

# CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

102. Jahrg. Nr. 2

S. 383—712

Kurt Schank

## $\alpha$ -Pyridyl-glyoxal

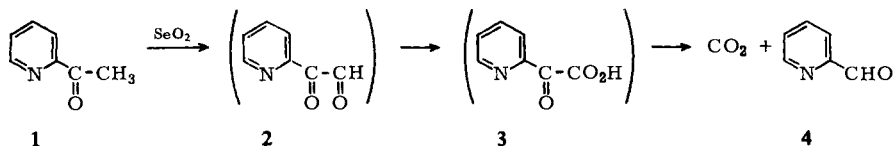
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 18. Juli 1968)

Die Synthese von  $\alpha$ -Pyridyl-glyoxal (**2**) (in Lösung) und einige Eigenschaften werden beschrieben.

■

Im Zusammenhang mit der Herstellung von  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -ketosulfonen, die bisher noch nicht zu Sulfonylreduktionen isomerisiert werden konnten<sup>1)</sup>, schien es von Interesse,  $\alpha$ -Pyridyl-glyoxal (**2**) herzustellen und mit Sulfinensäuren umzusetzen. Die Synthese monosubstituierter Glyoxale R-CO-CHO ist für verschiedenartige Reste R vielfältig möglich<sup>2)</sup>; über R = C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N konnte jedoch keine Literatur gefunden werden. Deshalb wurde versucht,  $\alpha$ -Acetyl-pyridin (**1**) mit Selendioxid auf bekannte Weise<sup>3)</sup> zum Glyoxal **2** zu oxydieren:



Die Umsetzung in Dioxan führte jedoch nicht zum erwarteten **2**, sondern bei 60° begann stürmische Kohlendioxidentwicklung. Offensichtlich fand durch den Einfluß des *Pyridin*stickstoffs Weiteroxydation zur  $\alpha$ -Pyridyl-glyoxylsäure (**3**) und Decarboxy-

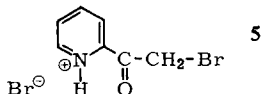
<sup>1)</sup> K. Schank, Chem. Ber. **99**, 48 (1966).

<sup>2)</sup> O. Bayer in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. 7/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954.

<sup>3)</sup> H. L. Riley, J. F. Morley und N. A. C. Friend, J. chem. Soc. [London] **1932**, 1876.

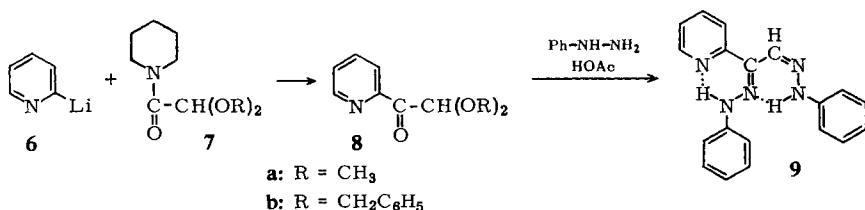
lierung 2. Art<sup>4)</sup> statt; auf den Nachweis von **4** wurde verzichtet. *Hallmann* und *Hägele*<sup>5)</sup> erhielten aus substituierten Acetophenonen mit Selendioxid in *Pyridin* Aryl-glyoxylsäuren.

Ein weiterer Versuch wurde analog der Herstellung von Phenylglyoxal aus  $\omega$ -Brom-acetophenon mit Dimethylsulfoxid (DMSO) nach *Kornblum*<sup>6)</sup> durchgeführt. Dabei zeigte es sich, daß die von *Clemo*, *Morgan* und *Raper*<sup>7)</sup> beschriebenen Eigenschaften des 2-Bromacetyl-pyridin-hydrobromids (**5**) wie auch die der freien Base nicht zutreffen, während die Angaben von *Wunderlich*<sup>8)</sup> bestätigt werden konnten.



Die Umsetzung von **5** mit DMSO war schon bei Raumtemp. exotherm; mit Phenylhydrazin konnte die Bildung von **2** nachgewiesen werden, jedoch ließ sich **2** vom DMSO und nebenher entstandenen Thioverbindungen nicht abtrennen. Außerdem bildete sich Formaldehyd.

