

Die Spaltung von *N*-Phenyl- und *N*-Vinyl-pyridiniumsalzen mit sekundären aliphatischen Aminen läßt aromatische, auf andere Weise oft nicht erhältliche Amino-Verbindungen oder Enamine entstehen. Das andere Spaltstück, der Glutacon-dialdehyd oder sein Monoanil, gibt nach Ziegler und Hafner sowie König Azulene, die auch aus Alkyl-pyridiniumsalzen mit Cyclopentadien-natrium dargestellt werden können (Hafner). – Für Synthesen von empfindlichen, sonst schwer zugänglichen Aldehyden und von  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren aus Pyridiniumsalzen über Nitrone oder  $\alpha$ -cyanierte Anile werden viele neue Beispiele gebracht. Über Nitrone, wie auch über  $\alpha$ -cyanierte Anile, sind Benzimidazole, Benzthiazole und Amidine aus Pyridiniumsalzen zugänglich; cyanierte Anile lassen sich in Chinoxaline – darunter das Xanthopterin – Perimidine usw. überführen. – Auch Nitroso-naphthole und -naphthylamine reagieren mit *N*-methylenaktiven Pyridiniumsalzen und zwar zu neuen Ringsystemen. – Weitere Synthese-Möglichkeiten eröffnen sich durch die nucleophile Ersetzung des Pyridins in Pyridiniumsalzen in einer  $S_N2$ -Reaktion. – Die Kombination des Weges über Nitrone mit der Methode von Arndt-Eistert, von Ortoleva-King oder mit der Chlormethylierung bedeutet eine erhebliche Erweiterung des Anwendungsbereiches. Die Bildung von  $\alpha$ -cyanierten Anilen aus Diazoketonen gestattet den Aufbau von  $\alpha$ -Keto- $\beta$ -amino- aus  $\alpha$ -Aminosäuren und den von Phenylglyoxylsäuren aus Benzoesäuren.

### I. Synthesen durch Aufspaltung des Pyridiniumringes

1. Aufspaltung zu Aminoverbindungen
2. Azulensynthesen

### II. Synthesen über Nitrone

1. Allgemeines zur Methode
2. Beispiele aus der Literatur seit 1953
3. Kombination mit anderen Methoden
  - a) Kombination mit der Methode von Arndt und Eistert
  - b) Kombination mit der Chlormethylierung
  - c) Kombination mit der Methode von Ortoleva und King
  - d) Variante von P. Karrer

### 4. Spontane Nitronzersetzungen

5. Umsetzungen mit Nitronen
  - a) Benzimidazole
  - b) Benzthiazole
6. Neue Ringsysteme aus Amino- und Hydroxy-nitrosoaromaten

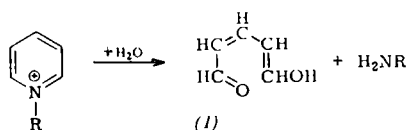
### III. Synthesen über $\alpha$ -cyanierte Anile (zugleich: nucleophile Austauschreaktionen an Pyridiniumsalzen)

1. Benzoylcyanid-p-dimethylaminoanile
2. Benzoyl-glyoxylsäurenitril-p-dimethylaminoanile
3. Andere  $\alpha$ -Keto- $\alpha$ -cyananile

### I. Synthesen durch Aufspaltung des Pyridiniumringes [\*\*]

#### 1. Aufspaltung zu Aminoverbindungen

Bekanntlich ist es Zincke [1] am *N*-2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid und unabhängig davon König [2] am *N*-Cyan-pyridiniumbromid gelungen, den Pyridinring

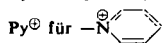


(R = 2,4-Dinitrophenyl, –CN oder ein anderer, stark elektronensaugender Rest).

[\*] Dritte Mitteilung: F. Kröhnke, Angew. Chem. 75, 181 (1963).

[\*\*] In dieser Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

Py häufig für Pyridin



Ar' für

in Pyridiniumsalzen unter Bildung von Glutacondialdehyd (1) bzw. dessen Derivaten aufzuspalten, wobei der Stickstoff als Aminogruppe am quaternisierenden Rest bleibt [3].

Diese Aufspaltung ist in zweifacher Hinsicht für Synthesen verwendbar:

ON–Ar' für p-Nitrosodimethylanilin

Ph häufig für C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Anionen wie Br<sup>–</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>–</sup> wurden häufig, soweit sie nicht ins Reaktionsgeschehen eingreifen, fortgelassen.

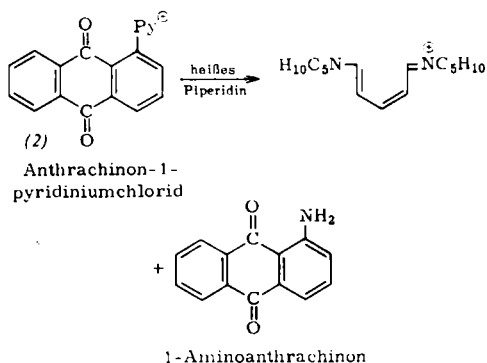
[1] Th. Zincke, Liebigs Ann. Chem. 330, 311, 361 (1904); 338, 121 (1905); 339, 193 (1905); Th. Zincke, G. Heuser u. W. Möller, ibid. 333, 296 (1904); Th. Zincke u. W. Würker, ibid. 338, 107 (1905); 341, 371 (1905) und spätere Arbeiten.

[2] W. König, J. prakt. Chem. (2) 69, 105, 134 (1904); 70, 19 (1904).

[3] W. König u. G. A. Becker, J. prakt. Chem. (2) 85, 353 (1912); W. König, G. Ebert u. K. Centner, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 751 (1923). Über einseitige Aufspaltung des Pyridiniumringes siehe z.B. Th. Zincke, Liebigs Ann. Chem. 338, 311 (1904), sowie etwa G. Schwarzenbach u. R. Weber, Helv. chim. Acta 25, 1628 (1942); W. König, Angew. Chem. 66, 149 (1954); N. E. Grigor'eva u. J. K. Gintse, J. allg. Chem. (russ.) 28, 1682 (1958).

1. Die so mögliche Einführung einer Aminogruppe läßt sich präparativ verwerten.
2. Der Glutacondialdehyd kann – meistens im Entstehungszustand – als Pentamethinkette in andere Verbindungen eingebaut werden.

Zu 1. Wie schon in der ersten Mitteilung dieser Reihe [4] kurz erwähnt, lassen sich N-Vinyl-pyridiniumsalze mit heißem, wässrigem Piperidin unter Abspaltung der Pentamethinkette des Pyridins als Glutacondialdehyddipiperidid zu Enaminen aufspalten, die mit Säuren quantitativ Desoxybenzoinen geben [5]. Inzwischen hat es sich herausgestellt, daß diese Aufspaltungsreaktion – freilich nur an Pyridiniumsalzen mit kondensierten aromatischen Resten am Pyridinium-Stickstoff – im Prinzip schon sehr viel länger bekannt ist. In einer Patentschrift der I.G.-Farbenindustrie AG. aus dem Jahre 1932 [6] wird die Darstellung von Aminoderivaten des Anthracens, Anthrachinons und anderer kondensierter, ringförmiger Verbindungen geschützt; sie entstehen aus den Pyridiniumsalzen, z. B. (2), durch Behandeln mit basischen Mitteln.

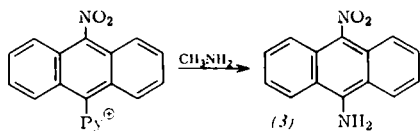


Unter bestimmten konstitutionellen Voraussetzungen tritt diese Pyridin-Aufspaltung schon bei 0 °C ein [6a]; oft gelingt auch die Loslösung der C<sub>5</sub>-Kette des Pyridinkerns von nur einer ihrer Verknüpfungsstellen mit dem Pyridinium-Stickstoff.

#### Darstellung von 1.5-Diamino-anthrachinon [6].

Zu einer Lösung von 10 Gewichtsteilen Anthrachinon-1.5-bispyridiniumchlorid in 200 Gewichtsteilen Wasser gibt man etwa 50 Gewichtsteile Piperidin und kocht kurze Zeit, bis die Aufspaltung zum 1.5-Diamino-anthrachinon beendet ist. Dessen Abscheidung in reiner, kristallisierter Form wird durch Abkühlen der Lösung vervollständigt.

Hünig und Requardt [7] stellten aus 9-Nitroanthryl-10-pyridiniumchlorid und Methylamin erstmals das sonst nicht zugängliche 9-Nitro-10-aminoanthracen (3) dar:



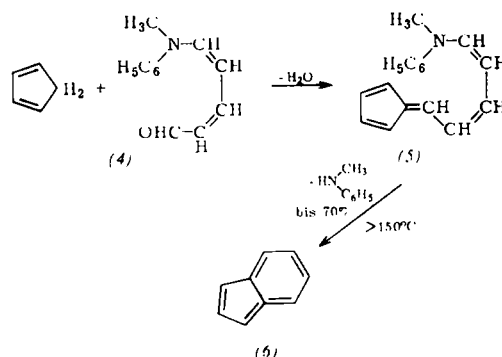
#### Zu 2. Die Möglichkeit, die Pentamethinkette des Glutacondialdehyds zum Aufbau von Cyaninen heranzu-

- [4] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 620 (1953), linke Spalte oben.  
 [5] F. Kröhnke u. I. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 589, 26, 45 (1954).  
 [6] DRP 592202 (18. Jan. 1934), Erfinder W. Mieg, R. M. Heidenreich u. H. Neresheimer; Fdrl. Fortschr. Teerfarb. Fabrikat. 1933, II, 1315.  
 [6a] Siehe dritte Mitteilung, Angew. Chem. 75, 185 (1963), Abschnitt I, 3, Formeln (24) → (25).  
 [7] S. Hünig u. K. Requardt, Angew. Chem. 68, 152 (1956).

ziehen, ist schon erwähnt worden [8]; über den Einbau dieser Kette in Phenacyl-pyridiniumsalze unter Bildung neuartiger Aniono-cyanine wurde in der dritten Mitteilung berichtet [8a].

#### 2. Azulensynthesen

Erhebliches Interesse haben Azulensynthesen gefunden, die nach einer Idee von Ziegler [9] von ihm und vor allem von Hafner [10] verwirklicht wurden. Der Grundgedanke ist auch in einer unabhängigen Arbeit von König und Rösler [11] enthalten. Das bei der Spaltung von N-Cyan- oder N-2.4-Dinitrophenyl-pyridiniumhalogenid mit Methylanilin entstehende Produkt, das Methyl-anilino-penta-1.3-dien-5-al (Zincke-Aldehyd) wird, in Gegenwart von Alkali mit Cyclopentadien zum Fulven (5) kondensiert, das oberhalb 150 °C unter Abspaltung von Methylanilin in Ausbeuten bis zu 70% in Azulen (6) übergeht:



Auch substituierte Cyclopentadiene lassen sich verwenden. Statt des Zincke-Aldehyds kann man das einfach darstellbare 1-Diäthylamino-penta-1.3-dien-5-al verwenden [12], das aus N-2.4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid mit 2 Mol Diäthylamin erhältlich ist.

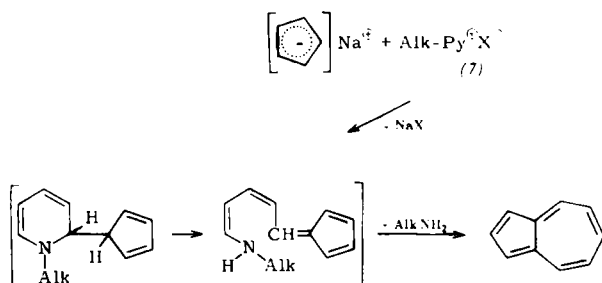
#### Darstellung von 1-Diäthylamino-penta-1.3-dien-5-al [12,13].

