

Über Picoline. I

Über einige Derivate des Pyridin-2-aldehyds und der Pyridin-2-carbonsäure

Von E. PROFFT, F. SCHNEIDER¹⁾ und H. BEYER

Inhaltsübersicht

Von dem durch Gasphasenoxydation des 2-Picolins leicht erhältlichen Pyridin-2-aldehyd ausgehend wurde eine Reihe bislang noch nicht beschriebener Pyridin-Verbindungen von möglicherweise pharmazeutischer Potenz synthetisiert. Unter dem gleichen Gesichtspunkt wurden weiterhin einige neue Umsetzungsprodukte der Pyridin-2-carbonsäure sowie der Pyridin-2,6-dicarbonensäure dargestellt.

Während die Darstellung von Pyridincarbonensäuren aus den entsprechenden Pyridin homologen bereits seit längerer Zeit bekannt ist und, auch in größerem Maßstabe, keine besonderen Schwierigkeiten bereitet, haben Pyridinaldehyde wegen ihrer schwierigen Zugänglichkeit bisher in Forschung und Praxis keine nennenswerte Bedeutung zu gewinnen vermocht.

Diese Schwierigkeiten bei der Gewinnung der Pyridinaldehyde liegen darin begründet, daß einerseits die Übertragung vieler konventioneller Methoden zur Synthese von Aldehyden auf Pyridin bzw. seine Homologen nicht möglich war, andererseits sich die erfolgreich verlaufenen Darstellungen der Pyridinaldehyde als langwierig und verlustreich erwiesen²⁾.

¹⁾ Auszug aus der Dissertation von F. SCHNEIDER, Greifswald 1953.

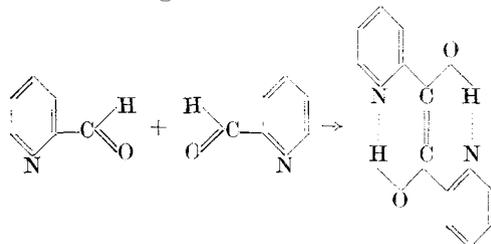
²⁾ Vgl. A. KAUFMANN u. L. G. VALETTE, Ber. dtsh. chem. Ges. **45**, 1736 (1912), Ber. dtsh. chem. Ges. **46**, 49 (1913); C. HARRIES u. G. LÉNART, Liebigs Ann. Chem. **410**, 95 (1915), Ber. dtsh. chem. Ges. **47**, 808 (1915); L. PANIZZON, Helv. chim. Acta **24 E**, 24 (1941); R. GRAF, G. PERATHONER u. M. TATZEL, J. prakt. Chem. (N. F.) **146**, 88 (1936); M. HENZE, Ber. dtsh. chem. Ges. **67**, 750 (1934); W. BORSCHKE u. H. HARTMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. **73**, 839 (1940); P. DYSON u. D. L. HAMMICK, J. chem. Soc. (London) **1939**, 781; T. S. GARDNER, F. A. SMITH u. L. LEE, J. org. Chem. **16**, 1121 (1951); V. M. MICOVIC u. M. LJ. MIHAILOVIC, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 970 (1952); J. P. WIBAUT u. R. HULS, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 1021 (1952); H. N. WINGFIELD, W. R. HARTON u. H. R. HANMER, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5796 (1952); E. P. HART, J. chem. Soc. (London) **1952**, 4540; V. BOEKELHEIDE u. W. J. LINN, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286 (1954).

Erst durch die Arbeiten von W. MATHES, W. SAUERMILCH und TH. KLEIN³⁾, sind nunmehr Pyridinaldehyde in eleganter Weise durch katalytische Oxydation von Picolinen in der Gasphase leicht und, im Gegensatz zu anderen Verfahren, auch in beliebiger Menge zugänglich geworden.

Die von uns als Ausgangsprodukt benötigten Pyridinaldehyde wurden sowohl nach dem von MATHES und Mitarbeitern angegebenen als auch nach anderen Verfahren dargestellt. Wir können die Überlegenheit ersterer Methode bestätigen, obgleich die Durchführung der katalytischen Picolinoxydation in der Gasphase einige Schwierigkeiten bereitet.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns zunächst den Reaktionen und Derivaten des Pyridin-2-aldehydes zugewandt; über die bei der Bearbeitung anderer Pyridinaldehyde erhaltenen Ergebnisse wird zu gegebener Zeit berichtet werden.

Bemerkenswert ist bei dem Pyridin-2-aldehyd die leichte Überführbarkeit in Pyridoin (I), das nach Untersuchungen von F. CRAMER und W. KRUM⁴⁾ jedoch nicht, wie beim Benzoin, die Struktur eines α -Ketoalkoholes, sondern die eines Endiols aufweist, dessen Hydroxylgruppen durch Chelatbildung fixiert sind:



Die Pyridoinbildung wird im Gegensatz zu aromatischen und anderen heterocyclischen Aldehyden nicht nur durch Kaliumcyanid, sondern bereits durch Blausäure³⁾ sowie Essigsäure⁵⁾ ausgelöst. Wir fanden, daß auch Mineralsäuren sowie bisweilen schon Spuren alkalisch reagierender Verbindungen die Pyridoinbildung einleiteten, wobei nicht nur anorganische, sondern auch organische Basen wie Piperidin, Diäthylamin, Trimethylamin wirksam sind. Weiterhin beobachteten wir gelegentlich, daß bereits bei längerem Stehen unter Lichtausschluß während einiger Monate von wiederholt durch Destillation gereinigtem Pyridin-2-aldehyd in randvoll gefüllten, sorgfältig gereinigten braunen Glasflaschen deren Inhalt sich unter Abscheidung prächtiger, rotvioletter, wohlausgebildeter

³⁾ W. MATHES, W. SAUERMILCH u. Th. KLEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **84**, 452 (1951); Chem.-Ztg. **76**, 518 (1952).

⁴⁾ F. CRAMER u. W. KRUM, Chem. Ber. **86**, 1586 (1953).

⁵⁾ H. R. HENSEL, Angew. Chem. **65**, 491 (1953).

Kristalle von Pyridoin teilweise verfestigt hatte. Die Ursache der ohne ersichtlichen Anlaß in dieser Weise eingetretenen Pyridoinbildung konnte nicht mit Sicherheit ermittelt werden.

Überraschend ist die bei Pyridin-2-aldehyd im Vergleich zu Benzaldehyd relativ große Beständigkeit gegen Oxydation. In dünner Schicht der Luft ausgesetzt, verdunstet Pyridin-2-aldehyd lediglich allmählich, wobei nur ein geringfügiger Rückstand an Picolinsäure verbleibt. Auch gegen reinen Sauerstoff erwies sich der Aldehyd nach unseren Untersuchungen bei Zusatz der verschiedensten Katalysatoren (V_2O_5 , Ag_2O , MnO_2 , $FeSO_4$, $FeCl_3$) und bei Temperaturen von 20–90° sowohl im alkalischen als auch sauren Medium als völlig beständig, während Benzaldehyd unter gleichen Bedingungen lebhaft Sauerstoff unter Bildung von Benzoesäure absorbierte. Erst bei einstündigem Erwärmen des Pyridin-2-aldehyds mit der doppelten Gewichtsmenge konz. Salpetersäure auf 110° wurde nach Einengen im Vakuum in fast theoretischer Ausbeute das Nitrat der Picolinsäure (F. 171°) erhalten, aus dem in bekannter Weise reine Picolinsäure gewonnen werden konnte.

MATHES und Mitarbeiter⁶⁾ führen an, daß bei Oxydation der Pyridinaldehyde mit Hydroperoxyd ebenfalls die entsprechenden Pyridin-karbonsäuren in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Experimentelle Einzelheiten fehlen allerdings.

Über Abkömmlinge des Pyridin-2-aldehyds ist wegen dessen schwerer Zugänglichkeit wenig bekannt geworden. Zur vergleichweisen Ermittlung der Reaktivität dieses Aldehydes wurde daher eine Reihe von Derivaten hergestellt.

Die hierbei gemachten Beobachtungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

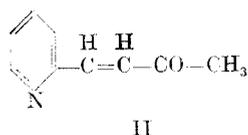
1. Pyridin-2-aldehyd weist im Vergleich zu Benzaldehyd eine etwas höhere Reaktionsbereitschaft auf.

2. Bei Umsetzungen des Pyridin-2-aldehyds mit Verbindungen, die reaktive Methyl- bzw. Methylengruppen enthalten, zeigte dieser eine deutliche Tendenz, die Reaktion auf der Stufe eines aldolartigen Anlagerungsproduktes zum Stillstand kommen zu lassen.

