

Saures α -Benzaldoxim-phthalat: 5 g α -Benzaldoxim, 7 g Phthalsäure-anhydrid und 40 ccm absol. Äther wurden 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei der Aufarbeitung wurde nicht über 40° erwärmt. Das Endprodukt erstarrte und wurde aus wässr. Methanol umkristallisiert, wobei schillernde Blättchen vom Schmp. 93° erhalten wurden.

$C_{15}H_{11}O_4N$ (269.2) Ber. C 66.92 H 4.12 Gef. C 66.40 H 4.14.

Trennung des Cyclohexanons von Acetophenon über die sauren Oximestersäuren: 3.5 g Cyclohexanonoxim, 3.5 g Acetophenonoxim, 10 g Phthalsäureanhydrid und 50 ccm absol. Äther wurden 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Ausschütteln mit Natriumcarbonat-Lösung wurden die Ätherschicht und die Carbonat-Auszüge wechselseitig mit frischem Äther und frischer Carbonat-Lösung ausgeschüttelt, wodurch eine Trennung des sauren Cyclohexanonoxim-phthalate von dem noch im Äther verbliebenen nicht umgesetzten Acetophenonoxim erzielt wurde. Die Carbonat-Auszüge wurden sauer gespalten und das Keton mit Wasserdampf übergetrieben. Semicarbazone: Schmp. 164° (Cyclohexanon-semicarbazone: Schmp. 166°); Semicarbazone aus dem Keton des gespaltenen Rückstands der Ätherschicht: Schmp. 195° (Acetophenon-semicarbazone: Schmp. 201°).

35. Alfred Dornow und Klaus Bruncken: Synthese einiger Aminoalkohole der Pyridinreihe*).

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Hannover.]
(Eingegangen am 19. Oktober 1949.)

Es wurden einige Aminoalkohole der Pyridinreihe hergestellt, die den physiologisch wirksamen Diphenylaminoalkoholen insofern ähneln, als an Stelle der 2 Phenylreste 2 Pyridinringe getreten sind bzw. in denen ein carbocyclischer Substituent durch einen Pyridin- oder Piperidinring ersetzt ist.

Vor einiger Zeit berichteten wir über eine Darstellung des β -Pyridyl-(3)-äthylamins¹). Die orientierende pharmakologische Untersuchung dieser Verbindung, die damals noch nicht vorlag, ergab bei der Prüfung an der dekapierten Katze, daß die Wirkung der des Adrenalins ähnlich ist. Das von W. Hund und A. Vosbinder beschriebene β -Pyridyl-(4)-äthylamin wirkt histaminähnlich, das β -Pyridyl-(2)-äthylamin dagegen ephedrinartig²). Pyridin-analoge des Ephedrins und Adrenalins beschrieben kürzlich H. O. Burrus und G. Powell³.

Wir wollten nun feststellen, ob beim Übergang dieser β -Amino-äthylpyridine in Aminoalkohole der Pyridinreihe eine ähnliche Steigerung der pharmakologischen Wirkung erzielt werden kann, wie dies in der Benzolreihe beim Übergang vom β -Phenyl-äthylamin zu Aminoalkoholen vom Typ des Diphenylaminoäthanols bekannt ist.

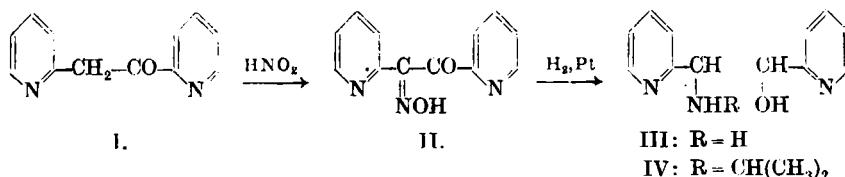
Zunächst wurden Abkömmlinge des in 2-Stellung substituierten Pyridins synthetisiert und zwar das 2-Amino-1,2-bis- α -pyridyl-äthanol-(1) (III) und

