

Über 2- und 4-Pyridiniumaldoxime

VON ELMAR PROFFT UND GISELA KRÜGER

Inhaltsübersicht

Es wird über die Darstellung von Mono-, Di-, Tri-, Tetra- und Pentamethylen-bis-2-(bzw. 4-)hydroximinofornyl-pyridinium-dibromiden als wichtigen Cholinesterase-Reaktivierungsmitteln berichtet.

Pyridin-2-aldoximjodmethylat ist unter der Bezeichnung PAM als sehr wirksames Antidot bekannt. Es bewirkt eine starke Reaktivierung der Cholinesterase und behebt infolgedessen bei Applikation innerhalb einiger Stunden nach der Vergiftung schwere Allgemeinstörungen, die auf einer Hemmung durch Phosphorylierung oder Phosphonylierung der Cholinesterase beruhen. Solche Schädigungen können bei dem Menschen eintreten bei Anwendung stark toxischer Insekticide, wie organischer Phosphate oder Thiophosphate, z. B. Tetraäthylpyrophosphat (TEPP), Diäthyl-äthylmerkaptäthylthiophosphat (Systox), Diäthylnitrophenylthiophosphat (Parathion, E 605) u. a.; ferner bei Vergiftungen mit sog. „Nervengasen“, also Kampfstoffen, in Gestalt von organischen Fluorophosphaten und anderen Verbindungen, wie Diisopropylfluorophosphat (DFP), Isopropylmethylfluorophosphat (Sarin oder G. P.), O-Äthyl-N,N-dimethylcyanaminphosphat (Tabun) und dgl.

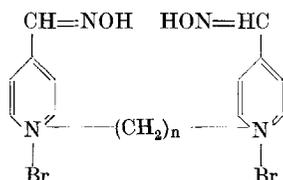
Das Pyridin-2-aldoximjodmethylat ist in jüngster Zeit noch interessanter geworden, nachdem festgestellt werden konnte, daß Lebensmittelvergiftungen, die durch Botulinusbakterien (sog. „Wurstvergiftungen“) erzeugt werden, mit ihm behoben werden können, indem auch hierbei das PAM reaktivierend auf die Cholinesterase-Hemmung wirkt. Da solche Botulinusbakterien auch zur Vernichtung von Menschenleben bei kriegsrischen Handlungen dienen können, erschien uns die eingehende Bearbeitung dieses Problems zum Schutze des Lebens notwendig.

Nach einer Veröffentlichung von HOBBIER, O'SULLIVAN und SADLER¹⁾ bewirken Monoxime und Dioxime von Bis-Pyridinium-Ionen eine beträchtlich stärkere Reaktivierung der Cholinesterase als alle anderen bislang bekannten Substanzen (Versuche an der männlichen weißen Maus

¹⁾ F. HOBBIER, D. G. O'SULLIVAN u. P. W. SADLER, Nature **182**, 1498 (1958).

bei Intoxikation mit Tetraäthylpyrophosphat und Diisopropylfluosphosphat). Es wird mitgeteilt²⁾, daß das 1,3-Trimethylen-bis-[4-hydroxyiminoformylpyridinium]-dibromid in seiner Eigenschaft als Reaktivator zweiundfünfzigmal so stark und das 1,4-Tetramethylen-bis-[4-hydroxyiminoformylpyridinium]-dibromid achtunddreißigmal so stark wirksam wie das PAM sein soll. Bei den genannten Verbindungen handelt es sich um Derivate des Pyridin-4-aldehyds, also nicht des α -Aldehyds, wie bei dem PAM.

