

WILFRIED ZECHER *) und FRITZ KRÖHNKE

Eine neue Synthese substituierter Pyridine, III¹⁾

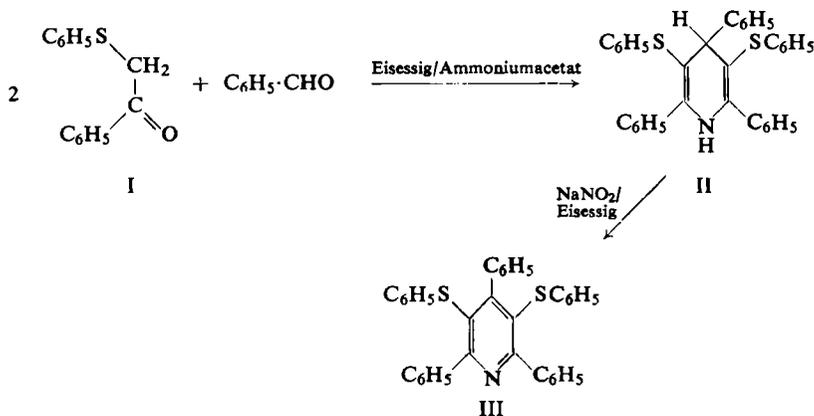
Pyridine aus Phenyl-phenacyl-(thio)-äthern sowie aus ω -Cyan-acetophenon

Aus dem Chemischen Institut der Universität Gießen

(Eingegangen am 28. September 1960)

Aldehyde geben in Eisessig/Ammoniumacetat mit Phenyl-phenacyl-äthern und -thioäthern über ihre isolierbaren Dihydro-Vorstufen phenoxy- und phenyl-mercapto-substituierte Pyridine. Mit ω -Cyan-acetophenon gelangt man analog zu cyan-substituierten Pyridinen. — Auch Methylamin in Eisessig eignet sich zu Ringschlüssen nach dem neuen Prinzip.

Da Phenyl-phenacyl-äther (IV) und vor allem -thioäther (I) in ihrem reaktiven Verhalten den Phenacyl-pyridiniumsalzen nahestehen²⁾, haben wir sie ebenfalls zur Darstellung substituierter Pyridine nach der in der I. Mitteil.³⁾ erläuterten Methode herangezogen. Man kann dabei Phenyl-phenacyl-äther (IV) und Aldehyde einsetzen oder aber, gleich gut, die Aryliden-Verbindung²⁾ aus beiden. Bei den Phenyl-phenacyl-thioäthern (I) haben wir bisher indessen nur die ersterwähnte Variante erprobt:



Mit Benzaldehyd erhält man aus dem Thioäther I das isolierbare Dihydroderivat II, das mit Natriumnitrit/Eisessig⁴⁾ in das substituierte Pyridin III übergeht.

Aus *p*-Chlorphenyl-phenacyl-äther (IV) und Benzaldehyd entsteht die Aryliden-Verbindung V, die mit einem zweiten Mol. IV unter Abspaltung von *p*-Chlorphenol

*) Aus der Dissertat. W. ZECHER, Univ. Gießen 1960.

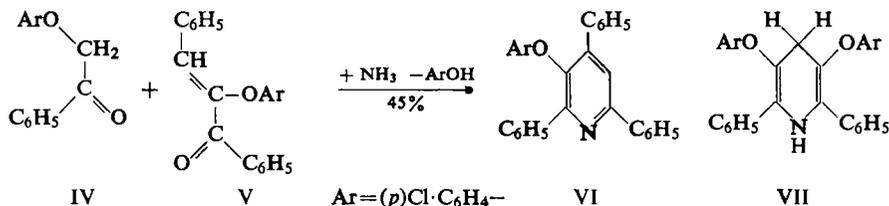
1) II. Mitteil.: W. ZECHER und F. KRÖHNKE, Chem. Ber. **94**, 698 [1961], vorstehend.

2) F. KRÖHNKE, G. KRÖHNKE und G. M. AHRENHOLZ, J. prakt. Chem. [2] **11**, 239 [1960].

3) W. ZECHER und F. KRÖHNKE, Chem. Ber. **94**, 690 [1961].