* Obgleich die physiologische Untersuchung unserer Verbindungen noch nicht abgeschlossen ist, sehen wir uns zu dieser Veröffentlichung veranlaßt, weil uns jetzt bekannt wurde, daß J. M. Smith jr., vom Phenacylpyridin ausgehend, Aminoketone der Pyridinreihe dargestellt hat, von denen einige analgetische Wirkung aufweisen (J. M. Smith jr., Amer. Pat. 2442865 [1948]; Journ. Amer. chem. Soc. 70, 3997 [1948]; 71, 616 [1949]).

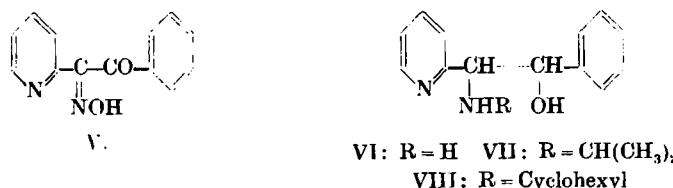
¹) A. Dornow u. W. Schacht: B. 80, 506 [1947].

²) Journ. Amer. chem. Soc. 63, 2771 [1941]. ³) Journ. Amer. chem. Soc. 67, 1468 [1945].

einige in der Aminogruppe alkylierte Derivate. Zur Darstellung von Amino-bis- α -pyridyl-äthanol wurden α -Picolin und Picolinsäureäthylester mit alkohol-freiem Kaliummäthylat als Kondensationsmittel zum Desoxy- α -pyridin (I) kon-densiert. Dieses kann mit konz. Salpetersäure zum α -Pyridil oxydiert werden. Durch Umsetzung von I mit Natriumnitrit in verd. Salzsäure wurde das Iso-nitrosoketon II dargestellt, das bei der katalytischen Hydrierung nach Adams den gesuchten Aminoalkohol III lieferte. Durch Alkylierung nach Skita wurden daraus die entsprechenden Alkylaminoalkohole (IV) erhalten.



Darüber hinaus wurden auch Aminoalkohole mit nur einem Pyridinrest (VI) dargestellt. Hierzu gingen wir vom Phenacylpyridin aus, das über das Iso-nitrosoketon V in den entsprechenden Aminoalkohol VI übergeführt wurde.



α -Phenacyl-pyridin ist nach der alten Darstellungsmethode aus Dibromstilbazol oder durch Kondensation von α -Picolin mit Benzoesäureester zugänglich. A. E. Tchitchibabine⁴⁾ und F. W. Bergstrom⁵⁾ benutzten als Kondensationsmittel Alkalimetall oder -amid. C. C. Kloppenburg⁶⁾ erhielt α -Phenacyl-pyridin bei der Umsetzung von Benzoylchlorid oder Benzoesäureanhydrid mit Picolyl-lithium. Wir konnten es in guter Ausbeute durch längeres Erhitzen von α -Picolin mit Benzoesäureäthylester in ätherischer Lösung unter Verwendung von alkoholfreiem Kaliummethylat als Kondensationsmittel gewinnen.

Die Hydrierung der erwähnten Isonitrosoketone (II, V) nach Adams verläuft in alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur in zwei Stufen, indem zunächst schnell zwei Mol. und danach langsam ein weiteres Mol. Wasserstoff aufgenommen werden. In Eisessig geht die Hydrierung unter Kernhydrierung weiter.

Die orientierende pharmakologische Untersuchung⁷⁾ der Verbindungen IV, VI, VIa (Piperidyl- statt Pyridyl-Rest in VI), VII u. VIII hat ergeben, daß die mittlere tödliche Dosis gering ist und bei allen über 150 mg/kg Maus liegen muß. Bei VIII war an Mäusen

⁴⁾ Rec. Tray. chim. Pays Bas 57, 582 [1938].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **59**, 1494 [1937]. ⁶⁾ Chem. Weekblad **41**, 93 [1945].

