

III. Zur Kenntnis des Pyridyl-3-aldehyds und über
Pyridyl-3-carbinol und Pyridyl-3-acrylsäure

von Leandro Panizzon.

(8. X. 41.)

Der Pyridyl-3-aldehyd gehört zu den schwer zugänglichen Verbindungen der heterocyclischen Reihe. Seine Herstellung in kleinen Mengen gelang *Harries* und *Lénárt*¹⁾ durch Ozonisierung des Benzoylmetanicotins in salzsaurer Lösung. Ausser einem Phenylhydrazon sind keine Derivate dieses Aldehyds beschrieben und nach *Harries* ist die Substanz nicht mehr bearbeitet worden. Um grössere Mengen zu bekommen, als es nach *Harries* und *Lénárt* möglich ist, versuchten wir die Herstellung des Pyridyl-3-aldehyds nach anderen Methoden und zwar immer ausgehend von der uns zur Verfügung stehenden Nicotinsäure. Die üblichen Darstellungsmethoden von Aldehyden aus den entsprechenden Carbonsäuren haben in unserem Falle versagt. Weder die Reduktion des Nicotinsäure-imidchlorids mit Zinn(II)-chlorid, noch die saure Verseifung des Anlagerungsproduktes von Nicotinsäure-chlorid bzw. -cyanid an Chinolin, noch die Reduktion des Nicotinsäure-chlorids mit Palladium-Kohle führten zum gewünschten Aldehyd.

Im Jahre 1936 beschrieb *Stevens*²⁾ eine neue Methode zur Herstellung von aromatischen Aldehyden aus Carbonsäuren. Danach führt man die aromatischen Säuren in ihre Hydrazide über und diese mittels Benzolsulfochlorid in die entsprechenden Benzolsulfoverbindungen. Die Spaltung dieser symmetrisch disubstituierten Hydrazide mit Natriumcarbonat liefert unter Stickstoffentwicklung die freien aromatischen Aldehyde. Die Reaktion von *Stevens* wurde in letzter Zeit von *Buchman* und *Richardson*³⁾ mit Erfolg auf die Thiazol-Reihe ausgedehnt. Wir versuchten nun den gewünschten Pyridyl-3-aldehyd nach dieser Methode herzustellen. Dies gelang uns mit einer Ausbeute von etwa 36 %. Neben der Herstellung einiger Abkömmlinge des Aldehyds wurden seine Hydrierung zum Carbinol und seine Kondensation mit Malonsäure zur Pyridyl-3-acrylsäure durchgeführt. Von diesen zwei Verbindungen wurden ebenfalls einige Derivate hergestellt.

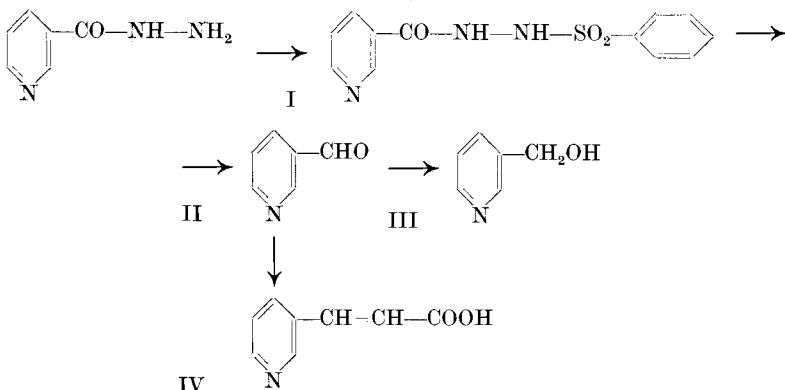
Nach der im Folgenden näher beschriebenen Methode lässt sich Pyridyl-3-aldehyd wesentlich leichter gewinnen, als nach der Methode von *Harries* und *Lénárt*. Wegen der biologischen Bedeutung der

¹⁾ A. 410, 115 (1915).

²⁾ Soc. 1936, 584.