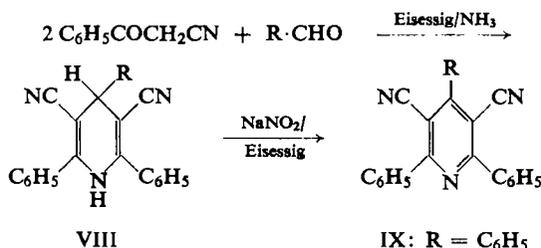
4) Verfahren: E. v. MEYER, J. prakt. Chem. [2] **78**, 512 [1908].

in VI übergeht (45% d. Th.). Das gleiche Produkt (VI) hatten wir bereits¹⁾ aus Phenacyl-pyridiniumbromid und [*p*-Chlor-phenyl]-[benzyliden-phenacyl]-äther (V) erhalten.



Bei der Umsetzung von 2 Moll. Phenyl-phenacyl-äther mit *Urotropin* in Eisessig/Ammoniumacetat bekamen wir 44% d. Th. an 3-Phenoxy-2.6-diphenyl-pyridin; daneben aber erhielten wir, freilich nur in 1.5% d. Th., das dem Produkt III entsprechende 3.5-Diphenoxy-2.6-diphenyl-pyridin. Das läßt darauf schließen, daß von einem primär entstehenden Dihydrokörper der Konstitution VII aus leichter Phenol als Wasserstoff abgespalten wird. Wenn unsere Synthese unter Verwendung von *Pyridiniumsalzen*^{1,3)} ebenso verläuft, so tritt also auch dabei als Zwischenprodukt kein Pyryliumsalz bzw. Pyranol, sondern ein Dihydropyridin auf.

Die ausgezeichnete Eignung des Eisessig/Ammoniumacetat-Gemisches, Ringschlüsse über Stickstoff zu begünstigen, läßt es auch erfolgreich für die HANTZSCH'sche Synthese heranziehen: 2 Moll. ω -Cyan-acetophenon liefern mit Benzaldehyd in einer Ausbeute von 90% d. Th. das Dihydropyridin VIII; Natriumnitrit in Eisessig⁴⁾ dehydriert wieder glatt, hier zum 2.4.6-Triphenyl-3.5-dicyan-pyridin (IX).

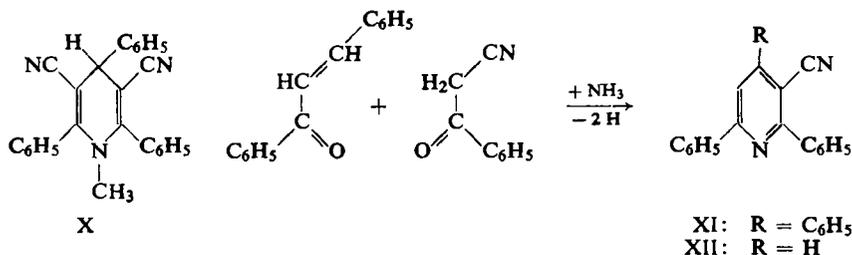


Unter den für die Synthese von HANTZSCH üblichen Bedingungen ist uns diese Reaktion nicht gelungen.

Auch *Methylamin* in Eisessig eignet sich zu solchen Ringschlüssen, die hier natürlich bei der Dihydrostufe stehen bleiben; man erhält damit aus 2 Moll. ω -Cyan-acetophenon und 1 Mol. Benzaldehyd das 1-Methyl-2.4.6-triphenyl-3.5-dicyan-1.4-dihydro-pyridin (X, 50% d. Th.).

Mit Benzal-acetophenon gibt ω -Cyan-acetophenon in Eisessig/Ammoniumacetat das 2.4.6-Triphenyl-3-cyan-pyridin (XI, 30% d. Th.); auch hier ist das substit. Dihydropyridin isolierbar.

Durch Zusatz von Nitrobenzol, noch günstiger von Hexacyanoferrat(III) zum Eisessig/Ammoniumacetat-Gemisch läßt sich die Ausbeute an XI verbessern. — Analog führen ω -Dimethylamino-propiofenon und ω -Cyan-acetophenon zum 2.6-Diphenyl-3-cyan-pyridin (XII).



