

Reaktionen von *N*-Alkoxycyclimoniumsalzen, I

Pentadienderivate aus *N*-Alkoxypyridiniumsalzen

Jörg Schnekenburger* und Dieter Heber

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel,
D-2300 Kiel, Gutenbergstraße 76/78

Eingegangen am 19. März 1974

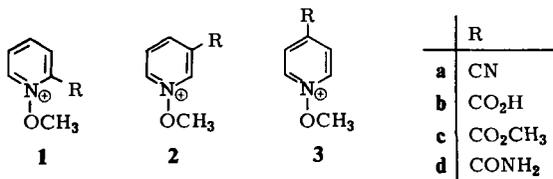
N-Methoxypyridiniumsalze mit elektronegativen Substituenten, wie CN, CONH₂ u. a., setzen sich mit Basen unter Öffnung des Pyridin-Ringes zu Derivaten **6** des Glutacondialdehyds um. Die Darstellung stabiler Enolester und Enamine **9–19** wird beschrieben. Nach dem NMR-Spektrum erfolgt der nucleophile Angriff stets an der durch den Substituenten sterisch weniger behinderten C–N⁺-Bindung, und die konjugierten Doppelbindungen besitzen *all-trans*-Konfiguration.

Reactions of *N*-Alkoxycyclimonium Salts, I

Pentadiene Derivatives from *N*-Alkoxypyridinium Salts

N-Methoxypyridinium salts with electronegative substituents (CN, CONH₂ and others) undergo base induced ring cleavage to form derivatives of glutamic dialdehyde. Thus stable enolic esters and enamines **9–19** are conveniently synthesized. Attack of the nucleophile at the sterically less hindered C–N bond and *all-trans*-configuration of the conjugated double bond are derived from n. m. r. spectra of the reaction products.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen über Abbaureaktionen von *N*-Alkoxypyridinium-carbaldehydoximen¹⁾ und deren Estern^{2,3)} stellten wir u. a. quartäre *N*-Methoxyderivate **1–3** der Pyridincarbonsäuren, -carboxamide und -carbonitrile als Vergleichssubstanzen für mögliche Abbauprodukte dar. Man erhält diese Salze bequem durch Oxidation der Pyridinderivate nach *Ochiai*⁴⁾ mit Perhydrol in Eisessig zu den entsprechenden *N*-Oxiden und deren Quartärisierung mit Dimethylsulfat. Die Verbindungen bilden gut kristallisierende Perchlorate.



Bei UV-spektroskopischen Untersuchungen von Salzen **1–3** in wäßrig-alkalischem Medium machten wir die Beobachtung, daß in Abhängigkeit von Temperatur und Alkalikonzentration vorübergehend eine starke Absorptionsbande zwischen 360 und 390 nm auftritt. Nach deren Verschwinden zeigen die Lösungen ein verändertes UV-

1) J. Schnekenburger, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 116 (1970).

2) J. Schnekenburger und D. Heber, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

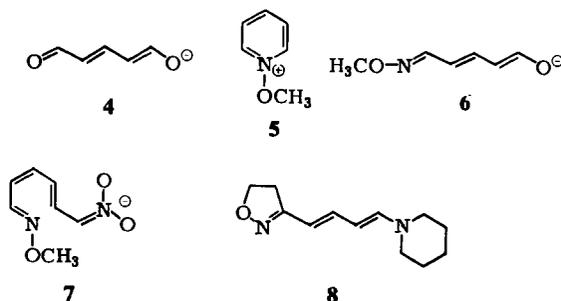
3) D. Heber, Dissertation, Univ. Kiel 1971.

4) E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 543 (1953).

Spektrum, das sich auch nach Neutralisieren von jenem der Ausgangsverbindung in Wasser unterscheidet. Konzentrierte alkalische Lösungen (ca. 1–2% an Pyridiniumsalz) färben sich schnell dunkel; teilweise fällt dunkelbraunes, unlösliches Material aus. Es lag nahe, aus diesem Verhalten auf Ringöffnungsreaktionen zu schließen.

Allerdings sind im Gegensatz zu den vielen bekannten Ringöffnungsreaktionen an *N*-Aryl-, *N*-Sulfo-, *N*-Cyan- und *N*-Vinylpyridiniumverbindungen, die z. T. direkt das Glutacondialdehyd-Anion **4** ergeben, die entsprechenden Umsetzungen an *N*-Alkoxy-pyridinium-Verbindungen nur vereinzelt beschrieben^{5,6,7)}.

