

HANS-JOACHIM TEUBER, GERHARD WENZEL und UDO HOCHMUTH

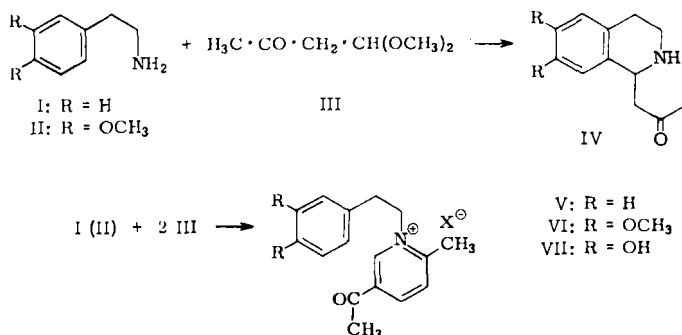
Pyridiniumsalze aus primären aliphatischen Aminen und Acetessigaldehyd¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 28. August 1962)

Primäre aliphatische Amine reagieren mit Acetessigaldehyd-dimethylacetal über die Zwischenstufe des 1-Methoxy-butenons unter Bildung von 1-Alkyl-2-methyl-5-acetyl-pyridiniumsalzen, deren Konstitution durch oxydativen Abbau, durch Hydrierungsversuche sowie durch eine unabhängige Synthese bewiesen wird. Ein zusätzlicher Isochinolin-Ringschluß wird weder beim β -Phenäthylamin noch beim Homoveratrylamin beobachtet. Hydroxylamin öffnet den Pyridinring und liefert unter Abspaltung des *N*-Alkyl-Restes ein Isoxazol-Derivat.

Der Wunsch, Isochinolin-Alkaloide auf vereinfachte Art zu synthetisieren, sowie unsere Vermutung, daß C_4 -Einheiten bei der Alkaloid-Biogenese eine besondere Rolle spielen könnten, haben uns veranlaßt, geeignete primäre Amine mit dem leicht zugänglichen Acetessigaldehyd-dimethylacetal (III) oder dem daraus gebildeten 1-Methoxy-buten-(1)-on-(3), $H_3C \cdot CO \cdot CH : CHOCH_3$, umzusetzen. β -Phenäthylamin (I) sollte in Analogie zu den bekannten Versuchen von C. SCHÖPF und H. BAYERLE²⁾ sowie von G. HAHN und Mitarbb.³⁾ das Tetrahydroisochinolin-Derivat IV als einen für weitere Umsetzungen geeigneten Ausgangsstoff liefern.



Stattdessen aber ergab die mit dem Hydrochlorid desamins in Eisessig durchgeführte Reaktion unter Verbrauch von zwei Moll. III zu mehr als 90% eine Verbindung, die sich, wie schon kurz mitgeteilt¹⁾, als das Pyridiniumsalz V erwies. Sie nahm

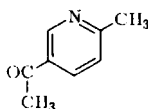
¹⁾ II. Mitteil. über Synthese von Heterocyclen mit Hydroxymethylen-Ketonen; I. Mitteil.: H.-J. TEUBER, *Angew. Chem.* **74**, 161 [1962]. Vgl. Diplomarbeit von G. WENZEL, Univ. Frankfurt a. M., Februar 1961. Teil der Dissertat. von U. HOCHMUTH, Univ. Frankfurt a. M., Mai 1961. Vortrag Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld, am 6. Dezember 1961.

²⁾ Liebigs Ann. Chem. **513**, 190 [1934].

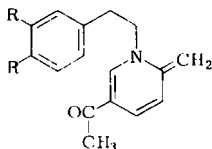
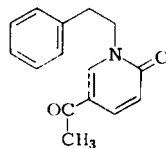
³⁾ G. HAHN und K. STIEHL, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **69**, 2627 [1936]; G. HAHN und F. RUMPF, ebenda **71**, 2141 [1938].

also einen analogen Verlauf, wie er für die Einwirkung von Ammoniak auf III bekannt ist, wobei FRANKE und Mitarb.⁴⁾ 2-Methyl-5-acetyl-pyridin (VIII) erhalten hatten. Die Konstitution V wird durch die folgenden Umsetzungen sowie durch eine unabhängige Synthese aus VIII⁵⁾ und β -Phenäthylbromid bewiesen.

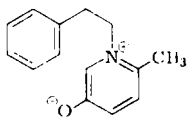
V gibt mit Alkalilaugen die nur amorph erhaltene, instabile gelbe Methylenbase IX, die im Gegensatz zu den Salzen oxydationsempfindlich ist. Aus ihr konnten durch Oxydation mit Permanganat das Pyridon XI, durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig Phenylelessigsäure und durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in alkal. Lösung geringe Mengen einer Base $C_{14}H_{15}NO$ erhalten werden, der möglicherweise die Konstitution XII zukommt. Eine mit V stellungsisomere Verbindung XIII — ein entsprechendes Isochinolin-Derivat interessiert im Hinblick auf eine Synthese von Emetin und Berberin — ist auf Grund der Hydrierung von XI zu einem δ -Lactam sowie auf Grund der Spektren von V, IX und XI auszuschließen.



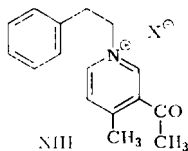
VIII

IX: R = H
X: R = OCH₃

XI



XII



XIII

V und XI absorbieren bei nahezu der gleichen Wellenlänge ($\sim 275 \mu$; Abbild. 1), was gegen das Vorliegen eines γ -Pyridons⁶⁾ (entsprechend XIII) spricht. Die Absorption der Methylenbase IX (395 und 324μ) ist für α -Pyridonmethide charakteristisch⁷⁾. Der bathochrome oder aber hypsochrome Effekt, der sich bei einem Vergleich der Spektren von V und IX mit den Spektren des *N*-Methyl-pyridiniumchlorids⁸⁾ bzw. des *N*-Methyl- α -pyridon-methids⁷⁾ ergibt, ist mit der 5-Stellung der Acetyl-Seitenkette in Einklang. V zeigt außerdem im Infrarotspektrum die gleiche kurzwellige Carbonyl-Absorption bei $1710/\text{cm}$ wie das von uns hergestellte 1-Methyl-3-acetyl-pyridiniumjodid (s. den Versuchsteil). Diese Bande ist bei XI erwartungsgemäß nach län-

⁴⁾ W. FRANKE und R. KRAFT, *Angew. Chem.* **67**, 395 [1955].

