

1,2-Dipyridazinyl-äthen- und -äthan-1,2-diole aus Pyridazin-carbaldehyden*

Synthesen und Reaktionen von Pyridazinderivaten, 6. Mitt.¹

Von

Gottfried Heinisch, Ernst Luszcak und Andreas Mayrhofer

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 8. Januar 1976)

1,2-Dipyridazinyl-ethene- and -ethane-1,2-diols from Pyridazine-carboxaldehydes. Syntheses and Reactions of Pyridazine Derivatives, VI

Treatment of pyridazine-4-carboxaldehyde with catalytic amounts of KCN results in formation of pyridazine-4-carboxylic acid and two stereoisomeric diols (**4**, **5**). The configurations of **4** and **5** are explained on basis of the ¹H-NMR-spectra, the mechanism of reaction is discussed. Pyridazine-3-carboxaldehyde (**10**) reacts with HCN to form the addition product of **10**-cyanhydrine to **10** (**11**). HCN-elimination from **11** yields the enediol **12** which by oxygen is oxidized to pyridazine-3-carboxylic acid or its methyl ester.

Im Hinblick auf Synthesen von Pyridazinderivaten mit potentieller pharmakologischer Wirksamkeit erschien eine Untersuchung des Reaktionsverhaltens von Pyridazin-3- und Pyridazin-4-carbaldehyd gegenüber Blausäure bzw. Cyanid-Ionen von Interesse, zumal hier — so wie bei anderen π -Mangel-Heteroaromaten^{2, 3} — eine gegenüber aromatischen Carbaldehyden abweichende Reaktivität gegeben sein konnte.

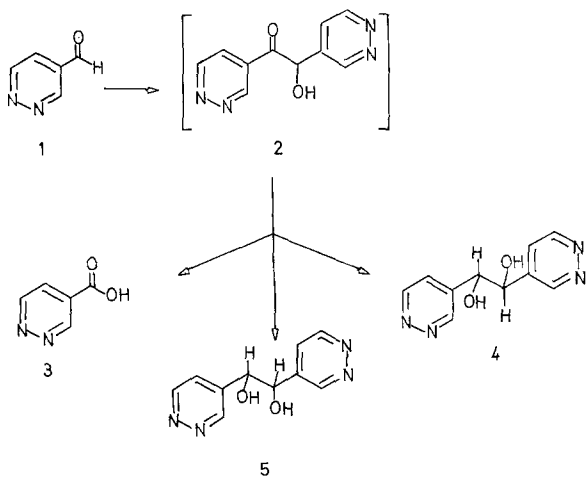
Wie in einer früheren Mitteilung⁴ gezeigt, erhält man bei der Reaktion des Pyridazin-4-carbaldehyds (**1**) mit äquimolaren Mengen HCN an Stelle des 1-Cyanhydrins dessen formales Additionsprodukt an **1**. Wir fanden nun, daß die Umsetzung von **1** unter Bedingungen der Benzoinreaktion ebenfalls einen abweichenden Verlauf nimmt: Statt

* Herrn Univ.-Prof. Dr. M. Pailer mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

eines zunächst zu erwartenden 4-Pyridazoins (2) erhielten wir ein aus drei Komponenten bestehendes Produktgemisch.

Aus diesem konnte eine Komponente durch Extraktion mit wäßriger Sodalösung und Einstellen auf $\text{pH} = 2,5$ isoliert und als Pyridazin-4-carbonsäure (3) identifiziert werden (Mischschmp., IR-Spektren-Vergleich). Die beiden übrigen dünn-schichtchromatographisch nachweisbaren Substanzen blieben dabei weitestgehend ungelöst, ihre Trennung gelang auf Grund der unterschiedlichen Löslichkeiten in Methanol und Wasser durch fraktionierte Kristallisation. Die Unterschiede im chromatographischen Verhalten der beiden Produkte erlauben zwar eine sichere Differenzierung, für *DC*- oder *SC*-Trennungen erwiesen sie sich jedoch als zu geringfügig.