Der RESEARCH CORPORATION, New York, danken wir verbindlich für die Unterstützung auch dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Zur Darstellung der nachfolgend aufgeführten substituierten Pyridine wird jeweils der Ansatz zwischen $\frac{1}{2}$ und 3 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dabei ist es vorteilhaft, das Reaktionsgemisch zuerst einige Minuten auf dem Wasserbad zu erwärmen und dann erst die Temperatur bis zum Siedepunkt zu steigern. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird bei den einzelnen Derivaten beschrieben.

2.4.6-Triphenyl-3.5-bis-phenylmercapto-1.4-dihydro-pyridin (II): Ansatz: 2.28 g (10 mMol) *Phenyl-phenacyl-thioäther* (I)², 0.58 g (6 mMol) *Benzaldehyd*, 3 g *Ammoniumacetat* und 4 ccm *Eisessig*. Reaktionsdauer: 2 Stdn. Das Gemisch wird nach dem Erkalten mit 40 ccm Wasser versetzt und zweimal mit jeweils 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten Ätherschicht wird in 4 ccm heißem Eisessig aufgenommen. Daraus kristallisieren 1.18 g (45% d. Th.) blaßgelbe Polyeder, die sich nach vorsichtigem Umkristallisieren, (unterhalb von 90°) aus 6 Tln. Eisessig + 1 Tl. Dimethylformamid bei 179–183° zersetzen.

C₃₅H₂₇NS₂ (525.7) Ber. C 79.98 H 5.18 N 2.67 S 12.20

Gef. C 79.31 H 5.01 N 2.77 S 11.73

2.4.6-Triphenyl-3.5-bis-phenylmercapto-pyridin (III): Die Suspension von 0.20 g (0.38 mMol) II in 2 ccm Eisessig wird mit 0.20 g NaNO₂ auf dem Wasserbad erhitzt. Sobald keine braunen Dämpfe mehr entweichen, läßt man erkalten. Es fallen 0.098 g (49% d. Th.) farblose Nadeln von III aus, die, in 0.5 ccm heißem Dimethylformamid gelöst und durch Methanolzusatz bis zur Trübung wiedergefällt, bei 158–160° schmelzen.

C₃₅H₂₅NS₂ (523.7) Ber. C 80.28 H 4.81 N 2.68 S 12.24

Gef. C 80.77 H 4.84 N 2.58 S 11.79

2.4.6-Triphenyl-3.5-bis-[4-methyl-phenylmercapto]-pyridin: Ansatz: 2.42 g (10 mMol) [4-Methyl-phenyl]-phenacyl-thioäther, 0.58 g (6 mMol) *Benzaldehyd*, 4 g *Ammoniumacetat* und 6 ccm *Eisessig*. Reaktionsdauer: 3 Stdn. Aufarbeitung wie oben beschrieben. Der Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers wird in der Hitze in 5 ccm Äthanol + 3 ccm Pyridin gelöst. Das substituierte Pyridin kristallisiert in farblosen Nadeln aus; Ausb. 0.20 g (7.5% d. Th.). Die Substanz wird noch zweimal, wie beschrieben, aus Pyridin mit Äthanol umgefällt: Schmp. 219–222°.

C₃₇H₂₉NS₂ (551.7) Ber. C 80.54 H 5.30 N 2.54 S 11.62

Gef. C 80.75 H 5.19 N 2.76 S 11.20

Aus Natriumnitrit/Eisessig wird die Substanz unverändert zurückgewonnen.

Wird bei der Aufarbeitung der Rückstand nach dem Verdampfen des Äthers in Eisessig gelöst, mit 0.35 g NaNO₂ auf dem Wasserbad erwärmt und das beim Erkalten ausgefallene

Produkt aus Pyridin mit Wasser umgefällt (s. oben), so steigt die Ausbeute auf 0.40 g (14.5 % d. Th.).

2.4.6-Triphenyl-3-[4-chlor-phenoxy]-pyridin (VI): Ansatz a): 1.24 g (5 mMol) [4-Chlor-phenyl]-phenacyl-äther (IV)²⁾, 0.32 g (3 mMol) Benzaldehyd, 3 g Ammoniumacetat und 4 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 2 Stdn. Das Gemisch wird mit 1 ccm Wasser versetzt und abgekühlt. Die Fällung wird mit wenig kaltem Methanol ausgewaschen und aus 15 ccm Äthanol + 4 ccm Pyridin umkristallisiert. Ausb. 0.44 g (41 % d. Th.) farblose Nadeln, die nach nochmaliger Umkristallisation aus dem gleichen Lösungsmittel bei 177–179° schmelzen.