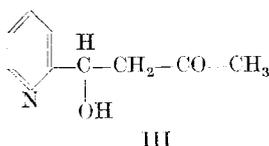
3. Die bei manchen Aldehyden gelegentlich auftretende Neigung zur Kondensation mit der doppelten stöchiometrischen Menge des Reaktionspartners ist auch beim Pyridin-2-aldehyd vorhanden, so daß die Darstellung von Kondensationsprodukten im molaren Verhältnis 1:1 des öfteren Schwierigkeiten bereitet.

⁶⁾ W. MATHES u. Mitarb., Chem.-Ztg. **76**, 519 (1952).

Die Kondensation von Pyridin-2-aldehyd mit Aceton ergab überraschenderweise nicht das unter Wasserabspaltung entstehende und zu erwartende Picolal-aceton (II):

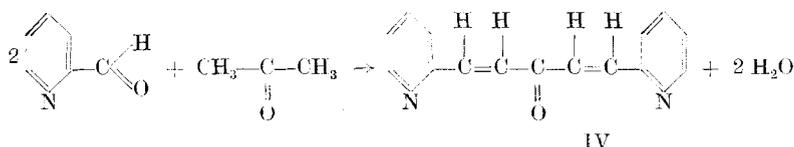


Vielmehr erwies sich das nach mehrfacher Reinigung durch Vakuumdestillation(!) und Umkristallisation erhaltene Produkt als das in aldolartiger Reaktion gebildete 1-Oxy-1-(α -pyridyl)-butanon-(3) (III):



Picolal-aceton (II) konnte bisher nicht erhalten werden, da milde Dehydratationsmittel die Verbindung (III) unversehrt ließen, unter drastischen Bedingungen jedoch bislang stets völlige Verharzung eintrat.

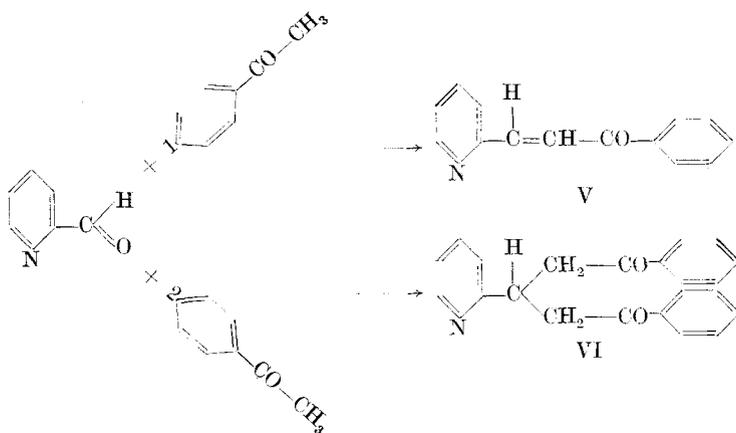
Die in ganz ähnlicher Weise, jedoch im Verhältnis von einem Mol Aceton auf zwei Mol Pyridinaldehyd ausgeführte Kondensation führte dagegen zur Bildung des Dicolal-acetons (IV):



Dicolal-aceton zeigt eine ausgeprägte Neigung zur Verharzung infolge Polymerisation. Bereits beim Versuch der Umkristallisation wandelt es sich mit großer Geschwindigkeit in ein zähes, dunkelbraunes Harz um.

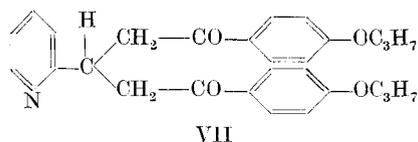
Bei der in analoger Weise vorgenommenen Kondensation des Pyridin-2-aldehydes mit Acetophenon konnte je nach Wahl der Reaktionsbedingungen sowohl das 1-(α -Pyridyl)-3-phenylpropenon-(3) (Picolal-acetophenon) (V), als auch das durch Kondensation von zwei Mol Acetophenon pro Mol Aldehyd sich bildende 1,5-Dioxy-3-(α -pyridyl)-

diphenylpentan-(1,5) (Picolal-diacetophenon) (VI) erhalten werden:

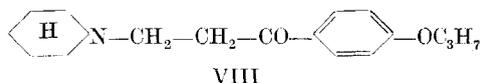


Es zeigte sich hierbei, daß die Bildung von (VI) gegenüber der von (V) stark begünstigt ist, so daß letzteres nur bei Einhalten gewisser Bedingungen erhältlich ist.

Noch ausgeprägter zeigte sich diese Neigung zur Kondensation mit zwei Molen Reaktionspartner bei der Umsetzung von Pyridin-2-aldehyd mit 4-Propoxyacetophenon, wobei in allen Fällen lediglich das 1,5-Dioxy-3-(α -pyridyl)-di-4-propoxyphenyl-pentan-(1,5) (VII) erhalten werden konnte:



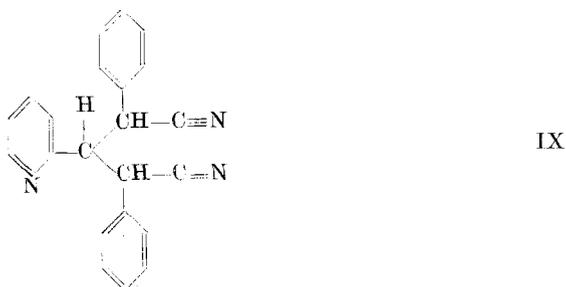
Im Gegensatz zu dem von dem einen von uns (E. P.) entwickelten Lokalanästhetikum „Falicain“ (VIII):



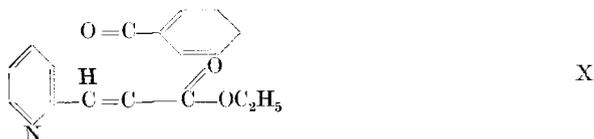
mit dem (VII) eine gewisse Ähnlichkeit besitzt, konnten bei (VII) keine anästhesierenden Eigenschaften beobachtet werden.

Die begünstigte Bildung eines Di-kondensates konnte auch bei der Umsetzung von Pyridin-2-aldehyd mit Benzyleyanid festgestellt werden. Sowohl bei Anwendung molarer Mengen als auch mit überschüssigem Pyridin-aldehyd bildete sich bislang stets in sehr glatter Reaktion das

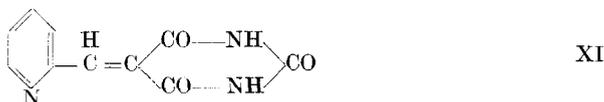
α, α' -Diphenyl- β -(α -pyridyl)-glutarsäure-dinitril (Picolal-dibenzylecyanid) (IX):



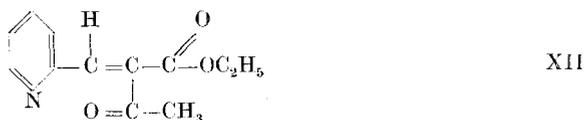
Bei der Kondensation mit Benzoylessigester hingegen konnte so gleich der unter Wasserabspaltung entstehende α -Phenacylpyridyl-2-acrylsäureester (Picolal-benzoylessigester) (X) erhalten werden:



Die Kondensation des Pyridin-2-aldehyds mit Barbitursäure führte in glatter Reaktion zu Picolal-barbitursäure (XI):



In analoger Weise trat Reaktion des Pyridin-2-aldehyds mit Acetessigester ein, wobei der α -Acetyl- β -(α -pyridyl)-acrylsäureester (Picolal-acetessigester) (XII) erhalten wurde:

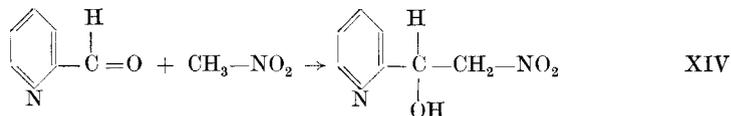


Bei der Kondensation des Aldehyds mit Cyan-essigester wurde der unter Wasserabspaltung gebildete α -Cyano- β -(α -pyridyl)-acrylsäureester (XIII) erhalten:



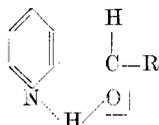
Die Umsetzung des Pyridin-2-aldehyds mit Nitromethan ergab nicht das unter Wasserabspaltung sich bildende 1-(α -Pyridyl)-2-nitroäthylen, vielmehr entstand, ähnlich wie bei der Umsetzung des Aldehydes mit

Aceton, in aldolartiger Reaktion das 1-Oxy-1-(α -pyridyl)-2-nitroäthan (XIV):

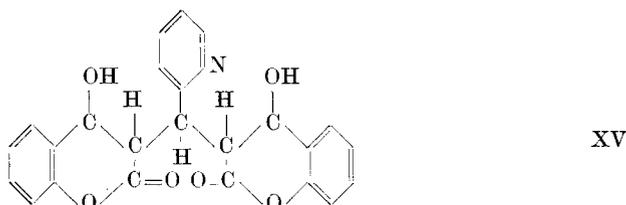


Versuche, aus (XIV) Wasser abzuspalten, verliefen auch hier, wie bereits beim Picolal-aceton (III) beobachtet wurde, mit milden Dehydrationsmitteln ergebnislos. Unter schärferen Bedingungen trat weitgehende Verharzung ein.