Eisenthal und *Katritzky*⁶⁾ bewiesen die Ringöffnung des *N*-Methoxy-pyridinium-Ions **5** zu **6** durch Synthese von **6** aus **4** und Methoxyamin und fanden den postulierten Reaktionsmechanismus, der 2 Hydroxid-Ionen pro Pyridinium-Ion erfordert, durch kinetische Untersuchungen an *N*-Methoxy- und *N*-*tert*-Butoxy-pyridiniumsalzen bestätigt.



Es gelang ihnen jedoch nicht, die Primärprodukte der Ringöffnung zu isolieren oder abzufangen, wenn man von der Isolierung kleiner Mengen Glutacondialdehyd-dianil bei der Umsetzung von **5** mit Anilin und konz. Natronlauge absieht. Auch Produkte einer Ringöffnung bei Gegenwart von Piperidin waren nur spektroskopisch zu identifizieren. *Okamoto*⁸⁾ gelang es hingegen, in einer entsprechenden Reaktion mit Nitromethan das resonanzstabilisierte, ringoffene Derivat **7** darzustellen. Bei Umsetzung des bicyclischen Isoxazolino[2,3-*a*]pyridinium-Ions mit Piperidin erhielten *Katritzky* und Mitarbb.⁹⁾ das kristalline Enamin **8**.

Durch Modifizierung eines Verfahrens von *Baumgarten*¹⁰⁾ zur Darstellung von Enolestern des Glutacondialdehyds konnten wir aus **1–3** eine Reihe von Acylderivaten **9, 11, 15** und **16** des instabilen **6** sowie die entsprechenden Enamine **10, 12, 13, 14, 17, 18** und **19** in z. T. sehr guten Ausbeuten darstellen. Die Acylderivate erhielt man durch Zugabe von 120% Acetanhydrid bzw. Benzoylchlorid zu einer wäbr. Lösung des entsprechenden Pyridiniumsalzes und langsames Versetzen des Gemischs mit 2 mol wäbr. Natronlauge, wobei das Reaktionsprodukt sofort kristallin ausfiel. Die Enamine wurden entsprechend durch allmähliche Zugabe von 3 mol sek. Amin zur wäßrigen Lösung des Pyridiniumsalzes als ebenfalls in Wasser schwerlösliche Produkte erhalten.

5) *J. N. Gardner* und *A. R. Katritzky*, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4375.

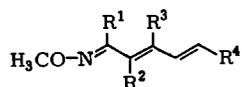
6) *R. Eisenthal* und *A. R. Katritzky*, *Tetrahedron* **21**, 2205 (1965).

7) *A. R. Katritzky* und *E. Lunt*, *Tetrahedron* **25**, 4291 (1969).

8) *T. Okamoto* in *E. Ochiai*, *Aromatic Amine Oxides*, S. 307, Elsevier Publishing Comp., Amsterdam 1967.

9) *R. Eisenthal*, *A. R. Katritzky* und *E. Lunt*, *Tetrahedron* **23**, 2775 (1967).

10) *P. Baumgarten*, *Ber. Deut. Chem. Ges.* **57**, 1622 (1934).

Tab. 1. 1-Methoxyimino-2,4-pentadien-Derivate aus *N*-Methoxypyridiniumsalzen

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Darst.- Meth.	Ausb.	Schmp (°C)
9	CN	H	H	CH ₃ CO ₂	A	54	116
10	CONH ₂	H	H	C ₄ H ₈ N ^{b)}	C	62	99
11	H	CN	H	C ₆ H ₅ CO ₂	A	47	102
12^{a)}	H	CN	H	(CH ₃) ₂ N	B	73	115
13	H	CO ₂ CH ₃	H	C ₄ H ₈ N ^{b)}	B	85	131
14	H	CONH ₂	H	C ₅ H ₁₀ N ^{c)}	B/C	58	119
15	H	H	CN	CH ₃ CO ₂	A	62	96
16	H	H	CN	C ₆ H ₅ CO ₂	A	34	139
17	H	H	CN	(CH ₃) ₂ N	B	28	108
18	H	H	CN	C ₅ H ₁₀ N ^{c)}	B	82	84
19	H	H	CONH ₂	C ₄ H ₈ N ^{b)}	C	89	136

^{a)} Verwendet man als Base Pyrrolidin, so erhält man ein Gemisch, das laut NMR-Spektrum aus mindestens zwei nicht näher untersuchten Verbindungen besteht.