*Wohl* und *Lange*<sup>9)</sup> stellten substituierte Glyoxalacetale durch Umsetzung von Grignard-Verbindungen mit Diäthoxyessigsäure-piperidid her; auch lithiumorganische Verbindungen<sup>10)</sup> sind geeignet. In Anlehnung hieran wurde  $\alpha$ -Pyridyl-lithium (**6**)<sup>11)</sup> mit Dimethoxy- und Dibenzyl-oxy-essigsäure-piperidid (**7a** und **7b**)<sup>12)</sup> zu den Acetalen **8a** und **8b** des  $\alpha$ -Pyridyl-glyoxals umgesetzt:



Während die Acetale **8** in wäßrig-essigsaurer Lösung mit Phenylhydrazin spontan das Osazon **9** bildeten, erwies sich eine Hydrolyse der Acetale zum freien Glyoxal **2** als sehr schwierig. Bei den üblichen Methoden erfolgte entweder keine Umsetzung oder **2** reagierte weiter. Nur mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemp. wurde eine Hydrolyse in guter Ausbeute erzielt, allerdings nur in kleineren Ansätzen. **2** wurde

<sup>4)</sup> *H. Henecka* in *Houben-Weyl-Müller*, Methoden der organ. Chemie, 4. Aufl., Bd. VIII, S. 490, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952.

<sup>5)</sup> *G. Hallmann* und *K. Hägele*, Liebigs Ann. Chem. **662**, 147 (1963).

<sup>6)</sup> *N. Kornblum*, *I. W. Powers*, *G. I. Anderson*, *W. J. Jones*, *H. O. Larson*, *O. Levand* und *W. M. Weaver*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6562 (1957); *N. Kornblum*, *W. J. Jones* und *G. I. Anderson*, ebenda **81**, 4113 (1959).

<sup>7)</sup> *G. R. Clemo*, *W. Morgan* und *R. Raper*, J. chem. Soc. [London] **1937**, 965.

<sup>8)</sup> *W. Wunderlich*, J. prakt. Chem. [2] **2**, 302 (1955).

<sup>9)</sup> *A. Wohl* und *M. Lange*, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 3612 (1908).

<sup>10)</sup> *R. B. Moffett*, *B. D. Tiffany*, *B. D. Aspergren* und *R. V. Heinzelman*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 1867 (1957).

<sup>11)</sup> *H. Gilman* und *S. M. Spatz*, J. org. Chemistry **16**, 1485 (1951).

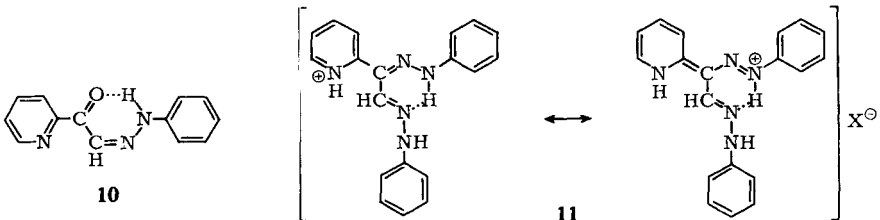
<sup>12)</sup> *K. Schank*, Chem. Ber. **100**, 2292 (1967).

weder rein noch als Hydrat erhalten; stets traten irreversible Polymerisation oder Polykondensation zu einem rotbraunen Produkt auf, das im Gegensatz zu **2** nur noch wenig löslich in Wasser war und die Reaktion von **2** nur noch schwach zeigte.

Wurde die kalte wäßrige Lösung von **2** mit Phenylhydrazin in wäßriger Essigsäure versetzt, so schied sich spontan anstelle des aus den Acetalen **8** erhaltenen, intensiv gelben Osazons **9** ein orangerotes Monohydraton **10** ab, das erst beim Erhitzen mit überschüssigem Phenylhydrazin das Osazon **9** lieferte.

Das Osazon **9** zeigte eine ausgeprägte Halochromie: Bei Einwirkung von starken Säuren bildeten sich aus dem leuchtend gelben Osazon reversibel-tiefrote Farbsalze **11**.

**11** ( $X = p\text{-H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_3$ ) wurde mit *p*-Toluolsulfonsäure in guter Ausbeute als Monohydrat isoliert.



Herrn Prof. Dr. B. Eistert sei für sein förderndes Interesse gedankt, der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für wertvolle Sachbeihilfe, Fräulein M. Bergmann für fleißige Mitarbeit sowie den Herren Dr. W. Marks und Dipl.-Chem. K. Schäfer für die Ausführung der Elementaranalysen.

## Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte (Kupferblock) und Siedepunkte unkorrigiert.