Die bei III und XIV bevorzugte Bildung von α -Oxyverbindungen beruht vielleicht auf der beim Pyridin möglichen Ausbildung einer Chelat-Struktur, die in den vorliegenden Fällen noch besonders durch α -Position und vicinale Stellung des Substituenten zum Hetero-Atom begünstigt ist:

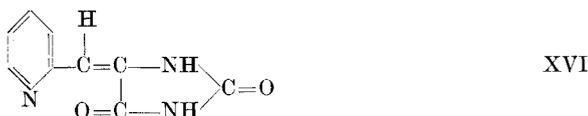


Zur Prüfung auf antikoagulierende bzw. rodentizide Wirkung wurde durch Kondensation des Pyridin-2-aldehydes mit 4-Oxycumarin das Picolal-3,3'-bis-4-oxy-cumarin (XV) dargestellt:

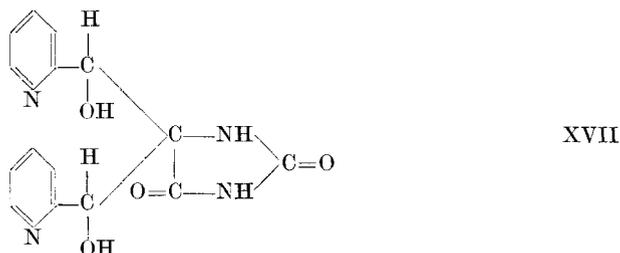


Es zeigte sich, daß die Wirkung diejenige der bekannten Rodentizide nicht erreichte. Vermutlich ist dies durch die in Wasser nur sehr geringe Löslichkeit der Verbindung bedingt, denn das Hydrochlorid von (XV) wies infolge besserer Wasserlöslichkeit eine deutlich stärkere Wirksamkeit auf.

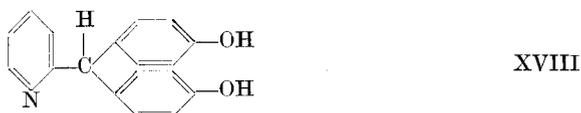
Weiterhin versuchten wir, zwecks Prüfung auf eine möglicherweise vorhandene antikonvulsivische Wirksamkeit das Kondensationsprodukt aus Pyridin-2-aldehyd und Hydantoin, das Picolal-hydantoin (XVI) darzustellen:



Da bei Einwirkung äquimolarer Mengen an Aldehyd und Hydantoin infolge allzu fester Konsistenz des Gemisches nur schwierig ein vollständiger Umsatz zu erzielen war, und bei Anwendung von Verdünnungsmitteln die Reaktion sehr träge verlief, brachten wir Hydantoin mit überschüssigem, auf 120° erhitzten Pyridinaldehyd zur Einwirkung. Nach anfänglicher Lösung verfestigte sich das Reaktionsgemisch unter Ausscheidung des Kondensationsproduktes nach kurzer Zeit. Überraschenderweise erwies sich dieses jedoch nicht als das erwartete Picolal-hydantoin (XVI); es waren vielmehr in aldolartiger Reaktion zwei Moleküle Pyridinaldehyd in 5-Stellung des Hydantoins zum 5,5-Di-[1-oxy-1-(α -pyridyl)]-hydantoin (XVII) angelagert worden:



Während die vorstehend aufgeführten Derivate des Pyridin-2-aldehyds ausschließlich durch Kondensation mittels Alkali bzw. basisch reagierender Verbindungen, wie Piperidin, Diäthylamin, Triäthylamin erhalten wurden, gelang die Umsetzung des Pyridin-aldehydes mit Phenol nur bei Anwendung von Salzsäuregas als Kondensationsmittel und unter Einhaltung bestimmter Vorsichtsmaßregeln (Temperatur, Abwesenheit von Sauerstoff). Hierbei entstand ein Di-kondensat, das 4,4'-Dioxy-diphenyl-pyridyl-2-methan (XVIII):



Nach den Untersuchungen von L. SCHMIDT⁷⁾ besitzt diese Verbindung wegen ihrer guten laxierenden Eigenschaften bei sehr guter Verträglichkeit pharmazeutisches Interesse und ist bereits in Form ihres Diacetyl-Derivates im Handel⁸⁾. Wir haben die Substanz hier aufgeführt, da eine Beschreibung der chemischen und physikalischen Eigenschaften u. W. in der Literatur bisher noch nicht erfolgt ist.

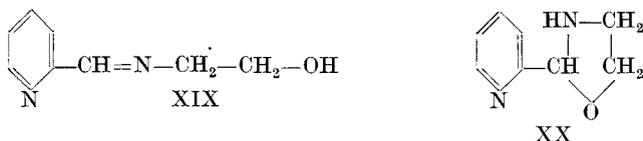
Anschließend an diese Umsetzungen des Pyridin-2-aldehydes unter Neuknüpfung einer C—C-Bindung wurden noch einige Kondensationen

⁷⁾ L. SCHMIDT, *Arzneimittelforschung* **1953**, 1, 19.

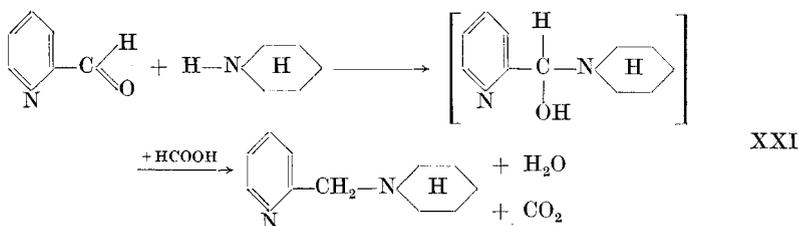
⁸⁾ „Laxans Thomae“ der Fa. Dr. Karl Thomae, Biberach.

mit Amino- bzw. Hydrazino-Gruppen ausgeführt, da solche Gruppierungen von besonderem pharmazeutischem Interesse sind.

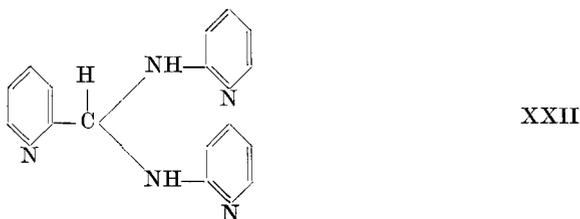
Durch Kondensation des Pyridin-2-aldehyds mit Aminoäthanol wurde eine Verbindung gewonnen, die sowohl die Struktur eines N-Picolal-aminoäthanol (XIX) als auch die des hiermit isomeren 5-(α -Pyridyl)-oxazolidins (XX) zuläßt:



Umsetzung des Pyridin-2-aldehyds mit Piperidin in Gegenwart von Ameisensäure ergab in mäßiger Ausbeute N-Picolyl-piperidin (XXI):



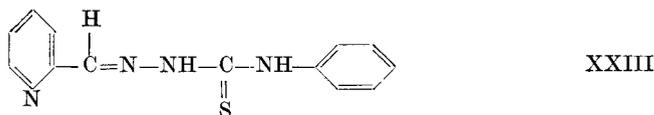
Mit 2-Amino-pyridin resultierte dagegen ein Di-kondensat, das 1, 2, 3-Tri-(α -pyridyl)-methylen-diamin (XXII):



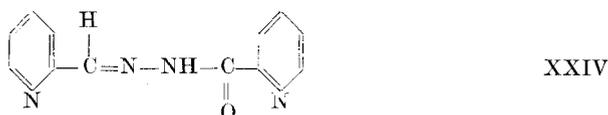
Die Verbindung ist recht unbeständig; bereits beim Erwärmen mit Wasser tritt weitgehende Spaltung in die Komponenten ein.

Von besonderem Interesse bezüglich der praktischen Verwendung des Pyridin-aldehyds erscheinen Umsetzungen mit Verbindungen des Hydrazins, da hierdurch das Gebiet der Tuberkulostatika vielleicht eine wertvolle Bereicherung erfahren könnte.