Die Darstellung einiger solcher Pyridiniumaldoxime ist kürzlich von POZIOMEK und Mitarbeitern³⁾ beschrieben worden. Es wurden Methylen-bis-[4-hydroxyiminoformylpyridinium]-dibromide dargestellt, bei denen die Anzahl (n) der Methylengruppen 2, 3, 4, 5 und 10 betrug:



Die Darstellung dieser Substanzen erfolgte im allgemeinen derart, daß eine Mischung des Oxims mit der betreffenden Dibromverbindung in Äthanol während eines längeren Zeitraumes (bis zu 95 Stunden) im gläsernen Druckgefäß auf 60° erhitzt wurde. Wir konnten diese Methode unter Zeitersparnis abwandeln. Dazu wurde in der Siedehitze in reinem Nitromethan als Lösungsmittel gearbeitet, wobei Erhitzungszeiten von 4¹/₂–6 Stunden ausreichten. Bis auf die Dimethylenverbindung decken sich die von uns nach dieser Methode gefundenen Schmelzpunkte für die Tri-, Tetra- und Pentamethylenverbindung mit den von POZIOMEK und Mitarbeitern angegebenen. Für die erstere ermittelten wir F. 285° (Reinheit der Substanz belegt durch Analyse s. Exp. Teil) gegenüber 300° von POZIOMEK und Mitarbeitern.

Die amerikanischen Autoren haben in ihrer zitierten Arbeit auch versucht, Methylen-bis-[2-hydroxyiminoformylpyridinium]-dibromide darzustellen, wobei ihnen kein Erfolg beschieden war. Wir untersuchten solche Reaktionen näher, und es gelang, die erstrebten Verbindungen zu synthetisieren. Als Lösungsmittel genügte, ohne Druckanwendung, bereits Äthanol. Gemische aus Äthanol und Nitromethan sind günstig. Die Ausbeuten liegen wesentlich niedriger als bei den isomeren 4-Hydroxyiminoformylverbindungen. Das 1,2-Dimethylderivat ließ sich bislang

²⁾ F. HOBBERGER u. P. W. SADLER, *Nature* **182**, 1672 (1958).

³⁾ EDWARD I. POZIOMEK, BRENNIE E. HACKLEY jr. u. GEORGE M. STEINBERG, *J. Org. Chem.* **23**, 714–717 (1958).

nicht darstellen. Nach 20stündigem Erhitzen in Nitromethan war aus dem dunkelbraun gefärbten Reaktionsgemisch noch sehr viel unverändertes Pyridin-2-aldoxim zu isolieren.

Die 1,3-Trimethylenverbindung war trotz vielfacher Abwandlung der Methodik der Darstellung in schlechter Ausbeute (13,4%) zugänglich. Lösungsmittel waren bei abgeänderten Bedingungen (Reaktionszeit und Temperatur) ohne merklichen Einfluß auf die Ausbeute. Es wurden Äthanol, Nitromethan und Gemische dieser angewendet, und es wurde in Stickstoff gearbeitet (Überschuß an Oxim).

Die Reaktionsgemische verfärbten sich regelmäßig nach kurzer Zeit in dunkelgrün. Die gewünschte Substanz mußte aus einem schwarzgrünen schmierigen Umsetzungsprodukt isoliert werden.

Im Falle der 1,4-Tetramethylenverbindung waren 20% Ausbeute zu erzielen. Die Bedingungen waren ähnlich wie bei der 1,3-Trimethylenverbindung. Ein Ansatz ohne Lösungsmittel reagierte nach 90minütigem Erhitzen auf dem Dampfbad explosionsartig unter Verharzung.

Das 1,5-Pentamethylen-bis-[2-hydroximinofornylpyridinium]-di-bromid konnte bisher nur in Spuren (2%) aus dunkelviolettgefärbter, mit Kristallen durchsetzter Schmiere isoliert werden. Da solche geringen Ausbeuten aber im Anfang auch bei den niedrigen homologen Verbindungen dieser Reihe nur zu erzielen waren, ist anzunehmen, daß auch hierbei bessere Ausbeuten erhältlich sind. Es wird hieran noch gearbeitet.

Die angeführten Schmelzpunkte (s. Exp. Teil) wurden auf dem Mikroheiztisch ermittelt. Bei denjenigen Substanzen, die auf dem Heiztisch unter derart langsamer Zersetzung schmolzen, daß eine genaue Erkennung des Schmelzpunktes bzw. Zersetzungspunktes nicht möglich war, wurde ein Metallschmelzblock verwendet. — Die bei der Analyse angeführten Bromwerte wurden titrimetrisch nach VOLHARD ermittelt.