Massenspektren und Elementaranalysen weisen — unter Berücksichtigung des Umstandes, daß die in Wasser schwerer lösliche Komponente mit 2 Mol H_2O kristallisiert — auf das Vorliegen zweier Isomere hin. Da in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beider Substanzen neben den Signalen der Pyridazin-Protonen (rel. Int. 2 + 1) je zwei weitere Resonanzen — eine bei etwa 5 ppm, die andere bei etwa 6 ppm (verschwindet nach Schütteln mit D_2O) — mit den relativen Intensitäten 1 auftreten, müssen ihnen die Strukturen der α -Glykole 4 und 5 zukommen.

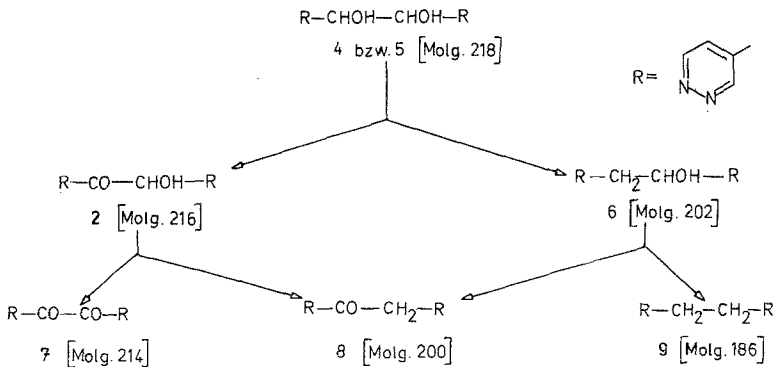


Nicht vereinbar mit dieser Strukturzuordnung schienen vorerst die Massenspektren von 4 und 5 zu sein, die bei völliger Abwesenheit von Ionen der Masse 218 (M^+) bzw. $109 \left(\frac{M^+}{2}\right)$ durch Peaks bei m/e 216, 202, 200 und 186 charakterisiert sind. Entsprechende Fragmente

fehlen sowohl in den Spektren von 1,2-Diphenyl-äthan-1,2-diolen* als auch in denen von 1,2-Di-(4'-pyridyl)-äthan-1,2-diolen**. Hier fanden wir vielmehr sowohl Molekülionenpeaks als auch — als Basispeaks — Fragmente der zu erwartenden symmetrischen Spaltung der Moleküle.

Eine plausible Erklärung für diesen überraschenden Sachverhalt läßt sich unter Berücksichtigung der vor kurzem erstmals beobachteten Neigung von Pyridazinyl-4-carbinolen zu thermisch induzierter Disproportionierung¹ geben (vgl. Schema 1).

Schema 1



Die Ionen der Masse 216 und 202 repräsentieren demnach die Molekülionen des durch Dismutation der α -Glykole gebildeten Pyridazins (2) bzw. des Alkohols 6. In weiterer Folge stattfindende Disproportionierung von 6 macht das Auftreten von Ionen der Masse 186 (Alkan 9) und 200 (Keton 8) verständlich***. In Übereinstimmung damit beobachtet man auch im Spektrum von 6 Peaks bei $m/e = 186$ und 200; in den Spektren der 1,2-Diole 4 und 5 nehmen deren relative Intensitäten mit steigender Temperatur zu.

* Für die Überlassung von Substanzproben sei Herrn Univ.-Prof. Dr. K. Schlögl bestens gedankt.

** Synthetisiert nach Mathes und Sauermilch^{2a}.

*** 8 könnte darüber hinaus auch als Folgeprodukt einer Disproportionierung von 2 resultieren. Ionen der Masse 214 — entsprechend dem dabei als Oxydationsprodukt zu erwartenden Diketon 7 — waren jedoch nicht zu beobachten. Auch aus dem Auftreten von Ionen der Masse 107 kann nicht mit Sicherheit auf Dismutation von 2 geschlossen werden, da diese auch bei der Fragmentierung von 8 auftreten.

Die Richtigkeit der Annahme, daß diese Reaktionsfolge bereits beim Erhitzen der Festsubstanzen auf höhere Temperaturen eintritt (Reaktion im Gaszustand war in erster Näherung auszuschließen, da der Druck in der Ionenquelle stets $< 5 \cdot 10^{-6}$ Torr war), konnte durch mehrstündiges trockenes Erhitzen von **4** bzw. **5** sichergestellt werden: In den bei 10^{-3} Torr/170° sich abscheidenden Destillaten war sowohl **6** als auch **8** und **9** durch Vergleichschromatographie eindeutig nachzuweisen.