^{b)} Pyrrolidino.

^{c)} Piperidino.

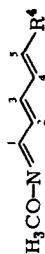
Da **1**–**3** sowohl im *N*-Substituenten als auch z. T. am Heterocyclus selbst reaktionsfähige Gruppen enthalten, mußte mit dem Auftreten von Nebenreaktionen gerechnet werden. Die z. B. bei der Umsetzung von **2c** mit Pyrrolidin zu erwartende Hydrolyse oder Aminolyse der Estergruppe fand jedoch nicht statt, die Ringöffnungsreaktion ist offensichtlich rascher. In einigen Fällen erwies sich die Isolierung bzw. Charakterisierung der Pentadiene als undurchführbar. Während z. B. aus dem reaktionsträgen **3d** mit Acetanhydrid und Natronlauge kein Pentadienester darzustellen war, erhielten wir bei der entsprechenden Umsetzung des besonders reaktionsfähigen **2a** farblose Kristalle, die sich auch im Hochvakuum zersetzten. Aus **2a** und Pyrrolidin entstand nach dem NMR-Spektrum ein Gemisch mindestens zweier Verbindungen mit Pentadienstruktur. **2b** lieferte unter denselben Bedingungen ein gelbes, wasserlösliches Produkt, das bislang nicht rein isoliert werden konnte. Die Methoxyimino-2,4-pentadien-Derivate **9**–**19** sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Durch NMR-spektroskopische Analyse der Pentadienderivate (s. Abb. und Tab. 2) kann bestätigt werden, daß eine Ringöffnung eingetreten ist und ausschließlich in Nachbarstellung zum Ringstickstoff erfolgt. Zum anderen geht aus den NMR-Spektren hervor, daß die Hydroxid-Ionen an der durch den Substituenten sterisch weniger behinderten C–N⁺-Bindung angreifen. Während nämlich ein Angriff an C-2 oder C-6 bei **3** zum selben Produkt führt, sind bei **1** und **2** jeweils zwei Isomere möglich. Die Ergebnisse überraschen insofern, als sie im Widerspruch zu der über eine Ringöffnung zwischen N-1 und C-2 verlaufenden Spaltung von 3-substituierten Pyridiniumsalzen stehen^{11,12)}. Diese Reaktion wie auch die Umlagerung von 1-Methyl-3-cyan-

¹¹⁾ G. W. Fischer, Chem. Ber. **103**, 3489 (1970).

¹²⁾ R. Kuhn und W. Teller, Liebigs Ann. Chem. **715**, 106 (1968).

Tab. 2. NMR-Signale (in ppm rel. zu TMS) der 1-Methoxyimino-2,4-pentadiene 9–19 a)