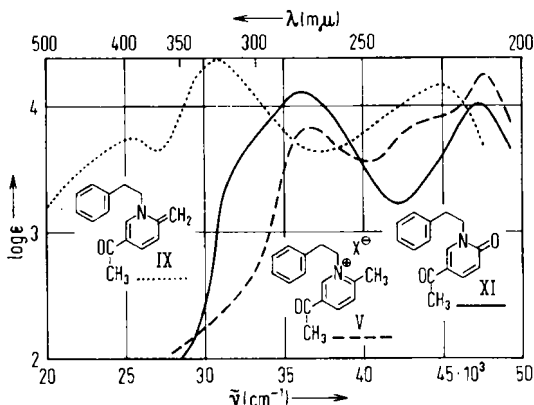
⁵⁾ Dargestellt nach E. BENARY und H. PSILLE, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **57**, 828 [1924].

⁶⁾ H. SPECKER und H. GAWROSC, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **75**, 1338 [1942]; R. ADAMS, V. V. JONES und J. L. JOHNSON, *J. Amer. chem. Soc.* **69**, 1810 [1947]; L. C. ANDERSON und N. V. SEEGER, *ebenda* **71**, 343 [1949]; S. F. MASON, *J. chem. Soc. [London]* **1957**, 5010. S. auch *Heterocyclic Compounds* (R. C. ELDERFIELD), Bd. I, S. 436, J. Wiley & Sons, New York 1950.

⁷⁾ L. C. ANDERSON und N. V. SEEGER, l. c.⁶⁾ Zum IR-Spektrum von IX vgl. den Versuchsteil.

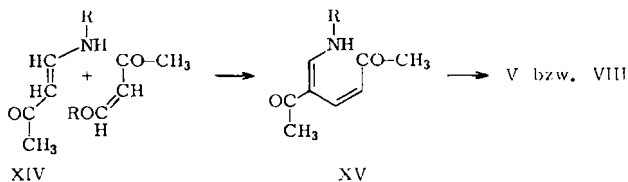
⁸⁾ λ_{max} in Wasser 260μ : P. KRUMHOLZ, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 3487 [1951].

geren Wellen hin verschoben und fällt hier mit der für α -Pyridone⁹⁾ charakteristischen Absorption bei 1667/cm (nach Perhydrierung 1631/cm) zusammen. Auf die Gegenwart der Acetyl-Seitenkette in XI ist daher eher aus der Bildung eines roten (bei V gelben¹⁰⁾) 2,4-Dinitro-phenylhydrazons zu schließen.



Abbild. 1. Absorptionsspektren (in Methanol) des Pyridiniumsalzes V (— — —), des Pyridonmethids IX (V in methanol. *n*/10 NaOH) (·····), des α -Pyridons XI (— — —). Das Spektrum des aus Homoveratrylamin gewonnenen Pyridiniumsalzes VI unterscheidet sich nur geringfügig (vgl. den Versuchsteil) von Kurve — — —, das des Pyridonmethids X stimmt mit dem von IX (Kurve ·····) im Bereich der Maxima bei 324 und 395 $m\mu$ überein.

Hinsichtlich des Verlaufs der Bildung von V nehmen wir mit FRANKE⁴⁾ an, daß das Acetal III in der Hitze zunächst ein Mol. Methanol abspaltet und in 1-Methoxybuten-(1)-on-(3) als die eigentlich reaktive Form von III übergeht. Diese Annahme wird durch unsere Beobachtung gestützt, daß III mit primären aromatischen Aminen regelmäßig 1-Anilino-butenone und keine Schiffschen Basen liefert. Das so entstandene Enamin XIV reagiert mit der Hydroxymethylen-Gruppe des zweiten Moleküls Acetessigaldehyd (bzw. seinem Äquivalent) statt am vinylog amidartig gebundenen Stickstoff in bekannter Weise¹¹⁾ am Kohlenstoff weiter unter Bildung von XV:



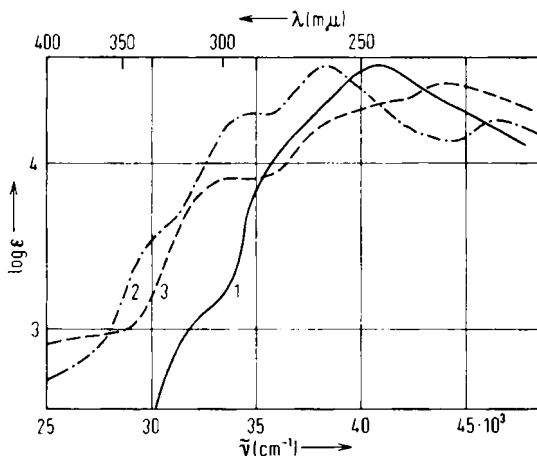
⁹⁾ R. ADAMS und V. V. JONES, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 3826 [1949]; K. HOEGERLE und H. ERLNMEYER, *Helv. chim. Acta* **39**, 1203 [1956]. Vgl. auch die IR-Spektren der Alkaloide mit α -Pyridonring, z. B. Rhombifolin, β -Obscurin sowie des aus Selaginol gebildeten 5-Acyl- α -pyridons; Lit.-Angaben s. H.-G. BOIT, *Ergebnisse der Alkaloid-Chemie bis 1960*, S. 192, 1014, Akademie-Verlag, Berlin 1961.

¹⁰⁾ Vgl. A. E. GILLAM und E. S. STERN, *Electronic Absorption Spectroscopy*, S. 54, 106, Edward Arnold Ltd., London 1955.

¹¹⁾ U. BASU, *Liebigs Ann. Chem.* **512**, 131 [1934]; **530**, 131 [1937]; vgl. auch H. HENECKA, *Chemie der β -Dicarbonylverbindungen*, S. 291, Springer-Verlag, Berlin 1950. — In unserem Fall ist die Gegenwart von 1 Äquiv. Salzsäure zu berücksichtigen (Beteiligung der Immonium-Form von XIV).

Das XV zugrunde liegende Aldehyd-diketon $\text{H}_3\text{C}\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}:\text{CH}\cdot\text{CH}(\text{CO}\cdot\text{CH}_3)\cdot\text{CHO}$ ist unseres Wissens nicht bekannt, womit die Möglichkeit entfällt, diese Verbindung gesondert mit Aminen in V entsprechende Pyridin-Abkömmlinge umzuwandeln¹²⁾. Jedoch geht Methenyl-bis-acetylaceton, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{C}:\text{CH}\cdot\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$, mit Ammoniak glatt in Diacetylutidin über¹³⁾.

