

CHEMISCHE BERICHTE

In Fortsetzung der

BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

herausgegeben von der

GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

108. Jahrg. Nr. 2

S. 379—726

Alkalikatalysierte Spaltung von 2-Pyridiniummethanolen

Karl-Heinz Brütigam und Theodor Severin*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
D-8000 München 2, Sophienstr. 10

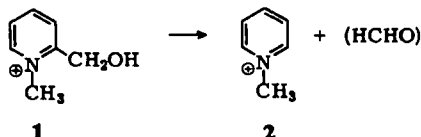
Eingegangen am 31. Juli 1974

2-Pyridinmethanole mit aliphatischen oder aromatischen Substituenten am α -C-Atom spalten nach Methylierung des Pyridinstickstoffes beim Erhitzen in wäßrig-alkalischem Medium die Seitenkette als Ketone bzw. Aldehyde ab. α -Phenyl-2-pyridiniummethanol ist am α -C-Atom methylierbar.

The Alkali-Catalyzed Cleavage of 2-Pyridiniummethanols

N-Methylated 2-pyridin⁴emethanols with aliphatic or aromatic substituents at the α -C-atom are cleaved into ketones or aldehydes when heated with aqueous alkali-hydroxide. α -Phenyl-2-pyridiniummethanol can be methylated at the α -C-atom.

Katritzky und Mitarbeiter fanden, daß 1-Methyl-2-pyridiniummethanol-jodid (**1**) beim Erhitzen in alkalisch-wäßriger Lösung die Hydroxymethylgruppe abspaltet¹⁾.



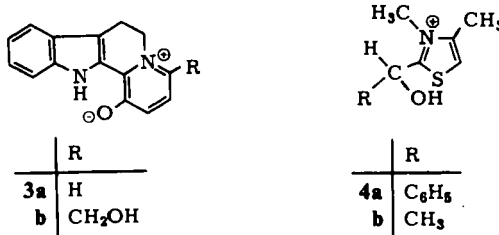
Eine analoge Umsetzung beobachteten wir an einem Pyridinium-Kation komplizierterer Struktur. Tryptamin und Pentosen reagieren in schwach saurer, wäßriger Lösung bei Temperaturen um 150°C unter Bildung des Pyridiniumbetains **3a**²⁾.

Bei gleichen Bedingungen erhält man mit Glucose nicht das zu erwartende Hydroxymethyl-Derivat **3b**, sondern wieder **3a**.

Danach war es von Interesse zu untersuchen, ob auch andere 2-substituierte Pyridiniumsalze mit α -ständiger OH-Gruppe eine derartige Spaltung eingehen.

¹⁾ S. Golding und A. R. Katritzky, Can. J. Chem. **43**, 1250 (1965).

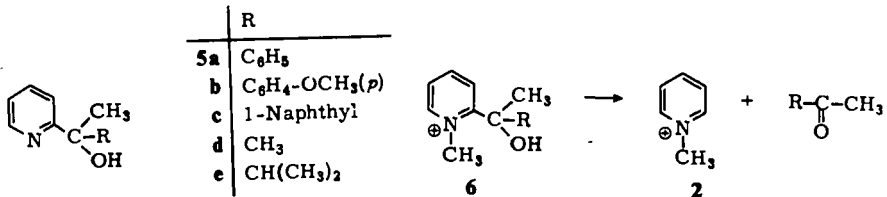
²⁾ Th. Severin und K.-H. Brütigam, Chem. Ber. **106**, 2943 (1973).



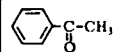
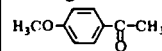
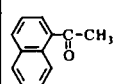
Im Zusammenhang mit Studien über den Wirkungsmechanismus des Thiamins bei enzymatischen Vorgängen wurden ähnliche Umsetzungen von Thiazolium-Salzen untersucht. *Breslow* und Mitarbeiter berichten, daß **4a** beim Erhitzen in Pyridin Benzaldehyd absplattet. Das Hydroxyäthyl-Derivat **4b** dagegen erwies sich unter gleichen Bedingungen als weitgehend stabil³⁾.