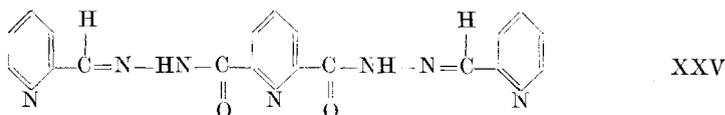
In nahezu quantitativer Ausbeute wurde N-Picolal-phenyl-thiosemicarbazon (XXIII) aus Pyridin-2-aldehyd und Phenylthiosemicarbazid gewonnen:



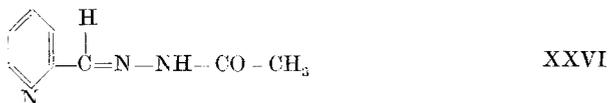
Ebenfalls glatt verlief auch die Kondensation des Aldehyds mit Picolinsäure-hydrazid zum N-Picolal-picolinsäure-hydrazon (XXIV):



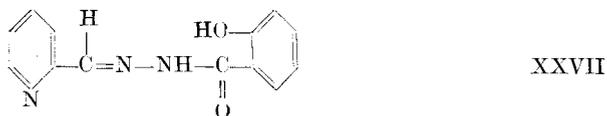
Ein im Vergleich zu (XXIV) gewissermaßen verdoppeltes Hydrazon wurde bei der in ähnlicher Weise vorgenommenen Kondensation des Dipicolinsäure-di-hydrazids mit Pyridin-2-aldehyd zum N,N'-Dipicolal-dipicolinsäure-dihydrazon (XXV) erhalten:



Da durch Acetylierung oftmals eine Verbesserung der Verträglichkeit erzielt wird, wurde zur tuberkulostatischen Prüfung auch das N-Acetyl-Derivat des Pyridin-2-aldehyd-hydrazons (XXVI) durch Kondensation von Pyridin-2-aldehyd mit Acetylhydrazin dargestellt:



Ebenfalls für eine Prüfung auf tuberkulostatische Wirkung wurde aus Pyridin-2-aldehyd und Salicylsäurehydrazid das N-Picolal-N'-salicyloyl-hydrazin (XXVII) hergestellt

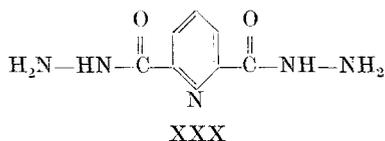
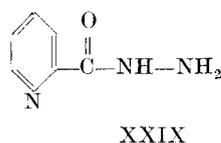
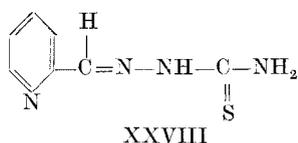


Über die Ergebnisse der tuberkulostatischen Prüfung dieser Substanzen (XXIII, XXIV, XXV, XXVI und XXVII) wird, sowie die pharmakologischen Prüfungen abgeschlossen sind, an anderer Stelle berichtet werden.

In diesem Zusammenhang sind vielleicht die Prüfungsergebnisse bezüglich tuberkulostatischer Wirksamkeit einiger von uns zur Prüfung gegebener, in chemischer Hinsicht bereits früher beschriebener Verbindungen von Interesse. Es sind dies: Pyridin-2-aldehyd-thiosemicarbazon (XXVIII)⁹⁾, Picolinsäurehydrazid (XXIX), Dipicolinsäure-dihydrazid

⁹⁾ s. a. R. E. HAGENBACH u. H. GYSIN, *Experientia* (Basel) 8, 184 (1952).

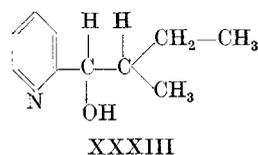
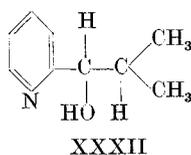
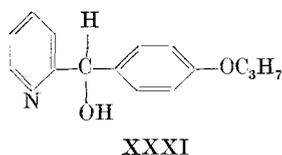
(XXX):



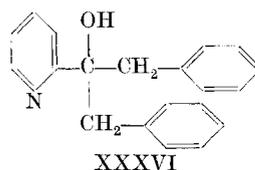
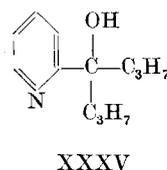
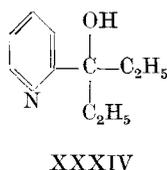
Die Prüfung ergab, daß (XXVIII) und (XXIX) mit einer Empfindlichkeit von 3 bzw. 3,125 γ in vitro fast ebenso wirksam wie PAS bzw. Streptomycin sind. Dagegen erwies sich (XXX), selbst bei einer Konzentration von 200 γ als völlig unwirksam. Es erscheint immerhin bemerkenswert, wenn auch nicht gänzlich überraschend, daß die im Picolinsäure-hydrazid gut wirksame Carbonsäure-hydrazid-Gruppe bei Verdoppelung im Dicolinsäure-dihydrazid ihre tuberkulostatische Wirkung einbüßt.

Im Anschluß an diese durch Kondensation bzw. Anlagerung gewonnenen Derivate des Pyridin-2-aldehyds wurden durch Umsetzung von Pyridin-2-aldehyd bzw. Picolinsäureester mit Alkyl- bzw. Arylmagnesium-halogeniden einige sekundäre und tertiäre Pyridyl-2-carbinole dargestellt.

Pyridin-2-aldehyd ergab mit p-Propoxyphenyl-, Isopropyl- und sek.-Butylmagnesiumbromid in 30–40proz. Ausbeute Pyridyl-2-p-propoxyphenylcarbinol (XXXI), Pyridyl-2-isopropylcarbinol (XXXII) und Pyridyl-2-sec.-butylcarbinol (XXXIII):



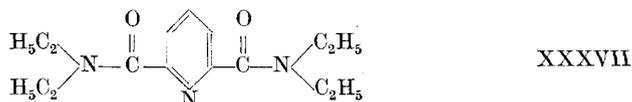
In etwas besseren Ausbeuten wurden bei der Umsetzung von Picolinsäureester mit Äthyl-, Propyl- und Benzylmagnesiumbromid das Pyridyl-2-diäthyl- (XXXIV), Pyridyl-2-dipropyl- (XXXV) und Pyridyl-2-dibenzylcarbinol (XXXVI) erhalten:



XXXIV und XXXV besitzen brennenden Geschmack und wirken, ähnlich wie Pyridyl-3-methanol, hyperämisierend auf der Haut, wenn auch in schwächerem Maße.

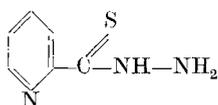
Im Hinblick auf evtl. pharmakologische Wirksamkeit haben wir endlich noch einige Derivate der Picolin- und Dipicolinsäure dargestellt.

Durch Umsetzung von Dipicolinsäure mit Diäthylamin und Phosphor-oxychlorid ließ sich in guter Ausbeute Dipicolinsäure-bis-diäthylamid (XXXVII) in Form glänzender farbloser Blättchen vom F. 82–83° gewinnen:

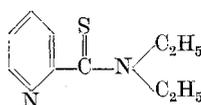


Die Verbindung wirkt analeptisch, erreicht jedoch nicht die Wirksamkeit des Nicotinsäure-diäthylamids (Coramin).

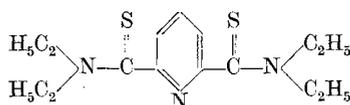
Da über Thioverbindungen der Pyridin-Reihe nur wenig bekannt ist, wurden Picolinsäure-hydrazid, Picolinsäure-diäthylamid und Dipicolinsäure-bis-diäthylamid durch Umsetzung mit P_2S_5 in die entsprechenden Thioverbindungen umgewandelt, wobei in mäßiger Ausbeute Picolinsäure-thiohydrazid (XXXVIII), Picolinsäure-thio-diäthylamid (XXXIX) und Dipicolinsäure-bis-dithio-diäthylamid (XXXX) erhalten wurden:



XXXVIII



XXXIX



XXXX

Bei (XXXVIII) wurde wegen der sehr geringen Löslichkeit in Wasser von einer Prüfung auf tuberkulostatische Wirkung abgesehen. (XXXIX) und (XXXX) zeigten analeptische Wirkung, die jedoch hinter derjenigen der analogen Sauerstoffverbindungen zurückblieb.

Die Durchführung der pharmakologischen Prüfungen erfolgte im Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg unter der Leitung von Professor Dr. Dr. F. HOLTZ, wofür wir auch an dieser Stelle unseren besonderen Dank sagen möchten.

Experimenteller Teil

1. Pyridin-2-aldehyd

Die Darstellung desselben erfolgte nach den von MATHES und Mitarbeitern³⁾ gemachten Angaben. Die von uns erhaltenen Ausbeuten an Pyridin-2-aldehyd lagen bei 35–40% d. Th.