Experimenteller Teil

A. 4-Hydroxyiminofornylpyridiniumverbindungen

1. 1,2-Dimethylen-bis-[4-hydroximinofornyl-pyridinium]-dibromid

24,4 g (0,2 Mol) Pyridin-4-aldoxim in 160 ml Nitromethan werden unter Rühren bis zum Sieden erhitzt und 18,8g (0,1 Mol) 1,2-Dibromäthan innerhalb 2½ Stunden eingetropt; nach insgesamt 4½ Stunden wird die Reaktion abgebrochen. Nach Stehen über Nacht wird abgesaugt und mit Alkohol gewaschen.

Ausbeute: (Rohprodukt) 26,7 g = 61,8% d. Th. (gelbbraun). Umkristallisation erfolgt aus 130 ml Wasser unter Zusatz von A-Kohle.

Ausbeute: 11,7 g = 27% d. Th., F. 285° (Z.), gelbe Kristalle. Brom: ber.: 37,0%; gef.: 36,6%, 36,7%.

2. 1,3-Trimethylen-bis-[4-hydroximinoformylpyridinium]-dibromid

31 g (0,25 Mol) Pyridin-4-aldoxim werden in 200 ml Nirtomethan unter Erhitzen gelöst und in die siedende Lösung 25 g (0,125 Mol) 1,3-Dibrompropan innerhalb von 2 Stunden eingetroppt. Nach weiterem dreistündigem Erhitzen wird abgekühlt, abgesaugt, 3 mal mit Aceton gewaschen und bei 130° getrocknet.

Ausbeute: 49,3 g = 88,4% d. Th., F. 239–41°.

Das Rohprodukt wird in 300 ml Äthanol unter Sieden gelöst, 10 Minuten mit A-Kohle gekocht, filtriert, im Kühlschrank kristallisieren gelassen, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. F. = 242°.

ber.: C 40,40%	gef.: C 40,46%
ber.: H 4,07%	gef.: H 4,08%
ber.: N 12,56%	gef.: N 12,59%
ber.: Br 35,80%	gef.: Br 36,40%

3. 1,4-Tetramethylen-bis-[4-hydroximinoformyl-pyridinium]-dibromid

24,4 g (0,2 Mol) Pyridin-4-aldoxim werden in 160 ml Nitromethan unter Rühren zum Sieden erhitzt und innerhalb 2 Stunden 21,6 g (0,1 Mol) 1,4-Dibrombutan eingetroppt. Es wird weitere 4 Stunden bei Siedetemperatur kräftig gerührt. Nach Abkühlung wird abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 42,3 g = 92% d. Th., schwachgelbe Kristalle.

Umkristallisation aus 800 ml Methanol ergibt 28,3 g = 61,4% d. Th. Die Substanz stellt stark lichtbrechende farblose Plättchen, F. 240°, dar, die sich bei weiterer Auskristallisation zu gelblichen Klümpchen zusammenballen.

Brom: ber.: 34,8%; gef.: 32,5, 31,8%.

Es lag die Vermutung nahe, daß Kristallalkohol angelagert ist. Substanz · CH₃OH (6,5% Methanol).

Die Trocknung einer Probe 8 Stunden im Vakuum bei 77° über Calciumchlorid ergab einen Gewichtsverlust von 5,6%. Brombestimmung der getrockneten Substanz: 35,2% Br (theor. 34,8%). Ein weiterer Ansatz wurde mehrmals unter A-Kohle-Zusatz aus Wasser umkristallisiert, F. 239°.

Brom: gef.: 34,4%, 34,5% (theor. 34,8).

4. 1,5-Pentamethylen-bis-[4-hydroximinoformylpyridinium]-dibromid

24,4 g (0,2 Mol) Pyridin-4-aldoxim werden in 160 ml Nitromethan unter Rühren zum Sieden erhitzt, worauf innerhalb 2 Stunden 23,0 g (0,1 Mol) 1,5-Dibrompentan eingetroppt werden. Insgesamt wird 6 Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Die anfangs abgeschiedenen Kristalle lösen sich im weiteren Verlauf der Reaktion, und es scheidet sich schließlich eine ölige Schmiere ab. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel abgossen, es wird mit 200 ml Äthanol verrührt und eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Ferner wird 5 Min. mit A-Kohle gekocht, abgesaugt und auskristallisieren gelassen.

