

In Tabelle 1 sind einige Beispiele für Verbindungen vom Typ (7) zusammengestellt.

Tabelle 1. *N*-Alkylpyridiniumsalze (7) aus *N*-Alkylcyanacetamiden (1) und POCl₃.

Verb.	R	Ausb. [%]	Fp [°C]
(7a)	CH ₃	80	> 250
(7b)	<i>n</i> -C ₄ H ₉	86	230–231
(7c)	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	75	233–234

6-Amino-2-chlor-3-cyan-1-methyl-4-methylaminopyridiniumchlorid (7a)

Einer Lösung von 9.8 g (0.1 mol) (1a) in 50 ml Chloroform werden 15.3 g (0.1 mol) POCl₃ zugesetzt. Die Mischung wird auf dem Dampfbad 2 Std. unter Rückfluß erhitzt; dabei kristallisiert (7a) aus. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man 9.4 g (80%) eines blaßgelben Produktes, das oberhalb 250°C schmilzt. – Höhere Homologe von (7a) lösen sich in Chloroform; sie werden durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Behandlung des Rückstandes mit kaltem Methanol isoliert.

Eingegangen am 5. September 1972 [Z 723 b]

[1] Amid-Säurechlorid-Addukte in der Organischen Synthese, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: [2].

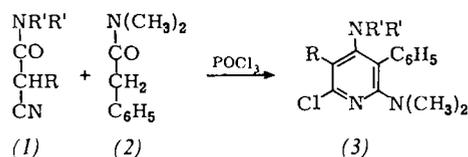
[2] A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips, *Angew. Chem.* 84, 1183 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, Nr. 12 (1972).

Synthese von pentasubstituierten Pyridinen aus *C*-Alkyl-*N,N*-dialkylcyanacetamiden^[1]

Von A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips^[2]

Pyridine sind durch eine einstufige Synthese aus *N,N*-Dialkylcyanacetamiden und Phosphoroxidtrichlorid zu erhalten^[2]. Wir beschreiben jetzt die Synthese von pentasubstituierten Pyridinen nach dem gleichen Prinzip.

Wenn *C*-Methyl- oder *C*-Äthyl-*N,N*-dialkylcyanacetamide mit Phosphoroxidtrichlorid erhitzt werden, bilden sich keine Pyridine; vermutlich ist die irreversible Aromatisierung, welche hier die Eliminierung einer Alkylgruppe oder eine Umlagerung bedingte, in diesem Fall energetisch weniger günstig. In Gegenwart eines geeigneten Substrates kann aber eine „gemischte Kondensation“ stattfinden; beispielsweise ergeben das Cyanacetamid (1a) und *N,N*-Dimethylphenylacetamid (2) in POCl₃ (100°C, 2 Std.) das pentasubstituierte Pyridin (3a) in 16% Ausbeute als



[*] Dr. R. L. N. Harris, Dr. J. L. Huppertz, Dr. J. N. Phillips und A. L. Cossey
CSIRO, Division of Plant Industry
Canberra, A. C. T. 2601 (Australien)

Tabelle 1. Pyridine (3) aus *C*-Alkyl-*N,N*-dialkylcyanacetamiden (1), *N,N*-Dimethylphenylacetamid (2) und POCl₃.

Verb.	R	R'	R'	Ausb. [%]	Fp [°C]
(3a)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	16	119–120
(3b)	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	17	73–74
(3c)	CH ₃	—(CH ₂) ₄ —	—	35	110–111
(3d)	C ₂ H ₅	—(CH ₂) ₄ —	—	40	84–85

einziges isolierbares Produkt^[3]. Tabelle 1 enthält weitere Beispiele.

Wenn die Verbindungen (1) eine *C*-Isopropyl- oder eine *C*-Benzylgruppe tragen, reagieren jedoch zwei Moleküle mit POCl₃ unter Eliminierung einer Isopropyl- bzw. Benzylgruppe. Beispielsweise setzt sich (1f) in POCl₃ (100°C, 2 Std.) zu den Pyridinen (4f) und (5f) um (zusammen 54% Ausbeute), die durch sorgfältige Chromatographie an Silicagel getrennt werden können. Nach 16 Std. Reaktionsdauer konnte nur noch (5f) isoliert werden (88% Ausbeute), (1g) ergab dagegen unter den

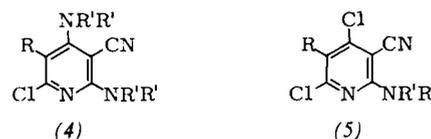


Tabelle 2. Pyridine (4) und (5) aus *C*-Alkyl-*N,N*-dialkylcyanacetamiden (1) und POCl₃.