*2-Bromacetyl-pyridin-hydrobromid* (**5**): Zu 48.4 g (0.4 Mol) *2-Acetyl-pyridin* (**1**)<sup>13</sup> in 120 ccm Eisessig wurden von 64 g (0.4 Mol, ca. 20 ccm) *Brom* einige Tropfen gegeben, auf 60–70° bis zur Entfärbung erwärmt und danach unter Rühren der Rest des Broms ohne zusätzliches Erhitzen zugegeben. Beim weiteren Rühren entstand ein Brei, der abgutscht und mit absol. Äther gewaschen wurde. Nach Trocknen i. Vak. über Ätzkali 106.5 g (95%) gelbe Kristalle vom Zers.-P. 207–208° (unter Schwarzfärbung) (Lit.<sup>8</sup>): 204–208°, Zers.).

*Versuch der Umsetzung von 5 mit DMSO*: 28.1 g (0.1 Mol) **5** wurden in 150 ccm absol. sulfidfreiem *DMSO* im Wasserbad auf 35° gebracht. Unter Rühren und Entfernen des Bades erwärmte sich das Gemisch auf etwa 80°, wobei das gebildete *Dimethylsulfid* abdestillierte und die Farbe des Gemisches sich von Hellgelb über intensiv Gelb nach Rotbraun änderte.

Versuchte man nach beendeter Reaktion, das Lösungsmittel bei 100° i. Vak. im Rotationsverdampfer zu entfernen, so trat nach kurzer Zeit unter Aufschäumen und Bildung widerlich riechender Schwefelverbindungen Zersetzung ein.

Wurde der Bromwasserstoff durch Zugabe der ber. Menge *Natriumhydrogencarbonat* neutralisiert, so unterblieb die stürmische Zersetzung beim Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. Jedoch bildete sich im Kühler ein Beschlag von *Paraformaldehyd*, und der Rückstand zeigte im Gegensatz zur primären Reaktionslösung keinen positiven Osazon-Test mehr!

Das Glyoxal **2** ließ sich mit Methylchlorid und Chloroform nicht aus wäßr. Lösung extrahieren.

*α*-Pyridyl-glyoxal-dimethylacetal (**8a**): 54.7 g (346 mMol) *α*-Brom-pyridin<sup>13)</sup> in 150 ccm absol. Äther wurden zu 140 ccm (ca. 420 mMol) „20proz. *n*-Butyllithium in Hexan“<sup>14)</sup> und 500 ccm absol. Äther bei  $-18^{\circ}$  gegeben und bei  $-25^{\circ}$  noch etwa 25 Min. gerührt. Dann wurden 56 g (0.30 Mol) Dimethoxy-essigsäure-piperidid<sup>12)</sup> (**7a**) in 150 ccm absol. Äther so zugetropft, daß die Innentemp. nicht über  $-16^{\circ}$  stieg. Nach Entfernen des Kältebades (Methanol/CO<sub>2</sub>) ließ man unter Rühren auf Raumtemp. kommen und beendete die Umsetzung durch 0.5stdg. Erhitzen unter Rückfluß. Das abgekühlte Gemisch wurde vorsichtig mit gesätt. wäßr. Ammoniumchloridlösung versetzt, durchgeschüttelt, die organische Phase abgetrennt, mit wenig Wasser nachgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde destilliert, wobei man im Vorlauf 8.1 g *α*-Brom-pyridin (Sdp.<sub>15</sub> 84–85°) zurückgewann; als Hauptfraktion ging **8a** als blaßgelbes Öl (41.7 = 77%, ber. auf eingesetztes **7a**) über.

Um geringe Verunreinigungen, die aus der käufl. *n*-Butyllithium-Lösung stammten und durch Destillation allein nicht zu entfernen waren, abzutrennen, wurde das Acetal **8a** in verd. Schwefelsäure gelöst. Die Verunreinigungen wurden mit Methylchlorid extrahiert, das Acetal **8a** aus der wäßr. Phase durch Alkalisieren wieder ausgeschieden, in Methylchlorid aufgenommen und wie vorher aufgearbeitet. Es fanden sich folgende Siedepunkte bei verschiedenen Ansätzen: Sdp.<sub>10–12</sub> 134–136°; Sdp.<sub>0.3</sub> 89°; Sdp.<sub>0.18</sub> 82°.

C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> (181.2) Ber. C 59.66 H 6.12 N 7.73 Gef. C 59.7 H 6.22 N 8.2

Dibenzyl-oxy-essigsäure-piperidid (**7b**): 4.6 g (0.2 g-Atom) Natrium wurden in 70 ccm absol. Methanol gelöst, 64.8 g (0.6 Mol) frisch dest. Benzylalkohol zugegeben und das Methanol abdestilliert, der Rest i. Vak. bei Ölbadtemp. von 150°. Nach Abkühlen wurden unter Rühren 19.6 g (0.1 Mol) Dichloressigsäure-piperidid<sup>12)</sup> zugegeben und 1 Stde. im 150–170°-Ölbad erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser/Methylchlorid aufgearbeitet. Lösungsmittel und Benzylalkohol wurden bis 49°/0.05 Torr abdestilliert.