2. 1-Oxy-1-(α -pyridyl)-butanon-(3) (III)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd, 20 ccm Aceton und 10 ccm Wasser wurden vermischt und hierzu 2,5 ccm 10proz. Kalilauge unter Rühren und Kühlen zugetropft; während der Reaktion wurde die Temperatur bei 0–10° gehalten. Nach Abklingen der Reaktion wurde noch 2 Stunden unter Kühlung weitergerührt und darauf das klare, etwas gelbliche Reaktionsgemisch mehrere Tage im Kühlschrank stehen gelassen. Die so erhaltene rötliche, viskose Lösung ließ beim Verdünnen mit Wasser das 1-Oxy-1-(α -pyridyl)-butanon-(3) in Form gelblicher Flocken ausfallen, die abgesaugt und nach Waschen mit Wasser auf Ton getrocknet wurden. Die Rohausbeute betrug 13,5 g (91,5% d. Th.) vom F. 64–67°. Durch Umkristallisation aus Benzol-Petroläther wurde die Reinsubstanz in Form farbloser Kristalle vom F. 70–71° erhalten. Ausb. 70% d. Th. Die Reinigung kann auch durch Vakuumdestillation erfolgen, $Kp_{0,4}$ 98–100°. Die Ausbeute liegt hier jedoch wesentlich tiefer, da der überwiegende Teil der eingesetzten Verbindung sich in eine harzartige Masse umwandelt.

$C_9H_{11}O_2N$ (165,2) Ber.: C = 65,44 H = 6,71 N = 8,48
 Gef.: C = 65,43 H = 6,78 N = 8,49

3. 1,5-(Bis- α -pyridyl)-pentadien-(1,5)-on-(3) (IV)

(Dipicolal-aceton)

Zu einer Lösung von 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd und 3 g (1/20 Mol) Aceton in 20 ccm Alkohol wurden unter Rühren und Kühlen bei einer Temperatur von 20–25° 10 ccm 10proz. Natronlauge eingetropft, wobei das Reaktionsgemisch sich braun färbte. Nach einigem Stehen im Eisschrank wurde die klare, dunkelbraune Lösung in Wasser gegossen; Dipicolal-aceton schied sich als gelbbraunes, mikrokristallines Pulver ab. Da sich eine Umkristallisation wegen Verharzung als nicht möglich erwies, wurde durch Lösen in verdünnter Salzsäure und Eingießen in Wasser mehrfach umgefällt. Man erhielt ein hellgelbes, nach Trocknen sehr stark elektrostatisch aufgeladenes mikrokristallines Pulver, das bei 134° zu sintern beginnt und unscharf bei 155–158° unter Braunfärbung schmilzt. Ausb.: 8,2 g (68% d. Th.).

$C_{15}H_{12}ON_2$ (236,2) Ber. N = 11,86 Gef. N = 11,75.

4. 1-(α -Pyridyl)-3-phenyl-propenon-(3) (V)

(Picolal-acetophenon)

Zu einem Gemisch von 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd und 12 g (1/10 Mol) Acetophenon wurden innerhalb von etwa 20 Minuten 100 ccm 10proz. Kaliumhydroxyd-lösung unter Rühren zugetropft, wobei schwache Erwärmung stattfand. Die Reaktionstemperatur hielt man bei 25–30°. Nach kurzer Zeit begann sich ein gelbliches Öl abzuscheiden, worauf das Gemisch über Nacht stehen gelassen wurde. Die nunmehr orange gefärbte Ölschicht wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Äther erschöpfend extrahiert, worauf die Extrakte mit der Hauptmenge vereinigt wurden. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers wurde der kristallin erstarrende, orange gefärbte Rückstand aus Petroläther umkristallisiert; gelbliche Kristalle, F. 53–54,5°. Ausb.: 11,0 g (52,6% d. Th.).

$C_{14}H_{11}ON$ (209) Ber. N = 6,70 Gef. N = 6,24.

5. 1,5-Dioxo-3-(α -pyridyl)-diphenyl-pentan-(1,5) (VI)

(Picolal-di-acetophenon)

24 g (1/5 Mol) Acetophenon und 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden miteinander vermischt und auf 0° abgekühlt. Hierzu wurden langsam unter weiterem

Rühren und Kühlen 3 ccm 20proz. Natriummethylat-Lösung getropft, wobei rötliche Verfärbung eintrat. Nach vollständiger Zugabe der Methylat-Lösung wurde noch etwa 30 Minuten unter Kühlen weitergerührt, wonach sich eine halb feste, rötliche Kristallmasse gebildet hatte, die nach einigem Stehen im Eisschrank völlig erstarrte.

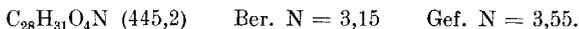
Nach Umkristallisation aus 70proz. Alkohol wurden dünne, farblose Plättchen vom F. 118—120° erhalten, die leicht lösliche in Alkohol, Aceton, Essigester, Benzol, löslich in Äther und schwer löslich in Wasser sind. Ausb.: 21,2 g (66% d. Th.).



Das Pikrat schied sich bei Versetzen der alkoholischen Lösung der Verbindung mit Pikrinsäure als zunächst harzige, jedoch bald zu intensiv gelb gefärbten Nadelchen erstarrende Fällung ab, F. 176—177°.

6. 1,5-Dioxo-3-(α -pyridyl)-di-(p-propoxyphenyl)-pentan-(1,5) (VII) (Picolal-di-p-propoxy-acetophenon)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 17,8 g (1/10 Mol) p-Propoxyacetophenon vermischt und, nach Abkühlen auf 0°, langsam unter Rühren und Kühlen 3 ccm 20proz. Natriummethylat-Lösung zutropfen gelassen, wobei sich das Reaktionsgemisch unter gelinder Erwärmung gelblich verfärbte und verdickte. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank war alles zu einer festen, nach Erwärmen auf Zimmertemperatur etwas erweichenden Masse erstarrt, die zur Befreiung von öligen Bestandteilen auf Ton gestrichen wurde. Man erhielt eine kristalline, gelbliche Masse von etwas weicher Konsistenz, die nach mehrfacher Umkristallisation aus Petroläther farblose, etwas gelbstichige, derbe Nadeln vom F. 105—106° lieferte. Ausb.: 8,3 g (38% d. Th.)

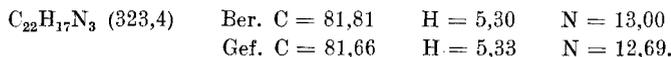


Diese Verbindung bildete sowohl in alkoholischer Lösung als auch in Essigester weder ein Pikrat noch ein Pikrolonat.

7. α, α' -Diphenyl- β -(α -pyridyl)-glutarsäure-dinitril (IX) (Picolal-di-benzylcyanid)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 11,7 g (1/10 Mol) Benzylcyanid und 20 ccm Alkohol vermischt. Hierzu wurden unter Rühren und Kühlen 5 ccm 10proz. Natronlauge getropft, wobei das Reaktionsgemisch sich unter leichter Erwärmung rötlich verfärbte. Nach einigem Stehen trat Trübung und Ausscheidung eines rötlichgelben Öles ein, das nach kurzem Stehen im Eisschrank zu länglichen, gelben Nadeln erstarrte, die abgesaugt und mit Wasser, sowie Alkohol und Äther gewaschen wurden.

Nach Umkristallisation aus Petroläther-Benzol wurden feine, weiße Nadeln, F. 171 bis 173°, erhalten, die sich als leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigester, löslich in Benzol und Äther und schwer löslich in Wasser und Petroläther erwiesen. Ausb.: 12,2 g (75% d. Th.).



Ein Pikrat schied sich nach Versetzen der alkoholischen Lösung der Substanz mit einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure nicht aus. Nach Lösen der Substanz in einer warmen, alkoholischen Lösung von Pikrinsäure setzte sich beim Abkühlen ein gelblich-grünes, amorphes Pulver ab, das bei 110° zu sintern begann und bei 125—127° zu einer braunen Flüssigkeit schmolz.

8. α -Phenacyl-pyridyl-2-acrylsäure-äthylester (X)

(Picolal-benzoyl-essigester)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden unter Kühlung mit 20 g (1/10 Mol) Benzoyl-essigester sowie 10 Tropfen Piperidin vermischt und über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch erstarrte zu einem gelblichen Brei, der noch weitere zwei Tage sich selbst überlassen wurde. Nach Absaugen und Umkristallisation aus verdünntem Aceton (1:1) unter Zusatz von A-Kohle wurden farblose, etwas gelbliche Nadeln vom Schmp. 98–99° erhalten. Ausb.: 16,3 g (58% d. Th.).

$$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N} \quad (281,3) \quad \text{Ber. N} = 4,98 \quad \text{Gef. N} = 5,28.$$

In alkoholischer Lösung konnten weder ein Pikrat noch Pikrolonat erhalten werden.

9. Picolal-barbitursäure (XI)

13 g (1/10 Mol) Barbitursäure wurden in 150 ccm heißem Wasser gelöst und zu der klaren, etwas gelblichen Lösung langsam 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugegeben. Bereits nach kurzer Zeit begann sich unter Selbsterwärmung der Lösung ein gelblicher Niederschlag auszuschcheiden. Nach Zugabe der gesamten Aldehydmenge wurde das Reaktionsgemisch noch kurze Zeit auf dem Dampfbad erhitzt und der gebildete, hellgelbe Niederschlag von der bräunlich-gefärbte Mutterlauge durch Absaugen getrennt. Durch Nachwaschen des Filtrerrückstandes mit heißem Wasser und Alkohol wurde ein fast farbloses, etwas gelbstichiges mikrokristallines Pulver erhalten, das, ohne einen scharfen Schmelzpunkt zu zeigen, sich ab 265° zunehmend dunkel färbte und bei 275–280° verkohlte.