Verb.	R	R'	R'	Ausb. [%]	Fp [°C]
				2 Std. 16 Std.	
(4e)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	9	80–81.5
(5e)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	10	75
(4f)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	—(CH ₂) ₄ —	—	31	109–110
(5f)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	—(CH ₂) ₄ —	—	23	88
(4g)	<i>i</i> -C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	—	Öl
(5h)	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	CH ₃	60 [a]	78–79

[a] Bei dieser Reaktion wurde Benzylchlorid als Nebenprodukt isoliert.

gleichen Bedingungen nur (4g). Weitere Beispiele sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

5-Äthyl-6-chlor-2-(*N,N*-dimethylamino)-3-phenyl-4-pyrrolidinopyridin (3d)

3.3 g (0.02 mol) (1d)^[4], 3.3 g (0.02 mol) (2)^[5] und 7.5 g (0.042 mol) POCl₃ werden auf dem Dampfbad unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Std. lang erhitzt. Die orangefarbene Reaktionsmischung wird abgekühlt, vorsichtig in Eiswasser gegossen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert (3 × 50 ml). Die vereinigten

[1] Amid-Säurechlorid-Addukte in der Organischen Synthese, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz u. J. N. Phillips, *Angew. Chem.* 84, 1184 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, Nr. 12 (1972).

[2] A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz u. J. N. Phillips, *Angew. Chem.* 84, 1183 (1972); *Angew. Chem. internat. Edit.* 11, Nr. 12 (1972).

[3] Die Strukturen aller angegebenen Verbindungen standen im Einklang mit ihren NMR- und Massenspektren.

[4] H. F. Schwartz, L. F. Worrell u. J. N. Delgada, *J. Pharm. Sci.* 56, 80 (1967).

[5] H. Rapoport u. R. M. Bonner, *J. Amer. Chem. Soc.* 72, 2783 (1950).

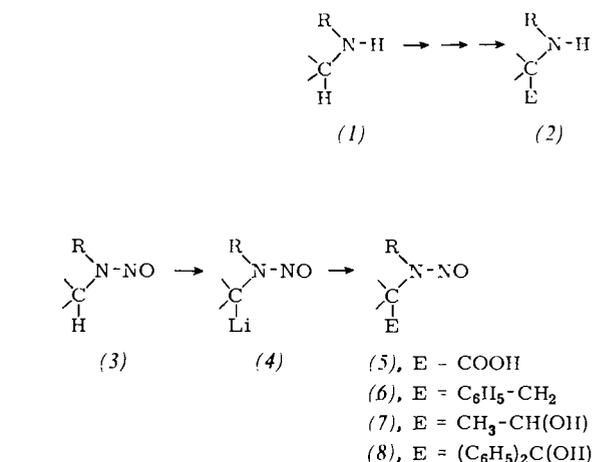
Extrakte werden einmal mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Das nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibende dunkelrote Öl (6.3 g) wird durch Chromatographie an einer Silicagelkolonne (30×4 cm) mit Chloroform/Petroläther ($K_p = 40\text{--}60^\circ\text{C}$) (1:1) gereinigt. Die ersten Fraktionen ergeben ein schwachgelbes Öl (2.6 g, 40%), das schnell kristallisiert und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert werden kann (farblose Blättchen, $F_p = 84\text{--}85^\circ\text{C}$).

Eingegangen am 5. September 1972 [Z 723c]

Metallierung am primären, sekundären und tertiären C-Atom offenkettiger und cyclischer Nitrosamine^[**]

Von Dieter Seebach und Dieter Enders^[*]

Kürzlich berichteten wir über die erfolgreiche Metallierung von Dimethylnitrosamin mit Lithium-diisopropylamid



und anschließende Umsetzung mit CO_2 , Benzylbromid, Acetaldehyd oder Benzophenon zu Produkten vom Typ (5)–(8) bewiesen wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1. Nitrosamine vom Typ (5)–(9) [a]. Die Ausbeuten sind nicht optimiert. Es wurde 10 min bei -80°C mit Lithium-diisopropylamid metalliert, dann das Elektrophil zugegeben, 5–10 Std. bei -80°C gerührt und aufgearbeitet [b].