140,8 g (0,5 Mol) N-2.4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid in 300 ml Äthanol werden mit 73,1 g (1 Mol) Diäthylamin 1 Std. unter Rückfluß gekocht und die erkaltete, rote Lösung in 600 ml Wasser gegossen. 2.4-Dinitranilin scheidet sich aus. Das Filtrat wird im Vakuum vom größten Teil des Alkohols befreit und nach abermaligem Filtrieren mit 120 ml 20-proz. Natronlauge 1 Std. stehen gelassen. Nach Abdestillieren des freien Diäthylamins im Vakuum wird mit wenig Chloroform ausgeschüttelt; die vereinigten Chloroformlösungen werden mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdestillieren des Chloroforms hinterbleibt ein rotes Öl, das bei 90–100 °C und 0,001 mm Hg als gelb-oranges, zähes Öl destilliert: Ausbeute 39 g = 50,8%.

Der Möglichkeit, die Reaktion auf substituierte Pyridine zu übertragen und so zu im Siebenring substituierten Azulen zu kommen, sind offenbar enge Grenzen gesetzt. Immerhin

- [8] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 626 (1953), linke Spalte oben.  
 [8a] F. Kröhnke, Angew. Chem. 75, 183 (1963), Abschnitt I, 2.  
 [9] K. Ziegler, Angew. Chem. 67, 301 (1955); Zusammenfassung: K. Hafner, Angew. Chem. 70, 419 (1958).  
 [10] K. Hafner, Liebigs Ann. Chem. 606, 79 (1957).  
 [11] W. König u. H. Rösler, Naturwissenschaften 42, 211 (1955).  
 [12] K. Hafner u. Kl.-D. Asmus, unveröffentlicht; Kl.-D. Asmus, Dissertation, Universität Marburg, 1960. Ich danke Herrn Prof. Dr. Hafner, München, für die Freundlichkeit, mir diese Dissertation zur Verfügung zu stellen.  
 [13] Siehe auch J. L. Knunzant u. T. Ya. Kefeli, J. allg. Chem. (russ.) 15, 628 (1945); Chem. Abstr. 40, 6079 (1946).

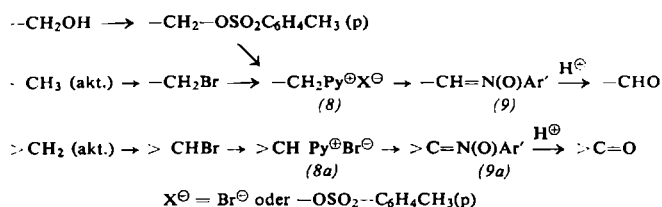
**Hafner** [14] konnte dann aus N-Alkyl-pyridiniumsalzen (7) und Cyclopentadien-natrium bei 200 °C in Benzidin als hochsiedendem, basischem Lösungsmittel unmittelbar Azulene erhalten, beispielsweise aus N-Methyl-2-methyl-5-äthyl-pyridiniumbromid und Methylcyclopentadien-natrium das 1.4-Dimethyl-7-äthyl-azulen (Chamazulen) [15]



## II. Synthesen über Nitrone

## 1. Allgemeines zur Methode

Die vierstufige Synthese [17] von Carbonyl- aus Methyl-Verbindungen, Methylen-Verbindungen oder primären Alkoholen über die Pyridiniumsalze (8) und (8a) und die Nitrone (9) und (9a) hat auch in den letzten Jahren



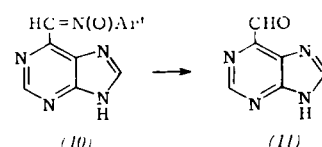
weite Anwendung gefunden. Sie verläuft in allen vier Stufen schonend und bereits bei niedriger Temperatur (0 bis 20 °C); sie eignet sich daher besonders zur Dar-

[15] K. Hafner, *Angew. Chem.* 70, 421 (1958).

[17] F. Kröhnke u. E. Börner, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2006 (1936); F. Kröhnke, ibid. 71, 2583 (1938); DRP 755943 (22. Juni 1948).

1953); Chem. Zbl. 1955, 3251; F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 612 (1953); *Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie*. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart 1954 Bd. VII/1, S. 200 ff.; H. Krauch u. W. Kunz: Namenreaktionen der Organischen Chemie. Hühig, Heidelberg 1960, S. 282; A. R. Surrey: Name Reactions in Organic Chemistry. 2. Aufl., Academic Press, New York, London 1961, S. 222; Org. Reactions 8, 203 (1954).

Für die ergiebige Darstellung der Nitrone ist die Gegenwart von Pyridin oft günstig [20]. Die Isolierung des Aldehyds hat gelegentlich Schwierigkeiten gemacht. Daher könnte ein Weg nützlich sein, den *Giner-Sorolla, Zimmermann* und *Bendich* [21] eingeschlagen haben. Sie führten den Aldehyd (11), der aus dem sauren Hydrolysat von (10) nur mit 4% Ausbeute gefaßt werden



konnte, nach Abfiltrieren des p-Dimethylamino-phenylhydroxylamins mit 20-proz. wässrigem Hydrazinhydrat in das Hydrazon über (Ausbeute 87%) und setzten dieses in Anlehnung an ein Verfahren von v. Auwers [22] bei 0°C mit Äthylnitrit/Salzsäure zum sehr rein anfallenden Aldehyd um (Ausbeute, bezogen auf das Hydrazon: 67%).

Darstellung von Purin-6-aldehyd-hydraxon, Hydraxon von (II) [21].

5 ml 2 N Salzsäure gibt man zu einer Suspension von 0,4 g (1,4 mMol) Purin-6-aldehyd-dimethylaminophenyl-nitron (10) in 5 ml Wasser. Es fällt p-Dimethylaminophenylhydroxylamin aus, das abfiltriert wird. Das Filtrat wird 5 min auf 80 °C erhitzt, dann soviel 20-proz. wässrige Hydrazinlösung zugegeben, bis der pH-Wert 7 beträgt; man fügt noch 0,75 ml hinzu. Der sogleich erscheinende, gelbe Niederschlag wird nach Abkühlen abfiltriert und mit wenig kaltem Wasser gewaschen. Ausbeute 0,2 g (87 %); Schmelzpunkt der hell cremefarbenen Nadeln nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol: 255 °C (Zers.).

**Darstellung von Purin-6-aldehyd-hydrochlorid, Hydrochlorid von (II) [21].**

2 ml Äthylnitrit gibt man bei 0 °C unter Rühren zu einer kalten (0 °C) Lösung von 0,6 g (3,6 mmol) des Hydrazons in 3 ml 1 N Salzsäure und 4 ml wässrigem Äthanol. Man rührt 5 min bei 0 °C, filtriert und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Zum Rückstand gibt man 10 ml 50-proz. Äthanol,

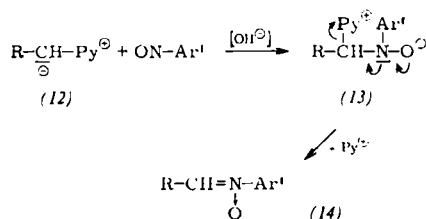
[19] H. B. Hass u. M. L. Bender, J. Amer. chem. Soc. 71, 1767 (1949); Org. Syntheses 30, 99 (1950).

[21] A. Giner-Sorolla, J. Zimmermann u. A. Bendich, J. Amer. chem. Soc. 81, 2515, 2518, 2519 (1959).

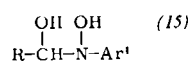
[22] K. v. Auwers u. B. Ottens, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2067 (1925); dort bei Semicarbazonen angewandt. — E. Kober u. Chr. Grundmann, J. Amer. chem. Soc. 80, 5547 (1958), setzen einen Aldehyd der Triazinreihe aus seinem Hydrazon mit 2,4-Dinitrobenzaldehyd in Freiheit („Umcarbimieren“).

verdampft im Vakuum zur Trockne und wäscht mit kaltem Alkohol. Ausbeute 0,5 g (67 %). Dünne, farblose Tafeln, die bei 235–240 °C sintern und oberhalb 350 °C unter Zersetzung schmelzen.

Das Pyridiniumsalz (8) oder dessen Betain (12) dürfte mit dem elektrophilen p-Nitrosodimethylanilin zunächst zum „Aldol“ (13) reagieren, in dem das einsame Elektronenpaar des Hydroxylamin-Stickstoffs einen Elektronendruck auf die Methingruppe ausübt. Dadurch ist es dem Pyridiniumkern möglich, das verbindende Elektronenpaar in der für „Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen“ typischen Weise an

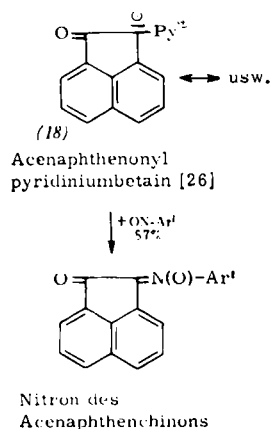
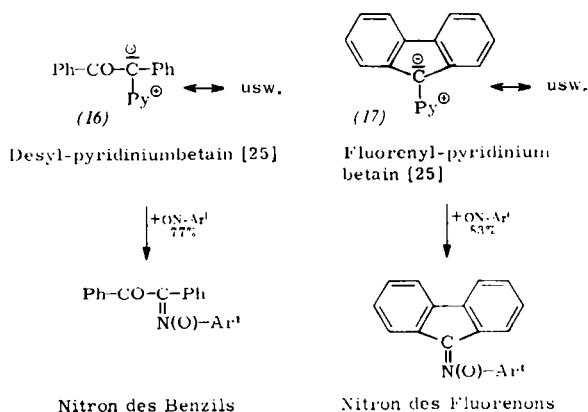


sich zu reißen. Der Rest des Moleküls stabilisiert sich als Nitron (14). Möglich ist aber auch, daß das Pyridinium-Kation in einer S<sub>N</sub>2-Reaktion durch das Hydroxyl-Ion verdrängt wird; dann würde zunächst ein Nitronhydrat (15) entstehen, dessen Auftreten bei dieser Reaktion in der Tat vereinzelt



beobachtet worden ist [23]. Analog vermögen, wie weiter unten gezeigt wird, andere nucleophile Anionen, etwa CN<sup>−</sup> oder NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>−</sup>, das Pyridinium-Kation zu verdrängen.

Es ist besonders hervorzuheben, daß die Nitron-Gewinnung etwa aus Benzyl-pyridiniumsalzen entschieden günstiger ist als die aus Benzylhalogeniden, obwohl die

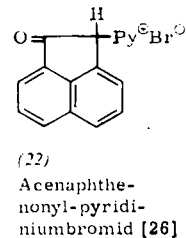
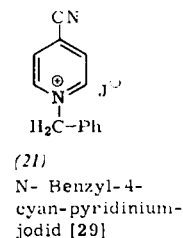
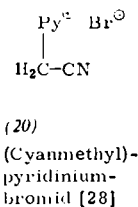
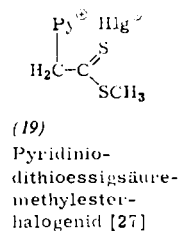


[23] F. Kröhnke u. E. Börner, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2007, 2010 (1936); L. Havenith, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1954, S. 13, 14.

Darstellung der Benzyl-pyridiniumsalze eine zusätzliche Operation erfordert. Einige sehr reaktive Methylgruppen (z. B. im 9-Methylacridin oder im 2,4-Dinitrotoluol) oder Methylengruppen (im Benzylcyanid usw.) setzen sich direkt mit Nitrosodimethylanilin zu Anilen oder Nitronen um. Nur in diesen nicht zahlreichen Fällen ist der Umweg über die Pyridiniumsalze unnötig.