An interessanten Derivaten von V wurden durch katalytische Hydrierung an Raney-Nickel noch eine Octahydro-Base sowie durch Zincke-Spaltung mittels Hydroxylamins und eines geringen Überschusses an Natriumhydroxyd ein Isoxazol-Derivat gewonnen. Die Octahydro-Base (XVI) liefert zwei bezüglich des quartären Stickstoffatoms diastereoisomere Methojodide (XVII) vom Schmp. 159° bzw. 191° , deren UV-Spektren¹⁴⁾ identisch sind, und deren IR-Spektren sich nur geringfügig unterscheiden. Das Isoxazol-Derivat $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (XVIII oder XIX) stellt das Oxim eines vinylogenen 4-Acetyl-isoxazols dar, in dem der Benzolring abgespalten ist. Sein IR-Spektrum läßt in Übereinstimmung damit die für monosubstituierte Benzol-Abkömmlinge (z. B. V) charakteristischen Banden bei 710 und $755/\text{cm}$ vermissen. Das UV-Spektrum (Abbild. 2) zeigt eine auf Grund der Anwesenheit von Heterocyclus und konjugierter Oximino-Gruppe zu erwartende amphotere Halochromie.



Abbild. 2. Absorptionsspektrum des Isoxazol-Derivats $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (XVIII oder XIX) in Methanol — (1), in methanol. $n/10$ NaOH ···· (2), in methanol. $n/10$ HCl — — (3)

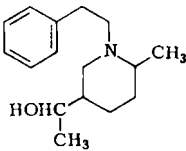
Bei einem spektroskopischen Vergleich mit der Verbindung XX¹⁵⁾, die sich hauptsächlich durch das Fehlen der Oximino-Gruppe von XVIII (XIX) unterscheidet, fällt neben der kürzerwelligen UV-Absorption (220 gegenüber 244 $m\mu$) das Fehlen der kräftigen IR-Schwingung von XX (sowie von 3.4.5-Trimethyl-isoxazol¹⁵⁾) bei $1645/\text{cm}$ auf (vgl. den Versuchsteil).

12) Analog wie beim Glutacondialdehyd: P. BAUMGARTEN, Ber. dtsh. chem. Ges. **57**, 1622 [1924]; TH. ZINCKE, G. HEUSER und W. MÖLLER, Liebigs Ann. Chem. **333**, 296 [1904].

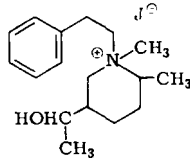
13) M. SCHOLTZ, Ber. dtsh. chem. Ges. **30**, 2295 [1897]; L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. **297**, 1 [1897].

14) Nur die Spektren der natronalkalischen Lösung zeigen Benzol-Feinstruktur. Hofmann-Abbau?

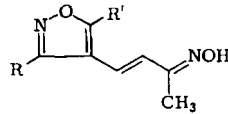
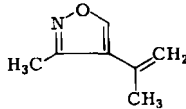
15) H. SHECHTER und F. CONRAD, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2716 [1954]. Vgl. R. JUSTONI, Gazz. chim. ital. **70**, 796 [1940].



XVI



XVII

XVIII: R = H, R' = CH₃XIX: R = CH₃, R' = H

XX

Da unser ursprüngliches Vorhaben, mit Hilfe von Acetessigaldehyd einen Tetrahydroisochinolin-Ring zu schließen, beim Phenäthylamin nicht verwirklicht werden konnte, haben wir auch Homoveratrylamin (II) umgesetzt, das jedoch analog reagiert. Die V entsprechende Konstitution VI (X = Cl oder Br) des gebildeten Pyridiniumsalzes folgt aus der Ähnlichkeit sowie im Fall der zugehörigen Methylenbasen (IX bzw. X) aus der Identität der UV-Spektren (Abbild. 1). VI wird durch Bromwasserstoffsäure zu VII entmethyliert und aus diesem durch Einwirkung von Diazomethan wieder zurückgebildet^{15a)}.

Da uns beim Tryptamin der erstrebte Ringschluß bereits gelungen ist¹⁶⁾, soll auch noch 3.4-Dihydroxy-phenäthylamin, das mit Aldehyden analog dem Tryptamin reagiert¹⁷⁾, der Kondensation mit III unterzogen werden.

Für die Bereitstellung von Acetessigaldehyd-acetal haben wir den CHEMISCHEN WERKEN HÜLS zu danken, für Beihilfen der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE.

^{15a)} Anmerk. b. d. Korr. (eingegangen am 4. 3. 63): Eine Verbindung der Konstitution VI ist nach unserer ersten Veröffentlichung (Angew. Chem. 74, 161 [1962]; Eingangsdatum 6. Dez. 1961; Erscheinungsdatum 21. Febr. 1962) auch von K. HOHENLOHE-OEHRINGEN (Mh. Chem. 93, 586 [1962]; Eingangsdatum 5. März 1962) beschrieben worden, der aber wohl kein reines Präparat in Händen gehabt (mehr als 2% Abweichung im C-Wert des Chlorids!) und einen wenig überzeugenden Konstitutionsbeweis geführt hat.

¹⁶⁾ I. Mitteil., I. c.¹⁾; U. HOCHMUTH, Dissertat., Univ. Frankfurt a. M. 1961.

