenig Schwefelkohlenstoff gewaschenen Kristalle schmolzen bei 76° . Sofort in absol. Äther gelöst, zeigten sie λ_{max} 240 μ (ϵ 15150); schon nach kurzer Zeit begann sich eine neue Bande bei ca. 270–280 μ zu entwickeln, als Zeichen eintretender Zersetzung. Auch die Kristalle zersetzten sich schon nach kurzem Stehenlassen zu einem zähen, braunen Öl, dessen wäbr. Lösung sauer reagierte und – vielleicht infolge „Redox-Disproportionierung“ – wieder Tillmans-Reagenz reduzierte. Obwohl wegen dieser Unbeständigkeit keine Elementaranalyse möglich war, ergibt sich die Konstitution der Verbindung eindeutig aus ihrer *Reduzierbarkeit* zu BPÄD:

Durch die Lösung von 100 mg der wie oben frisch hergestellten gelben Kristalle in 10 ccm Äther wurde 20 Min. Schwefelwasserstoff geleitet, wobei sie sich orangerot färbte. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieben 110 mg einer orangeroten, allmählich erstarrenden Masse, aus der durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 70–80-proz. Methanol 72 mg reines BPÄD vom Schmp. und Misch-Schmp. 90 – 93° erhalten wurden.

Oxydativer Abbau des BPÄD mit Luft: Durch die Lösung von 500 mg BPÄD in 80 ccm Aceton wurde nach Zugabe von 5 Tropfen einer 5-proz. methanol. FeCl_3 -Lösung 3–4 Stdn. ein mäßiger Luftstrom gesaugt, bis eine Probe nicht mehr Tillmans-Reagenz entfärbte. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb ein rötliches, sauer reagierendes Öl, dessen Hauptmenge sich in verd. Natriumcarbonatlösung löste. Ein Teil dieser Lösung wurde

mit Salzsäure angesäuert und mit Phenylhydrazin versetzt. Dabei fielen sehr geringe Mengen eines gelben Niederschlags aus (vermutlich das Phenylhydrazon der Phenylglyoxylsäure; Identifizierung war wegen der geringen Menge nicht möglich). Ein anderer Teil der Lösung ergab nach Aufkochen mit einer essigsauren Lösung von Kupfer(II)-acetat das charakteristische blaue Kupfersalz der α -Picolinsäure. Der Rest der Lösung wurde nach dem Ansäuern ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb *Benzoessäure* (Schmp. nach Umkristallisieren 119–120°).

Der in Natriumcarbonatlösung unlösliche Anteil des rötlichen Öls wurde mit Äther extrahiert. Beim Verdampfen des Äthers hinterblieben 35 mg einer gelben, bei 115–116° schmelzenden Substanz, die sich mit Schwefelwasserstoff nicht reduzieren ließ. Sie wurde nicht weiter untersucht.

Diazo-Spaltung des BPÄD: Zu einer bei 0° hergestellten Lösung von 800 mg BPÄD in 50 ccm 5 n H₂SO₄ wurde eine auf 0° abgekühlte Lösung von 600 mg krist. *p*-Chlor-benzoldiazoniumsulfat in 10 ccm Wasser gegeben. Nach ca. 10 Min. begannen sich bräunliche Kristallblättchen abzuschneiden. Sie wurden nach 30 Min. abgesaugt (790 mg) und aus 20 ccm 80-proz. Methanol umkristallisiert. Man erhielt 630 mg reines α -Picolinsäure-*p*-chlor-phenylhydrazid vom Schmp. und Misch-Schmp. 145°¹⁰).

Das Filtrat der Kristallblättchen wurde mit der Lösung von 600 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin und 1 ccm konz. Schwefelsäure in 20 ccm Methanol 10 Min. auf 70° erwärmt. Der rotorangefarbene Niederschlag wurde mehrfach mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgezogen. Beim Ansäuern der Auszüge entstand eine milchige Trübung, die mit Äther aufgenommen wurde. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers hinterblieben 135 mg eines gelben Produkts, das, aus Methanol umkristallisiert, 95 mg *Phenylglyoxylsäure-2,4-dinitrophenylhydrazon* vom Schmp. 204–205° ergab.

C₁₄H₁₀N₄O₆ (330.3) Ber. C 50.93 H 3.05 N 16.96 Gef. C 51.41 H 3.38 N 16.54

„*Topochemische*“ *Umsetzung des BPÄD mit Phenylisocyanat*: 750 mg BPÄD wurden mit 1 g Phenylisocyanat (2.2 Moll.) in einem trockenen Einschmelzrohr mittels eines trockenen Glasstabs verrieben und nach Zuschmelzen 48 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen, worauf man die braune, glasige Masse mit 25 ccm Äther unter Erwärmen aufnahm. Nach längerer Zeit schied sich ein farbloses Produkt aus, das nach 3 maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 173° schmolz (210 mg) und sich als ein *Bis-phenylcarbamidsäureester des BPÄD* erwies (vermutlich von der Form V abgeleitet).