⁷⁾ Für die physiologischen Untersuchungen, die freundlicherweise Herr Prof. Dr. Völker (Pharmakologisches Institut der Tierärztl. Hochschule Hannover) übernahm, sagen wir auch an dieser Stelle unseren verbindlichsten Dank.

neben verminderter Motorik eine unsichere analgetische Wirkung (Haffner-Test) festzustellen. Die Untersuchung an Hunden in Chloralnarkose ergab, daß VII, VIa und IV nur flüchtige vorübergehende Blutdrucksenkung hervorriefen, die auch am atropinisierten Tier zu erhalten war. VI führte zu langanhaltender, mäßiger Erniedrigung des arteriellen Blutdrucks, VIII dagegen in einer Dosis von 20 mg/kg i. v. zu langanhaltender beträchtlicher Erniedrigung (von 140 auf 90 mg Hg), sowie zur Verminderung der Atemfrequenz bei größerer Tiefe der einzelnen Atemzüge.

Beschreibung der Versuche.

Ketone.

α -Phenacyl-pyridin: Aus 30 g Kalium wird alkoholfreies Kaliummethylat bereitet, dieses mit der Lösung von 88 ccm Benzoesäureäthylester, 220 ccm α -Picolin und 350 ccm Äther versetzt und 40 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Darauf wird der Äther und i. Vak. auch das α -Picolin und der nicht in Reaktion getretene Benzoesäureester abdestilliert, indem die Temperatur des Ölbades innerhalb von 2 Stdn. langsam auf 170° erhöht wird. Der Rückstand wird in 1.0 l Wasser und 150 ccm konz. Salzsäure gelöst und von einer geringen Menge ungelöst gebliebener Benzoesäure befreit. Der größte Teil des salzsauren Phenacylpyridins krystallisiert in weißen Nadeln nach kurzem Stehen aus, der Rest wird durch Einengen der Lösung gewonnen; Ausb. 65 g = 45% d. Theorie.

Desoxy- α -pyridoin (I): Statt 88 ccm Benzoesäureester wie beim vorstehenden Präparat werden 83 ccm α -Picolinsäureäthylester angewandt. Der Kolben-Rückstand wird in 300 ccm Wasser und 100 ccm konz. Salzsäure gelöst, filtriert, mit Äther geschüttelt und darauf mit Natriumcarbonat neutralisiert, wobei eine braune halbfeste Masse gewonnen wird, die man durch nochmaliges Lösen in Salzsäure und Ausfällen mit Natriumcarbonat reinigt und schließlich aus Ligroin (Sdp. 80–120°) umkristallisiert. Kleine Krystalle von Desoxypyridoin erscheinen hellgelb, dickere dunkelbraun. Schmp. 86°; Ausb. 56 g (46% d. Th.).

Isonitrosoketone (II, V).

Desoxy- α -pyridoin (bzw. α -Phenacyl-pyridin) wird in der 20-fachen Menge verd. Salzsäure (1 : 8) gelöst und 1 Mol. Natriumnitrit in der 10-fachen Menge Wasser bei Zimmertemperatur unter Rühren zugetropft. Man neutralisiert mit konz. Natriumcarbonat-Lösung, saugt ab und trocknet. Ausb. an II 94% d. Th. V wird zur Entfernung einer schmierigen Verunreinigung mehrmals mit Petroläther ausgekocht; nach fünfmaligem Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol beträgt die Ausbeute 50% d. Theorie.

Aminoalkohole.

Alle Hydrierungen werden bei Zimmertemperatur und Normaldruck durchgeführt. Als Katalysator wird Platinoxyd in einer Menge von $1/10$ des Gewichtes der zu hydrierenden Substanz zugesetzt.