C₂₉H₂₀ClNO (433.9) Ber. N 3.23 Gef. N 3.31

Misch-Schmp. mit dem Reaktionsprodukt aus Phenacyl-pyridiniumbromid und [4-Chlor-phenyl]-[benzyliden-phenacyl]-äther^{1,3)} 177–179°.

Ansatz b): 0.74 g (3 mMol) IV, 1.00 g (3 mMol) [4-Chlor-phenyl]-[benzyliden-phenacyl]-äther (V), 3 g Ammoniumacetat und 4 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 3 Stdn. Bei gleicher Aufarbeitung wie nach Vorschrift a) beträgt die Ausbeute 0.58 g (44 % d. Th.).

2.6-Diphenyl-3-phenoxy-pyridin und 2.6-Diphenyl-3.5-diphenoxy-pyridin: Ansatz: 2.12 g (10 mMol) Phenyl-phenacyl-äther, 0.14 g (1 mMol, entspr. 6 mMol Formaldehyd) Urotropin, 3 g Ammoniumacetat und 5 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 2 Stdn. Das Gemisch wird mit 40 ccm Wasser versetzt und dann zweimal mit jeweils 40 ccm Äther ausgeschüttelt. Die äther. Lösung wird mit Wasser gut ausgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Äther verdampft. Dann wird der Rückstand aus 5 ccm Äthanol + 1.5 ccm Pyridin umkristallisiert. Man erhält 0.95 g (59 % d. Th.) farblose Stäbchen von 3-Phenoxy-2.6-diphenyl-pyridin, die, nochmals aus dem gleichen Lösungsmittel umkristallisiert, bei 91–95° unscharf schmelzen.

C₂₃H₁₇NO (323.4) Ber. C 85.41 H 5.30 N 4.34 O 4.95
Gef. C 85.18 H 5.31 N 4.33 O 5.87

Die Substanz fluoresziert in konz. Schwefelsäure intensiv blauviolett.

Das substituierte 3-Phenoxy-pyridin enthält noch in geringer Menge 3.5-Diphenoxy-2.6-diphenyl-pyridin. Dieses bleibt als der schwerer lösliche Anteil nach etwa sechsmaliger Umkristallisation des 3-Phenoxy-pyridin-Derivates aus 1 Tl. Pyridin + 5 Tln. Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 162–164° zurück. Ausb. 0.033 g (1.5 % d. Th.).

C₂₀H₂₁NO₂ (415.5) Ber. C 83.83 H 5.10 N 3.37 O 7.70
Gef. C 83.37 H 5.25 N 3.54 O 7.91

0.033 g (0.08 mMol) der Substanz werden in 1 ccm Eisessig gelöst und dann mit 0.15 g NaNO₂ auf dem Wasserbade erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Mit 1 ccm Wasser gewinnt man aus der Lösung 0.025 g (76 % d. Th.) des unveränderten 3.5-Diphenoxy-pyridin-Derivates zurück.

3.5-Dicyan-2.4.6-triphenyl-1.4-dihydro-pyridin (VIII): Ansatz: 1.45 g (10 mMol) ω-Cyanacetophenon⁵⁾, 0.64 g (6 mMol) Benzaldehyd, 3 g Ammoniumacetat und 4 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 1/2 Stde. Während der Reaktion fällt VIII als gelber Niederschlag aus. Die Fällung wird mit 1 ccm Wasser vervollständigt. Dann wird das Reaktionsprodukt abfiltriert und mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen. Man erhält 1.68 g (93 % d. Th.) VIII in gelben, rautenförmigen Blättchen, die sich aus 4 Tln. Pyridin + 4 Tln. Äthanol mit ganz schwach grünlichgelber Farbe abscheiden. Schmp. 264–267°⁶⁾.

C₂₅H₁₇N₃ (359.4) Ber. N 11.69 Gef. N 11.79

⁵⁾ S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. 30, 1127 [1897].

⁶⁾ E. v. MEYER, J. prakt. Chem. [2] 78, 513 [1908].