¹⁷⁾ C. SCHÖPF und H. BAYERLE, I. c.²⁾; G. HAHN und H. LUDEWIG, Ber. dtsh. chem. Ges. 67, 2031 [1934]; G. HAHN, L. BÄRWALD, O. SCHALES und H. WERNER, Liebigs Ann. Chem. 520, 107 [1935]. Vgl. auch W. M. WHALEY und T. R. GOVINDACHARI, Org. Reactions (R. ADAMS), Bd. VI, S. 165, J. Wiley & Sons, New York 1951; R. N. SCHUT, Chem. and Ind. 1960, 1246.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁸⁾A. 1- β -Phenäthyl-2-methyl-5-acetyl-pyridinium-Salz (entspr. V)

25 g (0.16 Mol) β -Phenäthylamin-hydrochlorid (entspr. I) wurden in 150 ccm Eisessig mit 23 g (0.17 Mol) Acetessigaldehyd-dimethylacetal (III)¹⁹⁾ in Anteilen versetzt und 10 Stdn. gekocht. Das nach Abdestillieren des Eisessigs zurückgebliebene Harz löste man in Wasser, filtrierte nach Zusatz von wenig Salzsäure mehrfach über Kohle und fällte aus dem schwach gelben Filtrat bei 0° mit 10-proz. Natronlauge die V entsprechende, hellgelbe, amorphe Base. Durch wiederholtes Lösen in Säure und Fällern mit Lauge ließ sich das Produkt weiter reinigen. Zuletzt wurde es in verd. Essigsäure aufgenommen, über Kohle filtriert und aus dem farblosen Filtrat mit Natriumperchlorat das schwer lösliche 1- β -Phenäthyl-2-methyl-5-acetyl-pyridinium-perchlorat (entspr. V) gefällt: 21 g (36% d. Th.).

Zur Analyse wurde dreimal aus Wasser (Zusatz von NaClO₄) und viermal aus Methanol + Äther umkristallisiert: Farblose, in heißem Wasser, Aceton oder Äthanol lösliche Nadeln vom Schmp. 191–196° (Zers.). Blaugrüne Nitroprussid-natrium-Reaktion auf Methylenketone²⁰⁾. Keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid. Jodoform-Reaktion positiv. Das Salz war gegen Oxydationsmittel (Chromtrioxyd in siedendem Eisessig oder Peressig- sowie Perameisensäure) bemerkenswert stabil, was gegen das Vorliegen einer Dihydropyridin-Struktur spricht. Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

C₁₆H₁₈NOJClO₄ (339.8) Ber. C 56.55 H 5.34 Gef. C 56.91 H 5.29

C-Methyl: Gef. 3.06% entspr. 1.04 C-CH₃

Durch Verwendung von 2 Moll. III pro Mol. Amin ließ sich die Ausbeute an V ebenso wie an VI (s. u.) auf über 80% steigern.

UV-Spektrum (Abbild. 1): λ_{\max} (log ϵ) 210 (4.23), 226 (3.89, Schulter), 273 m μ (382) (in Methanol); 222 (4.17), 324 (4.37), 395 m μ (3.74) (in methanol. n/10 NaOH; das Spektrum entspricht dem der Verbindung IX).

IR-Spektrum: Starke Absorptionen bei 1710 (CO), 1640 (C=N, Pyridinring) und 1274/cm, mittelstarke bei 1370 (CH₃), 767, 755, 710/cm (monosubst. Benzolring); Quartett schwacher Banden (zunehmende Intensität) zwischen 1524 und 1458/cm.

IR-Spektrum des 1-Methyl-3-acetyl-pyridiniumjodids: 3086, 1710 (st), 1645, 1597, 1508, 1484, 1429, 1370 (st), 1307 und 1290 (st, Dublett), 1215, 1175, 1140, 971, 826, 719/cm (schw).

Pyridiniumsalz V aus 2-Methyl-5-acetyl-pyridin (VIII) und β -Phenäthylbromid: 2.03 g 2-Methyl-5-acetyl-pyridin⁵⁾ und 2.78 g β -Phenäthylbromid (je 15 mMol) wurden in 50 ccm wasserfreiem Toluol 20 Stdn. gekocht (Rotbraun-Färbung). Das z. Tl. schon ausgefallene Reaktionsprodukt isolierte man durch Eindampfen i. Vak. (3.21 g), löste in Wasser und fällte es mit 10-proz. Natronlauge als gelbbraune, freie Base. Deren Lösung in 2n Essigsäure, durch Filtrieren über Kohle entfärbt, lieferte mit Natriumperchlorat das Pyridiniumsalz entspr. V

¹⁸⁾ Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit dem selbstregistrierenden Spektralphotometer DK 1 der Firma Beckman Instruments aufgenommen, die IR-Spektren (KBr-Preßling) mit der Apparatur von Perkin-Elmer, Modell 21.

¹⁹⁾ Es wurde das technische Acetal verwendet, das besser als frisch destilliertes reagiert, weil es (Auskunft der Chemischen Werke Hüls) noch 1–2% Methoxybutanon und wohl auch geringe Mengen Wasser enthielt.

²⁰⁾ F. FEIGL, Tüpfelanalyse, 4. Aufl. Bd. II, S. 228, 229, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. M. 1960.

das nach Schmp., Analyse (kein Verlust bei 70°/Hochvak., gef. C 56.58 H 5.35), Farbreaktionen, UV- und IR-Spektrum mit dem oben beschriebenen Salz V identisch war.

Einmal wurde versucht, statt des Perchlorats das *Bromid* zu isolieren, das, aus Äthanol + Äther fünfmal umkristallisiert, blaßgelbe Blättchen vom Schmp. 232–233° (Zers., Verfärbung ab 190°) lieferte und nach der Analyse vielleicht ein Hydrat von V sein könnte, sofern das Salz beim Umkristallisieren nicht Brom-Ionen verloren hatte. Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{16}H_{20}NO_2]Br$ (338.3) Ber. C 56.81 H 5.96 Gef. C 57.65 H 5.76

Versuchte Darstellung der freien Base IX: Die den Salzen von V entsprechende und durch Natronlauge aus wäbr. Lösung fällbare Base IX ist zitronengelb und wird an der Luft schnell braun. Mit Säuren liefert sie wieder die ursprünglichen, bisweilen jedoch unreineren Salze. Gegen starke, wäbr. Lauge ist sie unempfindlich. In Äther und Petroläther schwer löslich, wird sie von Benzol, Chloroform, Äthanol, Aceton, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff leicht aufgenommen. Beim Versuch, durch Eindampfen dieser Lösungen bei tiefer Temperatur oder durch Fällen mit Petroläther sowie Äther kristalline Stoffe zu gewinnen, wurden meist harzige, säureunlösliche Produkte erhalten (Autoxydation zu Pyridonen?). Eine verd. Lösung der Base IX in Tetrachlorkohlenstoff verlor ihre gelbe Farbe schon nach kurzer Zeit: Sie wurde braun und schied schon nach 30 Min. braune Flocken ab.

IR-Spektrum der frisch gefällten, exsikkator-trockenen Base IX: 3067, 2959, 1675, 1631 und 1590 (st, Dublett), 1502, 1403 (st), 1361, 1314, 1193, 748 (st), 700/cm (st).