2-Amino-1,2-bis- α -pyridyl-äthanol-(1) (III) und 2-Amino-1-phenyl-2- α -pyridyl-äthanol-(1) (VI): 1.0 g des Isonitrosoketons II bzw. V wird in 60 ccm Alkohol hydriert. Nach beendeter Reaktion (4–5 Stdn.) wird vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol i. Vak. abdestilliert und der Aminoalkohol durch Umkristallisieren gereinigt; Ausb. an VI = 85% d. Th. Das nicht krystallisierende III wird in das Dibenzoyl-Derivat (IIIa) umgewandelt; Ausb. 92% d. Th., bez. auf das Isonitrosoketon.

2-Amino-1-phenyl-2- α -piperidyl-äthanol-(1) (VIa): 1.0 g V wird in 25 ccm Eisessig hydriert. Nach dem Filtrieren vom Platin und Abdestillieren des Eisessigs i. Vak. bleibt das Acetat von VIa als sirupöse Masse zurück. Beim Behandeln mit salzsaurer Äther bildet sich daraus das krystalline Hydrochlorid. Man kocht mehrfach mit salzsaurer Äther aus und krystallisiert aus 50-proz. schwach salzsaurem Methanol um; weiße Blättchen vom Schmp. 230°. Zur Darstellung der freien Base wird drei Stdn. mit 1 g Natriumcarbonat in absolut. Alkohol gekocht; Ausb. 82% d. Th., bez. auf V.

Tafel. Analysen und Schmelzpunkte der dargestellten Verbindungen der Pyridinreihe.

	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H	Ber. N	Gef. N	Umkrist. aus	Schmp.
I	Desoxy- α -pyridin	$C_{12}H_{10}ON_2$	198.2	72.72	72.76	5.09	5.05	14.14	14.52
II	1.Oxo-2-oximino-1,2-bis- α -pyridyl-äthan	$C_{12}H_{10}O_2N_3$	227.2	63.43	63.49	3.92	3.90	18.50	18.26
III	2-Amino-1,2-bis- α -pyridyl-äthanol-(1)	..	$C_{12}H_{10}ON_3$	215.3	—	—	—	—	50-proz. Äthanol	198°
									Ölige Flüssigkeit verzersetzt sich beim Destillieren	
IIIa	Dibenzoyl-Derivat v. III	$C_{26}H_{21}O_3N_3$	423.5	73.73	73.76	5.00	4.95	9.92	10.11
IV	2-Isopropylamino-1,2-bis- α -pyridyl-äthanol-(1)	$C_{15}H_{19}ON_3$	257.3	70.05	70.17	7.44	7.50	16.34	16.48
V	1.Oxo-2-oximino-1-phenyl-2- α -pyridyl-äthan	$C_{13}H_{10}ON_2$	226.2	69.01	69.08	4.46	4.25	12.39	12.90
VI	2-Amino-1-phenyl-2- α -pyridyl-äthanol-(1)	$C_{13}H_{11}ON_2$	214.3	72.82	72.80	6.58	6.54	13.07	13.35
V1a	2-Amino-1-phenyl-2- α -piperidyl-äthanol-(1)	$C_{13}H_{20}ON_2$	220.3	70.87	70.93	9.15	9.02	12.72	12.79
V1b	Dibenzoyl-2-Deriv. v. VIa	$C_{27}H_{21}O_3N_2$	428.5	—	—	—	—	6.54	6.68
VIc	Tribenzoyl-Deriv. v. VIa	$C_{34}H_{32}O_4N_2$	532.6	—	—	—	—	5.26	5.10
VID	Triacetyl-Deriv. v. VIa	$C_{19}H_{28}O_4N_2$	346.4	—	—	—	—	8.09	8.31
VII	2-Isopropylamino-1-phenyl-2- α -pyridyl-äthanol-(1)	$C_{16}H_{20}ON_2$	256.3	74.98	74.98	7.87	7.86	10.94	10.78
VIII	2-Cyclohexylamino-1-phenyl-2- α -pyridyl-äthanol-(1)	$C_{19}H_{21}ON_2$	295.4	77.25	76.91	7.84	8.12	9.49	9.71
									Benzol + Pe.Ä.	137°
									Benzol + Pe.Ä.	129°
									Benzol + Pe.Ä.	92°

N-Alkyl-aminoalkohole (IV, VII, VIII).