VIII wird nach der Vorschrift von E. v. MEYER⁶⁾ zum 3.5-Dicyan-2.4.6-triphenyl-pyridin (IX) oxydiert, das in einer Ausbeute von 90% d. Th. in farblosen Nadeln vom Schmp. 237 bis 239⁶⁾ gewonnen wird.

$C_{25}H_{15}N_3$ (357.4) Ber. N 11.76 Gef. N 11.90

Es gelang nicht, ω -Cyan-acetophenon unter den üblichen Bedingungen der HANTZSCH'schen Pyridin-Synthese umzusetzen: nach 3stdg. Kochen von 1.45 g ω -Cyan-acetophenon (10 mMol), 0.50 g Hydrobenzamid (entspr. 5 mMol Benzaldehyd) und 3 ccm Äthanol fiel ein Kristallisat, das aus wenig Methanol zu 0.3 g gelben Nadelchen vom Schmp. 115–120° umgelöst wurde; es war in Methanol leichter löslich als das erstrebte Dihydropyridin-Derivat.

3.5-Dicyan-2.6-diphenyl-4-[4-chlor-phenyl]-1.4-dihydro-pyridin: Ansatz: 1.45 g (10 mMol) ω -Cyan-acetophenon, 0.87 g (5 mMol) 4-Chlor-benzaldehyd, 3 g Ammoniumacetat und 6 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 1/2 Stde. Beim Erkalten scheiden sich 1.82 g (92% d. Th.), blaßgelbe Kristalle ab, die mit wenig Methanol gewaschen werden. Man löst sie heiß in 7 Tln. Pyridin + 7 Tln. Äthanol und versetzt bis zur Trübung mit Wasser: fast farblose Prismen vom Schmp. 248–250°.

$C_{25}H_{16}ClN_3$ (393.9) Ber. N 10.67 Gef. N 10.7

1-Methyl-3.5-dicyan-2.4.6-triphenyl-1.4-dihydro-pyridin (X): Ansatz: 1.45 g (10 mMol) ω -Cyan-acetophenon, 0.64 g (6 mMol) Benzaldehyd, 2.5 g Methylammoniumchlorid, 3.0 g wasserfreies Na-Acetat und 6 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 2 Stdn. Das zähe Gemisch wird mit 30 ccm Wasser 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Es hinterbleibt eine wachsartige, gelbe Masse, die aus Pyridin + Äthanol 1.15 g (62% d. Th.) farblose Nadeln ergibt. Diese schmelzen nach Umlösen aus 3 Tln. Pyridin + 4 Tln. Methanol bei 222–224°.

$C_{26}H_{19}N_3$ (373.4) Ber. C 83.62 H 5.14 N 11.25 Gef. C 83.74 H 5.19 N 11.26

2.4.6-Triphenyl-nicotinsäurenitril (XI) und 2.4.6-Triphenyl-1.4-dihydro-nicotinsäurenitril: Ansatz: 1.45 g (10 mMol) ω -Cyan-acetophenon, 2.08 g (10 mMol) Benzalacetophenon, 4 g Ammoniumacetat und 6 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 2 Stdn. Mit 5 ccm Wasser scheidet sich eine zähe gelbe Masse ab, die mit 10 ccm Methanol ausgekocht wird. Die zurückbleibenden hellgelben Nadeln und Stäbchen schmelzen bei 159–165°; die erhaltene Ausbeute (2.15 g) an Gemisch von XI und dem Dihydro-Derivat entspricht etwa 2/3 der Theorie. Dieses Gemisch wird wie folgt getrennt: aus 5 Tln. Äthanol + 3 Tln. Pyridin wird XI erhalten, das, nochmals aus Äthanol/Pyridin umkristallisiert, 0.6 g (18% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 222 bis 223⁷⁾ bildet.

$C_{24}H_{16}N_2$ (332.4) Ber. C 86.71 H 4.85 N 8.43 Gef. C 86.60 H 4.67 N 8.64

Aus den vereinigten Mutterlaugen kann mit Kältemischung eine weitere Fraktion gewonnen werden, bei der als Kristallform die Stäbchen vorherrschen. Man löst sie in siedendem Äthanol, filtriert bei 20° und gewinnt dann mit Kältemischung 2.4.6-Triphenyl-1.4-dihydro-nicotinsäurenitril in schwach grünlichgelben Stäbchen vom Schmp. 173–175°. Die Substanz dürfte noch nicht ganz frei sein von XI. Ausb. 0.70 g (21% d. Th.).