N-Methylen-pyridiniumsalze, die eine positive Pikrylchlorid- oder Chloranil-Reaktion [24] geben, reagieren durchweg mehr oder minder rasch auch mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge. Dagegen zeigen Betaine aus N-Methin-pyridiniumsalzen, z. B. (16) bis (18), niemals die erwähnten Farbreaktionen, setzen sich aber, wenn das C-Atom der Betaingruppierung hinreichend negativiert ist, dennoch sehr leicht mit Nitrosoaryl um [25].

Befinden sich in einer Verbindung R-CH<sub>2</sub>-Py<sup>⊕</sup>Hlg<sup>⊖</sup> in R, als R oder im Pyridiniumkern stark elektronenanziehende Substituenten, also solche mit starkem (−I)-Effekt, so bilden sich die Nitronen bereits in neutraler, alkoholischer Lösung bei Zugabe von Nitrosodimethylanilin. Das Nitron entsteht besonders leicht, wenn es mesomerie-stabilisiert ist (daher nicht mit Nitrosobenzol). Dies ist etwa bei den Salzen (19) bis (22) der Fall.



Außer dem Nitron bildet sich Pyridin-hydrobromid, und die Lösung wird sauer.

## 2. Einige Beispiele aus der Literatur seit 1953

a) In beiden ortho-Stellungen substituierte aromatische Aldehyde, die nach anderen Methoden nicht erhältlich waren, wurden aus entsprechenden Benzylhalogeniden zugänglich, z. B. (23) [30]. Auch 2,6-Dinitro- (58 %), 2,6-Dichlor- (50 %), 2-Nitro-4-chlor- (57 %) und 2-Nitro-6-chlor-benzaldehyd (75 %) ließen sich so gewinnen. Die Ausbeute (15–20 %) an

[24] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 606 (1953), rechte Spalte.

[25] F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2587 (1938): Diphenylmethyl-pyridiniumbromid; ibid. 72, 534 (1939): Desyl-pyridiniumbromid; Chem. Ber. 83, 256 (1950): Fluorenyl-pyridiniumbromid.

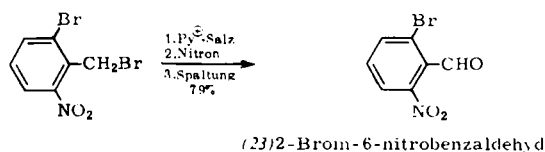
[26] F. Kröllpfeiffer u. L. Havenith, unveröffentlicht; L. Havenith, Dissertation, Universität Gießen, 1956, S. 12, 13, 45. Das Nitron entsteht hier aus dem Salz schon ohne Alkalizusatz.

[27] F. Kröhnke u. Kl. Gerlach, Chem. Ber. 95, 1107 (1962); Kl. Gerlach, Dissertation, Universität Gießen, 1960.

[28] F. Kröhnke u. A. Peuser, unveröffentlicht; siehe A. Peuser, Dissertation, Universität Gießen, 1962.

[29] F. Kröhnke u. B. Sander, unveröffentlicht; siehe B. Sander, Dissertation, Universität Gießen, 1961, S. 29, 77.

[30] K. Clarke, J. chem. Soc. (London) 1957, 3807.



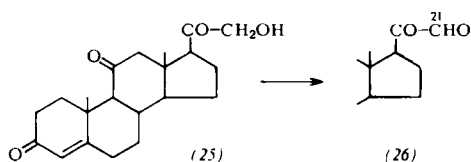
Monofluorbenzaldehyden war nicht besser als nach anderen Verfahren. Über die Bis-nitrone scheinen in beiden ortho-Stellungen substituierte Aldehyde nicht zugänglich zu sein [31].

b) Cyclohexylden-acetaldehyd (24) ließ sich mit etwa 40 % Ausbeute aus  $\beta$ -Cyclohexylden-äthylbromid gewinnen [32], das seinerseits aus Cyclohexanon synthetisiert wurde.



R = H oder 2-, 3- oder 4-Methyl

c) Darstellung von Cortison-21-aldehyd und 21-Aldehyden von Cortison- und Hydrocortison-Derivaten [33] sowie Überführung des 11-Dehydro-corticosterons (25) in  $\Delta^4$ -Pregnen-21-al-3.11.20-trionhydrat (26) [33].



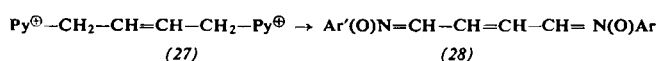
Beyler und Hoffmann [34] gelang die Darstellung des  $\alpha$ -Ketoaldehyds (26) statt über Pyridiniumsalz, Nitron usw. viel besser aus dem Alkohol mit Kupfer(II)-acetat in Methanol mit einer Spur Eisessig bei 60 °C.

d) Ried und Königstein [35] erhielten 1.3.5-Triformylbenzol (Benzol-1.3.5-trialdehyd) aus 1.3.5-Trimethylbenzol über das Tripyridiniumsalz (85 % Ausbeute) und das Trinitron (88 %). Der Aldehyd entstand aus dem Nitron mit einer Ausbeute von 75 %.

e) Azulenaldehyde sind gleichfalls auf diesem Wege zugänglich. Arnold und Pahls [36] synthetisierten den 4.8-Dimethylazulen-6-aldehyd.

f) Stilben-4-aldehyd erhält man mit einer Gesamtausbeute von ca. 65 % aus 4-Methylstilben [37].

g) Eine interessante Verbindung ist das Fumardialdehyddinitron (28), das sich mit 87 % Ausbeute aus dem Butylenbis-pyridiniumbromid (27) synthetisieren läßt [38].



h) Die Umsetzung des über ein Bisnitron zugänglichen Dialdehyds (29) mit o-Phenylendiamin führt mit 75 % Ausbeute

[31] W. Ried, H. Bodem, U. Ludwig u. H. Neidhardt, Chem. Ber. 91, 2479 (1958); siehe auch F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2591 (1938).

[32] M. C. Chaco u. B. H. Jyger, Current Sci. (India) 22, 240 (1953); Chem. Abstr. 1954, 2614c; J. org. Chemistry 25, 186 (1960).

[33] W. J. Leanza, J. P. Conbere, E. F. Rogers u. K. Pfister III, J. Amer. chem. Soc. 76, 1691 (1954); K. Pfister III u. W. J. Leanza, US-Pat. 2708202 (10. Mai 1955); siehe F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 614 (1953); J. Fried u. J. E. Herz, US-Pat. 2920084 (5. Jan. 1960); US-Pat. 2972610 (21. Febr. 1961); E. J. Agnello u. G. D. Laubach, Brit. Pat. 583884 (22. April 1960); Ansprüche auf 57 Substanzen aus der Reihe der 21-Aldehydsteroiden, die entweder über die Nitrone oder aber durch Oxydation der Alkohole mit Kupfer(II)-acetat dargestellt wurden.

[34] R. E. Beyler u. F. Hoffmann, J. Amer. chem. Soc. 79, 5297 (1957); vgl. dazu J. P. Conbere, US-Pat. 2773077 (4. Dez. 1956).

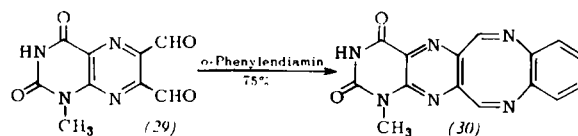
[35] W. Ried u. Fr. J. Königstein, Chem. Ber. 92, 2532 (1959). Der Trialdehyd entsteht wohl besser als Trimesinsäure.

[36] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 614 (1953); H. Arnold u. K. Pahls, Chem. Ber. 87, 257 (1954).

[37] G. Drefahl u. H. Lückert, J. prakt. Chem. (4) 9, 302 (1959).

[38] O. Westphal u. Kl. Jann, Liebigs Ann. Chem. 605, 9, 12 (1957).

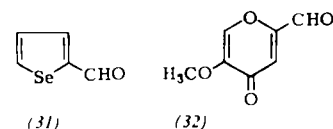
zum tetracyclischen System (30), das einen achtgliedrigen Ring enthält [39].



i) o-Hydroxy-p-nitrotoluol liefert den zugehörigen Aldehyd. Durch Reduktion seiner Nitrogruppe kommt man zum „PAS-Aldehyd“ (o-Hydroxy-p-aminobenzaldehyd, Ausbeute: 84 % bezogen auf das Pyridiniumsalz) [40].

k) In guter Ausbeute entstehen auch der Selenophen-2-aldehyd (31) aus der zugehörigen Methylverbindung [41] sowie

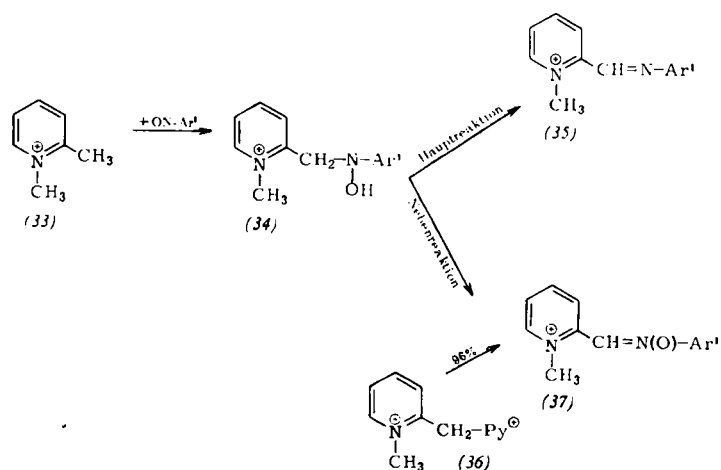
l) der Comenaldehyd-methyläther (32) [42]; dieser ist allerdings auch vom Carbinol aus durch Oxydation mit Mangandioxyd in tert.-Butanol zugänglich.



m) Die Gewinnung von Theobromin-8-aldehyd (68 %) und von Theophyllin-8-aldehyd (23 %) aus den Methylverbindungen [43] gelingt besser nach der Methode von Hull [44], durch Oxydation der 8-Hydroxymethylxanthine mit Natriumdichromat in Eisessig; die Variante von Giner-Sorolla et al. [21] wurde hier offenbar nicht versucht.

n) Jaunin und Baer [44a] erhielten in befriedigender Ausbeute p,p'-Polymethylen-dibenzaldehyd aus den zugehörigen Chlormethyl-Derivaten.

Die Einwirkung von p-Nitrosodimethylanilin auf 2-Picolin-jodmethylat (33) [45] führt überwiegend zum Anil (35), auch wenn man die Nitronbildung durch einen Nitrosoaryl-Überschuß begünstigt; beim Molverhältnis



1:1 entstehen 4% Nitron (37) und 96% Anil (35). Selbst mit 4 Mol-Äquivalenten Nitrosoaryl beträgt die Ausbeute an Nitron nur 24%. Der Grund dafür ist, daß der Pyridiniumrest aus (34) nicht unter Mitnahme des

[39] G. Henseke u. J. Müller, Chem. Ber. 93, 2668 (1960).

[40] A. A. Goldberg u. H. A. Walker, J. chem. Soc. (London) 1954, 2540.

[41] Ju. K. Jurev, M. A. Gal'berstam u. N. K. Sadova, J. allg. Chem. (russ.) 32, 1301 (1962).

[42] J. L. Looker u. D. Shanefelt, J. org. Chemistry 27, 1894 (1962).

[43] H. Brederick, E. Siegel u. B. Fröhlich, Chem. Ber. 95, 403 (1962).

[44] R. Hull, J. chem. Soc. (London) 1958, 4069.

[44a] R. Jaunin u. T. Baer, Helv. chim. Acta 41, 104 (1958).