1.0 g des Aminoalkohols wird in 2 ccm Aceton (3 ccm Cyclohexanon bei VIII) + 40 ccm Alkohol hydriert. Die Wasserstoffsaufnahme beginnt gewöhnlich erst nach 1-2-stdg. Schütteln. Die Ausbeute beträgt in allen Fällen etwa 95% d.Theorie.

Benzoyl-Derivate (IIIa, VIb, VIc).

Die Benzoyl-Derivate von III und VIa bilden sich in der Kälte mit Benzoylchlorid in Pyridin. VIa bildet dabei zu gleichen Teilen die Di- und Tribenzoyl-Verbindungen (VIb bzw. VIc). VIc fällt beim Verdünnen der Pyridinlösung mit Wasser aus, VIb danach auf Zusatz von Natronlauge.

36. Harry Schmidt: Über Inhaltsstoffe des Kümmelöls; ein Beitrag zur Konfiguration der Dihydrocarveole.

[Aus dem Laboratorium von Schimmel, Miltitz bei Leipzig.]

(Eingegangen am 14. Dezember 1949.)

Aus dem Kümmelöl konnten als neue Inhaltsstoffe isoliert werden: *d*-Dihydrocarveol, *l*-Neodihydrocarveol, *l*-Isodihydrocarveol, *d*-Perillaalkohol und *d*-Dihydropinol. Das von Schimmel & Co. im Kümmelöl nachgewiesene *l*-Dihydrocarveol war ein Gemisch von 3 Stereoisomeren, durch deren Reingewinnung Einblick in die konfigurativen Verhältnisse der Dihydrocarveolereihe erhalten wurde.

Das holländische Kümmelöl des Handels besteht vorwiegend aus *d*-Carvon, dem typischen Geruchsträger des Kümmels, und aus hochdrehendem *d*-Limonen. Von Schimmel & Co.¹⁾ sind 1905 drei weitere, nur in kleiner Menge vorkommende Bestandteile, nämlich Dihydrocarvon, Dihydrocarveol und eine narkotisch riechende Base festgestellt worden. Seitdem scheint über die Inhaltsstoffe des Kümmelöls nicht mehr gearbeitet worden zu sein.

Bei der Rektifikation größerer Mengen Kümmelöl mit Wasserdampf gehen nach der Carvon-Fraktion meist nur wenige Anteile (unter 1%) über. Mitunter kommen aber auch Öle vor, die 3-4% sog. Nachlauf enthalten. Diese vorwiegend aus Dihydrocarveol bestehenden Fraktionen erschweren die Reingewinnung des Carvons, da sie, obwohl niedriger als Carvon siedend, mit Wasserdampf schwerer flüchtig sind. So fielen 1943 bei der Betriebs-Destillation von 500 kg holländischen Kümmelöls etwa 11 kg solcher Nachlauf-Fraktionen an, die als Ausgangsmaterial zu vorliegender Untersuchung dienten. Sie enthielten 80% Alkohole (ber. auf $C_{10}H_{18}O$), die durch Behandeln mit Borsäureanhydrid und anschließendes Behandeln mit Phthalsäureanhydrid von den nichtalkoholischen Bestandteilen getrennt und über eine gut wirkende Kolonne im Vakuum fraktioniert wurden, wobei sich das folgende Destillationsbild ergab (Tafel 1, S. 194).

Die Tafel 1 zeigt bei den 25 Fraktionen gleichmäßig ansteigende Werte der Dichte und des Brechungsexponenten, aber große Unterschiede in der optischen Drehung, die 4 mal zu einer Umkehrung der Drehungsrichtung führen.

¹⁾ Schimmels Ber., April 1905, 50.