Unter gleichartigen Bedingungen aufgenommene MS der Diole **4** und **5** weisen praktisch keine Unterschiede auf. Hingegen fällt in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren eine Differenz von etwa 0,2 ppm (in $\text{DMSO-}d_6$ -Lösung) in den Resonanzlagen der Methin-Protonen auf. Aus dieser konnte die konfigurative Zuordnung der beiden Diastereomeren getroffen werden.

Die räumliche Annäherung der Methin-Protonen an die Hydroxylgruppen der α -Kohlenstoffatome läßt für die *meso*-Form — wie von *Wiemann* und Mitarb.⁵ an mehreren 1,2-Diolen gezeigt und von *Neudeck* und *Schlögl*⁶ vor kurzem für 1,2-Diphenyl-äthan-1,2-diole bestätigt — eine Verschiebung des Resonanzsignals dieser Protonen nach niedrigerem Feld als bei der *rac.*-Form erwarten. Dem bei 190° schmelzenden Isomeren, dessen Methin-H-Resonanz bei 5,00 ppm erscheint, war daher *erythro*-Konfiguration (*meso*-Form, **4**), dem Diastereomeren mit $\delta_{\text{Methin-H}} = 4,77$ ppm (Schmp. 174°) *threo*-Konfiguration (*rac.* Form, **5**) zuzuordnen.

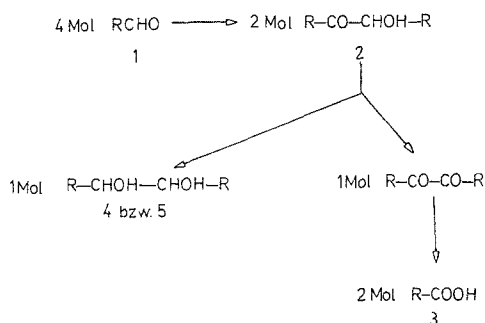
Im Einklang damit steht auch die Beobachtung, daß die Methin- und Hydroxyl-Protonenresonanzen im Diol mit Schmp. 174° eine höhere Multiplizität aufweisen als die für Spektrenaufnahme an $\text{DMSO-}d_6$ -Lösungen zu erwartende dublettische Aufspaltung, wie sie beim höher schmelzenden Isomeren erscheint. Eine Erklärung dafür läßt sich nämlich nur unter der Annahme der *threo*-Konfiguration des Diols Schmp. 174° finden — unabhängig davon, ob man als Ursache die Bildung von Solvationsdiastereomeren (Chiralität des Lösungsmittels infolge nur partieller Deuterierung) oder das Vorliegen zweier bevorzugter Konformerer⁵ annimmt.

Unter Berücksichtigung des Auftretens einer intensiven Rotfärbung bei der Reaktion von **1** mit katalytischen Mengen KCN, die auf zunächst erfolgende Pyridazoin-Bildung hindeutet, sind für das Entstehen der 1,2-Diole **4** und **5** zwei Wege in Betracht zu ziehen:

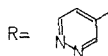
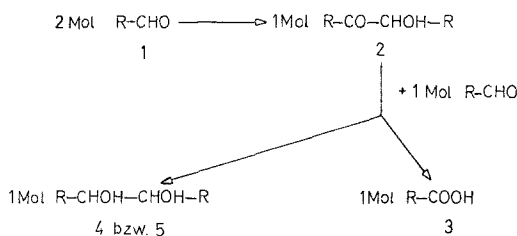
a) Disproportionierung von intermediärem **2** zu **4** bzw. **5** und einem 1,2-Di(4'-pyridazinyl)-äthan-1,2-dion, gefolgt von oxydativer Spaltung des letzteren zu 2 Mol **3**.

b) Gekreuzte Cannizzaro-Reaktion von **2** mit nichtumgesetztem **1**.