Nr.	Nitrosamin Typ (3)	Elektrophil	Produkt Typ	Ausb. [%]	F_p [$^\circ\text{C}$] oder K_p [$^\circ\text{C}/\text{Torr}$] [c]
1	Methyl-äthyl-nitrosamin	Acetaldehyd	(7)	75	80/0.1
2	Methyl-isopropyl-nitrosamin	Acetaldehyd	(7)	85	85/0.01
3	Methyl-isopropyl-nitrosamin	Benzylbromid	(6)	90	[b]
4	Methyl-tert.-butyl-nitrosamin	Acetaldehyd	(7)	95	70/0.03
5	Methyl-benzyl-nitrosamin	Acetaldehyd	(9a) + (9b) [e]	100	120–130/0.01
6	Methyl-phenyl-nitrosamin	Acetaldehyd	(7) [d]	58	100/0.001
7	Di-n-hexyl-nitrosamin	Benzylbromid	(6)	>95	[g]
8	Diisopropyl-nitrosamin	Acetaldehyd	(7)	40	46.5–47 95/0.01
9	N-Nitroso-pyrrolidin	Benzylbromid	(6)	90	130/0.001
10	N-Nitroso-pyrrolidin	CO_2	(5)	20	>99 (Z.) [h]
11	N-Nitroso-piperidin [f]	Acetaldehyd	(7) [c]	90	100/0.001
12	N-Nitroso-piperidin	Benzylbromid	(6)	60	150/0.01
13	N-Nitroso-N'-methyl-piperazin	Acetaldehyd	(7) [c]	45	120/0.001
14	N-Nitroso-perhydroazepin	Benzophenon	(8)	90	140

[a] Die neuen Verbindungen zeigen korrekte Elementaranalysen. Die IR- und NMR-Spektren sind mit den angegebenen Strukturen vereinbar.

[b] Siehe Arbeitsvorschrift.

[c] Badtemperatur bei Kurzwegdestillation.

[d] Es wurde mit Lithium-isopropyl-cyclohexylamid oder Lithium-dicyclohexylamid bei -115°C in einem Gemisch aus THF, Äther und Pentan metalliert.

[e] Diastereomerenmischung.

[f] Metallierungsdauer: 3.5 Std.

[g] Nicht destillierbares Öl. Abspaltung der Nitrosogruppe (HCl in Benzol) ergibt das sek. Amin als Hydrochlorid, das bei 50°C sintert und oberhalb 80°C schmilzt.

[h] $F_p = 97.5\text{--}107^\circ\text{C}$ [3].

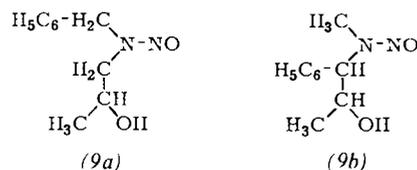
und einige Umsetzungen mit Elektrophilen unter C—C-Verknüpfung^[1]. Wir zogen etwas voreilig den Schluß, daß damit eine allgemeine Methode (1)→(2) zur Kettenverlängerung am α -C-Atom sekundärer Amine zur Verfügung steht.

Wir können jetzt mitteilen, daß die Reaktion tatsächlich eine große Anwendungsbreite hat, was durch H/Li-Austausch (3)→(4) an den verschiedensten Nitrosaminen

Folgendes ist hervorzuheben:

1. Bei Methylnitrosaminen (3) kann R = Äthyl, Isopropyl, tert.-Butyl, Benzyl und Phenyl sein (Tabelle 1, Nr. 1–6).

2. Die Metallierung erfolgt bei Methyl-äthyl- und Methyl-isopropylnitrosamin selektiv an der CH_3 -Gruppe, bei Methyl-benzylnitrosamin nicht spezifisch [siehe (9a) + (9b) mit Acetaldehyd].



[*] Prof. Dr. D. Seebach und Dipl.-Chem. D. Enders
 Institut für Organische Chemie
 Fachbereich Chemie der Universität
 63 Gießen, Ludwigstraße 21

[**] Diese Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und den Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.