[45] F. Kröhnke, H. Leister u. I. Vogt, Chem. Ber. 90, 2792 (1957).

bindenden Elektronenpaares abgespalten werden kann. Die Nitronbildung ist hier nur durch Dehydrierung möglich. Dagegen kann sich aus dem Salz (36), das aus  $\alpha$ -Picolin-jodmethylat nach der Methode von *Ortoleva* und *King* [46] zugänglich ist, der in Formel (36) rechts stehende Pyridiniumrest leicht und quantitativ abtrennen: man erhält anilfreies Nitron in einer Ausbeute von 96%.

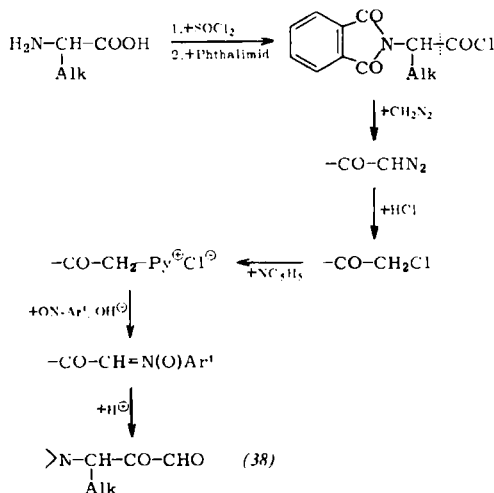
Bei den analogen  $\gamma$ -Picoliniumsalzen sind die Verhältnisse sehr ähnlich, nur erhält man relativ mehr Nitron als in der  $\alpha$ -Reihe: Die  $\gamma$ -Stellung ist etwas stärker positiviert, und allgemein fördert eine Positivierung des C-Atoms neben der aktiven Methylengruppe die Nitronbildung [45,47].

### 3. Kombination mit anderen Methoden

Durch Kombination mit anderen Methoden läßt sich der Anwendungsbereich der Synthese über Nitrone noch erheblich erweitern.

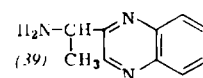
#### a) Kombination mit der Methode von Arndt und Eistert

In Verbindung mit dem Verfahren zur Kettenverlängerung von *Arndt* und *Eistert* gelingt, wenn man von einer  $\alpha$ -Aminosäure ausgeht, die Synthese von Phthalimidoglyoxalen (38).



Abspaltung der Phthalylgruppe nach *Ing* und *Manske* [48] ergibt Aminoglyoxale [49], die sich mit  $\text{H}_2/\text{PtO}_2$  sehr gut zu Amino- $\alpha$ -hydroxy-aldehyden [50] und Amino- $\alpha$ -glykolen [50] reduzieren lassen [53] und mit o-Phenylendiamin Aminoalkyl-chinoxaline, z. B. (39), geben [51]. Ferner lassen sich die Aminoglyoxale in Di-

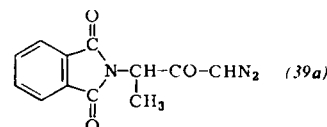
äthylacetale oder Bis-äthylene-mercaptale [49] überführen. Die schonenden Bedingungen aller Syntheseschritte ermöglichen die völlige Erhaltung der Konfiguration an



einem asymmetrischen C-Atom, etwa im L-Alanin oder L-Tyrosin [49].

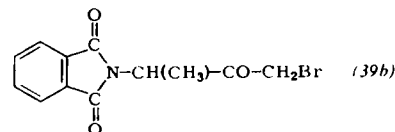
Ganz ähnlich lassen sich mit Nitrosoaryl/Alkalicyanid (Amino- $\alpha$ -Ketocarbonsäuren) aufbauen (siehe Abschnitt III).

Darstellung von (-)-1-Diazo-3-phthalimido-butan-2-on (39a) [52].



Zu 6 g N-Phthaloyl-L-alanylchlorid [52] in 25 ml Benzol gibt man die ätherische Lösung (500 ml) von Diazomethan, gewonnen aus 35 g Nitrosomethylharnstoff. Nach 24 Std. wird filtriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in möglichst wenig trockenem Essigester gelöst und mit Petroläther wieder ausgefällt. Ausbeute 5,2 g (85 %);  $\text{Fp} = 88^\circ\text{C}$ ;  $\alpha_D^{25} = -69,3^\circ$  (in Essigester).

Darstellung von (-)-1-Brom-3-phthalimido-butan-2-on (39b) [53].



Zur Suspension von 5 g 1-Diazo-3-phthalimido-butan-2-on in 27,5 ml Eisessig gibt man unter Rühren 5,3 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure. Man läßt 1 Std. bei  $20^\circ\text{C}$  stehen und verdünnt dann mit 300 ml Wasser. Ausbeute 6 g (98 %);  $\text{Fp} = 66^\circ\text{C}$  (aus Petroläther);  $\alpha_D^{25} = -34,7^\circ$  (in Aceton).

Das hygroscopische Pyridiniumsalz [53] entsteht aus der Bromverbindung in 98-proz. Ausbeute und schmilzt bei  $85^\circ\text{C}$  (Zers.);  $\alpha_D^{25} = -7,94^\circ$  (in absolutem Alkohol).

Das Nitron [53],  $\text{Fp} = 153^\circ\text{C}$ , erhält man mit 50 % Ausbeute in üblicher Weise, ebenso den  $\alpha$ -Ketoaldehyd [49], das (-)- $\alpha$ -Phthalimido-äthyl-glyoxal; Ausbeute aus dem Nitron: 80 %,  $\alpha_D^{25} = -1,34 \pm 0,4^\circ$  (in Äther).

#### b) Kombination mit der Chlormethylierung

*Beispiel 1* [54]: Thionaphthen-2,3-dialdehyd (44), der erste heterocyclische o-Dialdehyd, wurde aus Thionaphthen (40) synthetisiert. Die Gesamtausbeute über vier Stufen betrug 42%, bezogen auf Thionaphthen. Andere Wege waren nicht gangbar oder unergiebig.

Darstellung von 2,3-Bis-chlormethyl-thionaphthen (41) [54].

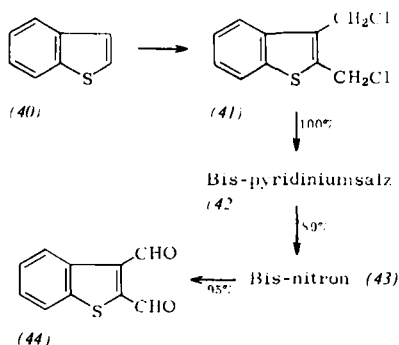
In eine Aufschwemmung von 120 g (4 Mol) Paraformaldehyd in 500 ml Eisessig leitet man unter Rühren einen sehr schnellen Strom von trockenem Chlorwasserstoff. Ist der Paraformaldehyd fast vollkommen in Lösung gegangen, gibt man 134 g (1 Mol) Thionaphthen zu und hält 6 bis 8 Std. auf  $60^\circ\text{C}$  und verlangsamt zum Schluß den HCl-Strom. Über Nacht

[52] K. Balenović, D. Cerar u. Z. Fuks, J. chem. Soc. (London) 1952, 3316.

[53] K. Balenović, D. Cerar u. L. Filipović, J. org. Chemistry 18, 868 (1953).

[54] W. Ried u. H. Bender, Chem. Ber. 89, 1574 (1956).

kristallisiert (41) aus; man kocht zweimal mit je 1500 ml Petroläther aus; daraus kristallisiert bei  $-20^{\circ}\text{C}$  die Verbindung (41). Fp nach weiterem Umkristallisieren  $109-110^{\circ}\text{C}$ ; Ausbeute  $110-115\text{ g}$  ( $50\%$ ).



[2,3-Bis-(pyridinylmethyl)-thionaphthalen]-dichlorid (42), aus (41) mit überschüssigem Pyridin bei  $100^{\circ}\text{C}$ ; Ausbeute: quantitativ; Fp =  $208-210^{\circ}\text{C}$ .

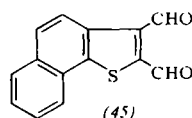
Darstellung des Bis-nitrons (43).

Zu einer Suspension von  $3,89\text{ g}$  ( $0,01\text{ Mol}$ ) (42) und  $1\text{ g}$  Natriumamid in  $20\text{ ml}$  Pyridin gibt man  $3\text{ g}$  ( $0,02\text{ Mol}$ ) reinstes p-Nitrosodimethylanilin und setzt bei  $20$  bis  $30^{\circ}\text{C}$  unter Rühren sehr langsam  $5\text{ ml}$  Wasser zu, wobei die Reaktion eintritt. Nach  $12\text{ Std.}$  kühlt man stark und filtriert; Fp =  $200^{\circ}\text{C}$  nach dem Umkristallisieren aus Dimethylformamid. Ausbeute:  $4\text{ g}$  ( $89\%$ ).

Darstellung von Thionaphthen-2,3-dialdehyd (44).

$9,16\text{ g}$  ( $0,02\text{ Mol}$ ) des Bis-nitrons (43) werden in einem Scheidetrichter mit  $200$  bis  $300\text{ ml}$   $2\text{ N HCl}$  unter  $200\text{ ml}$  Äther zersetzt. Man schüttelt etwa  $15\text{ min.}$ , schüttelt noch dreimal mit je  $50\text{ ml}$  Äther aus, vereinigt die Ätherauszüge, wäscht sie mit Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand ist für alle Umsetzungen genügend rein. Ausbeute:  $3,6\text{ g}$  ( $95\%$ ); Fp =  $111$  bis  $112^{\circ}\text{C}$  nach dem Umkristallisieren aus Benzin vom Kp =  $80-100^{\circ}\text{C}$ .

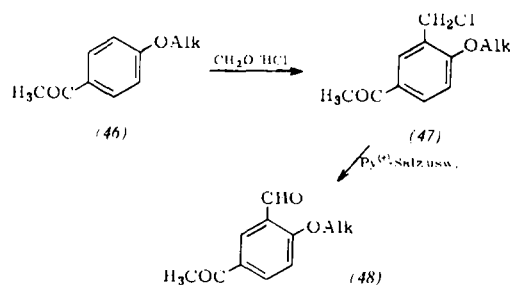
**Beispiel 2:** Durch Chlormethylierung von 6,7-Benzothionaphthen entsteht das 2,3-Bis-chlormethyl-6,7-benzothionaphthen (Ausbeute  $89\%$ ), aus dem man über das Bispyridiniumsalz (quantitative Ausbeute) und das Bis-nitron den 6,7-Benzo-thionaphthen-2,3-dialdehyd (45) (Ausbeute  $52\%$ , bezogen auf das Bis-nitron) erhält.



Mit Aceton-dicarbonsäure-ester kondensiert (45) unter Bildung eines zusätzlichen siebengliedrigen Ringes [55]. Aus den Bis- und Tris-brommethyl-naphthalinen [56] entstanden in Ausbeuten von  $67$  bis  $87\%$  bzw.  $57$  bis  $86\%$  (bezogen auf die Pyridiniumsalze) die zugehörigen Diformyl- und Triformyl-naphthaline [57]; freilich dürfen dabei nicht zwei der reagierenden Gruppen ortho- oder peri-ständig sein [57].

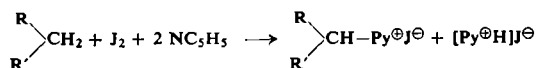
**Beispiel 3** [58]: Durch Einwirkung von Paraformaldehyd und Chlorwasserstoff auf einige 4-Alkoxy-acetophenone (46) wurden 2-Alkoxy-5-acetyl-benzylchloride

(47) gewonnen. Die Aldehyde (48) daraus waren, in Ausbeuten von  $51$  bis  $64\%$ , nur über die Pyridiniumsalze zugänglich [58]; die Nitrone brauchten nicht isoliert zu werden.