Ausbeute: 37,0 g = 78,1% d. Th.; gelbe Kristalle, F. 209/10°. Die Substanz wird nochmals aus 150 ml Methanol umkristallisiert: 26,4 g = 55,7% d. Th., schwach gelblich gefärbte Kristalle, F. 210°.

Brom: ber.: 33,8%; gef.: 30,8%, 30,6%.

Substanz · C₂H₅OH (8,85% Äthanol).

Probe 4 Stunden im Vakuum bei 77° über Calciumchlorid getrocknet. Gewichtsverlust: 9%.

Brom: gef.: 33,6%, 33,5% (theor. 33,8%).

B. 2-Hydroximinoformylpyridiniumverbindungen

5. 1,3-Trimethylen-bis-[2-hydroximinoformylpyridinium]-dibromid

61,0 g (0,5 Mol) Pyridin-2-aldoxim und 40,4 g (0,2 Mol) 1,3-Dibrompropan werden in 50 ml Äthanol 8 Stunden unter Rühren in Stickstoff-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das schmierige Reaktionsgemisch mit Äthanol verührt, abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 11,9 g = 13,4% d. Th., F. 234°, graue Kristalle. Aus Wasser, unter A-Kohle-Zusatz umkristallisiert, werden 6,6 g = 7,4% d. Th. erhalten, F. 248°, gelbliche Kristalle.

Brom: ber.: 35,9%; gef.: 35,9%, 36,4%.

6. 1,4-Tetramethylen-bis-[2-hydroximinoformylpyridinium]-dibromid

85,4 g (0,7 Mol) Pyridin-2-aldoxim und 54,0 g (0,25 Mol) 1,4-Dibrombutan werden in 64 ml Äthanol und 16 ml Nitromethan gelöst und 15 Stunden unter Rühren in Stickstoff-Atmosphäre zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen wird das grünschwarze Reaktionsgemisch mit Alkohol verdünnt, abgesaugt und mit Alkohol gewaschen. Ausbeute: 22,1 g = 19,2% d. Th.; F. 260° (grauviolette Kristalle). Umkristallisiert aus Wasser unter A-Kohle-Zusatz werden 14,0 g = 12,2% d. Th. erhalten; F. 268°, schwach gelbliche Kristalle.

Brom: ber.: 34,8%; gef.: 34,4%, 35,0%.

Bei der frisch aus Wasser umkristallisierten Substanz sind 2 Mol Kristallwasser angelagert, wie aus der Brombestimmung und aus dem Gewichtsverlust beim Trocknen über Calciumchlorid bei 77° im Vakuum hervorgeht.

Substanz · 2 H₂O (7,2% Wasser).

Brom: ber.: 32,2%; gef.: 32,7%.

Die Kristalle verwittern sehr schnell an der Luft, so daß es schwierig ist, für die kristallwasserhaltige Substanz genaue Analysenwerte zu erhalten.

7. 1,5-Pentamethylen-bis-[2-hydroximinoformylpyridinium]-dibromid

36,6 g (0,3 Mol) Pyridin-2-aldoxim und 23,0 g (0,1 Mol) Pentamethylenbromid wurden in 32 ml abs. Äthanol und 8 ml Nitromethan unter Rühren in Stickstoffatmosphäre 15 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach 8tägigem Stehen wurde abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute 0,9 g = 1,9% d. Th., F. 197°, violett gefärbte Kristalle.

Nach Umkristallisation der Substanz aus Wasser (unter A-Kohle-Zusatz) wurden 0,2 g erhalten, F. 208–09°, graugelbe Kristalle.

Merseburg, Forschungsinstitut Magdeburg bei der Technischen Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der R (eingegangen am 21. Januar 1960.