

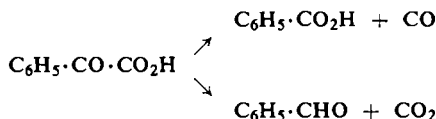
MARTIN STRELL und ERWIN KOPP

Reaktionen in der Pyridinreihe, III¹⁾**Darstellung von 2-[Pyridyl-(3)]-cinchoninsäure
und β -[Pyridyl-(3)]-acrolein**

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule München
(Eingegangen am 26. Juli 1958)

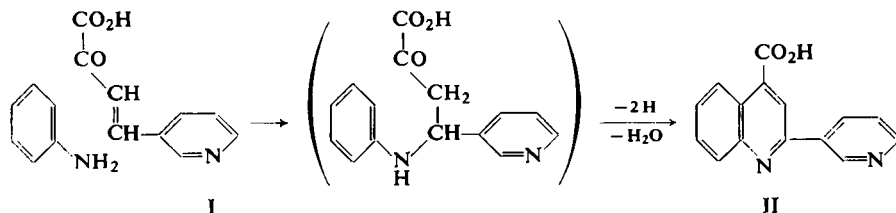
Die Umsetzung von β -Picolyldenbrenztraubensäure mit Anilin verläuft anomal unter Bildung von 2-[Pyridyl-(3)]-cinchoninsäure, die sich zu 2-[Pyridyl-(3)]-chinolin decarboxylieren läßt. Durch CO_2 -Abspaltung wird β -Picolyldenbrenztraubensäure in geringem Maße in β -Picolyldenacetaldehyd (β -[Pyridyl-(3)]-acrolein) übergeführt, der auch durch Kondensation von β -Pyridinaldehyd mit Paraldehyd bzw. Acetaldehyd erhältlich ist.

Bekanntlich können aromatische α -Ketocarbonsäuren beim Erhitzen unter Abspaltung von CO oder CO_2 in Carbonsäuren bzw. Aldehyde zerfallen; z. B.²⁾

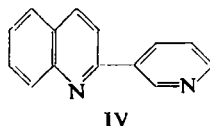
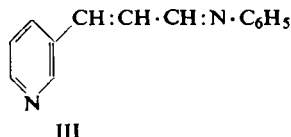


Eine weitgehende Lenkung der Spaltungsreaktion zugunsten der Aldehydbildung ist möglich, wenn man an Stelle der freien Ketocarbonsäuren nach L. BOUVEAULT³⁾ deren Anile decarboxyliert.

Wir übertrugen diese Reaktion auf die β -Picolyldenbrenztraubensäure (I)¹⁾. Beim Erhitzen mit Anilin ohne Lösungsmittel entstand trotz lebhafter CO_2 -Entwicklung statt des erwarteten Anils des β -Picolyldenacetaldehyds (III) die 2-[Pyridyl-(3)]-



chinolin-carbonsäure-(4) (2-[Pyridyl-(3)]-cinchoninsäure) (II); das möglicherweise auch vorhandene Anil III vermochten wir jedenfalls noch nicht zu isolieren.



¹⁾ II. Mitteil.: M. STRELL und E. KOPP, Chem. Ber. **91**, 1621 [1958].

²⁾ C. D. HURD und H. R. RATERINK, J. Amer. chem. Soc. **56**, 1348 [1934].

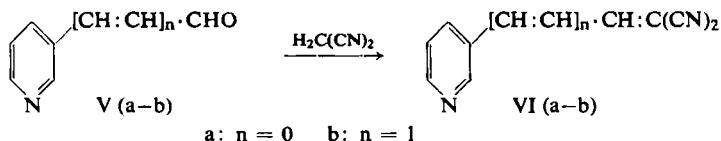
³⁾ Bull. Soc. chim. France [3] **15**, 1014 [1896].