³⁾ Am. Soc. 61, 891 (1939).

Pyridin-3-carbonsäure (Nicotinsäure) erscheint es von Wert, dass der entsprechende Aldehyd besser zugänglich geworden ist.



Experimenteller Teil.

Symm.-Nicotinyl-benzolsulfo-hydrazid (I).

550 g Nicotinsäure-hydrazid¹⁾ wurden in 3,5 Liter Pyridin aufgelöst und mit 730 g Benzolsulfochlorid bei ca. 25° im Laufe einer Stunde versetzt. Aus der Suspension erhält man allmählich eine klare Lösung. Nach einem Stehen entfernt man im Vakuum das Pyridin und giesst den Rückstand in Wasser. Die ausfallende rohe Substanz wird abgenutscht und aus Alkohol umkristallisiert. Smp. 183—184°. Ausbeute an im Vakuum bei 60° getrocknetem Produkt 979 g = 88 % der Theorie.

5,792; 5,948 mg Subst. gaben 11,07; 11,34 mg CO₂ und 1,95; 2,00 mg H₂O
 $C_{12}H_{12}O_3N_3S$ Ber. C 51,95 H 3,99%
 (M.G. 277,17) Gef. „ 52,12; 52,00 „ 3,77; 3,76%

Pyridyl-3-aldehyd (II).

50 g symm.-Nicotinyl-benzolsulfo-hydrazid werden mit 250 cm³ Äthylenglykol bis zur Auflösung auf 160° erwärmt. Hierauf wird auf einmal 50 g trockenes Natriumcarbonat zugegeben, wobei starkes Schäumen auftritt (geräumiger Kolben, Abzug). Nach 2 bis 3 Minuten giesst man die Lösung in heißes Wasser, kühlt ab und sättigt mit Pottasche. Man extrahiert die kalte Lösung mit Chloroform, trocknet, destilliert und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. Der Pyridyl-3-aldehyd geht bei 85—90° und 13 mm Druck über. Ausbeute ca. 7 g (36 % der Theorie). Er ist ein farbloses Öl, dessen Dämpfe die Haut ziemlich stark reizen. Er ist löslich in Wasser, in Alkohol, in Aceton und in Chloroform, schwerlöslich dagegen in Äther und in Petroläther. Er ist sehr hygrokopisch, aber wenig oxydabel. Seine wässrige

¹⁾ Curtius und Mohr, B. 31, 2493 (1898).

Lösung ist sehr beständig und zeigt keine merkliche p_{H} -Verschiebung innerhalb mehrerer Tage. Das p_{H} einer 10-proz. Lösung beträgt 6,3. Das schon von *Harries* beschriebene Phenylhydrazon zeigt den Smp. 158° (aus Alkohol).

Hydrogensulfit-Verbindung: Beim Versetzen einer konzentrierten wässrigen Lösung von Pyridyl-3-aldehyd mit Natriumhydrogensulfit fällt eine aus Wasser schön krystallisierbare Hydrogen-sulfit-Verbindung vom Smp. 157° aus. **Semicarbazone:** Dieses ist ebenfalls schön krystallisiert und lässt sich aus Alkohol umlösen. Smp. 213—214°.

1,055 mg Subst. gaben 0,324 cm³ N_2 (24°, 738 mm)
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{ON}_4$ (M.G. 164,09) Ber. N 34,15 Gef. N 34,23%

Pyridyl-3-aldehyd-jodmethylat bzw. chlormethylat.

Der Pyridyl-3-aldehyd reagiert schon bei gewöhnlicher Temperatur mit Methyljodid unter starker Wärmeentwicklung. Das gelbe Jodmethylat kann aus wenig n-Propylalkohol und Essigester umkrystallisiert werden. Smp. 174°. Seine wässrige Lösung ist farblos und reagiert neutral.