Auf Ablauf der Reaktion über Weg b) weisen folgende experimentelle Befunde hin: **3** und das Gemisch der Diole **4** und **5** sind im Molverhältnis 1,4 : 1 in analysenreiner Form isolierbar. Unter Berücksichtigung der relativ besseren Wasserlöslichkeit der Diole entspricht



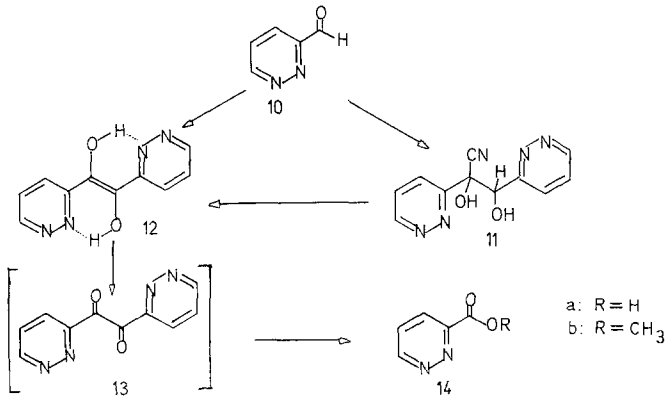
diese Produktverteilung eher der für Weg b) zu erwartenden Stöchiometrie. Darüber hinaus werden bei Ausführung der Reaktion unter Ausschluß von Luftsauerstoff die gleichen Produkte in unverändertem Mengen-Verhältnis erhalten.



In Analogie zu **1** isoliert man auch bei Umsetzung des Pyridazin-3-carbaldehyds (**10**), dessen Darstellung in freier Form uns kürzlich erstmals gelang⁷, mit 1 Mol Blausäure kein Pyridazinylglykolsäurenitril. Vielmehr wird eine Substanz erhalten, der nach Analyse und ¹H-NMR-Spektrum die Struktur **11** zukommen muß. So wie beim 4-Isomeren blieben auch hier Versuche, die Bildung des Additionsproduktes durch Anwendung eines mehrfachen Blausäure-Überschusses zu unterdrücken, ohne Erfolg. Im Gegensatz zum Aldolcyanhydrin des Pyridin-2-carbaldehyds⁸ erweist sich **11** auch bei mehrmonatigem Lagern als bemerkenswert stabil.

Während nun mehrfache Versuche, durch HCN-Eliminierung vom

Aldolcyanhydrin des Pyridazin-4-carbaldehyds zum 4-Pyridazoin bzw. zum tautomeren Endiol zu gelangen, nicht zum Ziel führten, weist **11** eine ausgeprägte Tendenz zum Übergang in das bisher nicht bekannte 1,2-Di-(3'-pyridazinyl)-äthen-1,2-diol (**12**) auf. Dies äußert sich schon im Massenspektrum von **11**, das — abgesehen vom Auftreten eines



Peaks $m/e = 135$ (als Molekülion des durch Aldolspaltung entstehenden **10**-Cyanhydrins zu interpretieren) — dem Spektrum von **12** weitestgehend entspricht. Darüber hinaus wird Bildung von **12** stets dann beobachtet, wenn bei der Cyanhydrin-Reaktion von **10** pH = 7 überschritten wird. Dementsprechend erhält man **12** auch unter Reaktionsbedingungen, die beim Pyridin-2-carbaldehyd^{2c} zum normalen Cyanhydrin führen.

Als ergiebigste Darstellungsmethode für **12** erwies sich schließlich Umsetzung einer ätherischen Lösung von **10** mit wäßriger KCN-Lösung in Anwesenheit von NH₄Cl, eine Vorgangsweise, die von *Albert*⁹ bzw. *Zymalkowski* und *Schauer*¹⁰ zur Synthese des 2-(4'-Chinolinyl)-glykolsäurenitrils angewandt wurde. **12** wird so in 80proz. Ausbeute in analysenreiner Form erhalten.

Die angeführte *trans*-Endiol-Struktur folgt aus dem Fehlen von IR-Banden im Bereich von C=O- sowie C=C-Valenzschwingungen. Daß sich vom Spektrenuntergrund keine ν_{OH} -Bande abhebt, muß als Folge der (das System stabilisierenden) intramolekularen Wasserstoff-Brücken angesehen werden. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben^{11, 12} für andere heteroaromatische Endiole steht auch das UV-Spektrum von **12**, das Absorptionsmaxima bei 251 nm ($\log \epsilon = 3,83$) und 369 nm ($\log \epsilon = 4,05$) aufweist.