Die Säure II schmilzt bei 318° (Zers.); A. DORNOW und A. SCHWARZE⁴⁾, die sie aus 3-Acetyl-pyridin und Isatin erstmals dargestellt haben, geben den Schmp. 290° (Zers.) an. Es handelt sich zweifellos um die gleiche Verbindung, denn II ergab nach Decarboxylieren die Stammverbindung, das 2-[Pyridyl-(3)]-chinolin (IV), das sich mit einem nach D. H. HEY und J. M. WILLIAMS⁵⁾ durch Kondensation von *o*-Aminobenzaldehyd mit 3-Acetyl-pyridin synthetisierten Vergleichspräparat als identisch erwies.

Die unter Ringschluß zu II verlaufende Umsetzung von I mit Anilin bedeutet eine Erweiterung der DOEBNERSCHEN⁶⁾ Synthese, nach der α -substituierte Cinchoninsäuren durch Erhitzen gleicher Teile Brenztraubensäure, Anilin und Aldehyd in einem geeigneten Lösungsmittel entstehen; die Reaktion wurde von K. GARZAROLLI-THURNLACKH⁷⁾ auf die Kondensation Schiffischer Basen mit Brenztraubensäure ausgedehnt.

Über den Chemismus der Reaktion gehen die Meinungen auseinander. In unserem Falle dürfte primär Anilin an die Doppelbindung der β -Picolyldenbrenztraubensäure angelagert werden. Ob die weitere Reaktion über die Dihydrocinchoninsäure und deren Disproportionierung in Tetrahydrocinchoninsäure und Cinchoninsäure verläuft, ist unsicher⁸⁾.

Decarboxylierungsversuche von I in Chinolin schlugen fehl; i. Vak. mit Naturkupfer C erhitzt, lieferte I in schlechter Ausbeute (neben einer bisher nicht näher untersuchten Substanz) β -Pyridylacrolein (Vb), das als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde:



Entsprechende Versuche mit α - und γ -Picolyldenbrenztraubensäure verliefen bisher wenig erfolgversprechend, werden jedoch weiter verfolgt.

Durch Kondensation von Vb mit Malodinitril konnte erstmals eine den Malocyanine λ ⁹⁾ konstitutionsmäßig nahestehende Verbindung (VIb) mit der Methinkette in β -Stellung zum Ringstickstoff in Form gelber Nadeln dargestellt werden.

Das schon früher beschriebene¹⁰⁾ niedrigste Vinyloge VIa ist farblos.

W. KOENIG und Mitarbb.¹¹⁾ erhielten *p*-Dimethylamino-zimtaldehyd durch Kondensation von *p*-Dimethylamino-benzaldehyd mit Paraldehyd in konz. Schwefelsäure. Auch auf diese Weise versuchten wir β -Pyridylacrolein (Vb) aufzubauen. Beim Neutralisieren der Reaktionsmischung kam es jedoch nicht wie bei W. Koenig zur Ausscheidung des Aldehyds. Erst durch Ausäthern und anschließende Fraktionierung konnten geringe Mengen des Aldehyds isoliert werden, der im Gemisch mit dem durch Decarboxylieren von I erhaltenen ohne Depression schmolz.

4) Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **285**, 461 [1952].

5) J. chem. Soc. [London] **1950**, 1678.

6) O. DOEBNER, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 277 [1887].

7) Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 2274 [1899].

8) Vgl. TH. BOEHM, Angew. Chem. **67**, 677 [1955].

9) M. STRELL, W. B. BRAUNBRUCK und L. REITHMAYR, Liebigs Ann. Chem. **587**, 195 [1954].

10) A. ZOCHER, Dissertat. Techn. Hochschule München 1954.

11) W. KOENIG, W. SCHRAMEK und G. ROESCH, Ber. dtsh. chem. Ges. **61**, 2074 [1928].

Auf ähnliche Weise und in etwas besseren Ausbeuten gewannen wir Vb auch durch alkalische Kondensation¹²⁾ von β -Pyridinaldehyd mit Acetaldehyd unter Stickstoff. Versuche zur Verbesserung der Ausbeuten nach den angeführten Methoden sind im Gange.