C₂₈H₂₁N₃O₅ (479.5) Ber. C 70.13 H 4.42 N 8.77 O 16.7
Gef. C 70.19 H 4.58 N 8.46 O 16.5

Aus dem auf die Hälfte eingeeengten Filtrat des farblosen Produkts schied sich beim Abkühlen auf –20° ein gelbes Produkt aus (420 mg). Es wurde bei Zimmertemperatur mit 5 ccm Äther ausgezogen, wobei kleine Mengen gelben Harzes ungelöst blieben. Die erneut auf –20° abgekühlte äther. Lösung schied wieder einen gelben festen Niederschlag ab, der wieder mit wenig Äther ausgezogen wurde, usf. Nach 6 maliger Wiederholung dieser Operationen erhielt man 170 mg eines in 3 ccm Äther rückstandslos löslichen Produkts, das keinen scharfen Schmp. besaß, dessen Analyse aber auf einen *isomeren Bis-phenylcarbamidsäureester des BPÄD* stimmte (vermutlich Derivat der Form III).

Gef. C 69.98 H 4.65 N 9.23 O 16.14

Umsetzungen des BPÄD mit Benzoylchlorid unter Pyridinzusatz, mit Diazomethan, mit Keten und mit Acetanhydrid lieferten keine definierbaren Derivate (s. theoret. Teil).

Versuche mit Benzoyl- α -picoloyl-methan

Oxydationsversuch mit Selendioxyd: 3 g Benzoyl- α -picoloyl-methan¹¹⁾ wurden in 200 ccm Dioxan mit der Lösung von 1.5 g Selendioxyd in 2 ccm Wasser 6 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Die fast undurchsichtig gewordene Lösung wurde vom ausgeschiedenen Selen (ca. 50% d. Th.) dekantiert und ein kräftiger H₂S-Strom eingeleitet, um etwa entstandenes Triketon VI zum BPÄD zu reduzieren. Die vom ausgeschiedenen Schwefel und weiterem Selen abfiltrierte Lösung wurde auf 20 ccm eingeeengt, wobei 2.1 g derbe, gelbe Nadeln auskristallisierten. Sie behielten auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Methanol unter Zusatz von Kohle ihre gelbe Farbe, erwiesen sich jedoch durch Schmp. und Misch-Schmp. (157°) als fast reiner Ausgangsstoff. Die Mutterlaugen entfärbten Tillmans-Reagenz, enthielten also anscheinend kleine Mengen BPÄD oder α -Pyridoin.

Benzoyl- α -picoloyl-isonitrosomethan: Zu der auf 4° abgekühlten Lösung von 10 g Benzoyl- α -picoloyl-methan in 80 ccm Eisessig ließ man im Laufe 1/2 Stde. unter Rühren die Lösung von 6 g Natriumnitrit in 15 ccm Wasser tropfen. Nach 1 Stde. wurde der farblose Niederschlag abgesaugt (9.2 g). Weitere Mengen (1.1 g) erhielt man durch Versetzen der Mutterlaugen mit Eis. Nach Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 8.6 g farblose Blättchen vom Zers.-P. 166° (Braunfärbung ab 145°).

C₁₄H₁₀N₂O₃ (254.2) Ber. C 66.13 H 4.00 N 11.02 Gef. C 66.46 H 4.79¹⁸⁾ N 10.91

Die Isonitrosoverbindung gibt mit methanol. FeCl₃-Lösung eine intensiv grüne Farb-reaktion. Behandlung mit der 3fachen Gew.-Menge 40-proz. Formaldehydlösung unter Zusatz von konz. Salzsäure führte bei Zimmertemperatur zu keiner „Um-Oximierung“; es wurde das Ausgangsmaterial zurückerhalten. Beim Kochen des Gemisches bildeten sich braune Harze.