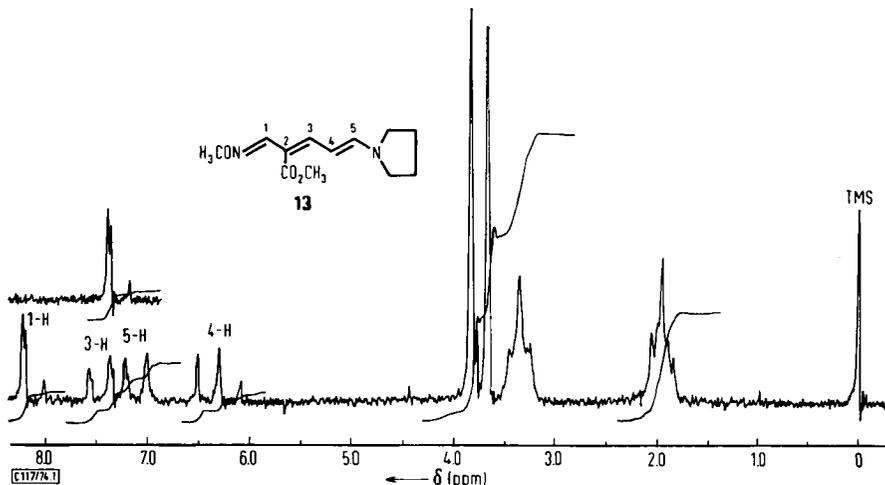


Solvens	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{1,3}^c$	$J_{2,4}$	$J_{3,5}^c$
9	—	6.69b)	6.91b)	6.14	7.73	—	15.5b)	11.0b)	12.5	—	—0.5b)	1.5
10	—	6.11	7.55	5.06	6.83	—	15.5	11.5	12.5	—	—	1.5
11	8.09	—	7.63	6.67	7.80	—	—	12.5	12.5	1.5	—	1.5
12	7.84	—	6.71	5.42	6.79	—	—	12.0	12.0	—	—	—
13	8.21	—	7.46	6.29	7.11	—	—	12.5	12.5	1.5	—	1.5
14	8.37	—	7.87	5.52	6.87	—	—	12.5	12.5	—	—	—
15	8.04	6.65	—	6.35	7.92	10.5	—	—	12.5	—	1.2	—
16	8.58	6.89	—	7.20	7.98	10.5	—	—	12.5	—	—	—
17	8.08	6.00	—	5.18	6.89	10.5	—	—	13.0	—	—	—
18	8.07	6.02	—	5.34	6.83	10.5	—	—	13.0	—	—	—
19	8.17	5.57	—	5.10	7.01	10.5	—	—	13.5	—	—	—

a) Mit Ausnahme von 9 ist die Auswertung der Mehrspinsysteme nach erster Ordnung möglich.

b) 2-H und 3-H bilden den AB-Teil eines ABX-Systems.

c) Den ungedrehten Spektren entnommen.

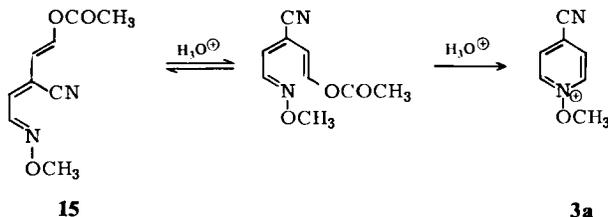
Abb. ^1H -NMR-Spektrum von **13** in CDCl_3

pyridinium-Ionen zu 2-Methylamino-3-pyridincarbaldehyd¹³⁾ in alkalischem Medium stimmen mit einem Befund von *Kuthan et al.*¹⁴⁾ überein, wonach bei 3-methylsubstituierten Pyridinderivaten das größte Ladungsdefizit an C-2 vorliegt. Andererseits ergibt 1-Methyl-3-cyanpyridiniumjodid bei der Einwirkung von Natronlauge und Kaliumhexacyanoferrat(III) ein Gemisch von 3-Cyan-2-pyridon und 3-Cyan-6-pyridon¹⁵⁾.

Wegen der großen Bildungsgeschwindigkeit der Pentadienderivate bzw. ihrer schnellen Entfernung aus dem Reaktionsgleichgewicht bestünde die Möglichkeit eines Einfrierens der *Z*-Konfiguration an der 2,3-Doppelbindung.

Die zur Verfügung stehenden Kopplungskonstanten ($J_{2,3}$, Tab. 2) ergeben jedoch zweifelsfrei, daß generell die *all-trans*-Konfiguration vorliegt und demnach die Ringöffnung thermodynamisch kontrolliert abläuft.

Verschiedene Autoren^{9, 16, 17)} weisen darauf hin, daß Pentadienderivate relativ leicht wieder zum entsprechenden Pyridinderivat zu cyclisieren sind. In Übereinstimmung damit führt die Umsetzung von **15** in Äther bei 0°C mit 65% Perchlorsäure zu **3a**, dessen Perchlorat isoliert und identifiziert wurde.



13) *J. H. Blanch und K. Fretheim, J. Chem. Soc. C. 1971, 1892.*

14) *J. Kuthan, V. Skala und J. Palacek, Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 2223 (1969).*

15) *H. Möhrle und H. Weber, Chem. Ber. 104, 1478 (1971).*

16) *Th. Zincke, G. Heuser und W. Möller, Liebigs Ann. Chem. 333, 296, 338, 311 (1904).*

17) *P. Baumgarten, R. Merländer und J. Olshausen, Ber. Deut. Chem. Ges. 66, 1802 (1933).*