Nach H. STEPHEN¹³⁾ entstehen Aldehyde auch durch Reduktion von Nitrilen mit wasserfreiem SnCl_2 und Hydrolyse des gebildeten Aldimin-Zinn(IV)-chlorids. Die mit β -Picolyldenacetonitril¹⁾ ähnlich durchgeführte Reaktion ergab jedoch nur teils harzige Produkte, teils die Ausgangssubstanz.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir ergebenst für ein E. Kopp gewährtes Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

2-[Pyridyl-(3)]-chinolin-carbonsäure-(4) (II): 1.8 g (0.01 Mol) β -Picolyldenbrenztraubensäure (I) und 1.8 g (0.02 Mol) Anilin werden auf dem Ölbad langsam erwärmt, wobei unter Rotfärbung und starkem Aufschäumen (CO_2 -Abspaltung) Lösung eintritt. Es scheiden sich farblose Prismen ab. Nun wird kurz auf 120–130° erhitzt und dann gekühlt, wobei das Reaktionsgemisch zu einem dicken Kristallbrei erstarrt. Anschließend wird mit 10 ccm Äthanol aufgenommen, abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Rohausb. 0.8 g (32 % d. Th.). Durch Umkristallisieren aus viel Methanol oder wenig Eisessig erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 318° (Zers.), die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Pyridin und Eisessig relativ schwer löslich sind. Die Substanz läßt sich i. Vak. auch sublimieren.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (250.2) Ber. C 72.00 H 4.03 N 11.19
Gef. C 72.04, 71.88 H 3.93, 4.29 N 11.02

β -Picolyldenbrenztraubensäure-anil (zum Vergleich der Analysendaten):

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (252.2) Ber. C 71.42 H 4.79 N 11.10

2-[Pyridyl-(3)]-chinolin (IV): 0.75 g (0.003 Mol) II werden mit wenig Kupferpulver staubfein verrieben und im Aluminiumblock auf 310–320° erhitzt, wobei unter CO_2 -Abspaltung Verflüssigung eintritt. Nach Aufhören der Gasentwicklung (nach ca. 20 Min.) wird das gebildete Pyridylchinolin i. Vak. abdestilliert. Das übergelassene gelbe Öl erstarrt allmählich zu farblosen rhombischen Blättchen, die erneut destilliert (135–140°/0.1 Torr) und aus Petroläther (Sdp. 60–80°) umkristallisiert werden. Schmp. 68°. Misch-Schmp. mit einem nach HEY und WILLIAMS⁵⁾ gewonnenen Vergleichspräparat 67–68°. Die Substanz löst sich in den üblichen organischen Lösungsmitteln gut. Ausb. 0.43 g (70 % d. Th.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (206.2) Ber. C 81.52 H 4.89 N 13.58
Gef. C 81.58, 81.49 H 5.10, 5.01 N 13.65

β -Picolyldenacetaldehyd-anil (III) (zum Vergleich der Analysendaten):

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (208.2) Ber. C 80.74 H 5.81 N 13.45

β -Picolyldenacetaldehyd (Vb)

a) Aus β -Picolyldenbrenztraubensäure (I): 1.8 g (0.01 Mol) I werden mit 1.8 g Naturkupfer C staubfein verrieben und im Reagenzglas bei 9 Torr im Aluminiumblock erhitzt. Bei ca. 150–160° kommt es zur Decarboxylierung. Das entstehende Vb sublimiert in Form abgeschrägter Prismen. Neben dieser ersten Sublimationszone bildet sich eine zweite, die von der ersten deutlich getrennt ist und bei stärkerem Erhitzen zunimmt (diese Substanz gibt jedoch keine Aldehydreaktionen).

¹²⁾ Dtsch. Bundes-Pat.-Anm. B 9977 [1950]; Methoden der Organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 7/1, S. 84, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1954.

¹³⁾ J. chem. Soc. [London] 127, 1874 [1925].

Der β -Picolylidenacetaldehyd wurde ein zweites Mal bei etwa 110°/9 Torr sublimiert und aus Hexan (Sdp. 60–69°) umkristallisiert, Schmp. 69–69.5°; Ausb. 0.06 g (4.5 % d. Th.).

C_8H_7NO (133.1) Ber. C 72.18 H 5.30 N 10.52 Gef. C 72.20 H 5.59 N 10.25

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon kristallisiert aus Äthanol/Essigester in verfilzten orange-farbenen Nadeln vom Schmp. 228–229° (Zers.).