Die Verbindung erweist sich als gut löslich in heißem Eisessig, dagegen schwer löslich in den übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln und in Wasser. Ausb.: 19,5 g (90% d. Th.).

$$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{N}_3 \quad (217,2) \quad \text{Ber. N} = 19,35 \quad \text{Gef. N} = 19,31.$$
10. α -Acetyl- β -(2-pyridyl)-acrylsäureester (XII)

(Picolal-acetessigester)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 13 g (1/10 Mol) Acetessigester verrührt und das Gemisch langsam unter Kühlen mit 10 Tropfen Diäthylamin versetzt. Unter Erwärmen bildete sich ein dickes, gelbliches Öl, das mehrere Tage im Eisschrank sich selbst überlassen wurde, wobei fast völlige Erstarrung eintrat. Bei Anwärmen auf Raumtemperatur trat zunächst Verflüssigung unter Bildung eines gelblichen Öles ein, das aber nach kurzem Stehen auf Anreiben spontan kristallisierte. Zur Reinigung wurde scharf abgesaugt und, nach Waschen mit Äther, aus Petroläther umkristallisiert. Farblose, rhombische Nadelchen, die bei 85–87° unter Braunfärbung schmelzen. Leicht löslich in Aceton, Alkohol, Chloroform, Benzol; schwer löslich in Wasser, Petroläther und Äther. An der Luft tritt langsam bräunliche Verfärbung ein. Ausb.: 17,7 g (80% d. Th.).

$$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N} \quad (219,2) \quad \text{Ber. C} = 65,74 \quad \text{H} = 5,94 \quad \text{N} = 6,38$$

$$\text{Gef. C} = 65,85 \quad \text{H} = 6,11 \quad \text{N} = 6,36.$$
11. α -Cyano- β -(α -pyridyl)-acrylsäureester (XIII)

(Picolal-cyanessigester)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 11,5 g (1/10 Mol) Cyanessigester sowie 70 ccm Alkohol vermischt und auf 10° abgekühlt. Nach Zugabe von 0,1 ccm Diäthylamin unter Rühren trat merklicher Temperaturanstieg ein. Durch Kühlen wurde bei etwa 20° gehalten und nach Abklingen der Reaktion noch eine Stunde nachgerührt. Die gebildete Kristallmasse wurde abgesaugt und mit kaltem Alkohol nachgewaschen. Rohausb.:

18,2 g (87,6% d. Th.). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 94–95°, die sich nach einiger Zeit weinrot verfärbten. Nach Umkristallisation aus Alkohol wurden lange Prismen vom F. 97° erhalten.

$C_{11}H_{10}O_2N_2$ (202) Ber. N = 13,92 Gef. N = 13,64.

12. 1-Oxy-1-(α -pyridyl)-2-nitroäthan (XIV)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 100 g Nitromethan und 0,5 g Kaliumcarbonat 10–15 Minuten unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Bei Beginn einer Dunkelfärbung wurde sofort mit Eiswasser gekühlt, vom Kaliumcarbonat abgesaugt und das überschüssige Nitromethan im Vakuum unter Stickstoff abdestilliert. Der verbleibende grünliche Rückstand wurde auf Ton getrocknet. Rohausb.: 9,1 g (55% d. Th.). Schwach graugrün gefärbte Kristalle vom F. 63–67°. Beim Stehen am Licht trat langsam bräunliche Verfärbung ein. Nach Umkristallisation aus Petroläther wurden farblose Nadeln vom F. 68° erhalten. Die Ausbeute an Reinsubstanz betrug 46% d. Th.

$C_6H_8O_3N_2$ (168,1) Ber. N = 16,66 Gef. N = 16,44.

13. Picolal-3,3'-bis-4-oxy-cumarin (XV)

8,2 g (1/20 Mol) 4-Oxycumarin wurden in 40 ccm siedendem Methanol gelöst und tropfenweise unter Rühren 2,7 g (1/40 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugegeben, wobei geringe Erwärmung eintrat. Nach kurzem Stehen begann die Ausscheidung des Kondensationsproduktes in Form eines gelblichen pulvrigen Niederschlages, der abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurde. Die Verbindung schmolz nach Trocknen bei 252–254°. (Eine genauere Bestimmung war nicht möglich, da beim Erhitzen ab 225° zunehmend Dunkelfärbung eintrat). Ausb.: 8,9 g (85% d. Th.).

$C_{24}H_{17}O_6N$ (415,0) Ber. N = 3,37 Gef. N = 3,22.

14. 5,5-Di-[1-oxy-1-(α -pyridyl)]-hydantoin (XVII)

10 g (1/10 Mol) Hydantoin wurden mit 22 g (1/5 Mol) Pyridin-2-aldehyd auf 80° erwärmt und 1 ccm Diäthylamin zugegeben. Nach etwa einstündiger Erhitzung auf 80–100° resultierte eine klare, gelborange gefärbte Lösung, die bei weiterem Erhitzen plötzlich zu einem Kristallbrei erstarrte. Nach Erkalten wurden 60 ccm Alkohol unter Rühren zugefügt, das so erhaltene gelbliche Pulver abgesaugt und aus Wasser (unter Zusatz von A-Kohle) umkristallisiert. Farblose Nadelchen, F. 203°. Ausb.: 10,5 g (55% d. Th.).

$C_{15}H_{14}O_4N_4$ (314,3) Ber. N = 17,83 Gef. N = 18,23.

15. 4,4'-Dioxy-diphenyl-(pyridyl-2)-methan (XVIII)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 18,8 g (1/5 Mol) Phenol vermischt und, zwecks schnellerer Homogenisierung, schwach erwärmt. Die erhaltene klare Lösung von Phenol in Pyridin-aldehyd wurde unter Rühren und Kühlen mit trockenem HCl-Gas gesättigt und das hiernach resultierende gelbliche, viskose Gemisch etwa 7 Stunden unter Stickstoff auf 70–80° erwärmt. Das Reaktionsgemisch hatte sich hiernach in eine klare, honigartige, sehr viskose Masse umgewandelt, die in Wasser gelöst und, nach Zusatz von etwas konz. Salzsäure, von geringen Mengen säureunlöslicher Nebenprodukte abfiltriert wurde. Die klare gelb bis gelborange gefärbte Lösung wurde alkalisiert und zur Entfernung von kleinen Anteilen Pyridoin filtriert. Nach Entfärbung wurde die Lösung mit Kohlendioxyd übersättigt, wobei sich das 4,4'-Dioxy-diphenyl-(pyridyl-2)-methan in Form eines farblosen, etwas gelbstichigen pulvrigen Niederschlages ausschied.

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aceton/Wasser wurden farblose Kristalle von seidenartigem Glanz erhalten, die bei 239° unter Dunkelfärbung schmolzen. Ausb.: 22,4 g (81% d. Th.).

$C_{18}H_{15}O_2N$ (277) Ber. N = 5,05 Gef. N = 5,08.

16. N-Picolal-aminoäthanol bzw. 5-(α -Pyridyl)-oxazolidin (XIX u. XX)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden mit 6 g (1/10 Mol) Aminoäthylalkohol und 100 ccm Benzol abs. bis zur Beendigung der Wasserabscheidung am Rückfluß erhitzt. Wasserabscheidung: 2,1 ccm. Nach Abdestillieren des Benzols wurde mehrfach im Vakuum fraktioniert, wobei ein gelbliches Öl vom Kp.₁₈ 162—164° erhalten wurde. Ausb.: 9,5 g (70% d. Th.).

$C_8H_{10}ON_2$ (150,0) Ber. N = 18,66 Gef. N = 18,82.

17. N-Picolyl-piperidin (XXI)

20 g Pyridin-2-aldehyd wurden mit 20 g Piperidin und 40 ccm wasserfreier Ameisensäure 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde das dunkel gefärbte Reaktionsgemisch mit Kaliumcarbonatlösung alkalisch gestellt und mehrfach mit Äther extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten ätherischen Extrakte und Abziehen des Äthers wurde der in Form eines dunklen Öles erhaltene Rückstand mehrfach im Vakuum fraktioniert, wobei das N-Picolyl-piperidin als gelbstichiges Öl vom Kp._{0,6} 81—85° erhalten wurde.

$C_{11}H_{16}N_2$ (176,2) Ber. N = 15,91 Gef. N = 15,36.