Die präparative Darstellbarkeit ringoffener Enolester und Enamine aus *N*-Methoxy-pyridinium-Verbindungen in wäßrigem Medium ist an die Gegenwart bestimmter elektronenziehender Substituenten gebunden. Wie orientierende Versuche mit 1-Methoxy-4-nitropyridinium-perchlorat zeigten, können nämlich bei Gegenwart stark elektronegativer Substituenten auch andere Reaktionen ablaufen. Das UV-Spektrum einer wäßrig-alkalischen Lösung dieser Verbindung zeigte keine Absorptionsbande zwischen 360 und 390 nm, auch mißlang die Darstellung eines Pentadien-Derivates. So bedarf es weiterer Untersuchungen, um das reaktive Verhalten dieser wie auch anderer, z. B. halogensubstituierter, *N*-Methoxy-pyridiniumsalze abklären zu können. Auch aus **5** selbst und seinen *C*-Methylsubstitutionsprodukten sind unter den o. a. Bedingungen keine isolierbaren ringoffenen Verbindungen darzustellen; insofern können wir also die entsprechenden Ergebnisse von *Katritzky* und Mitarbb.^{6,7)} bestätigen.

Dem *Fonds für Chemie* sei für Sachbeihilfen bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind mit der Tottoli-Apparatur bestimmt und nicht korrigiert. — Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian-A 60-A in CDCl₃ und [D₆]DMSO gegen Tetramethylsilan als innerem Standard und die UV-Spektren mit dem Zeiss-Spektralphotometer RPQ 20 A aufgenommen.

Beispiel für *N*-Methoxy-pyridiniumsalze^{18,19,20)}:

2-Cyan-1-methoxy-pyridinium-perchlorat (1a): 2.40 g (20.0 mmol) 2-Cyanpyridin-*N*-oxid^{21,22)} werden mit 2.8 g Dimethylsulfat in 20 ml Acetonitril 3 h rückfließend erhitzt. Das i. Vak. vom Solvens weitgehend befreite Reaktionsgemisch wird zur Entfernung von überschüssigem Alkylierungsmittel 3 mal mit je 30 ml absol. Benzol durchgeschüttelt, die Benzolphasen werden abgossen. Der Rückstand wird i. Vak. von Benzolresten befreit und in 15 ml absol. Äthanol gelöst bzw. suspendiert. Im letzteren Falle bringt man durch tropfenweisen Zusatz von Wasser in Lösung. Man läßt auf etwa 5°C abkühlen und versetzt mit 2 ml 65proz. Perchlorsäure. Nach Umschütteln oder gegebenenfalls Reiben mittels eines Glasstabes fallen farblose Kristalle aus, die mit Essigester gewaschen und aus Methanol umkristallisiert werden. Ausb. 2.00 g (44%), Schmp. 119°C.

Entsprechend erhält man (Verb., Ausb., Schmp.): **1d**, 38%, 126°C; **2a**, 61%, 110°C; **2b**, 37%, 177°C; **2c**, 35%, 90°C; **2d**, 48%, 147°C; **3a**, 52%, 133°C; **3d**, 39%, 152°C.

4-Cyan-1-methoxy-pyridinium-perchlorat (3a): Eine Lösung von 200 mg (1.03 mmol) **15** in 10 ml wasserfreiem Äther wird bei 0°C mit 0.5 ml 65proz. Perchlorsäure versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen Methanol entsteht eine homogene Lösung, die 15 h bei 0°C gerührt wird. Die ausgefallenen farblosen Kristalle werden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Ausb. 58 mg (24%), Schmp. 133°C, identisch mit authent. Material (Schmp., NMR).

1-Methoxyimino-2,4-pentadiene 9—19 (Ausbeuten und Schmelzpunkte s. Tab. 1).

Vorschrift A: 5.00 mmol Pyridiniumsalz werden in einem Jodzählkolben in 50 ml Wasser gelöst und auf 0–5°C abgekühlt. Nach Zusatz von 6.00 mmol Carbonsäureanhydrid bzw.

18) *H. Tani*, Chem. Pharm. Bull. (Tokio) **7**, 930 (1959).

19) *H. Tani*, Yakugaku Zasshi, **80**, 1418 (1960).

20) *H. Tani*, Yakugaku Zasshi, **81**, 141 (1961).

21) *F. Leonhard* und *A. Wajngurt*, J. Org. Chem. **21**, 1077 (1956).

22) *V. Boekelheide* und *W. L. Lehn*, J. Org. Chem. **26**, 428 (1961).