Benzoyl- α -picoloyl-aminomethan: Die Reduktion der Isonitrosoverbindung mit Zinn(II)-chlorid und Salzsäure bei Zimmertemperatur ergab ein zinnhaltiges Produkt, dessen Analyse das Atomverhältnis C:N = 14:1 erwies; die Isonitrosogruppe war also völlig eliminiert worden. Die Reduktion zur Aminogruppe gelang katalytisch:

Die Lösung von 7 g Isonitrosoverbindung in 200 ccm Methanol und 30 ccm 2 n H₂SO₄ wurde in eine Suspension eingegossen, die durch Vorhydrieren von 45 mg Platin(II)-oxyd in 50 ccm Methanol hergestellt worden war. Das Gemisch nahm binnen 15 Min. unter schwacher Selbsterwärmung 4 Moll. H₂ auf. Die vom Platin befreite Lösung wurde auf ca. 30 ccm eingeeengt, wobei sich ein Niederschlag bildete, dessen Menge durch Zusatz von ca. 30 ccm Äther vermehrt wurde. Er wurde abgesaugt und über Schwefelsäure im Exsikkator getrocknet (5.1 g). Farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmp. 195–196° (aus Methanol). Das so erhaltene Sulfat des Benzoyl- α -picoloyl-aminomethans bzw. seiner Enaminol-Form löst sich gut in Wasser. Die stark sauer reagierende Lösung reduziert Tillmans-Reagenz nur langsam; rasch bzw. schlagartig dagegen nach dem Neutralisieren bzw. in schwach alkalischer Lösung. Versuche, daraus durch Diazotieren mit Natriumnitrit ein Diazo-anhydrid herzustellen, blieben vorerst ohne Erfolg.

Benzoyl- α -picoloyl-monobrom-methan: Zur Lösung von 6.5 g wasserfreiem Natriumacetat in 100 ccm Eisessig gab man 11 g Benzoyl- α -picoloyl-methan und ließ dann unter kräftigem Turbinieren binnen 15 Min. die Lösung von 8 g Brom in 25 ccm Eisessig zutropfen. Nach 30 Min. wurden die ausgefallenen Kristalle (7.3 g; Schmp. 119°) abgesaugt. Das Filtrat wurde in ca. 1000 ccm n/2 NH₃-Lösung eingerührt, wobei weitere 5.3 g der gleichen Kristalle ausfielen. Gesamtausb. 12.8 g (91.5% d. Th.). Beim Versuch, das Produkt aus Eisessig oder

¹⁸⁾ Die Wasserstoff-Werte fielen infolge einer Störung in der Analysen-Apparatur in jener Zeit gelegentlich zu hoch aus.

Methanol umzukristallisieren, fiel der Schmp. auf 110° bzw. 113°. Aus einer bei Zimmertemperatur gesättigten äther. Lösung kristallisierte es beim Abkühlen auf -20° mit unverändertem Schmp. (119°) aus. Die methanol. Lösung gab mit FeCl₃ eine intensiv rote Farb-reaktion.

Die Monobrom-Verbindung reagierte bei Zimmertemperatur weder in Eisessig noch in Acetanhydrid mit Kaliumacetat unter KBr-Bildung; bei Siedetemperatur entstanden dunkle Harze, deren alkoholische Eluate Tillmans-Reagenz schwach reduzierten.

Bei 15 min. Kochen der methanol. Lösung von 3 g Monobrom-Verbindung mit 2 g Kaliumacetat schied sich reichlich KBr aus. Aus dem Filtrat ließen sich durch Einengen, Verdünnen mit Wasser und Ausäthern usf. 0.46 g farblose Kristalle gewinnen, die nach Umkristallisieren aus Schwefelkohlenstoff bei 49.5° schmolzen und mit *ω*-Acetoxy-acetophenon keine Schmp.-Depression zeigten.

Benzoyl- α -picoloyl-dibrom-methan: Die Herstellung erfolgte analog der des Monobrom-Derivats, jedoch mit der doppelten Menge Brom. Ausb. 17.6 g. Schmp. 154° (aus Eisessig). Mit methanol. FeCl₃-Lösung keine Farbreaktion.

Mit Kaliumacetat in Eisessig erfolgte bei Zimmertemperatur keine KBr-Ausscheidung; bei 80° trat, ähnlich wie bei der Monobrom-Verbindung, Zersetzung unter Bildung schwarzer Harze ein.

1-Hydroxy-3-oxo-3-phenyl-1- α -pyridyl-propan (VIII): 3 g *α -Pyridinaldehyd* und 3.4 g *Acetophenon* wurden unter kräftigem Turbinieren in 50 ccm 2 n Na₂CO₃ emulgiert. Nach 1 Stde. wurde das Gemisch mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Verjagen des Äthers hinterblieb ein rötliches Öl, das nach mehreren Tagen Kristalle ausschied. Sie wurden mit wenig eiskaltem Äther auf die Nutsche gebracht und aus 40-proz. Methanol umkristallisiert. Mutterlauge und äther. Filtrat wurden nach Verdampfen der Lösungsmittel erneut 1 Stde. in 2 n Na₂CO₃ turbiniert und wie oben aufgearbeitet. Gesamtausb. 42% d. Th. und darüber. Das *Ketol VIII* kristallisierte aus 40-proz. Methanol meistens in Nadeln, aus Äther in Blättchen; beide Kristallarten sowie ihr Gemisch schmelzen scharf bei 83°.