Die 2-Pyridinmethanole **5** können aus 2-Acetylpyridin und Grignard-Verbindungen dargestellt werden. Die Synthese von **5a** auf diesem Wege ist bereits beschrieben⁵⁾; analog wurden **5b** – **e** erhalten.

Destilliert man die durch Methylierung von **5** mit Methyljodid gebildeten Salze **6** in wäßrig-alkalischer Lösung mit Wasserdampf, so tritt Zerfall ein, und das gebildete Keton geht größtenteils in die Vorlage über.

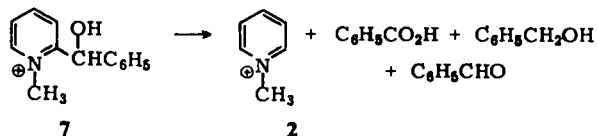


Die Tabelle zeigt, daß in allen untersuchten Fällen aus den Pyridinium-Salzen die Seitenkette abgespalten wird. Jedoch sind in hoher Ausbeute nur die aromatischen Ketone Acetophenon und *p*-Methoxyacetophenon isolierbar. Welche Nebenreaktionen die Bildung von Aceton und Isopropylmethylketon aus **6d** bzw. **6e** begleiten, wurde nicht ermittelt.

Salz	R	Keton	% Ausb.
6a	C ₆ H ₅		89
6b	C ₆ H ₄ -OCH ₃ (<i>p</i>)		85
6c	1-Naphthyl		11
6d	CH ₃	(CH ₃) ₂ C=O	10
6e	(CH ₃) ₂ CH	(CH ₃) ₂ CH-C(=O)-CH ₃	2,5

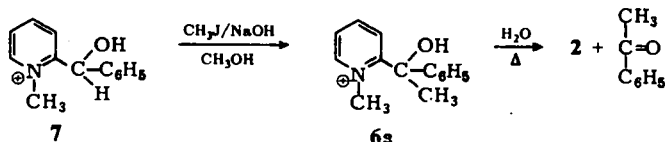
³⁾ *R. Breslow* und *E. McNelis*, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3080 (1959).

Eine entsprechende Zersetzung von 1-Methyl- α -phenyl-2-pyridiniummethanol (7) ergab Benzaldehyd in nur 3proz. Ausbeute. In größerer Menge konnte Benzoesäure und daneben Benzylalkohol nachgewiesen werden.



Da sich das Pyridiniumbetain 3a bei der Umsetzung von Tryptamin mit Glucose in neutraler oder schwach saurer wäßriger Lösung bildet, haben wir untersucht, ob auch 6a in Abwesenheit von Alkalien gespalten werden kann. Jedoch konnte weder beim Erhitzen einer wäßrigen Lösung von 6a bis 150°C, noch beim trockenen Erhitzen Acetophenon nachgewiesen werden.

Eine Besonderheit des thiamin-gebundenen „aktiven Acetaldehyds“ ist, daß er mit einem weiteren Molekül Aldehyd zum entsprechenden Acyloin reagieren kann. Das sauerstofftragende C-Atom des gebundenen Aldehyds wird dabei anionisiert und durch ein Elektrophil angegriffen. Wir haben untersucht, ob das Pyridiniumsalz 7 am α -C-Atom methylierbar ist. 7 wurde in methanolisch-alkalischer Lösung bei Raumtemperatur mit Methyljodid umgesetzt, das Gemisch anschließend einer Wasserdampfdestillation unterworfen und im übergelassenen Anteil Acetophenon bestimmt.



Da die Ausbeute von 30% durch längere Methylierung nicht gesteigert werden kann, die thermische Bildung von Acetophenon aber mit 90% erfolgt, muß man annehmen, daß die Umsetzung von 7 zu 6a von Nebenreaktionen begleitet ist. Im Prinzip ist also eine elektrophile Substitution in dem durch anschließende Spaltung gebildeten Carbonyl-C-Atom möglich. Für eine präparative Anwendung sind derartige einfache Pyridiniumsalze jedoch nicht geeignet, da die Spaltreaktion zu drastischen Bedingungen erfordert.