12 reduziert ammoniakalische Silbernitrat-Lösung bereits bei Raumtemperatur. Von Luftsauerstoff wird **12** im Gegensatz zum

3-Cinnolin-analogon¹¹ in *DMF* bei 80° quantitativ zur Pyridazin-3-carbonsäure (**14 a**)¹⁴ gespalten. Das als Zwischenprodukt der Reaktion anzunehmende Diketon **13** konnte auch bei Durchführung der Oxydation bei Raumtemperatur (O₂/Dioxan, OJ-/CH₂Cl₂) nicht isoliert werden. Zwei C=O-Valenzschwingungsbanden (1710 cm⁻¹, 1725 cm⁻¹) in den IR-Spektren von während der Reaktion entnommenen Proben deuteten zwar auf intermediäres Entstehen von **13** hin, neben nicht umgesetztem **12** lag jedoch auch bereits **14 a** vor. Sowohl Fortführung der Reaktion bis zum völligen Verbrauch von **12** als auch Versuche, **13** durch Kristallisation aus dem Reaktionsgemisch zu isolieren, führten stets nahezu quantitativ zu **14 a**.

1,2-Di-(2'-pyridyl)-äthen-1,2-diol kann nach *Mathes* et al.¹³ in Methanol durch O₂ zum α -Pyridil oxydiert werden. Im Falle von **12** erhielten wir jedoch überraschenderweise eine Substanz, bei der es sich nach Schmelzpunkt und spektroskopischen Daten um **14 b**¹⁵ handeln mußte. Das Entstehen des Methylesters erfordert als Zwischenprodukt ein Bis-halbacetal von **13**. Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß das nach Oxidation in Methanol bei Raumtemperatur abfiltrierte farblose Reaktionsprodukt IR-Absorptionsbanden im Bereich aliphatischer C—H-Valenzschwingungen — bei völliger Abwesenheit von C=O-Banden — aufweist. Weiterhin tritt im ¹H-NMR-Spektrum ein Singulett auf, dessen Resonanzlage ($\delta = 3,18$ ppm) mit der acetalischer Methoxygruppen im Einklang steht*. Beim Erhitzen dieses Produktes in Methanol-Lösung findet quantitativ Umwandlung in **14 b** statt. Der vom 2-Pyridin-analogon abweichende Reaktionsverlauf ist also offensichtlich auf die ausgeprägte Tendenz von **13** zur Addition von Methanol zurückzuführen.

Experimenteller Teil

Die Bestimmung der Schmelzpunkte (unkorrigiert) erfolgte mit dem *Kofler*-Heizmikroskop. Für die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren (Varian T-60; δ -Werte gegen *TMS* als inneren Standard) und der IR-Spektren (Perkin-Elmer 237; KBr-Preßlinge) danken wir Frau Ing. *M. Thimler*. Die Massenspektren wurden mit dem Varian-MAT 111 aufgenommen, wofür wir Herrn Dr. *G. Hanel* danken. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im mikroanalytischen Laboratorium des Instituts für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Benzoin-Reaktion von Pyridazin-4-carbaldehyd (1)

Eine Lösung von 4,32 g (40 mMol) **1**⁴ in 10 ml Wasser wird in N₂-Atmosphäre mit 2 Tropfen 10proz. wäßr. KCN-Lösung versetzt und 1 Stde.

* Da das Produkt zur Spektrenaufnahme längere Zeit in *DMSO-d*₆-Lösung erwärmt werden mußte, finden sich im Spektrum auch die Signale von **14 b**.

auf 80 °C erwärmt. Nach dem Erkalten wird der sich abscheidende, nahezu farblose Niederschlag abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und mit 20proz. wäßr. Na₂CO₃-Lösung extrahiert. Einstellen des wäßr. Auszugs mit 2*N*-HCl auf pH = 2,5 liefert Kristalle, die mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsicc. getrocknet werden. Schmp. 238—239° (Zers.); Ausb. 1,44 g (86%, bez. auf Reaktionsweg b). Die Substanz ist nach IR-Spektrum und Mischschmp. identisch mit Pyridazin-4-carbonsäure¹⁸.

Der in Na₂CO₃-Lösung unlösliche Anteil (nach Trocknen im Vakuumexsicc. 1,95 g, entspr. 62% Ausb., bez. auf Reaktionsweg b) wird durch fraktionierte Kristallisation, erst aus Wasser, dann aus Methanol, in die Diole **4** und **5** aufgetrennt.

erythro-1,2-Di-(4'-pyridazinyl)-äthan-1,2-diol (*meso*-Form, **4**)

Aus Methanol/Aktivkohle farblose Rhomben, Schmp. 189—190°.