C₁₄H₁₃NO₂ (227.1) Ber. C 74.01 H 5.77 N 6.16 O 14.16
Gef. C 73.68 H 6.07 N 6.33 O 14.15

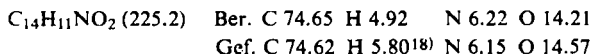
α -Picolal-acetophenon (IX): 3 g *VIII* wurden in 100 ccm Dioxan mit der Lösung von 1.5 g *Selendioxyd* in 5 ccm Wasser bei 90° mehrere Stdn. kräftig turbiniert, bis die Selen-Abscheidung nicht mehr zuzunehmen schien. Die vom Selen dekantierte Lösung wurde auf ca. 10 ccm eingengt, mit 40 ccm Wasser versetzt und mehrfach ausgeäthert. Nach Verjagen des Äthers hinterblieb ein rotes Öl, das beim Stehenlassen weitgehend kristallisierte. Die gelben Kristalle schmolzen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 63–64° und erwiesen sich als reines *α -Picolal-acetophenon (IX)*.

C₁₄H₁₁NO (225.2) Ber. C 80.35 H 5.30 N 6.70 O 7.7
Gef. C 80.31 H 5.31 N 6.61 O 7.8

Die in Petroläther unlöslichen Anteile und die von den Lösungsmitteln befreiten Mutterlauen wurden im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet, dann mit konz. Schwefelsäure vermischt; nach 10 Min. wurde auf Eis gegossen, mit Natronlauge vorsichtig neutralisiert und ausgeäthert. Weder die wäbr. Schicht noch der Ätherextrakt reduzierten Tillmans-Reagenz.

1-Benzoyl-2- α -pyridyl-äthylenoxyd (X): Zur Lösung von 42 g *α -Pyridinaldehyd* und 80 g *ω -Brom-acetophenon* in 300 ccm Methanol ließ man bei 4–5° unter kräftigem Rühren im Laufe 1 Stde. die Lösung von 25 g *Natriummethylat* in 100 ccm Methanol zutropfen und rührte noch 2 Stdn. ohne weitere Kühlung. Die Abscheidung des gelblichen Niederschlags

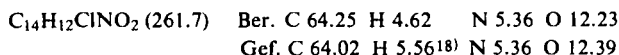
wurde durch Zugabe von 400 ccm Wasser vervollständigt. Das abgesaugte und im Exsikkator getrocknete Produkt wurde mit eiskaltem Äther digeriert, bis es farblos war (70.5 g). Bei der fraktionierten Kristallisation erhielt man als erste Fraktion kleine Mengen (0.85 g) eines bei 161–163° schmelzenden Produkts, das nicht näher untersucht wurde. Die Hauptmenge schmolz bei 94° und bestand aus dem gewünschten *Epoxyd X*.



Beim Versetzen der Eisessiglösung des Epoxyds mit konz. Schwefelsäure und Verdünnen mit etwas Wasser fiel das *Sulfat* aus; farblose Kriställchen vom Schmp. 156–157°. Aus ihm konnte durch Behandeln mit Natriumcarbonatlösung das Epoxyd wiedergewonnen werden.

Beim Kochen des Epoxyds mit einer äthanol. Lösung von Natriumhydroxyd entstand eine braune, glasige Masse, aus der sich keine krist. Anteile gewinnen ließen.

2-Chlor-1-hydroxy-3-oxo-3-phenyl-1- α -pyridyl-propan: In die Lösung von 8 g *X* in 100 ccm Eisessig wurde bei 0° ein langsamer Chlorwasserstoffstrom bis zur Sättigung eingeleitet. Man ließ noch 5 Stdn. bei 4° stehen, engte dann im N₂-Strom an der Wasserstrahlpumpe möglichst stark ein, vermischte den Rückstand mit 100 g Eis, neutralisierte möglichst genau mit Natriumcarbonatlösung und nahm das ausfallende rote Öl mit Äther auf. Die Ätherlösung wurde mit Kohle behandelt, getrocknet und vom Äther befreit. Der rote ölige Rückstand (6.6 g) erstarrte nach mehreren Tagen teilweise. Man fügte 20 ccm Methanol und dann 20 ccm Wasser hinzu, ließ über Nacht im Eisschrank stehen und kristallisierte die ausgeschiedenen Kristalle noch je 1 mal aus 50-proz. Methanol und aus Petroläther um. Man erhielt so 2.1 g feine farblose Nadelchen vom Schmp. 114–115°.



Der Chlorgehalt wurde nur qualitativ nachgewiesen, da das Produkt vorerst nicht weiter interessierte.