18. 1,2,3-Tri-(α -pyridyl)-methylen-diamin (XXII)

(Picolal-bis- α -amino-pyridin)

19 g (1/5 Mol) α -Aminopyridin wurden geschmolzen und mit 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd vermischt, wobei unter Erwärmung Reaktion eintrat. Nach kurzem Stehen erstarrte das gebildete dicke Öl zu einer festen, gelblichen Kristallmasse, die zur Vervollständigung der Reaktion zwei Stunden auf dem Dampfbad erhitzt wurde. Nach mehrfacher Umkristallisation aus CCl_4 /Petroläther wurden gelbliche, rechteckige Plättchen vom F. 112—113,5° erhalten, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln — außer in Petroläther — leicht löslich, aber schwer löslich in Wasser sind. Ausb.: 24,9 g (90% d. Th.).

$C_{16}H_{15}N_5$ (277,3) Ber. N = 25,26 Gef. N = 25,35.

Das Pikrat bildet ein mikrokristallines, gelbliches Pulver vom F. 213—214° (Zers.).

19. N-Picolal-phenyl-thio-semicarbazon (XXIII)

8 g (1/20 Mol) Phenyl-thio-semicarbazid wurden in 80 ccm heißem Wasser gelöst und eine Lösung von 6 g (1/20 Mol) Pyridin-2-aldehyd in 50 ccm Wasser langsam unter Rühren zugepfropft, wobei die Lösung eine gelbliche Farbe annahm und nach kurzer Zeit eine hellgelbe, flockige Kristallmasse ausschied. Das Reaktionsprodukt wurde noch einige Zeit auf dem Dampfbad erhitzt und anschließend über Nacht stehen gelassen. Nach Absaugen und Umkristallisation aus 80proz. Alkohol wurden lange, farblose, wattenartig verfilzte Nadelchen erhalten, die bei 191—192° unter Rotfärbung und geringer Zersetzung schmolzen. Ausb.: 10,4 g (81% d. Th.).

$C_{13}H_{12}N_4S$ (256,3) Ber. N = 21,86 Gef. N = 21,7.

Das Pikrat bildet gelbe Nadelchen vom F. 192° (Zers.).

20. N-Picolal-N'-picolinoyl-hydrazin (XXIV)

(N-Picolal-picolinsäure-hydrazid)

14 g (1/10 Mol) Picolinsäurehydrazid wurden in 50 ccm Wasser gelöst und langsam unter Rühren und Kühlen 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd sowie 7 Tropfen konz. Kalilauge zugegeben, wobei sich die Lösung schwach erwärmte und rötlich verfärbte. Nach Stehen über Nacht war das anfangs klare Reaktionsgemisch zu einer festen gelblichen Masse erstarrt. Nach Absaugen wurde der gelblichorange gefärbte Filtrerrückstand aus verdünntem Alkohol unter Zusatz von A-Kohle mehrfach umkristallisiert, wobei sich bei den ersten Kristallisaten schwach grünlich gefärbte und später farblose rhomboedrische Plättchen vom F. 160–161° abschieden, die sich jedoch an der Luft alsbald wieder oberflächlich grün verfärbten. Ausb.: 14,8 g (65% d. Th.).

$C_{12}H_{10}ON_4$ (226,2) Ber. N = 24,77 Gef. N = 24,69.

Das Pikrat wurde in Form hellgelber Nadeln vom F. 210° (Zers.) erhalten.

21. N,N'-Dipicolal-dipicolinsäure-dihydrazid (XXV)

11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd wurden zu einer Lösung von 10 g (1/20 Mol) Dipicolinsäure-dihydrazid in 600 ccm 50proz. heißem Alkohol langsam unter Rühren zugeetropt. Nach kurzer Zeit begann Abscheidung von weißen, feinen Nadelchen. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschließend noch 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt und die etwas gelblich gefärbte Lösung über Nacht stehen gelassen. Nach Absaugen und Umkristallisation der ausgeschiedenen Kristalle aus verdünntem Alkohol wurden farblose derbe Nadeln erhalten, die bei 240° zu sintern begannen und bei 243–244° schmolzen. Ausb.: 11,3 g (60% d. Th.).

Die Verbindung enthält ein Mol Kristallwasser in ziemlich fester Bindung, das erst bei längerem Erhitzen über P_2O_5 im Vakuum abgegeben wird.

2,736 g Substanz zeigten nach 8stündigem Trocknen über P_2O_5 im Vakuum bei 80° einen Gewichtsverlust von 0,118 g.

Ber. H_2O = 4,6% Gef. H_2O = 4,4%.

$C_{19}H_{14}O_2N_7 \cdot H_2O$ (390,4) Ber. N = 25,12 Gef. N = 24,92.

Pikrat: Gelbe Nadeln vom F. 202–204° (Zers.).

22. N-Picolal-N'-acetyl-hydrazin (XXVI)

(Pyridin-2-aldehyd-N-acetyl-hydrazon)

7 g (1/10 Mol) Essigsäurehydrazid wurden in 10 ccm Methanol gelöst und langsam 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugeetropt, wobei starke Erwärmung des Reaktionsgemisches eintrat. Die gelbliche Lösung des Hydrazons wurde über Nacht im Eisschrank belassen, wonach weitgehende Erstarrung eingetreten war. Nach Absaugen und Nachwaschen mit Äther wurde zur Reinigung mehrfach aus Petroläther umkristallisiert. Dabei ergaben sich farblose, wohl ausgebildete, jedoch wenig charakteristische Kristalle vom F. 123–125°, die sich beim Stehen bald oberflächlich leuchtend grüngelb verfärbten. Ausb.: 9,7 g (59% d. Th.).

$C_8H_9ON_3$ (163,2) Ber. N = 25,76 Gef. N = 25,56.

Das Pikrat bildet gelbe Nadelchen, die bei 215–216° unter Zersetzung schmelzen.

23. N-Picolal-N'-salicyloyl-hydrazin (XXVII)

15 g (1/10 Mol) Salicylsäurehydrazid wurden in 80 ccm 50proz. Alkohol in der Wärme gelöst und langsam unter Rühren 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugegeben. Nach kurzem Stehen schieden sich auf Anreiben gelbliche, faserige Kristallaggregate

des Hydrazid-hydrazons aus, die noch heiß abgesaugt wurden. Nach Umkristallisation aus verdünntem Alkohol wurden farblose, langfaserige Kristalle vom F. 219° erhalten. Ausb.: 17 g (71% d. Th.).

$C_{13}H_{11}O_2N_3$ (241,2) Ber. N = 17,43 Gef. N = 17,64.

24. Pyridyl-2-p-propoxyphenyl-carbinol (XXXI)

Zu einer in üblicher Weise aus 3,7 g Magnesium und 32 g (3/20 Mol) p-Brom-phenyl-propyläther in 75 ccm Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung wurden unter Rühren und Kühlen 11 g (1/10 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugetropft, wobei sich das Reaktionsprodukt als gelbliches, viskoses Öl ausschied. Nach Stehen über Nacht wurde die Reaktionslösung mit wenig Eiswasser zersetzt und, nachdem die Fällung von Magnesiumhydroxyd durch Zugabe von Ammoniumchlorid in Lösung gebracht worden war, mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierte ein dunkelbraunes, zähes Öl, das nach längerem Stehen größtenteils kristallin erstarrte. Nach Absaugen von noch flüssigen Anteilen wurde aus Petroläther unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert. Hellgelbe, derbe Kristalle vom F. 65°. Ausb.: 13,4 g (56% d. Th.).

$C_{15}H_{17}O_2N$ (243,3) Ber. N = 5,76 Gef. N = 5,72.

25. Pyridyl-2-iso-propyl-carbinol (XXXII)

Zu einer aus 37 g (3/10 Mol) iso-Propylbromid und 7,2 g Magnesiumspänen in 400 ccm abs. Äther bereiteten Lösung von iso-Propyl-magnesium-bromid wurden unter Rühren und Kühlen 22 g (1/5 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugetropft. Nach Stehen über Nacht wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das Pyridyl-2-isopropyl-carbinol nach mehrfacher Fraktionierung im Vakuum als gelbstichiges Öl vom Kp_{15} 116–117° erhalten. Ausb.: 10,2 g (34% d. Th.).

$C_9H_{13}ON$ (151,19) Ber. N = 9,26 Gef. N = 9,34.

26. Pyridyl-2-sek.-butyl-carbinol (XXXIII)

Zu einer aus 41 g (3/10 Mol) sek.-Butylbromid sowie 7,2 g Magnesiumspänen in 400 ccm abs. Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung wurden unter Rühren und Kühlen 22 g (1/5 Mol) Pyridin-2-aldehyd zugetropft, wobei sich das Umsetzungsprodukt in Form einer gelblichen, viskosen Masse ausschied. Nach Stehen über Nacht wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und so das Pyridyl-2-sek.-butyl-carbinol als farbloses, etwas gelbstichiges Öl vom Kp_{15} 124–126° erhalten. Die Substanz besitzt einen charakteristischen, an Kümmel erinnernden Geruch. Ausb.: 14,2 g (43% d. Th.).