Permanganat-Oxydation der V entsprechenden Base IX zum Pyridon $C_{15}H_{15}NO_2$ (XI): 2.5 g mit Natronlauge gefällte, scharf getrocknete Base IX wurden nach Lösen in 150 ccm Aceton bei -15° mit der Lösung von 3.2 g *Kaliumpermanganat* (6 Äquivv.) in 350 ccm Aceton versetzt (Zugabe in 10 Min.). Die ersten $\frac{2}{3}$ der Permanganatlösung wurden sofort entfärbt. Man ließ über Nacht bei -15° stehen, filtrierte vom Manganschlamm ab und wusch mit Aceton nach. Die vereinigten Acetonlösungen lieferten nach Eindampfen i. Vak. ein braunes Harz, dessen Chloroformlösung durch Ausschütteln mit 2n NaOH und 2n H_2SO_4 von sauren und basischen Bestandteilen befreit wurde. Ein Teil der Substanz schied sich als braunes Harz an der Wand ab. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit etwa dem gleichen Vol. Äther versetzt. Von ausgefallenen Flocken wurde abfiltriert und die Lösung über wenig Aluminiumoxyd chromatographiert (Eluieren mit Chloroform + Äther 1:1). Das intensiv gelbe Eluat lieferte beim Eindampfen i. Vak. 127 mg (5% d. Th.) gelbe Polyeder des *1-Phenäthyl-3-acetyl-pyridons*-(6) (XI). Schmp. 138–139° nach Sintern ab 95° (aus Äthanol). Leicht löslich in Chloroform, Aceton, Äther, Benzol, mäßig in Äthanol, fast unlöslich in Wasser. Methylketon-Nachweis mit *o*-Nitro-benzaldehyd²⁰ positiv (blau). Verlust bei 90°/Hochvak. 0.1%.

$C_{15}H_{15}NO_2$ (241.3) Ber. C 74.66 H 6.27 N 5.81 I C-CH₃ 6.20
 Gef. C 74.90 H 6.26 N 5.95 C-CH₃ 6.18
 74.89 6.29 6.05
 74.60 6.04
 73.10 6.19

UV-Spektrum (Abbild. 1): λ_{max} (log ϵ) 211 (4.01), 277 m μ (4.10) (in Methanol).

IR-Spektrum: 1667 (sst), 1621, 1548, 1451, 1372 und 1350 (Dublett), 1263 (st), 1181, 1135, ... 850 (st), 752 (st), 700/cm (st).

In weiteren Versuchen wurde eine bessere Ausbeute an Pyridon beobachtet. Diese liegt um so höher, je weniger die Base IX vor der Oxydation bereits zersetzt ist.

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Die Lösung des *Pyridons XI* in wenig Methanol wurde nach Zugabe einiger Tropfen konz. Salzsäure mit überschüss. *2,4-Dinitro-phenylhydrazin* in 2*n* HCl versetzt. Die sofort trübe Mischung schied nach einigen Stdn. orangerote Kristalle ab, die aus Pyridin unter Nachgeben von Äther dreimal umgelöst wurden. Schmp. 253–254°. Fast unlöslich in den meisten organischen Mitteln, schwer löslich in Chloroform, löslich in Pyridin. Verlust bei 100°/Hochvak. 0.3%.

$C_{21}H_{19}N_5O_5$ (421.4)	Ber. C 59.85	H 4.55	N 16.64
	Gef. C 58.84, 58.66	H 4.40, 4.68	N 17.53, 17.68
$C_{20}H_{17}N_5O_5$ (407.4)	Ber. C 58.96	H 4.21	N 17.19

Trotz der geringeren Übereinstimmung dürfte die C_{21} -Formel vorzuziehen sein (anhaften-des Dinitro-phenylhydrazin?).

UV-Spektrum (in Chloroform): λ_{\max} (log ϵ) 243 (4.32), 293 (4.17), 385 $m\mu$ (4.54).

Katalyt. Hydrierung: a) 12 mg *Pyridon XI* wurden in Methanol mit 9 mg 10-proz. Palladium/Kohle und *Wasserstoff* geschüttelt. In 40 + 170 Min. waren genau 2 H_2 pro Mol Pyridon absorbiert. Das nach Eindampfen erhaltene farblose Öl gab mit wäbr. Pikrinsäure gelbe Prismen eines Pikrats vom Schmp. 97° (aus 33-proz. Äthanol), dessen IR-Spektrum keine als Carbonylfrequenz zu deutende Bande oberhalb 1623/cm zeigte.

b) *Perhydrierung*: 100 mg Platindioxyd wurden in 100 ccm Eisessig vorhydriert, mit 241.3 mg (1 mMol) *Pyridon XI* versetzt und 24 Stdn. mit *Wasserstoff* geschüttelt. Die dann farblose Lösung hatte 5.83 H_2 aufgenommen (ber. 6 H_2). Nach der üblichen Aufarbeitung, zuletzt mit Chloroform, das mit Hydrogencarbonat und Wasser neutral gewaschen wurde, Trocknen und Chromatographieren über deaktiviertem Aluminiumoxyd, erhielt man eine teilweise kristalline Substanz (Nadeln, Diastereoisomeren-Gemisch?), deren IR-Spektrum eine kräftige Sechsring-Lactam-Bande bei 1631/cm (6.13 μ) zeigte.

Abbau der V entsprechenden Base IX mit Wasserstoffperoxyd und Eisessig zu Phenylessigsäure: 12 g scharf getrocknete, amorphe *Base IX* (aus dem *V-Perchlorat* mit Natronlauge gefällt), in 70 ccm Eisessig gelöst, wurden unter Kühlung mit 25 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxyd* sowie 20 ccm Acetanhydrid versetzt. Nach zweiwöchigem Stehenlassen (verschlossenes Gefäß) war die zunächst tiefbraune Lösung fast vollständig entfärbt. Der durch Eindampfen bei 30° i. Vak. erhaltene Rückstand wurde in Säuren, Basen und Neutralstoffe zerlegt. Aus der Säurefraktion konnte deren Hauptbestandteil durch Auskochen mit Benzin (80–100°) isoliert werden. Bei –17° kristallisierten farblose Tafeln, nach mehrfachem Umlösen aus Benzin 256 mg vom Schmp. 77°, nach Misch-Schmp. und IR-Spektrum *Phenylessigsäure*. Verlust bei 50°/Hochvak. 13.6%.