$C_{24}H_{18}N_2$ (334.4) Ber. N 8.38 Gef. N 8.47

0.33 g (1 mMol) davon werden mit 4 ccm Eisessig und 0.30 g Natriumnitrit auf dem Wasserbad erwärmt; es fallen dabei 0.2 g (60% d. Th.) farblose Nadeln von XI aus.

Setzt man dem Ansatz mit Eisessig/Ammoniumacetat 1 ccm Nitrobenzol hinzu, so steigt die Gesamtausbeute an XI auf 1.20 g (36% d. Th.). Noch besser als Nitrobenzol eignet sich Kalium-hexacyanoferrat(III) zur Dehydrierung: beim Abkühlen scheidet sich ein fester Nie-

⁷⁾ E. v. MEYER, J. prakt. Chem. [2] 78, 530 [1908].

derschlag ab, der mehrmals mit viel Wasser ausgewaschen wird. Er wird mit 25 ccm Dimethylformamid extrahiert, das beim Abkühlen ausgefallene Produkt abgetrennt und das Filtrat nochmals zur Extraktion verwendet. Man erhält zusammen 1.84 g (58% d. Th.) XI vom Schmp. 218–221°.

2.6-Diphenyl-nicotinsäurenitril (XII): Ansatz: 1.45 g (10 mMol) ω -Cyan-acetophenon, 2.13 g (10 mMol) β -Dimethylamino-propio-phenon-hydrochlorid, 4 g Ammoniumacetat und 6 ccm Eisessig. Reaktionsdauer: 2 Stdn. Der äther. Auszug des Gemisches wird nach dem Abdampfen des Äthers in 6 ccm Methanol gelöst. Im Kühlschrank fallen 0.55 g (21% d. Th.) blaßgelber Nadeln aus, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus 3 Tln. Pyridin + 7 Tln. Methanol farblos werden; Schmp. 147–149°.

$C_{18}H_{12}N_2$ (256.3) Ber. C 84.35 H 4.72 N 10.94 Gef. C 84.19 H 4.81 N 11.17

Aus Natriumnitrit/Eisessig wurde XII unverändert zu 96% d. Th. zurückgewonnen.

LEOPOLD HORNER und HANS FERNEKES¹⁾

Präparative Ergebnisse der Umsetzung von Hydrazinderivaten und Hydrazonen mit Peressigsäure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Mainz

(Eingegangen am 3. Oktober 1960)

Monoacylierte Hydrazine werden zu symmetrischen Diacylhydrazinen und N_2 , asymmetrisch substituierte Dialkylhydrazine zu Tetraalkyl-tetrazenen oxydiert. Aromatisch substituierte Hydrazone lassen sich durch Peressigsäure zu Diazoverbindungen dehydrieren. Semicarbazone und acylierte Hydrazone können schon bei niedrigen Temperaturen in guter Ausbeute in die Carbonylverbindung, das symmetrisch diacylierte Hydrazin und N_2 gespalten werden. Durch Wahl des Acylrestes kann erreicht werden, daß selektiv aliphatische, nicht aber aromatisch substituierte Carbonylhydrazone abgebaut werden. Aus asymmetrischen Dialkylhydrazonen entstehen mit Peressigsäure die Carbonylverbindungen und Tetraalkyl-tetrazene. Die Problematik des Chemismus der oxydativen Spaltung wird erörtert.

Aus einer Zusammenfassung von D. SWERN²⁾ geht hervor, daß Reaktionen von organischen Persäuren mit C=N-Bindungen bis zum Jahre 1949 noch unbekannt waren. Später berichten H. KRIMM und K. HAMANN³⁾ erstmalig über definierte Umsetzungsprodukte, die sie bei der Einwirkung von Persäuren auf Schiffsche Basen erhalten hatten und die sie Isonitrone

¹⁾ Auszug aus der Dissertat. H. FERNEKES, Univ. Mainz 1960.

²⁾ Chem. Reviews **45**, 1 [1949].

³⁾ H. KRIMM und K. HAMANN, Dtsch. Bundes-Pat. 952895; C. 1957, 5994; H. KRIMM, Chem. Ber. **91**, 1057 [1958].