Carbonsäurechlorid wird tropfenweise unter kräftigem Umschütteln, wobei das Reaktionsgefäß gut verschlossen sein muß, mit 10 ml 1 N NaOH versetzt. An der Eintropfstelle ist eine vorübergehende Rotfärbung zu beobachten, und es fallen sofort Kristalle aus, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Man löst sie in Aceton, schüttelt mit Aktivkohle durch und fällt nach Filtration mit Wasser wieder aus.

Vorschrift B: 2.00 mmol Pyridiniumsalz werden in einem Reagenzglas in 20 ml Wasser gelöst und auf 0–5°C abgekühlt. Unter Umschütteln versetzt man tropfenweise mit 6 mmol 45proz. wäbr. Dimethylamin (oder einem anderen sek. Amin, z. B. Pyrrolidin oder Piperidin). Die nach kurzer Zeit ausfallenden gelbbraunen Kristalle werden abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung verfährt man analog Vorschrift A mit Aceton/Kohle.

Vorschrift C: 2.00 mmol Pyridiniumsalz werden in 5 ml Wasser gelöst und bei Raumtemp. mit 6 mmol 45proz. wäbr. Dimethylamin (oder einem anderen sek. Amin, z. B. Pyrrolidin oder Piperidin) versetzt. Beim Reiben mit einem Glasstab fallen langsam gelbbraune Kristalle aus, die abfiltriert und mit Wasser gewaschen werden. Zur Reinigung verfährt man analog Vorschrift A.

Bei reaktionsträgen Pyridiniumverbindungen kann es von Vorteil sein, wenn man das Salz in Aceton löst, mit dem sek. Amin versetzt und unter Reiben mit einem Glasstab das Enamin mit Wasser ausfällt.

Elementaranalysen:

6-Acetoxy-2-methoxyimino-3,5-hexadienonitril (9)

C₉H₁₀N₂O₃ (194.1) Ber. C 55.69 H 5.15 N 14.43 Gef. C 55.57 H 5.15 N 14.41

2-Methoxyimino-6-pyrrolidino-3,5-hexadienamid (10)

C₁₁H₁₉N₃O₂ (223.3) Ber. C 59.17 H 7.67 N 18.82 Gef. C 59.29 H 7.63 N 18.71

5-Benzoyloxy-2-methoxyiminomethyl-2,4-pentadienonitril (11)

C₁₄H₁₂N₂O₃ (256.2) Ber. C 65.64 H 4.68 N 10.94 Gef. C 65.53 H 4.63 N 10.91

5-Dimethylamino-2-methoxyiminomethyl-2,4-pentadienonitril (12)

C₉H₁₃N₃O (179.2) Ber. C 60.32 H 7.31 N 23.45 Gef. C 60.51 H 7.18 N 23.44

2-Methoxyiminomethyl-5-pyrrolidino-2,4-pentadiensäure-methylester (13)

C₁₂H₁₈N₂O₃ (238.3) Ber. C 60.48 H 7.61 N 11.76 Gef. C 60.44 H 7.59 N 11.78

2-Methoxyiminomethyl-5-piperidino-2,4-pentadienamid (14)

C₁₂H₁₉N₃O₂ (237.2) Ber. C 60.78 H 8.01 N 17.72 Gef. C 60.76 H 8.14 N 17.72

2-(2-Acetoxyvinyl)-4-methoxyimino-2-butenonitril (15)

C₉H₁₀N₂O₃ (194.1) Ber. C 55.69 H 5.15 N 14.43 Gef. C 55.62 H 5.14 N 14.42

2-(2-Benzoyloxyvinyl)-4-methoxyimino-2-butenonitril (16)

C₁₄H₁₂N₂O₃ (256.2) Ber. C 65.64 H 4.68 N 10.94 Gef. C 65.68 H 4.79 N 10.94

2-[2-(Dimethylamino)vinyl]-4-methoxyimino-2-butenonitril (17)

C₉H₁₃N₃O (179.1) Ber. C 60.35 H 7.26 N 23.46 Gef. C 60.34 H 7.22 N 23.35

4-Methoxyimino-2-(2-piperidinovinyl)-2-butenonitril (18)

C₁₂H₁₇N₃O (219.2) Ber. C 65.72 H 7.81 N 19.16 Gef. C 65.70 H 7.86 N 19.06

4-Methoxyimino-2-(2-pyrrolidinovinyl)-2-butenamid (19)

C₁₁H₁₇N₃O₂ (223.3) Ber. C 59.17 H 7.67 N 18.82 Gef. C 58.34 H 7.57 N 18.58