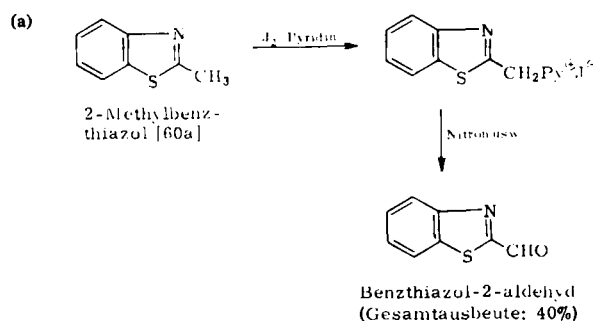


### c) Kombination mit der Ortoleva-King-Reaktion

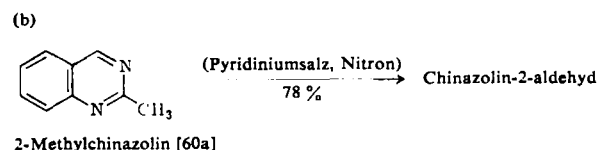
Unter der Ortoleva-King-Reaktion versteht man die unmittelbare Umsetzung von aktiven Methyl- und Methylgruppen mit Jod und Pyridin zu Pyridiniumjodiden [59], wodurch die beiden ersten Operationen bei der Bildung der Pyridiniumsalze, mit meist sehr guten Ausbeuten, zu einer zusammengezogen werden können (siehe auch weiter unten).



Wie die folgenden Reaktionen (a) bis (d) zeigen, eignen sich für die Kombination mit der Ortoleva-King-Reaktion besonders solche Methyl- und Methylengruppen, die an einem Heterocyclus sitzen.



Analog verfährt man bei der Umsetzung von 2-Methylnaphtho[1,2-d]thiazol zum  $\beta$ -Naphtho-thiazol-2-aldehyd [60a]. Das Nitron aus 2-Methyl-benzoxazol ließ sich nicht spalten [60a].

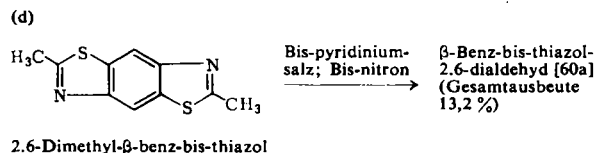
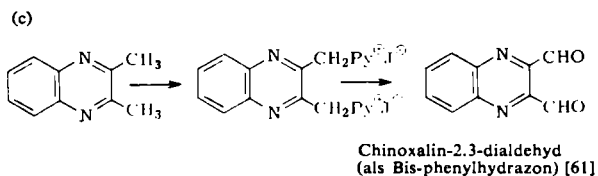


Ebenso ließen sich die Methylgruppen in Methyl-naphthoxazolen, Methyl-benzoselenazolen, in Dimethyl-pyrimidinen und -pyrazinen in Aldehydgruppen überführen; vom Tetramethyl-pyrazin reagieren nur zwei Methylgruppen [60b].

[59] Näheres und Literatur siehe F. Kröhnke, Angew. Chem. 75, 189 (1963); dort auch weitere Beispiele.

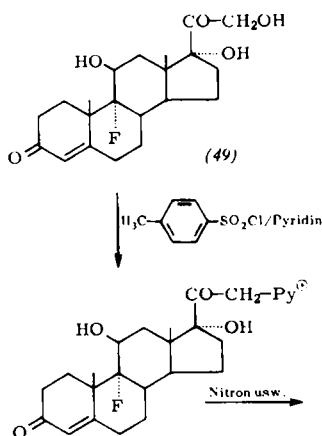
[60a] W. Ried u. H. Bender, Chem. Ber. 89, 1893 (1956).

[60b] W. Ried u. R. M. Gross, Chem. Ber. 90, 2646 (1957). Ganz analog entsteht aus 2,4-Dimethyl-thiazol sowie aus 2-Methyl-4-phenyl-thiazol und aus 2-Methyl-naphtho[2,1-d]thiazol der 4-Methyl- (bzw. 4-Phenyl-) thiazol-2-aldehyd bzw. der Naphtho[2,1-d]thiazol-2-aldehyd: T. Uno u. S. Akihama, J. pharm. Soc. Japan 81, 579 (1961).



#### d) Variante von P. Karrer

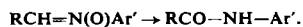
Nach der von P. Karrer [62] eingeführten Variante geht man, statt von den Brommethylverbindungen, von den zugehörigen Alkoholen aus, die erst mit p-Toluolsulfochlorid und dann mit Pyridin umgesetzt werden [63]. Ein neues Beispiel [64] ist die Reaktion des 9 $\alpha$ -Fluorhydrocortisons (49) zum 21-Aldehyd.



Doch scheint auch die unmittelbare Oxydation des primären Alkohols mit Natriumdichromat in Eisessig nach R. Hull [44] recht günstig zu sein.

#### 4. Spontane Nitronzersetzungen

Nitrone sollte man bei Temperaturen unter 20 °C, möglichst bei 0 °C, darstellen [65], denn sie zersetzen sich in alkalisch-alkoholischer Lösung. Dabei können Säureamide entstehen.  $\alpha$ -Keto-aldonitrone gehen unter der Einwirkung von Acetanhydrid oder Licht in isomere Säureamide über [66].



Wohl regelmäßig entstehen Azomethine nach den Gleichungen (e) bis (h):

[61] G. Henseke u. Kl.-J. Böhner, Chem. Ber. 91, 1605 (1958); vgl. hierzu jedoch die Bemerkungen von N. Schulze, J. prakt. Chem. (4) 19, 214, 215, 221 (1963).

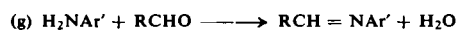
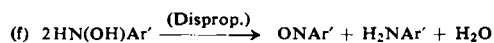
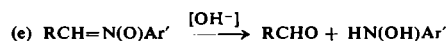
[62] P. Karrer u. A. Epprecht, Helv. chim. Acta 24, 1039 (1941).

[63] Vgl. F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 613 (1953), rechte Spalte.

[64] J. Fried u. J. E. Herz, US-Pat. 2972610 (21. Febr. 1961).

[65] F. Kröhnke, H. Leister u. I. Vogt, Chem. Ber. 90, 2792 (1957), und zwar S. 2796 f.

[66] F. Kröhnke, Liebigs Ann. Chem. 604, 203 (1957); es wird dort gezeigt, daß die Umlagerung der Nitrone in Säureamide nicht als „Beckmann-Umlagerung“ zu deuten ist; E. Schmitz, Chem. Ber. 91, 1488 (1958); B. Umezawa, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 8, 698, 967 (1960).

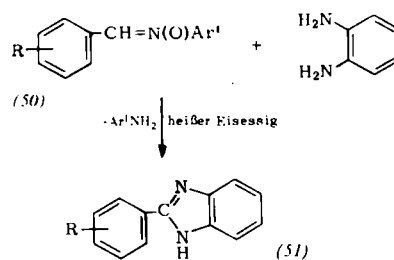


Aus dem in Reaktion (f) freigesetzten Nitrosoaryl bilden sich ferner die Azoxyverbindungen [66], Nitrodimethylanilin und andere Produkte. Nitrone lassen sich von Anilen gut trennen, da bei 20 °C durch alkoholische Pikrinsäure nur das basischere [67] Anil gespalten wird [67]. Nitrone lassen sich aus Alkohol oder Essigester, recht günstig, offenbar auch aus Dimethylformamid [68], umkristallisieren.

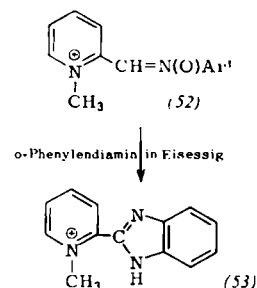
#### 5. Umsetzungen mit Nitrone

##### a) Benzimidazole

Mit o-Phenylendiamin setzen sich  $\alpha$ -Keto-aldonitrone zu Chinoxalinen [69], Benzaldehyd-nitrone (50) in heißem Eisessig quantitativ zu Benzimidazolen (51) [70] um (in heißem Alkohol oder in Dimethylformamid findet keine Reaktion statt).



Die für die Bildung von (51) notwendige Dehydrierung besorgt offenbar der Nitron-Sauerstoff. Zu dieser Benzimidazol-Synthese kann man auch unmittelbar vom Benzylpyridiniumsalz ausgehen, das in bekannter Weise ins Nitron übergeführt und mit o-Phenylendiamin in Eisessig gekocht wird („Eintopfverfahren“). So erhält man aus dem p-Dimethylamino-phenylnitron des N-Methylpyridinium-2-aldehydjodids (52) das N-Methyl-2-(benzimidazo-2-yl)-pyridiniumjodid (53) [71].



[67] In F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 613 (1953), linke Spalte oben, heißt es: „Nitrone werden gleich leicht wie Schiff'sche Basen durch Säuren gespalten ...“. Das ist zu berichtigen: das Anil läßt sich so viel leichter spalten, daß es dadurch vom Nitron getrennt werden kann: F. Kröhnke, H. Leister u. I. Vogt, Chem. Ber. 90, 2795 (1957).

[68] W. Ried u. H. Bender, Chem. Ber. 89, 1576 (1956).

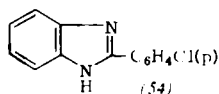
[69] F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 300 (1947); Angew. Chem. 65, 616 (1953).

[70] F. Kröhnke u. H. Leister, Chem. Ber. 91, 1479, 1484, 1487 (1958).

[71] H. Leister, Dissertation, Universität Gießen, 1958, S. 53, 79; siehe auch [72].



## Darstellung von 2-(p-Chlorphenyl)-benzimidazol (54).



Je 1 mMol p-Chlorbenzyl-pyridiniumbromid und p-Nitrosodimethylanilin führt man in 90-proz. Alkohol mit 1 ml 1 N Natronlauge bei 0 °C ins Nitron über, läßt 1 Std. stehen, versetzt dann mit 1,5 mMol o-Phenylendiamin, in 10 ml Eisessig gelöst, und erhitzt etwa 15 Minuten. Das Benzimidazol (Ausbeute: 79 %) wird, gegebenenfalls nach vorherigem Einengen im Vakuum, mit Wasser ausgefällt. Aus 90 Teilen Essigester erhält man farblose Nadeln vom Fp = 293 °C.

## b) Benzthiazole

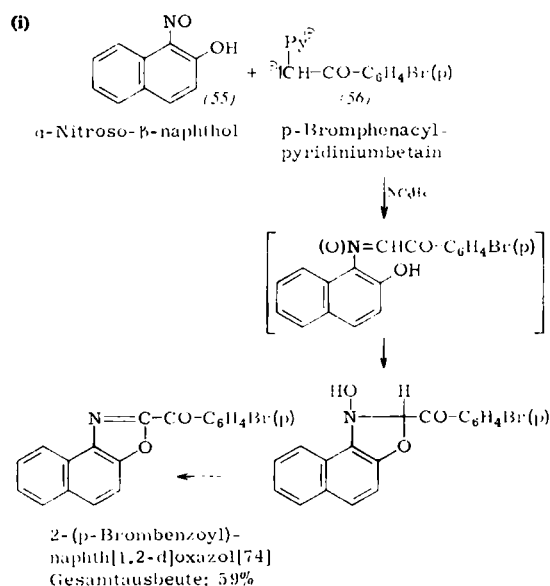
Entsprechend liefert o-Aminothiophenol mit Benzylpyridiniumsalzen über die daraus gebildeten Benzaldehydnitrone in sehr guter Ausbeute die erwarteten Benzthiazole [72].