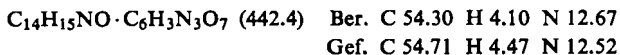
$C_8H_8O_2$ (136.1)	Ber. C 70.57	H 5.92	Gef. C 69.90	H 5.96
---------------------	--------------	--------	--------------	--------

Mol.-Gew. 139 (nach RAST). Äquiv.-Gew. 141 (durch Titration).

Gelegentlich erhaltene höhere C-Werte (gef. C 71.46, 71.33 H 6.00, 6.05, der Zusammensetzung $C_{13}H_{12-14}O_3$ entsprechend) scheinen auf die Gegenwart noch anderer saurer Oxydationsprodukte hinzudeuten.

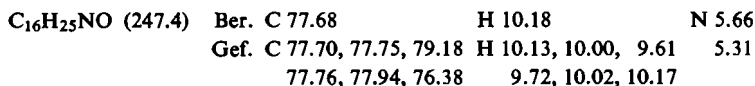
Oxydation des Pyridiniumsalzes V mit alkalischem Wasserstoffperoxyd. Verbindung $C_{14}H_{15}NO$ (XII?): Die Suspension von 16 g *Perchlorat* $C_{16}H_{18}NO_4$ (48 mMol) in 250 ccm Methanol + 20 ccm 30-proz. *Wasserstoffperoxyd* ergab, mit der Lösung von 3.5 g *Natriumhydroxyd* (88 mMol) in wenig Wasser versetzt, sofort eine klare, gelbe Lösung, die sich im Verlauf einiger Tage entfärbte und farblose Nadeln abschied. Außer Natriumcarbonat enthielten diese saure, basische und neutrale organische Bestandteile (Elektrophogramm).

Eine Komponente war als Pikrat isolierbar: Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol 30 mg gelbe Blättchen vom Schmp. 188–189° (Sintern ab 180°). Schwer löslich in Wasser, löslich in Äthanol. Kein Verlust bei 90°/Hochvak.



Octahydrobase C₁₆H₂₈NOX (VI) aus dem Pyridiniumsalz V: 1.45 g Perchlorat C₁₆H₁₈NO]ClO₄ (4.3 mMol) nahmen bei der Hydrierung mit gut ausgewaschenem (neutralem) Raney-Nickel in 50-proz. Methanol (23°) insgesamt 3.9 H₂ pro Mol auf (3 H₂ in 20 Min., den Rest in 80 Min.). Die nach dem Pherogramm gebildeten zwei Stoffe wurden nach Aufnehmen in Chloroform über Aluminiumoxyd chromatographiert. Der in geringerer Menge vorhandene, basischere Bestandteil wurde zuerst eluiert. Seine Kristallisation verhinderte eine Beimengung des in den späteren Fraktionen enthaltenen Hauptprodukts. Dieses, ein gelbliches Öl, kristallisierte nach mehreren Tagen (500 mg).

Methanol eluierte weitere 200–300 mg braunes Produkt, dessen Destillation bei 163 bis 170°/1 Torr ein zähes, gelbliches Öl lieferte, das beim Anreiben mit Petroläther erstarrte. Der Stoff war mit jenen 500 mg identisch und pherographisch sowie chromatographisch einheitlich. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther unter Zugabe von sehr wenig Methanol Schmp. der farblosen Polyeder 98–99°: *Octahydrobase XVI*. Kein Verlust bei 60°/Hochvak.



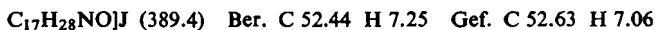
C-Methyl: Gef. 7.29%, entspr. 1.2 C–CH₃.

UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ), 268 (2.26), 262 (2.37), 259 (2.39), 254 (2.35), 248 (2.31), 212 m μ (3.85) (in Methanol).

Keine Reaktion auf Methylketone mit Nitroprussid-natrium und Alkali oder mit *o*-Nitrobenzaldehyd²⁰. Test auf sek. Alkohole mit Schwefelkohlenstoff und Molybdat (Ausziehen mit Chloroform)²¹ positiv. Kein schwer lösliches *N*-Nitroso-Derivat mit Nitrit in Eisessig.

Methojodide der Octahydrobase XVI. Verbindungen XVII: Die chromatographisch gereinigte, aber noch ölige *Base C₁₆H₂₅NO (XVI)* ging mit überschüss. *Methyljodid* zunächst in Lösung, schied aber bald ein harziges Reaktionsprodukt ab, das nach 24 Stdn. durch Abziehen des Methyljodids i. Vak. isoliert wurde und beim Anreiben mit Aceton allmählich kristallisierte.

Die Zerlegung in zwei Komponenten gelang mit Hilfe von Aceton, das bei gelindem Erwärmen einen erheblichen Teil löste. Durch wiederholtes Auskochen des Rückstands mit wenig Aceton und Umkristallisieren aus Methanol (Nachgeben von Äther) wurden Rosetten farblosler Blättchen eines *Methojodids XVII* vom Schmp. 191° (Sintern ab 187°) erhalten. Leicht löslich in Wasser und Äthanol, schwer in Aceton, Äther und Petroläther. Kein Verlust bei 100°/Hochvak.



UV-Spektrum: λ_{max} (log ϵ) 209 (4.14), 213 (4.14), 219 m μ (4.10) (in Methanol); 220 (4.17), 257 (2.52), 263 m μ (2.44) (in methanol. $n/10$ NaOH).

21) F. FEIGL, l.c.²⁰, dort S. 178.

IR-Spektrum: Intensive Absorptionen bei 3378, 1453, 1144, 1027, 962 und 950 (Dublett), 989 und 875 (Dublett), 762, 703/cm.

Aus der ursprünglichen Aceton-Mutterlauge gewann man eine leichter lösliche Komponente, ein *isomeres Methojodid XVII*, durch Eindampfen und viermaliges Umkristallisieren aus Methanol + Äther analysenrein: Derbe Polyeder vom Schmp. 159° (Sintern ab 135°). Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{17}H_{28}NOJ$ (389.4) Ber. C 52.44 H 7.25 Gef. C 52.65 H 7.15

UV-Spektrum wie beim Methojodid vom Schmp. 191°. Im IR-Spektrum lassen sich, abgesehen von Intensitätsunterschieden, geringen Lage-Verschiebungen und dem gelegentlichen Fehlen einer Dublett-Aufspaltung die gleichen Banden wie beim Isomeren identifizieren.