Bei der nachfolgenden Steigerung der Badtemp. auf  $>200^{\circ}$  erfolgte zunächst Druckanstieg auf 0.5 Torr; sobald die Hauptfraktion übergang, fiel der Druck auf 0.15 Torr. Das Acetal **7b** ging bei 196°/0.16 Torr (Ölbad ca. 240°) als viskoses, fast farbloses Öl über, das an der Luft gelbbraun wurde; Ausb. 21 g (62%). Bei Verwendung unreiner Ausgangsprodukte und höherem Druck ließ sich **7b** nicht mehr destillieren.

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (339.4) Ber. C 74.31 H 7.42 N 4.13 Gef. C 74.4 H 7.64 N 4.1

*α*-Pyridyl-glyoxal-dibenzylacetal (**8b**): Analog **8a** wurde aus **6** und **7b** die Herstellung von **8b** versucht. Bei der Destillation i. Hochvak. erfolgte Zersetzung; im Rohprodukt ließ sich **8b** als Osazon **9** nachweisen.

*α*-Pyridyl-glyoxal-osazon (**9**): Wenig Acetal **8a** wurde in warmem Methanol mit überschüss. Phenylhydrazin in wäßr. verd. Essigsäure versetzt. Sofort begann das intensiv gelbe Osazon auszufallen; nach kurzem Aufkochen (5 Min.) und Eiskühlung über 90%. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol oder Essigester gelbe Nadelchen vom Schmp. 157–158°. In Methanol intensiv rotbraune Farbreaktion mit Kupfer(II)-acetat.

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub> (315.4) Ber. C 72.36 H 5.43 N 22.21 Gef. C 72.2 H 5.36 N 22.0

*α*-Pyridyl-glyoxal (**2**) in wäßriger Lösung: 1.81 g (0.01 Mol) Acetal **8a** wurden bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 5 g (0.05 Mol) konz. Schwefelsäure versetzt und 3 Tage bei Raumtemp. offen stehengelassen. Unter guter Außenkühlung wurde mit Eis versetzt, mit Wasser verdünnt und die Schwefelsäure mit 8.4 g (0.1 Mol) Natriumhydrogencarbonat in wäßr.

<sup>13)</sup> EGA-Chemie KG, Keppler & Reif, 7924 Steinheim/Albuch.

<sup>14)</sup> Dr. Th. Schuchardt GmbH & Co., 8 München 80.

Lösung neutralisiert (pH-Kontrolle). Zur Entfernung von nichthydrolysiertem Acetal wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, wobei 0.4 g rohes **8a** (ca. 20%) zurückgewonnen wurden.

Die wäbr. Phase enthielt **2**. Die Gehaltsbestimmung mit überschüss. *Phenylhydrazin* wie oben brachte 79% *Osazon 9*; auf *umgesetztes Acetal 8a* berechnet, war die Ausb. quantitativ.

*$\alpha$ -Pyridyl-glyoxal-monophenylhydrazon (10)*: Zur kalten Lösung von  *$\alpha$ -Pyridyl-glyoxal* in Wasser wurde in der Kälte *m Phenylhydrazin* in verd. Essigsäure gegeben. Dabei kristallisierte das orangerote **10** in ca. 80proz. Ausb. neben wenig *Osazon 9* aus; Schmp. (mehrfach aus Essigester) 138°.

$C_{13}H_{11}N_3O$  (225.3) Ber. C 69.32 H 4.92 N 18.65 O 7.1  
Gef. C 69.5 H 5.04 N 18.3 O 7.8

Wurde **10** in Äthanol mit Eisessig und *Phenylhydrazin* im Überschuß 5 Min. gekocht, so konnte **9** durch Zugabe von Wasser in quantitat. Ausb. isoliert werden.

*Amidiniumfarbstoff 11*: 315 mg (1 mMol) *Osazon 9* wurden in 15 ccm siedendem Äthanol mit 275 mg (1.5 mMol) *p-Toluolsulfonsäure-monohydrat* in 10 ccm Äthanol versetzt. Nach Zugabe von 15 ccm Wasser und Köhlen tiefrote verfilzte Nadelchen (450 mg, 89%); aus Äthanol/Wasser (1 : 1) Schmp. 159°.

$C_{26}H_{25}N_5O_3S \cdot H_2O$  (505.5) Ber. C 61.77 H 5.38 N 13.86 Gef. C 62.2 H 5.36 N 13.9

[303/68]