## Darstellung von 2-(m-Nitrophenyl)-benzthiazol [72].

1 mMol m-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid wird wie beim voranstehenden Beispiel ins Nitron übergeführt und dieses, ebenfalls wie dort, in Eisessig mit 1,5 mMol o-Aminothiophenol 15 min erhitzt. Nach Wasserzugabe erhält man nahezu quantitativ farblose Nadeln vom Fp = 185 bis 186 °C (nach dem Umkristallisieren aus 35 Teilen Essigester) [73].

## 6. Neue Ringsysteme aus Amino- und Hydroxynitroso-aromaten

Neue Umsetzungen von aromatischen Nitrosoverbindungen mit methylenaktiven Pyridiniumsalzen, die zu den Ringsystemen des Naphthoxazols, des Benzo-

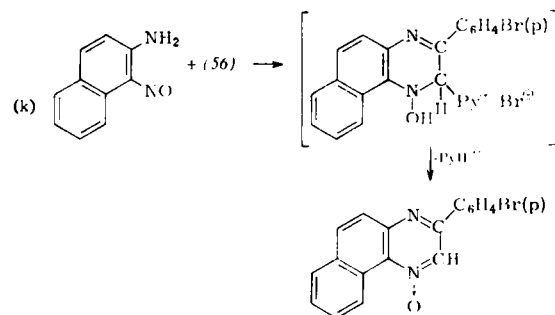


chinoxalins und des Thio-naphthoxazons führen und unter Abspaltung von Pyridin verlaufen, sind in den Gleichungen (i) bis (l) skizziert.

[72] F. Kröhnke u. H. Leister, Chem. Ber. 91, 1479 (1958).

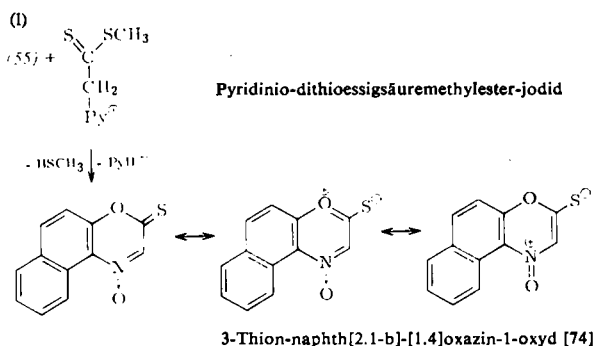
[73] Beilsteins Handbuch der organischen Chemie. 4. Aufl., Springer, Heidelberg, Bd. 27, S. 38; M. T. Bogert u. H. B. Corbitt, J. Amer. chem. Soc. 48, 785 (1926).

[74] Kl. Gerlach u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 95, 1124 (1962); Kl. Gerlach, Dissertation, Universität Gießen, 1960, S. 21.



3-(p-Bromphenyl)-benzo[f]chinoxalin-1-oxyl [74, 75]

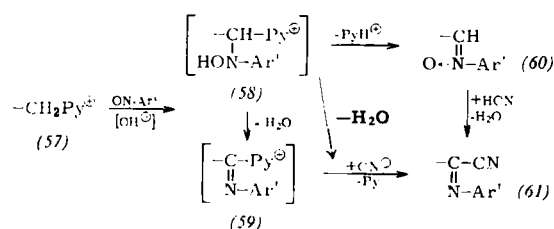
Mit  $\beta$ -Nitroso- $\alpha$ -naphthylamin entsteht das entsprechende 4-Oxyl [74, 75].



## III. Synthesen über $\alpha$ -cyanierte Anile

(Zugleich: Nucleophile Austauschreaktionen an Pyridiniumsalzen)

Die mit einem Farbumschlag nach rot verbundene, zu  $\alpha$ -cyanierten Anilen führende Reaktion mit p-Nitrosodimethylanilin/Natriumcyanid scheint eine der allgemeinsten Äußerungen aktiver Methylengruppen zu sein. Sie verläuft nicht notwendig über die Nitrone (50), sondern in der Hauptsache über ein gemeinsames, aldolartiges Vorprodukt (58) [76,77].



Aus (58) oder (59) verdrängt das Cyanid-Ion in einer  $S_N2$ -Reaktion das Pyridinium-Kation als Pyridin, also zusammen mit dem bindenden Elektronenpaar. Denn  $\alpha$ -cyanierte Anile (61) entstehen sowohl aus Pyridiniumsalzen (57) als auch aus Benzyl- und Phenacylhalogeniden [76] in besserer Ausbeute als die Nitrone (60) [78].

Diese Tatsache läßt die  $\alpha$ -Cyan-anile für Synthesen von ( $\alpha$ -Keto-)Carbonsäuren noch geeigneter erscheinen, als

[75] A. M. Patterson, L. T. Capell u. D. F. Walker: The Ring Index. 2. Aufl., American Chemical Society, Washington 1959, S. 439, Nr. 3393.

[76] F. Kröhnke u. G. Kröhnke, Chem. Ber. 91, 1474 (1958).

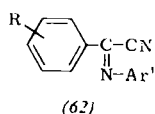
[77] F. Kröhnke, G. Kröhnke u. G. M. Ahrenholz, J. prakt. Chem. (4) 11, 239, 242 (1960).

[78] Das schließt nicht aus, daß in einigen Fällen  $\alpha$ -cyanierte Anile präparativ günstig aus Nitronen darstellbar sind.

es die Nitrone für die Synthese von Aldehyden oder  $\alpha$ -Ketoaldehyden sind. – Außerdem gibt z. B. ein Phenacyl-trimethyl-ammoniumsalz mit Nitrosoaryl/Natronlauge bei 20 °C so gut wie keine Reaktion, bildet aber mit Nitrosodimethylanilin/Natriumcyanid in 40- bis 50-proz. Ausbeute „rotes Anil“ [79]. Auch aus Phenylphenacyläthern lassen sich zwar  $\alpha$ -cyanierte Anile, nicht aber Nitrone erhalten [77].

### 1. Benzoylcyanid-p-dimethylaminoanile

Es hat sich gezeigt, daß Benzoylcyanid-p-dimethylaminoanile (62) statt aus Pyridiniumsalzen einfacher und besser unmittelbar aus Benzylhalogeniden entstehen, wenn der Phenylkern Substituenten mit (-I)-Effekt trägt [76]. Anderenfalls führt man das Halogenid



zuerst in das Cyanid über und läßt dann Nitrosoaryl einwirken [80]. Es ist das einer der seltenen Fälle, in denen der Umweg über das Pyridiniumsalz nicht lohnend, ja unratsam ist.

Darstellung von 2,4-Dichlorbenzoyl-cyanid-p-dimethylaminoanil (62), R = 2,4-Dichlor [81].

0,48 g (2 mmol) 2,4-Dichlorbenzyl-bromid in 12 ml Äthanol versetzt man bei 20 °C mit der Lösung von 3 Mol p-Nitrosodimethylanilin in 5 ml Aceton, dann mit 0,3 g reinstem Kaliumcyanid in 2 ml Wasser. Nach 2 Std. gibt man 15 ml Wasser hinzu und läßt einige Zeit bei 0 °C stehen. Ausbeute 550 mg (86,5 %). Aus Essigester kommen zuerst gelbe, verfilzte Nadeln, die alsbald in rote Rhomboeder mit grünem Metallglanz übergehen; Fp = 129 °C. – Die Ausbeute ist geringer, wenn man vom 2,4-Dichlorbenzyl-pyridiniumbromid ausgeht. – Das aus diesem Salz mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge gewonnene Nitron ging mit Natriumcyanid in Alkohol mit einer Ausbeute von 74 % in das Anil (62) über. – Die o-Chlor-Verbindung (Fp = 79 bis 80 °C) entstand analog aus o-Chlorbenzylbromid in einer Ausbeute von 56 % [81, 82]. Noch besser ist die Ausbeute (75 %), wenn man das o-Chlorbenzylbromid vorher durch Kochen mit Natriumcyanid in wässrigem Alkohol in das o-Chlorbenzylcyanid überführt [80], das nicht isoliert zu werden braucht.

Mit heißen Mineralsäuren gehen solche cyanierten Anile unter Abspaltung von Blausäure und p-Dimethylaminoanilin quantitativ in Carbonsäuren über. Man kann so also schonend Toluole, Benzylhalogenide oder die Pyridiniumsalze daraus in Benzoesäuren usw. überführen [83].

$\alpha$ -Cyaniertes Anil vom Typ (62), R = H, ist auch aus Phenylnitromethan (63) in einer Ausbeute von 82,4 % zugänglich [84].

[79] F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 298 (1947).

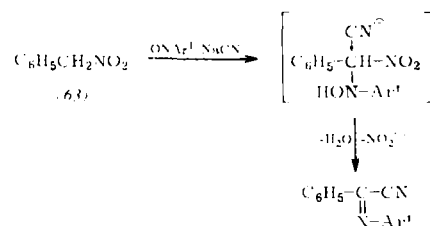
[80] Siehe H. H. Steuernagel, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1959, S. 43; als Lösungsmittel für die Überführung von Halogenid in Cyanid eignet sich Dimethylformamid. W. Schulze, J. prakt. Chem. (4) 19, 93 (1963).

[81] A. Peuser, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1960, S. 31.

[82] Die Angabe von F. Kröhnke u. G. Kröhnke, Chem. Ber. 91, 1478 (1958) unter Nr. 1 der Tabelle 1 [„Reine Ausbeute nach Darst.-Methode a“) ist daher zu korrigieren.

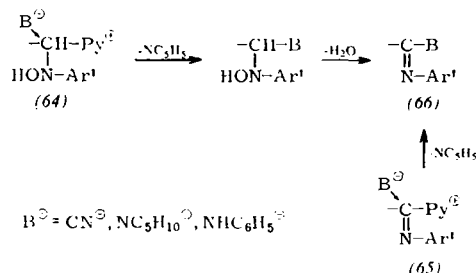
[83] Vgl. F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 615 (1953), rechte Spalte.

[84] H. H. Steuernagel, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1959, S. 31, 50; F. Kröhnke u. H. H. Steuernagel, Chem. Ber. 96, 494 (1963).

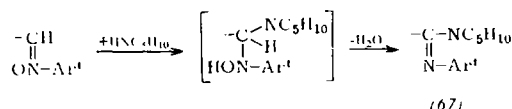


Bei dieser Reaktion wird der NO<sub>2</sub>-Rest als Nitrit-Ion durch CN<sup>-</sup> verdrängt.

Wie das Cyanid-Ion, so können auch heißes, wässriges Piperidin oder Anilin das Pyridin aus der Gruppe (64) und (65) verdrängen, wobei ein Amidin mit der Gruppe (66) entsteht [85]. Wirksam sind dabei die Anionen NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>-</sup> bzw. NHC<sub>5</sub>H<sub>5</sub><sup>-</sup>.

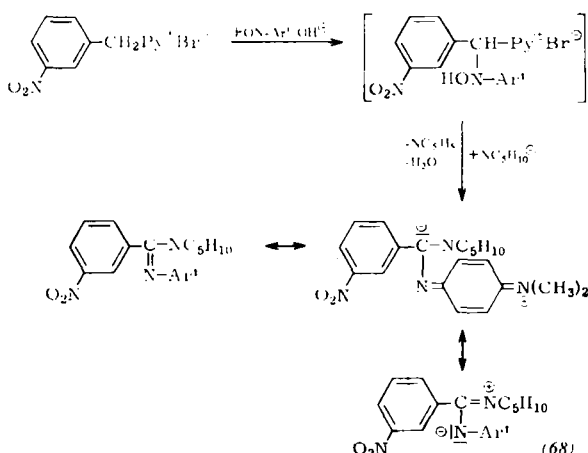


Wie die cyanierten Anile, kann man auch die mit Piperidin erhaltenen Amidine (67) aus den Nitronen gewinnen [85].