2,910 mg Subst. gaben 0,144 cm³ N_2 (24°, 738 mm)
 $\text{C}_7\text{H}_8\text{ONJ}$ (M.G. 248,99) Ber. N 5,62 Gef. N 5,52%

Beim Schütteln der wässrigen Lösung des Jodmethylats mit frischgefällttem Silberchlorid und Eindampfen der Lösung erhält man das farblose schön krystallisierte Chlormethylat vom Smp. 105°. Es ist stark hygroskopisch.

Pyridyl-3-diäthylacetal.

11 g Pyridyl-3-aldehyd wurden mit 10 cm³ Äthylalkohol verdünnt und mit 30 cm³ 15-proz. äthylalkoholischer Salzsäure 3 Tage stehengelassen. Hierauf wurde der Alkohol abdestilliert und die zurückbleibende Lösung mit wässriger Pottasche alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit Pottasche getrocknet, abdestilliert und fraktioniert. Sdp. 15 mm 118—120°. Ausbeute ca. 4 g. Das Acetal ist zu ca. 3 % löslich in Wasser. Es ist schwer analysen-rein zu erhalten.

4,725 mg Subst. gaben 11,37 mg CO_2 und 3,28 mg H_2O
 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}$ Ber. C 66,26 H 8,34%
 (M.G. 181,12) Gef. „ 65,63 „ 7,77%

Katalytische Hydrierung von Pyridyl-3-aldehyd. Pyridyl-3-carbinol (III).

In einem 1 Liter-Autoklaven wurden 43 g Pyridyl-3-aldehyd, in 340 cm³ absolutem Alkohol gelöst, in Gegenwart von 20 g Nickel-katalysator nach *Rupe* bei 40° mit Wasserstoff hydriert. Der Anfangsdruck betrug 40 Atm., die Wasserstoffaufnahme 9 Liter (wie

für 2 H berechnet). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die alkoholische Lösung eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Sdp. _{16 mm} 144—145°. Ausbeute 39 g. Das Pyridyl-3-carbinol stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die sich in Wasser und in Äther leicht, in Petroläther schwer auflöst. Es ist sehr hygroskopisch.

7,468 mg Subst. gaben 17,96 mg CO₂ und 4,42 mg H₂O

C₆H₇ON Ber. C 66,02 H 6,47%

(M. G. 109,06) Gef. „ 65,59 „ 6,63%

Pikrat: Dieses lässt sich in alkoholischer Lösung als krystalline Substanz erhalten. Smp. 158°¹⁾). Für die Analyse wurde das Pikrat 5 Stunden bei 120° und 0,1 mm Hg über Phosphorpentoxyd getrocknet.

1,137 mg Subst. gaben 0,169 cm³ N₂ (24°, 738 mm)

C₆H₇ON·C₆H₃O₇N₃ (M. G. 338,11) Ber. N 16,57 Gef. N 16,60%

Pyridyl-3-carbinol-benzoat-hydrochlorid: Beim Versetzen einer Lösung von 5 g Pyridyl-3-carbinol in absolutem Äther mit 7 g Benzoylchlorid tritt unter Erwärmung Veresterung ein und es scheidet sich das Hydrochlorid des Pyridyl-3-carbinol-benzoats ab. Durch Umkrystallisieren des Roh-Produktes aus Alkohol erhält man ca. 10 g reine Substanz vom Smp. 116°. Aus dem Hydrochlorid lässt sich mit Sodalösung die freie Base abscheiden, die in Äther aufgenommen, destilliert und fraktioniert den Sdp. _{17 mm} 196—198° zeigt.

Das Jodmethylat des Pyridyl-3-carbinol-benzoats zeigt den Smp. 159° (aus Wasser), das Chlormethylat den Smp. 49° (aus Essigester).

Pyridyl-3-acrylsäure (IV).