$C_{10}H_{15}ON$ (165,2) Ber. N = 8,48 Gef. N = 8,65.

27. Pyridyl-2-diäthylcarbinol (XXXIV)

Zu einer aus 33 g (3/10 Mol) Äthylbromid, 7,3 g Magnesiumspänen und 150 ccm Äther bereiteten GRIGNARD-Lösung wurden unter Rühren und Kühlen 15 g (1/10 Mol) Picolin-säureester zugetropft. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch 30 Minuten zum Sieden erhitzt und das Reaktionsprodukt anschließend mit Eiswasser versetzt. Nachdem die Fällung von basischem Magnesiumbromid in Lösung gebracht war, wurde erschöpfend ausgeäthert und, nach Trocknen und Verdampfen des Äthers, bei Destillation im Vakuum das Pyridyl-2-diäthyl-carbinol als schwachgelbliches Öl vom Kp_{15} 110–111° erhalten. Ausb.: 14,3 g (87% d. Th.).

$C_{10}H_{15}ON$ (165,2) Ber. N = 8,48 Gef. N = 8,56.

28. Pyridyl-2-dipropyl-carbinol (XXXV)

Das Carbinol wurde in der gleichen, wie unter 27 beschriebenen Weise aus 37 g n-Propylbromid, 7,3 g Magnesiumspänen und 15 g (1/10 Mol) Picolinsäureester gewonnen. Nach Aufarbeitung wurde es durch Vakuumdestillation als farbloses Öl vom $K_{p.20}$ 136–139° erhalten. Ausb.: 11,2 g (58% d. Th.).

$C_{12}H_{19}ON$ (193,3) Ber. N = 7,25 Gef. N = 6,93.

29. Pyridyl-2-dibenzyl-carbinol (XXXVI)

Das Dibenzylcarbinol wurde ebenfalls in der gleichen wie unter 27 beschriebenen Weise aus 51 g Benzylbromid, 7,3 g Magnesiumspänen und 15 g (1/10 Mol) Picolinsäureester gewonnen. Nach Aufarbeitung wurde das Carbinol durch Destillation im Vakuum als gelbliches, in der Vorlage alsbald erstarrendes Öl vom $K_{p.15}$ 230–235° erhalten. Nach Umkristallisation aus Petroläther farblose Nadeln vom F. 115–117°, die sich als unlöslich in Wasser, jedoch leicht löslich in organischen Lösungsmitteln, außer in Petroläther, erwiesen. Ausb.: 12,1 g (41% d. Th.).

$C_{20}H_{19}ON$ (289,4) Ber. N = 4,84 Gef. N = 4,61.

30. Dipicolinsäure-bis-diäthylamid (XXXVII)

75 g eines Gemisches von Dipicolinsäure, Nicotinsäure und Isonicotinsäure (etwa 45% Dipicolinsäure enthaltend) wurden in 75 g Diäthylamin unter Rühren und Erwärmen gelöst, und zu der klaren Lösung langsam 100 g $POCl_3$ zugetropft. Die Eintropfgeschwindigkeit wurde so bemessen, daß die Temperatur nicht über 140° stieg. Nach Beendigung des Eintropfens wurde noch eine halbe Stunde gerührt und das erhaltene dunkelgefärbte Reaktionsprodukt über Nacht stehen gelassen. Die zu einem festen Kuchen erstarrte Masse wurde dann in 350 ccm Wasser gelöst und mit 40proz. Kalilauge unter Köhlen übersättigt, wobei sich zwei Schichten ausbildeten. Die obere Schicht, das Gemisch der Diäthylamide, wurde von der wäßrigen Phase getrennt und diese mehrfach ausgeäthert. Die ätherischen Extrakte wurden mit der Hauptmenge vereinigt und über Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der dunkle, ölige Rückstand mehrfach im Vakuum fraktioniert, wobei nach einem Vorlauf von Nicotinsäure- und Isonicotinsäure-diäthylamid ($K_{p.0,8}$ 125–128°) das Dipicolinsäure-bis-diäthylamid bei 196°/0,8 mm als farbloses Öl erhalten wurde, das beim Stehen alsbald erstarrte.

Nach Umkristallisation aus Petroläther wurden flache, glänzende, rechtwinklig abgeschnittene Plättchen vom F. 82° erhalten. Sie sind leicht löslich in Wasser und den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, außer in Petroläther. Ausb.: 37 g (70% d. Th.).

$C_{15}H_{23}O_2N_3$ (277,4) Ber. N = 15,15 Gef. N = 15,46.

31. Picolinsäure-thio-hydrazid (XXXVIII)

20 g Picolinsäure-hydrazid wurden mit 30 g Kaliumsulfid und 25 g P_2S_5 sehr fein verrieben und in 200 ccm Toluol acht Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Toluols im Vakuum wurde der braungelbe Rückstand fein gepulvert und mehrfach mit Wasser ausgekocht, wobei sich aus den wäßrigen Extrakten nach Abkühlen und einigem Stehen ölige, rötlich-gelbe Tröpfchen abschieden, die nach längerem Stehen erstarrten.

Nach mehrfacher Umkristallisation aus wäßrigem Alkohol unter Zusatz von A-Kohle wird ein hellbräunliches, aus undeutlichen Kristallen bestehendes Pulver erhalten, das ab 142° sintert und etwas unscharf bei 148–150° schmilzt. Ausb.: 3,4 g (14% d. Th.).

$C_6H_7N_3S$ (153,2) Ber. N = 27,43 Gef. N = 26,94.

32. Picolinsäure-thio-diäthylamid (XXXIX)

17,7 g (1/10 Mol) Picolinsäure-diäthylamid wurden mit 27 g feingepulvertem Kaliumsulfid und 100 ccm Toluol unter Rühren zum Sieden erhitzt und hierzu innerhalb einer Stunde 18 g P_2S_5 eingetragen. Anschließend wurde das Gemisch vier Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Toluols im Vakuum wurde der rotgelbe Rückstand fein gepulvert und mit 200 ccm konz. Kaliumcarbonat-Lösung auf dem Dampfbad erhitzt, wobei sich eine dunkel gefärbte, ölige Schicht auf der Oberfläche der Lösung abschied, die beim Erkalten erstarrte. Nach Absaugen und Trocknen des Rückstandes wurde dieser im Vakuum destilliert. Das Picolinsäure-thio-diäthylamid ging als rötlichgelbes, bald erstarrendes Öl bei 171–172°/2,5 Torr über. Nach Umkristallisation aus Petroläther wurden gelbliche, beiderseitig zugespitzte Plättchen vom F. 50–51° erhalten, die sich als leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Aceton, löslich in Benzol und schwer löslich in Wasser und Petroläther erwiesen. Ausb.: 7,2 g (37% d. Th.).

$C_{10}H_{14}N_2S$ (194,3) Ber. C = 61,81 H = 7,26 N = 14,42 S = 16,50
Gef. C = 61,87 H = 7,36 N = 13,86 S = 16,50.

Das Pikrolonat wird in Form hellgelber Nadeln vom F. 157° (Zers.) erhalten.

33. Dipicolinsäure-bis-dithio-diäthylamid (XXXX)

10 g (0,037 Mol) Dipicolinsäure-bis-diäthylamid wurden mit 27 g feingepulvertem Kaliumsulfid und 100 ccm Xylol unter Rühren auf 120° erhitzt und innerhalb einer Stunde 18 g P_2S_5 in kleinen Portionen eingetragen. Nachdem das Gemisch weitere zwei Stunden unter Rühren auf 120° erhitzt worden war, wurde das Xylol im Vakuum abdestilliert und der braune Rückstand mit 150 ccm konz. Kaliumcarbonat-Lösung eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Nach Abkühlen wurde der bräunliche Rückstand abgesaugt und, nach Verreiben mit 100 ccm Wasser, mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen und Verdampfen des Äthers wurde ein gelblicher Rückstand erhalten, aus dem das Dipicolinsäure-bis-dithio-diäthylamid durch Umkristallisation aus wenig Alkohol in Form gelber, rechteckiger Plättchen vom F. 129–130° erhalten wurde, die ziemlich leicht löslich in Wasser, Alkohol und Petroläther sind. Ausb.: 2,4 g (22% d. Th.).

$C_{15}H_{23}N_3S_2$ (309,5) Ber. N = 13,58 S = 20,70
Gef. N = 12,72 S = 20,60.

Die Verbindung bildet weder ein Pikrat noch Pikrolonat.

Magdeburg, Wissenschaftliche Abteilung des VEB Fahlberg-List und Greifswald, Institut für Organische Chemie der Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 14. Februar 1955.