Experimenteller Teil

Nach Angaben der Literatur wurden α -Phenyl-2-pyridinmethanol⁴⁾ und α -Methyl- α -phenyl-2-pyridinmethanol (5a)⁵⁾ dargestellt. Analog erhält man die 2-Pyridinmethanole 5b – e.

α -(p-Methoxyphenyl)- α -methyl-2-pyridinmethanol (5b): Aus Chloroform/Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 54°C, Ausb. 57%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (229.2) Ber. C 73.34 H 6.58 N 6.11 Gef. C 73.02 H 5.98 N 6.27

α -Methyl- α -(1-naphthyl)-2-pyridinmethanol (5c): Aus Chloroform/Petroläther farblose Kristalle, Schmp. 130°C, Ausb. 62%.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ (249.2) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62 Gef. C 81.79 H 6.22 N 5.68

4) P. A. Roukema, A. B. H. Funcke und W. Th. Nauta: *Arzneim.-Forsch.* **13**, 988 (1963).

5) N. Sperber, D. Papa, E. Schwenk und M. Sherlock, *J. Amer. Chem. Soc.* **71**, 887 (1948).

α,α-Dimethyl-2-pyridinmethanol (**5d**): Aus Chloroform farblose Kristalle, Schmp. 48°C, Ausb. 60%.

C₈H₁₁NO (137.2) Ber. C 70.05 H 8.07 N 10.21 Gef. C 70.16 H 7.95 N 10.49

α-Isopropyl-*α*-methyl-2-pyridinmethanol (**5e**): Farbloses Öl, Sdp. 130–140°C/0.1 Torr, Ausb. 45%.

IR (NaCl-Prismen): 3400 (OH), 2970 (CH), 1595, 1570, 1475, 1435, 1390, 1195, 1035, 1005, 940, 790, 760 cm⁻¹. — ¹H-NMR (CDCl₃)⁶⁾: τ = 9.30 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 8.96 (d, *J* = 6.4 Hz, CH₃), 8.46 (s, CH₃), 7.96 (mc, *J* = 6.4 Hz, CH), 4.83 (s, OH), 2.3–2.9 (m, Pyridinprotonen).

C₁₀H₁₅NO (165.2) Ber. C 72.69 H 9.14 N 8.47 Gef. C 72.53 H 9.20 N 8.47

Methylierung und Spaltung der 2-Pyridinmethanole: 1 g des betreffenden Pyridinmethanols (**5a** – **e**) wird in 3 ml Methanol mit 1 ml Methyljodid 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fällt man die Salze durch Zugabe von Äther aus. Zur Spaltung unterwirft man 100 mg des betreffenden Salzes, gelöst in 5 ml 3 N NaOH, einer Wasserdampfdestillation. Die dabei übergehenden Ketone werden als 2,4-Dinitrophenylhydrazone identifiziert. Die quantitative Bestimmung erfolgt gaschromatographisch.

*Methylierung von 1-Methyl-*α*-phenyl-2-pyridiniummethanol-jodid (7) am *α*-C-Atom und anschließende Spaltung*

163 mg **7**, erhalten durch Methylierung von *α*-Phenyl-2-pyridinmethanol⁷⁾ analog vorstehender Vorschrift, 20 mg Natriumhydroxid und 71 mg Methyljodid werden in 2 ml Methanol 2 d bei Raumtemp. stengelassen. Nach Zugabe von 5 ml Wasser destilliert man mit Wasserdampf. Das gebildete Acetophenon wird durch sein IR-Spektrum identifiziert und gaschromatographisch quantitativ erfaßt (Ausb. 30%).

⁶⁾ TMS als inn. Standard.

⁷⁾ *Mc Neil Laboratories, Inc.* (Erf. *A. P. Swain*) U.S.-Pat. 2800485 (23. Juli 1957) [C. A. **52**, 2089 f (1958)].