Perhydrierung des Pyridiniumsalzes V: 5 mg *Perchlorat* $C_{16}H_{18}NOJClO_4$ nahmen mit 25 mg Platindioxyd und *Wasserstoff* in Eisessig innerhalb 1 Stde. genau 7 H₂ pro Mol V auf (4 H₂ lin 9 Min., den Rest in 50 Min.).

Ringsprengung und Abbau des Pyridiniumsalzes V mit Hydroxylamin und Alkali. Isoxazol-Derivat $C_8H_{10}N_2O_2$ (*XVIII* oder *XIX*): 850 mg (3.5 mMol) *Perchlorat* $C_{16}H_{18}NOJClO_4$ wurden mit 520 mg (7.5 mMol) *Hydroxylamin-hydrochlorid* in 50 ccm Methanol, die 600 mg (15 mMol) *Natriumhydroxyd* enthielten, 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt (Verschwinden der Gelbfärbung). Man ließ 3 Stdn. stehen und engte i. Vak. stark ein. Nach Aufnehmen in Wasser wurde zur Reinigung mit Chloroform ausgeschüttelt, mit 2*n* HCl auf pH 5 gebracht und eingengt: 80 mg dunkelbraune, derbe Kristalle, die sich aus Wasser (Aktivkohle) zu gelblichen, langen Nadeln (40 mg) umlösen ließen. Nach viermaligem Umkristallisieren Schmp. 218–220°. Leicht löslich in Äthanol. Verlust bei 100°/Hochvak. 17% durch Sublimation.

$C_8H_{10}N_2O_2$ (165.2) Ber. C 57.81 H 6.06 N 16.86
Gef. C 57.82, 57.60 H 6.12, 5.72 N 16.50, 17.29
Mol.-Gew. 162 (nach RAST)

UV-Spektrum (Abbild. 2): λ_{max} (log ϵ) 244 m μ (4.60) (in Methanol); 287 (4.30), 262 (4.58), 215 m μ (4.27) (in methanol. *n*/10 NaOH); 295 (3.92), 230 m μ (4.47) (in methanol. *n*/10 HCl).

IR-Spektrum: 3250 (Trog), Triplett schwacher Banden bei 1678, 1608 und 1575; 1510, 1458, 1383, 1326, 1272, 1232 (st), 1075, 980 (st; CH=CH *trans* oder Oxim-NO?), 894, 847 (st), 816/cm (st).

Versuche zur Umsetzung des Pyridiniumsalzes V mit Kaliumcyanid, Aceton oder Grignard-Verbindungen: Schütteln der wäbr. Lösung des *V-Perchlorats* mit *Kaliumcyanid* in Gegenwart von Äther lieferte aus diesem ein gelbes Öl, jedoch kein festes Derivat. Auch Stehenlassen der NaOH-alkalischen Lösung des *V-Perchlorats* in *Aceton* ergab nur ein braunes Harz.

In eine überschüss. *Grignard-Lösung* (316 mg Magnesium und 1.8 g *Methyljodid*, je 13 mMol, in 50 ccm absol. Äther) wurden 850 mg *V-Perchlorat* (gepulvert und i. Hochvak. getrocknet) eingetragen. Unter Aufschäumen schieden sich sofort gelbe Flocken ab, die man nach 3 stdg. Erwärmen absaugte und mit verd. Säure zu lösen versuchte. Der Stoff wurde hierbei braun und harzig. In Säuren und Alkalien größtenteils unlöslich, lieferte er kein festes Derivat, auch nicht unter abgeänderten Bedingungen, z. B. mit Benzylmagnesiumchlorid in Anisol.

Acylierungsversuche mit Acetanhydrid oder Benzoylchlorid an den in Pyridin gelösten Salzen entspr. V und VI (s. u.) mißlingen, ebenso die Umsetzung der entspr. Basen IX und X mit Acetylchlorid und Kaliumcarbonat in Benzol.

B. 1-[3.4-Dimethoxy- β -phenäthyl]-2-methyl-5-acetyl-pyridiniumbromid
(entspr. VI)

5 g (25 mMol) 3.4-Dimethoxy- β -phenäthylamin-hydrochlorid (entspr. II), dargestellt aus β -Nitro-3.4-dimethoxy-styrol²²⁾ durch kathodische Reduktion, wurden in 50 ccm Eisessig mit 3.5 g techn. Acetessigaldehyd-dimethylacetal (III) (27 mMol) 5 Stdn. zum Sieden erhitzt (Dunkelfärbung). Das nach Eindampfen i. Vak. zurückgebliebene braune Harz ging beim Anreiben mit Aceton in 3.5 g gelbes, körniges Hydrochlorid über (40% d. Th.), das nach dem Elektropherogramm noch wenig Ausgangsmaterial enthielt.

Zur Reinigung wurde das Salz in Wasser gelöst, mit 2*n* Essigsäure auf pH 4–5 gebracht und über eine Säule mit Aktivkohle filtriert. Aus dem gelben Filtrat fällte 2*n* NaOH bei 0° eine amorphe, gelbe Base, die abgesaugt und im Vak.-Exsikkator über Natriumhydroxyd getrocknet wurde (oberflächliche Braunfärbung). Den gepulverten Stoff überschichtete man mit 20 ccm Äthanol + 0.5 ccm 66-proz. Bromwasserstoffsäure, löste durch vorsichtiges Erwärmen und kochte zur Entfernung rotbrauner Verunreinigungen mit Kohle auf. Die beim Erkalten kristallisierenden gelben Blättchen waren pherographisch und chromatographisch einheitlich. Nach viermaligem Umlösen aus Äthanol Schmp. 232° (Zers., Verfärbung ab 190°). Leicht löslich in Wasser und Eisessig, ziemlich schwer in Methanol und Äthanol, schwer löslich in Aceton. Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{18}H_{22}NO_3Br$ (380.3) Ber. C 56.89 H 5.84 N 3.69 Gef. C 56.73 H 5.90 N 3.78

Methylenketon-Nachweis mit Nitroprussid-natrium und Alkali positiv (tiefgrün)²⁰⁾, ebenso die Jodoform-Reaktion. Keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid. Ammoniakalische Silbersalz-Lösung wird reduziert.