$C_{14}H_{11}N_5O_4$ (313.3) Ber. C 53.66 H 3.54 N 22.36 Gef. C 53.56 H 3.71 N 22.52

b) Aus β -Pyridinaldehyd (Va) und Paraldehyd: 10.7 g (0.1 Mol) Va werden tropfenweise und unter Kühlung in 15 ccm konz. Schwefelsäure gelöst. Dieser Lösung läßt man bei +1 bis +5° unter Rühren im Laufe von ca. 1½ Stdn. 13.2 g (0.1 Mol) Paraldehyd zutropfen. Man rührt noch 1 Stde. bei 0°, gießt die zähflüssige dunkelbraune Reaktionsmischung auf soviel Eis, daß dieses nicht völlig schmilzt, neutralisiert sie unter gutem Rühren und Kühlen zu 60 % mit 13 g NaOH in 20 ccm Wasser und läßt sie über Nacht stehen. Nach Neutralisation mit 9.6 g NaOH in 13 ccm Wasser wird vom ausgeschiedenen Natriumsulfat und von Nebenprodukten abgesaugt, mehrmals ausgeäthert und die äther. Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Ihr Abdampfrückstand wird in einer Kurzwegdestillationsapparatur fraktioniert. Bei 84°/12 Torr geht unveränderter β -Pyridinaldehyd über. Die ab 150°/12 Torr aufgefangene Fraktion kristallisiert bei Kühlung mit Kältemischung teilweise in farblosen, langen abgeschragten Prismen, die schnell vom anhaftenden Öl abgesaugt und dann aus n-Hexan (Sdp. 60–69°) umkristallisiert werden. Ausb. 0.1 g (0.8 % d. Th.), Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) hergestellten Präparat 68–69°.

C_8H_7NO (133.1) Gef. N 10.77

c) Aus β -Pyridinaldehyd (Va) und Acetaldehyd: Unter Stickstoff werden 10.7 g (0.1 Mol) Va in einer Lösung von 0.2 g NaOH in 20 ccm Wasser gelöst. Dieser Lösung läßt man bei Raumtemperatur im Laufe von 2 Stdn. 2 g frisch destillierten Acetaldehyd in 4 ccm Wasser zutropfen. Anschließend fügt man nochmals 0.07 g NaOH in 2 ccm Wasser und weitere 2 g Acetaldehyd in 4 ccm Wasser wieder innerhalb von 2 Stdn. hinzu. Nach Ausäthern und Weiterverarbeiten wie unter b) kristallisiert die bei 145–152°/12 Torr übergehende Fraktion fast völlig zu farblosen Prismen, die nach b) gereinigt werden. Ausb. 0.6 g (4.5 % d. Th.). Schmp. und Misch-Schmp. mit dem nach a) gewonnenen Präparat 68–69°.

C_8H_7NO (133.1) Gef. C 72.06 H 5.25 N 10.65

β -Picolylidenmalodinitril (VIa): 1.07 g (0.01 Mol) β -Pyridinaldehyd (Va) werden zu einer Lösung von 0.66 g (0.01 Mol) Malodinitril in 2 ccm Methanol gegeben. Die Reaktionslösung wird auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen kristallisieren schwachrot gefärbte Nadeln vom Schmp. 86° aus, die durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser farblos werden.

$C_9H_3N_3$ (155.2) Ber. C 69.61 H 3.24 N 27.09 Gef. C 69.36 H 3.06 N 26.86

1,1-Dicyan-4-[pyridyl-(3)]-butadien-(1,3) (VIb): Die Lösung von 0.05 g (0.0004 Mol) β -Picolylidenacetaldehyd (Vb) in 0.5 ccm Äthanol wird mit der Lösung von 0.03 g (0.0004 Mol) Malodinitril in 0.5 ccm Äthanol versetzt. Kurzes Erwärmen liefert gelbe Nadeln vom Schmp. 167.5–168° (aus Äthanol). Ausb. 0.06 g (82 % d. Th.).

$C_{11}H_7N_3$ (181.2) Ber. C 72.90 H 3.90 N 23.19 Gef. C 73.10 H 4.03 N 22.62