Der Pyridyl-3-aldehyd liefert nach der eleganten Zimtsäure-Synthese von Knoevenagel²⁾ in guter Ausbeute die entsprechende Pyridyl-3-acrylsäure. 10,7 g Pyridyl-3-aldehyd wurden mit 10,4 g Malonsäure, 7,9 g Pyridin und 2 Tropfen Piperidin versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Es trat im ersten Moment Lösung ein, gefolgt von einer starken Kohlendioxydentwicklung. In wenigen Minuten wurde alles fest. Zur Vervollständigung der Reaktion erwärmte man noch 2 Stunden auf dem Wasserbad. Hierauf wurde das Produkt mit Wasser versetzt, wobei das labile Pyridinsalz gespalten wurde und die Pyridyl-3-acrylsäure ausfiel. Aus Alkohol und Wasser umkrystallisiert zeigt sie den Smp. 233°. Ausbeute ca. 11 g. Sie ist löslich in Salzsäure und entfärbt Kaliumpermanganat.

5,081 mg Subst. gaben 12,0 mg CO₂ und 2,10 mg H₂O

2,921 mg Subst. gaben 0,248 cm³ N₂ (23°, 740 mm)

C₈H₇O₂N Ber. C 64,4 H 4,73 N 9,4%

(M.G. 149,06) Gef. „ 64,41 „ 4,63 „ 9,53%

¹⁾ Dehnel, B. **33**, 3498 (1900), erhielt ein Pikrat vom Smp. 128° beim Kochen des Pikrates von 3-Brom-pikolin mit Wasser.

²⁾ B. **31**, 2604 (1898).

Pyridyl-3-acrylsäure-diäthylamid: 10 g Pyridyl-3-acrylsäure wurden mit 25 cm³ Thionylechlorid 2 Stunden bei 60—70° erwärmt. Hierauf wurde das Thionylechlorid im Vakuum abdestilliert und der feste Rückstand in Gegenwart von Benzol mit Diäthylamin behandelt. Nach der Reaktion wurde das Diäthylamin-hydrochlorid abgenutscht, das Filtrat mit Lauge ausgeschüttelt, mit Pottasche getrocknet, eingedampft und destilliert. Das Diäthylamid besitzt den Sdp._{0,1 mm} 145°. Es ist stark hygroskopisch.

Pyridyl-3-aerylsäure-amid: Aus dem Pyridyl-acrylsäurechlorid und Ammoniak in benzolischer Lösung hergestellt, Smp. 148° (aus Essigester). Es ist wasserlöslich.

Pyridyl-3-acrylsäure-äthylester: 8 g Pyridyl-3-acrylsäure wurden in 20 cm³ absolutem Äthylalkohol gelöst, tropfenweise mit 8 cm³ konz. Schwefelsäure versetzt und 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 2 Stunden fand Auflösung statt. Nun wurde mit kaltem Wasser versetzt, mit Soda alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherauszug wurde mit Natriumsulfat getrocknet, abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Der Pyridyl-3-acrylsäure-äthylester zeigt den Sdp._{14 mm} 156—158° und stellt ein farbloses Öl dar, das sich im Wasser schwer auflöst. Ausbeute 7 g.

1,658 mg Subst. gaben 0,115 cm³ N₂ (25°, 736 mm)
 $C_{10}H_{11}O_2N$ (M.G. 177,09) Ber. N 7,91 Gef. N 7,69%

Das Jodmethylat dieses Esters ist fest und gelb gefärbt. Die wässrige Lösung ist farblos. Smp. 147° (aus Aceton).

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium von Dr. *Gysel* durchgeführt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
 für Chemische Industrie in Basel,
 Pharmazeutische Abteilung.

IV. Über die Pyridin-3-essigsäure (β -Homo-nicotinsäure)

von Max Hartmann und Werner Bosshard.

(11. X. 41.)

Von den möglichen Pyridin-essigsäuren ist bisher nur die Pyridin-2-essigsäure bekannt geworden¹⁾. Diese zeigt die für in 2-Stellung substituierte Pyridinderivate charakteristische Tautomerie im Sinne des Pyridin-Pyridon-methid-Gleichgewichtes. Die freie Säure decarboxyliert sich schon beim Erhitzen in wässriger Lösung unter

¹⁾ C. 1935, I. 2536; C. 1935, II. 3240.