Die Nitrone sind hier also, wie bei den cyanierten Anilen, mögliche, aber nicht notwendige Zwischenprodukte; die Ausbeuten an Amidinen aus ihnen sind nicht gut, weil Nitrone mit heißem Piperidin in Azomethine übergehen; auch Säureamide dürften auftreten [86]. Es ist daher günstiger, zur Gewinnung eines Amidins mit der Gruppe (66), B = NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>, vom Pyridiniumsalz auszugehen und aus ihm in einem Arbeitsgang das Amidin darzustellen.

Darstellung von N,N-Cyclopentamethylen-N'-p-dimethylaminophenyl-m-nitrobenzamidin (68) [85].



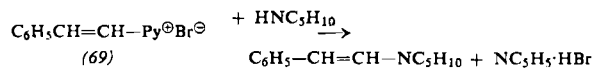
1 mMol m-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid wird mit 1 mMol Nitrosodimethylanilin in 6 ml Piperidin und 3 ml Wasser 15 min auf dem Wasserbad erhitzt. Man verdampft im Vakuum, nimmt mit wenig Methanol auf und fällt mit 1 N Perchlorsäure vorsichtig das Hydroperchlorat. Ausbeute: 52 %; gelbrote Nadeln, Fp = 169 °C nach dem Umkristallisieren aus Äthanol. – Die daraus mit 2 N Natronlauge gewonnene

[85] I. Vogt, F. Kröhnke u. W. Fischer, unveröffentlicht.

[86] Siehe z.B. F. Kröhnke, Liebigs Ann. Chem. 604, 203 (1957).

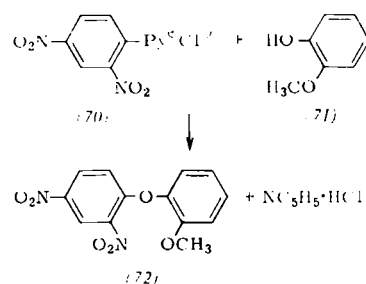
freie Base kristallisiert aus Äthanol in roten Nadeln, Fp = 122–123 °C. – Die Ausbeute an Base aus dem Nitron betrug nur 10 %, neben 37 % an m-Nitrobenzyliden-p-dimethylamino-anilin.

Analog könnte die N-Alkylierung des Piperidins durch Styryl-pyridiniumbromid (69) in der Hitze zu N-Styryl-piperidin [87] zu deuten sein.

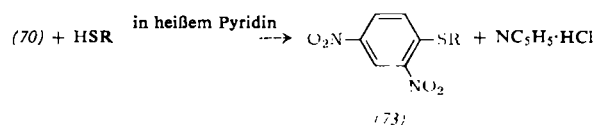


An anderen Substraten bewirkt heißes, wässriges Piperidin eine Aufspaltung des Pyridiniumringes unter Bildung von Enaminen, die mit Säuren glatt in (substituierte) Desoxybenzoinen übergehen [88].

Eine nucleophile Ersetzung des Pyridins in Pyridiniumsalzen nach einer S<sub>N</sub>2-Reaktion hat man nicht selten beobachtet. Es sind sekundäre [89] und primäre Amine (Anilin) [90] dazu imstande. Die Umsetzung von 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid (70) mit Anilinhydrochlorid zum Dinitro-diphenylamin, sowie die mit Guajakol (71) zum substituierten Diphenyläther (72) [91] hat



nach Bielig und Reidies [92] eine größere, für die Darstellung von unsymmetrischen Thioäthern (73) auch präparativ verwertbare Basis.

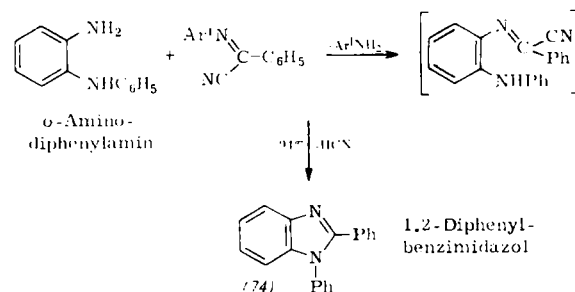


Die Autoren zeigten die Gleichgewichtsbeziehungen auf, die zwischen der Ätherbildung aus Pyridiniumsalzen und der Ätherspaltung durch sie (z. B. bei der Methode von Prey [93]) bestehen. Für solche Austauschreaktionen sind hinreichende Nucleophilie des Partners, der den Pyridinium-Rest verdrängt, und ein möglichst starker (-I)-Effekt des Substituenten am Pyridinium-Stickstoff erforderlich. – Aus Acyl-pyridiniumsalzen wird

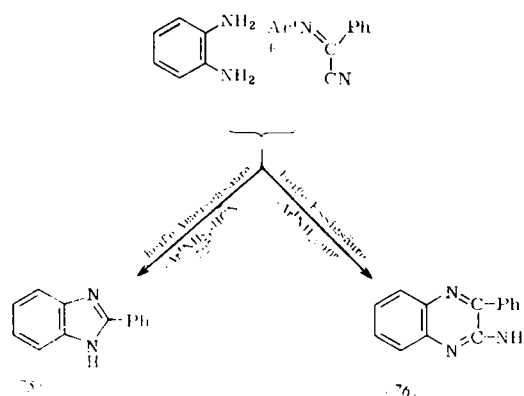
- [87] F. Kröhnke u. I. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 589, 52 (1954).  
 [88] F. Kröhnke u. I. Vogt, Liebigs Ann. Chem. 589, 26 (1954); F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 620 (1953), linke Spalte oben.  
 [89] A. J. Birch, J. chem. Soc. (London) 1944, 314; siehe F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 625 (1953), linke Spalte, Mitte.  
 [90] A. F. Vompe u. N. F. Turitsyna, Ber. Akad. Wiss. USSR 64, 341 (1949); Chem. Abstr. 43, 4671 (1949).  
 [91] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 624 (1953), rechte Spalte oben.  
 [92] H.-J. Bielig u. A. Reidies, Chem. Ber. 89, 550 (1956); siehe auch Th. Zincke u. G. Weißpfennig, J. prakt. Chem. (2) 85, 211 (1912), sowie E. T. Borrows, J. C. Clayton, B. A. Hems u. A. G. Long, J. chem. Soc. (London) 1949, Part V, 190 (Darstellung von Phenoläthern auf diese Art).  
 [93] V. Prey, Ber. dtsch. chem. Ges. 74, 1219 (1941); 75, 350, 445, 537 (1942).

das Pyridin bekanntlich schon durch das Hydroxylion leicht verdrängt.

Wie zuerst Sachs und Bry [94] gezeigt haben, vermag auch Anilin aus α-cyanierten Anilen den Cyan-Rest zu verdrängen. Damit eröffnet sich ein Weg zu Amidinen, der ausbaufähig ist [95]. Man kann aber auch durch intramolekulare Ersetzung der Cyan- durch die Anilino-gruppe sehr glatt zu substituierten Benzimidazolen (74)



gelangen [96]. Geht man vom o-Phenylendiamin aus, so bildet sich in heißer Ameisensäure Benzimidazol (75) [97], in heißer Essigsäure aber ein Chinoxalin (76) [96].



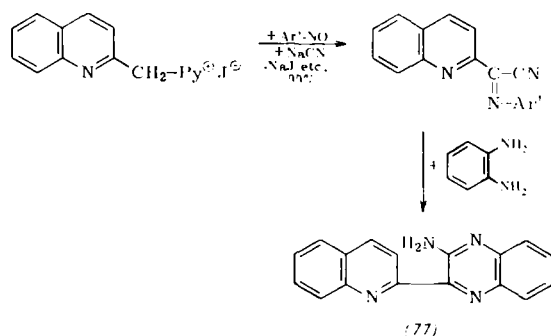
Mithin lassen sich 2-Amino-chinoxaline vom Typ (76) unmittelbar aus Pyridiniumsalzen darstellen.

Darstellung von 2-Amino-3-chinol-2-yl-chinoxalin (77).

Eine auf 20 °C gekühlte Lösung von 1,045 g (3 mMol) 1-Chinol-2-yl-methyl-pyridiniumjodid [98,99] in 12 ml 50-proz. Äthanol gibt man zur Mischung aus 0,5 g p-Nitrosodimethylanilin in 12 ml Äthanol und 0,3 g Natriumcyanid in 2 ml Wasser. Die grüne Lösung wird sofort tiefrot und erstarrt alsbald zu einem Brei dunkelroter Kristalle des cyanierten Anils. Nach Zugabe des gleichen Volumens Wasser läßt man 1/2 Std. bei 0 °C stehen und wäscht den abgesaugten Niederschlag mit kaltem Wasser. Ausbeute: 0,9 g (99 %); beim Umkristallisieren aus 20 Teilen Essigester erhält man karminrote Prismen, Fp = 157/158 °C [100], des Chinol-2-yl-glyoxylsäure-

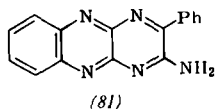
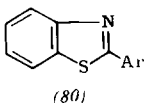
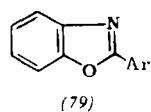
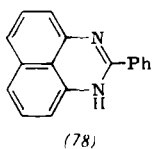
- [94] F. Sachs u. E. Bry, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 118 (1901).  
 [95] F. Kröhnke u. H. H. Steuernagel, Chem. Ber. 96, 486 (1963); über die Bildung von Chinoxalinen aus α-Keto-aldehyden siehe F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 300 (1947); Angew. Chem. 65, 616 (1953), rechte Spalte oben.  
 [96] F. Kröhnke u. H. Leister, Chem. Ber. 91, 1479 (1958).  
 [97] H. Leister, Dissertation, Universität Gießen, 1958, S. 14. Wahrscheinlich führt die stärkere Ameisensäure das Anil Ar'-N=C(CN)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> in Benzoesäure über, die mit o-Phenylendiamin das Benzimidazol (75) gibt.  
 [98] F. Kröhnke u. K. F. Groß, Chem. Ber. 92, 29, 30 (1959).  
 [99] L. C. King, J. Amer. chem. Soc. 66, 894 (1944).  
 [100] W. Borsche u. R. Manteufel, Liebigs Ann. Chem. 526, 22 (1936); Darstellung aus Chinolyl-acetonitril mit Nitrosodimethylanilin.

nitril-[p-dimethylaminoanils]. 300 mg (1 mMol) davon in 2,5 ml Eisessig kocht man mit 0,2 g o-Phenylendiamin in 3 ml 50-proz. Eisessig kurz auf und läßt 1/2 Std. im Wasserbad stehen. Nach vorübergehender Blaufärbung ist die Lösung



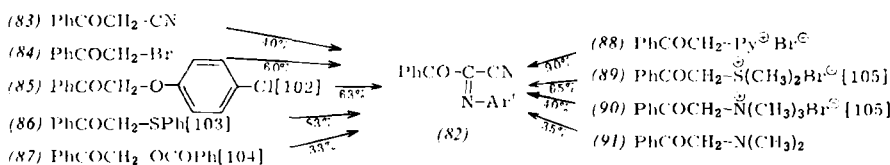
dann tiefbraun. Durch Wasserzugabe vervollständigt man die Kristallisation bei 0°C. Ausbeute: 260 mg (95%). Aus 100 Teilen Äthanol (Tierkohle!) kristallisieren gelbe Nadelchen, Fp = 215,5/217°C.

Mit 1,8-Naphthylendiamin statt o-Phenylendiamin erhält man in heißem Eisessig analog Perimidine, z. B. (78) [96], mit o-Aminophenol Benzoxazole (79) [96] und mit o-Aminothiophenol Benzthiazole (80) [96]; 2,3-Diamino-chinoxalin gibt, allerdings sehr viel schwieriger, 2-Amino-3-phenyl-1,4,9,10-tetraazaanthracen (81) [101].