C₁₀H₁₀N₄O₂ (218,2). Ber. C 55,05, H 4,62, N 25,68.
Gef. C 54,75, H 4,67, N 25,47.

MS: *m/e* = 216, 202, 200, 186.

¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 5,00 ppm (d, nach Schütteln mit D₂O s, 2 H): H—C—OH; 6,00 ppm (d, 2 H, nach Schütteln mit D₂O fehlend): H—C—OH; 7,48 ppm (m, 2 H): H-5, H-5'; 9,08 ppm (m, 4 H): H-3, H-3', H-6, H-6'.

threo-1,2-Di-(4'-pyridazinyl)-äthan-1,2-diol (*rac.*-Form, **5**)

Aus Wasser/Aktivkohle farblose Spieße, Schmp. 173—174°.

C₁₀H₁₀N₄O₂ · 2 H₂O (254,3). Ber. C 47,26, H 5,55, N 22,03.
Gef. C 47,34, H 5,55, N 21,82.

Gewichtsverlust beim Trocknen (6 Stdn. 70°/12 mm): 14,62%; Ber. 14,22%.

MS: *m/e* = 216, 202, 200, 186.

¹H-NMR (*DMSO-d*₆): δ = 4,77 ppm (m, nach Schütteln mit D₂O s, 2 H): H—C—OH; 6,08 ppm (m, 2 H, nach Schütteln mit D₂O fehlend): H—C—OH; 7,60 ppm (m, 2 H): H-5, H-5'; 9,20 ppm (m, 4 H): H-3, H-3', H-6, H-6'.

Disproportionierung von 4 bzw. 5

50 mg **4** bzw. **5** werden 5 Stdn. bei 170°/10⁻³ Torr erhitzt. Im Vergleichs-DC (Bedingungen vgl. Lit.¹) sind die Verbindungen **6**, **8** und **9** nachweisbar.

2,3-Dihydroxy-2,3-di-(3'-pyridazinyl)-propionitril (11)

Eine Lösung von 540 mg (5 mMol) **10**⁷ in 2,7 ml 2*N*-HCl und 3 ml Dioxan wird unter kräftigem Rühren bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 325 mg (5 mMol) KCN in 8 ml 50proz. wäßr. Dioxan versetzt. Nach 1stdg. Rühren bei 0° stellt man die orange Lösung über Nacht auf Eis. Das farblose Kristallisat wird abgesaugt, mit 50proz. wäßr. Dioxan gewaschen und im Vakuumexsicc. getrocknet. Schmp. 185—186° (Zers.), Ausb. 230 mg (37%).

Übersteigt der pH-Wert der Lösung 7, so wird stets nur **12** isoliert.

C₁₁H₉N₅O₂ (243,2). Ber. C 54,32, H 3,73, N 28,79.
Gef. C 54,17, H 3,80, N 28,83.

MS: kein Molekülion, 216, 135, 108.

IR (KBr): 3080 cm^{-1} (ν_{OH}).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 5,30$ ppm (d, $J = 6$ Hz, nach Schütteln mit D_2O s, 1 H): H—C—OH; 6,75 ppm (d, $J = 6$ Hz, nach Schütteln mit D_2O fehlend, 1 H): H—C—OH; 7,80 ppm (m, 4 H): H-4, H-4', H-5, H-5'; 8,00 ppm (s, nach Schütteln mit D_2O fehlend, 1 H): CN—C—OH; 9,12 ppm (m, 2 H): H-6, H-6'.

1,2-Di-(3'-pyridazinyl)-äthen-1,2-diol (**12**)

500 mg **10** in 25 ml Äther werden 10 Min. mit einer Lösung von 225 mg NH_4Cl und 310 mg KCN in 1,5 ml Wasser geschüttelt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen; eine weitere Fraktion ist durch Einengen der Mutterlauge zu erhalten. Aus Essigsäureäthylester goldglitzernde Blättchen, Schmp. 202—205° (Zers.), Ausb. 400 mg (80%).

Die Substanz löst sich in 2N-NaOH mit intensiv roter Farbe. Die wäßr. Suspension von **12** scheidet auf Zusatz von 1 Tropfen 2N- NH_3 und 1 Tropfen AgNO_3 -Lösung augenblicklich Silber ab.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (216,2). Ber. C 55,55, H 3,73, N 25,91.