Während ein Zusatz von 5 Tropfen 10*n* HCl nach 1stdg. Sieden des Reaktionsgemisches bei der Darstellung von VI ohne Einfluß war, steigerte die Verwendung von 2 Mol Aldehyd-acetal pro Mol Amin die Ausbeute wesentlich: 2 g (9.9 mMol) Amin-hydrochlorid wurden in 30 ccm Eisessig mit der knappen Hälfte von 2.6 g (20 mMol) III gekocht. Nach 1 Stde. setzte man die zweite Hälfte, verteilt über 1 Stde., zu. Nach 24stdg. Sieden lieferte die Aufarbeitung wie zuvor 3.5 g rohes Bromid VI (93% d. Th.).

UV-Spektrum (vgl. Abbild. 1): λ_{max} (log ϵ) 205 (4.58), 228 (4.28) 273 $m\mu$ (3.96) (in Methanol); 222 (4.57), 287 (4.17), 324 (4.62), 395 $m\mu$ (3.88) (in methanol. *n*/10 NaOH; entspr. dem Spektrum der Base X).

IR-Spektrum: 2985, 1707 (st), 1642, 1582, 1520, 1460, 1441 . . . 1276 (sst), 1164 (st), 1147 (st), 1024 (sst), 852, 830, 763, 678/cm.

Chlorid: Gelbe Nadeln, leicht löslich in Wasser, Äthanol und Eisessig, schwer löslich in Aceton. Schmp. 221° (Zers.). Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

$C_{18}H_{22}NO_3Cl$ (335.8) Ber. C 64.34 H 6.62 N 4.17 Gef. C 63.89 H 6.58 N 4.13

Die freie Base (X) wurde aus wäbr. Lösung durch Fällen mit Natronlauge amorph abgetrennt. Sie verhielt sich analog der Base IX. In einem Fall gelang die Isolierung langer Nadeln und Spieße (Umwandlungsprodukt?) beim Eindunsten einer mit Petroläther versetzten Chloroformlösung (Filtrieren) der Base X im evakuierten Exsikkator. Die Kristalle zersetzten sich jedoch beim Umlösen.

2.4-Dinitro-phenylhydrazon: Aus VI-Bromid in 2*n* HCl nach mehrstdg. Stehenlassen gelbe Nadeln, die zweimal aus 33-proz. Methanol und dreimal aus Wasser, jeweils unter

²²⁾ G. BARGER, J. EISENBRAND, L. EISENBRAND und E. SCHLITTLER, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 450 [1933]; H. KONDO, Z. NARITA und S. UYEO, ebenda 68, 519 [1935], dort S. 527; K. H. SLOTTA und G. SZYSZKA, J. prakt. Chem. [2] 137, 339 [1933].

Zusatz von 1 Tropfen HBr, umkristallisiert wurden. Leicht löslich in Äthanol, schwer in Wasser. Schmp. 142–145° (Zers.) nach Sintern ab 135°. Verlust bei 90°/Hochvak. 7.5%; ber. für 3 H₂O 8.8%.

C₂₄H₂₆N₅O₆]Br (560.4) Ber. C 51.43 H 4.68 N 12.50
Gef. C 50.80, 50.98 H 4.85, 4.87 N 12.21

UV-Spektrum (in Methanol): λ_{\max} (log ϵ) 208 (4.47), 227 (4.31, Schulter), 258 (4.05), 369 μ (4.38).

Hydrierungsversuch: 14.5 g VI-Chlorid wurden in Methanol mit vorhydriertem Raney-Nickel und Wasserstoff geschüttelt. 3 Moll. H₂ wurden in 15 Min., ein 4. Mol. H₂ in 75 Min. aufgenommen. Die Hydrierung verlief jedoch nicht einheitlich. Nach dem Pherogramm waren mindestens zwei Stoffe entstanden.

Ätherspaltung; Dihydroxyphenäthyl-pyridinium-Salz entspr. (VII): 2 g VI-Bromid wurden in 50 ccm 66-proz. Bromwasserstoffsäure 5 Stdn. gekocht, wobei in Abständen von 45 Min. je 5 ccm Säure nachgegeben wurden. Die tiefbraune Lösung brachte man i. Vak. zur Trockne, nahm den Rückstand wiederholt in Wasser auf und dampfte ein. Aus Wasser nach zwei Wochen Drusen von Spießen, die zweimal aus 70-proz. Äthanol (Nachgeben von Äther) umgelöst wurden. Schmp. 254–256° (Zers.). Mit Eisen(III)-chlorid intensive Grünfärbung, in Gegenwart von Pyridin Blaufärbung. Verlust bei 100°/Hochvak. 1.0, 0.9%.

C₁₆H₁₈NO₃]Br (352.3) Ber. C 54.54 H 5.15 OCH₃ 0.00
Gef. C 53.92 H 5.16 OCH₃ 1.04

UV-Spektrum (qualitativ): λ_{\max} 213, 273, 304 (Schulter) μ (in Methanol).

Rückmethylierung zu VI: 1.05 g (3 mMol) der vorstehenden Dihydroxy-Verbindung wurden in 175 ccm Methanol annähernd gelöst und nach Filtrieren mit einer aus 15 g Nitrosomethylharnstoff hergestellten, über KOH getrockneten äther. Diazomethan-Lösung versetzt (Nachgeben von 35 ccm Methanol zum Lösen von Niederschlag). Nach 24 Stdn. dampfte man die inzwischen braune Lösung i. Vak. ein, nahm den Rückstand in 70 ccm 2*n* Essigsäure auf, filtrierte von braunem Harz ab, hellte über Kohle auf und machte das nunmehr gelbe Filtrat mit 2*n* NaOH alkalisch. Die gefällte Base wurde abgesaugt, im Exsikkator über NaOH getrocknet (Braunfärbung), mit Äthanol angeteigt, mit 2.5 ccm 22-proz. Bromwasserstoffsäure versetzt und kurz erwärmt. Nach Abkühlen auf 0° fiel ein gelbbraunes, amorphes Produkt aus, das dreimal aus Äthanol umkristallisiert wurde: 80 mg gelbe Blättchen VI-Bromid vom Schmp. 229–232° (Zers.). Keine Reaktion mit Eisen(III)-chlorid. Kein Verlust bei 100°/Hochvak.

C₁₈H₂₂NO₃]Br (380.3) Ber. C 56.89 H 5.84 N 3.69 Gef. C 56.57 H 5.99 N 3.72