## 2. Benzoyl-glyoxylsäurenitril-p-dimethylaminoanile

Die vielseitigen Möglichkeiten, auch das Benzoyl-glyoxylsäurenitril-p-dimethylaminoanil (82) darzustellen, und damit die Bildungsfreudigkeit der „roten Anile“



Schema 1. Möglichkeiten zur Bildung des Benzoyl-glyoxylsäurenitril-p-dimethylamino-anils (82)

zeigt das Schema 1. Das „rote Anil“ (82) entsteht, wenn man die alkoholischen Lösungen der Phenacyl-Verbindungen (84) bis (91) mit Nitrosodimethylanilin/Natroncyanid oder bei Verbindung (83) mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge versetzt.

[101] A. Peuser, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1960, S. 22, 39; vgl. O. Hinsberg u. E. Schwantes, Ber. dtsch. chem. Ges. 36, 4039 (1903).

[102] F. Kröhnke, G. Kröhnke u. G. M. Ahrenholz, J. prakt. Chem. (4) 11, 239, 242, 247 (1960).

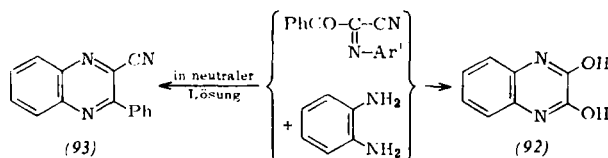
[103] F. Kröhnke, G. M. Ahrenholz u. K. F. Groß, J. prakt. Chem. (4) 11, 256 (1960).

[104] K. Ellegast, zitiert bei F. Kröhnke u. G. Kröhnke, Chem. Ber. 91, 1476 (1958).

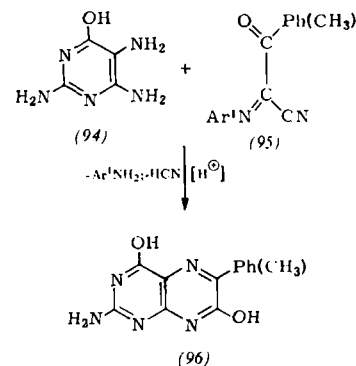
[105] F. Kröhnke, Fußnote [79]; A. Chlopcezik, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1961, S. 14, 30.

triumcyanid oder bei Verbindung (83) mit Nitrosodimethylanilin/Natronlauge versetzt.

Werden die am günstigsten aus Phenacylpyridiniumbromid erhältlichen „roten Anile“ mit o-Phenylendiamin in Gegenwart von Mineralsäuren umgesetzt, so bilden sich 2,3-Dihydroxy-chinoxaline (92); in neutraler Lösung führt die Reaktion dagegen zu 3-Cyan-chinoxalinen (93) [106].



Korte [107] benutzte diese Möglichkeit, zu Chinoxalinen zu kommen, zur Synthese eines Xanthopterins, des 6-Hydroxy-2,4,5-triamino-pyrimidins (96) aus (94) und (95).

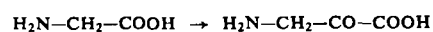


Phenyl-(oder Methyl)-isoxanthopterin, neben Phenyl-(oder Methyl)-xanthopterin.

## 3. Andere α-Keto-α-cyan-anile

α-Cyanierte Anile sind in den letzten Jahren mehrfach ausgiebig zu Synthesen, vor allem von sonst kaum zugänglichen α-Ketocarbonsäuren [108], Amino-keto- und Amino-hydroxycarbonsäuren herangezogen worden. Insbesondere haben die Arbeitskreise von Balenović [109] in Zagreb, sowie von Michalský und Borkovec [110] in Brünn aus Aminosäuren (97), nach Schutz der Aminogruppe durch die Phthaloylgruppe (98), sehr

glatt α-Keto-α-amino-carbonsäuren (104) sowie aus diesen die zugehörigen Chinoxaline gewonnen. Im einfachsten Fall läßt sich aus Glycin die α-Keto-β-amino-propionsäure gewinnen:



[106] F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 300, 309 (1947); J. Borkovec, J. Michalský u. A. Podpěrová, Chem. Listy Svazek 49, 1405 (1955).

[107] F. Korte, Chem. Ber. 85, 1018 (1952).

[108] F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 310 (1947).

[109] K. Balenović, D. Cerar u. N. Bregant, Croatica Chemica Acta 28, 279 (1956).

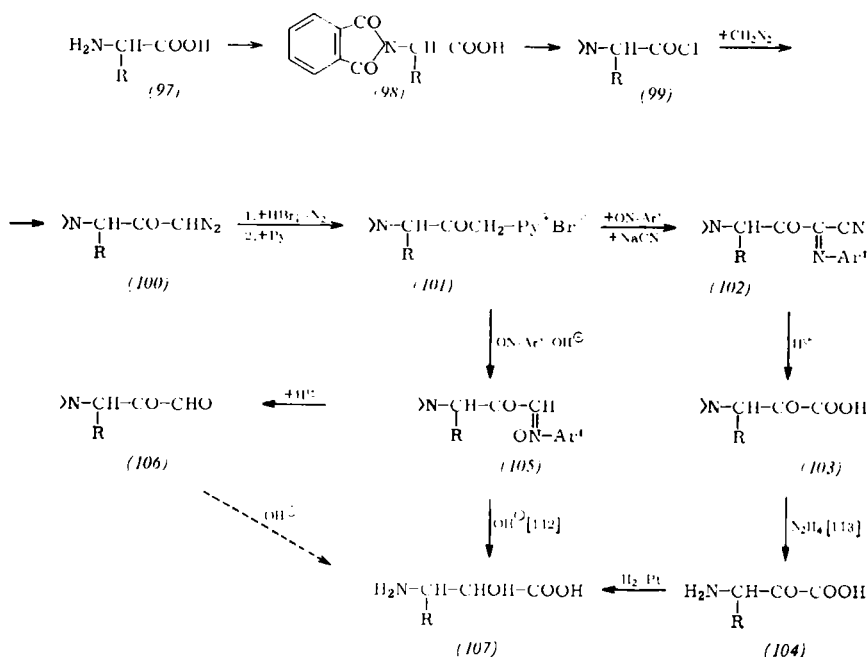
[110] Zusammenfassende Übersicht: J. Michalský, J. prakt. Chem. (4) 8, 186 (1959).

Hier wie in den anderen Beispielen wurde die Methode zur Gewinnung  $\alpha$ -cyanierter Anile (102) mit dem Verfahren von Arndt und Eistert zum Aufbau homologer Carbonsäuren kombiniert [111].

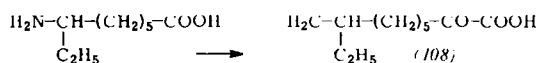
Die Phthaloylgruppe in (103) wurde zum Schluß nach der Methode von Ing und Manske [113] mit alkoholischem Hydrazinhydrat abgespalten (104).  $\beta$ -Alanin, DL-

In der I. Mitteilung dieser Reihe [118] sind weitere, über die cyaniierten Anile verlaufende präparative Möglichkeiten aufgeführt. Unter Einschaltung der Arndt-Eistert-Reaktion gelingt z. B. auch die Synthese von 3,4,5-Trimethoxyphenyl-glyoxylsäure (109) [119].

Das Zwischenprodukt 3,4,5-Trimethoxy- $\omega$ -chloracetonphenon entsteht dabei in einer Ausbeute von 40 %



Valin, DL- $\alpha$ -Aminobuttersäure und beliebige andere, auch alkyl-verzweigte Aminosäuren sind dieser kombinierten Aufbaumethode zugänglich; z. B. erhält man so  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -amino-caprinsäure (108) aus Amino-nonansäure [114].



Man kann alle Operationen so schonend vornehmen, insbesondere bei so niedriger Temperatur arbeiten, daß die Konfiguration der Gruppe  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{R})\text{H}$ - unverändert bleibt [115], ebenso wie es beim ähnlichen Aufbau von Aminoglyoxalen (101)  $\rightarrow$  (105)  $\rightarrow$  (106) der Fall ist [115] (siehe auch Abschnitt II, 3a); es tritt keine Racemisierung oder Waldensche Umkehrung ein. — Auch  $\alpha$ -Hydroxy- $\omega$ -aminocarbonsäuren (107) sind so aus (104), (105) oder (106) zugänglich.

Durch Kondensation der auf diese Weise gewonnenen  $\alpha$ -Keto- $\delta$ -amino-valeriansäure mit o-Aminobenzaldehyd konnte Macholán [116] das Desoxyvasicin aufbauen, in Anlehnung an die von Schöpf [117] ausgearbeitete Synthese aus  $\gamma$ -Amino-butyrinaldehyd und o-Aminobenzaldehyd.

[111] Vgl. Kap. III., Abschn. 3a.

[112] Vgl. dazu G. Sanna, Gazz. chim. ital. 78, 742 (1948).

[113] H. R. Ing u. R. H. F. Manske, J. chem. Soc. (London) 1926, 2348; H. S. Mosher, J. Amer. chem. Soc. 68, 1565 (1946).

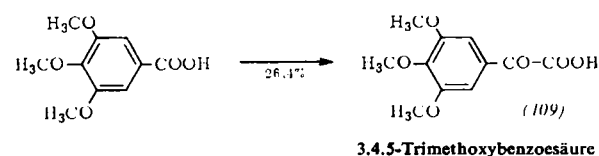
[114] J. Michalský, J. prakt. Chem. (4) 8, 189 (1959).

[115] K. Balenović, D. Cerar u. N. Bregant, Croatica Chemica Acta 28, 279 (1956); Chem. Abstr. 1957, 12000e.

[116] L. Macholán, Chem. Listy svazek 51, 2122 (1957).

[117] C. Schöpf u. F. Oechsler, Liebigs Ann. Chem. 523, 1 (1936).

(Arndt-Eistert-Methode). Aus diesem erhält man das Endprodukt in 66-proz. Ausbeute; die Gesamtausbeute beträgt also 26,4 %.



#### IV. Berichtigungen

1. Zur zweiten Mitteilung, Angew. Chem. 74, 811 (1962) S. 815, linke Spalte, letzte Zeile und rechte Spalte erste Zeile, lies: 3-(Benzyliden-acetyl)pyridin (36). Formel (36) ist fälschlich als  $\alpha$ -Pyridin formuliert, muß jedoch ein  $\beta$ -Pyridin darstellen.

S. 817, linke Spalte: in Formel (54) fehlt das orthoständige Cl-Atom.

2. Zur dritten Mitteilung, Angew. Chem. 75, 181 (1963) S. 183, rechte Spalte, zweite Zeile von oben: statt 12 Std. muß es heißen  $\frac{1}{2}$  Std.

S. 187, in Fußnote [27]: statt (1959) muß es heißen (1955).

S. 189, rechte Spalte, 5. Zeile: statt Benzalaceton muß es heißen Benzylstyrylketon; statt  $\text{CH}_3$  muß es in (55) heißen  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

S. 194, linke Spalte, dritte Zeile von oben: statt [72] muß es heißen [75].

Frau Lotte Gürich danke ich herzlich für ihre wertvolle Mitarbeit beim Abfassen der Manuskripte zur zweiten, dritten und vierten Mitteilung.

Eingegangen am 13. März 1962, erweiterte Fassung am 31. Januar 1963

[A 286]

[118] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 615 (1953).

[119] J. Michalský u. L. Sadilek, Mh. Chem. 90, 171 (1959); vgl. auch J. Michalský u. M. Smrz, ibid. 91, 307 (1960).