Gef. C 55,32, H 3,85, N 25,91.

MS: $m/e = 216$ (M^+), 108.

UV (Äthanol): $\lambda_{\text{max}} = 251$ nm ($\log \epsilon = 3,83$), 369 nm ($\log \epsilon = 4,05$).

Oxydation von **12**

a) 30 mg **12** werden in 30 ml DMF unter Durchleiten von Luft 20 Min. auf 80° erwärmt, wobei sich die Farbe der Lösung aufhellt. Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt, der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert.

b) 30 mg **12**, suspendiert in 5 ml Dioxan, werden 3 Tage mit Sauerstoff unter Druck von 75 cm Wassersäule gerührt. Die klare gelbliche Lösung wird im Vak. zur Trockene gebracht, der Rückstand aus Dioxan/Aktivkohle umkristallisiert.

c) 30 mg **12**, gelöst in 20 ml CH_2Cl_2 , werden 10 Min. mit einer wäßr. NaOJ-Lösung geschüttelt. Aus der wäßr. Phase wird **14 a** durch DC (KGF_{254} , Benzol/Methanol 1 + 1) isoliert.

Die nach a) bzw. b) bzw. c) erhaltenen Produkte schmelzen bei 199 bis 201° und sind nach den IR-Spektren mit authent.¹⁴ **14 a** identisch.

d) Eine Suspension von 30 mg **12** in 2 ml Methanol wird 12 Stdn. mit O_2 unter Druck von 75 cm Wassersäule gerührt. Dann werden die Kristalle abgesaugt und in Methanol unter Erhitzen gelöst. Beim Einengen im Vak. kristallisieren farblose Nadelchen, Schmp. 140°, Ausb. quantit.

Die Substanz ist nach Mischschmp. und IR-Spektrum mit einem nach Lit.¹⁵ synthetisierten **14 b** identisch.

Pyridazin-3-carbonsäure-methylester (**14 b**)¹⁵

IR (KBr): 1725 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

MS: 138 (M^+), 107.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 4,00$ ppm (s, 3 H): CH_3 ; 8,08 ppm (m, 2 H): H-4, H-5; 9,47 ppm (m, 1 H): H-6.

Literatur

- ¹ 5. Mitt.: *G. Heinisch, E. Luszczak* und *M. Pailer*, Mh. Chem. **105**, 763 (1974).
- ² Zu Pyridin-carbaldehyden vgl.: a) *W. Mathes* und *W. Sauermilch*, Chem. Ber. **85**, 1008 (1952); b) **89**, 1515 (1956); c) *W. Sauermilch* und *A. Wolf*, Arch. Pharmaz. **292**, 38 (1959).
- ³ Zu Chinolin-carbaldehyden vgl.: *A. Phillips*, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 2568 (1946).
- ⁴ *G. Heinisch, E. Luszczak* und *M. Pailer*, Mh. Chem. **104**, 1372 (1973).
- ⁵ *J. Wiemann, G. Dana, Sa-Le-Thi-Thuan* und *M. Brami*, C. r. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **258**, 3724 (1964).
- ⁶ *H. Neudeck* und *K. Schlögl*, Mh. Chem. **106**, 229 (1975).
- ⁷ Publikation in Vorbereitung.
- ⁸ *K. Winterfeld* und *W. Fahlisch*, Arch. Pharmaz. **304**, 248 (1971).
- ⁹ *A. Albert*, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 1382 (1916).
- ¹⁰ *F. Zymalkowski* und *W. Schauer*, Arch. Pharmaz. **290**, 267 (1957).
- ¹¹ *E. Lippmann* und *S. Ungethüm*, Z. Chem. **13**, 343 (1973).
- ¹² *C. Buehler*, Chem. Reviews **64**, 7 (1964).
- ¹³ *W. Mathes, W. Sauermilch* und *T. Klein*, Chem. Ber. **84**, 452 (1951).
- ¹⁴ *W. Leanza, H. Becker* und *E. Rogers*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4086 (1953).
- ¹⁵ *M. Robba*, Ann. Chim. [Paris] **5**, 351 (1960).
- ¹⁶ *G. Heinisch*, Mh. Chem. **104**, 953 (1973).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Doz. Dr. G. Heinisch
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich