

Chem. Ber. 119, 279–296 (1986)

N-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalze in der Synthese, 3¹⁾

Intramolekulare *ortho*-Acylierung einiger N-heteroaromatischer Ringsysteme

Ernst Anders*, Hans Günter Boldt²⁾, Timothy Clark, Renate Fuchs³⁾ und Thomas Gaßner⁴⁾Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestr. 42, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 14. Mai 1985

Die Titelverbindungen **17** (Herstellungsmethoden A–C) werden in heterogener Phase mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (**18**) umgesetzt (-80°C , 2–60 h). Nach einem intramolekular und regiospezifisch verlaufenden Folgeschritt werden ausschließlich die *ortho*-substituierten N-heteroaromatischen Verbindungen **4** isoliert [Schema 1, Gl. (5)]. Diese Methode repräsentiert das erste breit anwendbare Acylierungsverfahren in der N-heteroaromatischen Reihe, bei dem der hinzukommende Substituent (R^1CO) als *internes* Elektrophil eingesetzt wird und die Entstehung isomerer oder mehrfach acylierter Substitutionsprodukte bisher nicht beobachtet wurde. Aus experimentellen und theoretischen Untersuchungen (MNDO-Methode) folgt übereinstimmend, daß der Verlauf der Substitutionsreaktion (5) maßgeblich von den konformativen und elektronischen Eigenschaften des bevorzugt entstehenden Deprotonierungsprodukts **25** [Gl. (7)] bestimmt wird.

N-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroarylium Salts in Synthesis, 3¹⁾

Intramolecular *ortho*-Acylation of Some N-Heteroaromatic Ring Systems

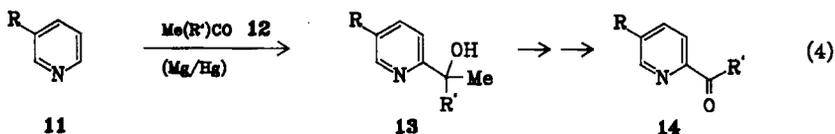
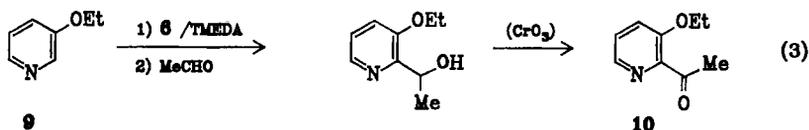
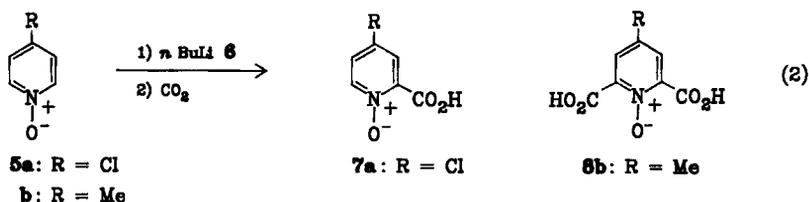
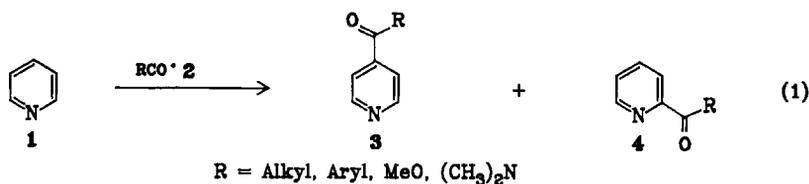
The title compounds **17** (prepared by methods A–C) have been reacted with sodium bis(trimethylsilyl)amide (**18**) in a heterogeneous mixture (-80°C , 2–60 h). The *ortho*-substituted N-heteroaromatic compounds **4** are isolated exclusively after an intramolecular and regiospecific reaction [Scheme 1, Eq. (5)]. This method represents the first widely applicable acylation technique for N-heteroaromatic compounds in which the incoming substituent (R^1CO) functions as an *internal* electrophile and in which the formation of isomeric or polyacylated products has not yet been observed. Both experimental and theoretical (MNDO) investigations show that the substitution reaction (5) is primarily determined by the conformational and electronic properties of the deprotonation product **25** [Eq. (7)], which is formed preferentially.

Die überwiegend angewandten Verfahren^{5–7)} zur Einführung der Acylgruppe oder ihrer strukturellen Varianten (der Carboxyl-, Carbamoyl- oder – in Gestalt der reduzierten Form – der 1-Hydroxyalkyl-Gruppe) in die reaktionsträgen *ortho*- und *para*-Positionen elektronenarmer N-heteroaromatischer Ringsysteme⁹⁾ basieren auf den von *Minisci*^{8–11)}, *Abramovitch*^{12–16)} und *Emmert*¹⁷⁾ entwickelten Reaktionsprinzipien. Diese Methoden verlaufen bezüglich der Ringpositionen – vor allem bei Verwendung unsubstituierter N-hetero-

cyclischer Verbindungsklassen — meist unspezifisch. Je nach Verfahren und den angewandten Reaktionsbedingungen wird i. allg. ein Gemisch aus beiden Isomeren und mehrfach acylierten Produkten erhalten; die Zusammensetzung dieses Gemischs kann in weiten Grenzen variieren. Diese Befunde lassen sich mit den Resultaten von z. T. breit angelegten mechanistischen Studien erklären^{16,18,19} und führen zu der Schlußfolgerung, daß i. allg. das Ziel der *ortho*- oder *para*-Regiospezifität auch bei breiter Variation der Reaktionsbedingungen nach diesen Methoden, von Einzelfällen abgesehen, nicht erreicht werden kann. So wird der Verlauf der *Minisci*-Reaktion maßgeblich von den Reaktionsmöglichkeiten der eingesetzten N-Heterocyclen²⁰ mit intermediär entstehenden nucleophilen Acyl-, Carbamoyl- oder Alkoxycarbonyl-Radikalen **2** (R = Alkyl, Aryl¹¹, R₂N¹¹, O-Alkyl¹⁰) bestimmt. Elektronisch vergleichbare Ringpositionen werden entsprechend Gl. (1) (Bildung von z. B. **3** und **4**) bei wechselnder Bevorzugung eines dieser Zentren gleichermaßen angegriffen^{8,10,11}.

4-Alkylsubstituierte Pyridinderivate reagieren darüber hinaus zu zahlreichen Nebenprodukten (u. a. unter Bildung von C-3- und Seitenketten-Substitutionsprodukten)²¹. Anwendungserfolge dieses Verfahrens zeigen sich vor allem bei Verwendung von N-Heterocyclen mit nur einer nucleophil angreifbaren Ringposition wie Benzothiazol, Chinoxalin und Acridin⁹ sowie durch Primärsubstituenten elektronisch stark veränderter Pyridin- und Chinolinderivate (2- oder 4-Cyanderivate zu beiden Heterocyclenklassen⁹, 3-Acylpyridine^{18,22}).

Wie aus aufschlußreichen Untersuchungen von *Abramovitch* folgt, sind spezielle Pyridin-1-oxide **5**¹⁵ (z. B. das 4-Chlorderivat **5a**) durch Umsetzung mit Butyllithium (**6**) selektiv C-2-



R: z. B. *n*Bu; R': z. B. Me, Et

metallierbar und somit nach anschließender Umsetzung mit Kohlendioxid in die entsprechenden 2-Pyridincarbonsäure-1-oxide (z. B. **7a**) überführbar. Die Substituentenabhängigkeit dieser Reaktionsfolge im Hinblick auf die Natur der entstehenden Produkte wird jedoch bereits bei Verwendung des 4-Methylderivats **5b** deutlich, aus dem unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen das zweifach carboxylierte Produkt **8b** entsteht [Gl. (2)]¹².

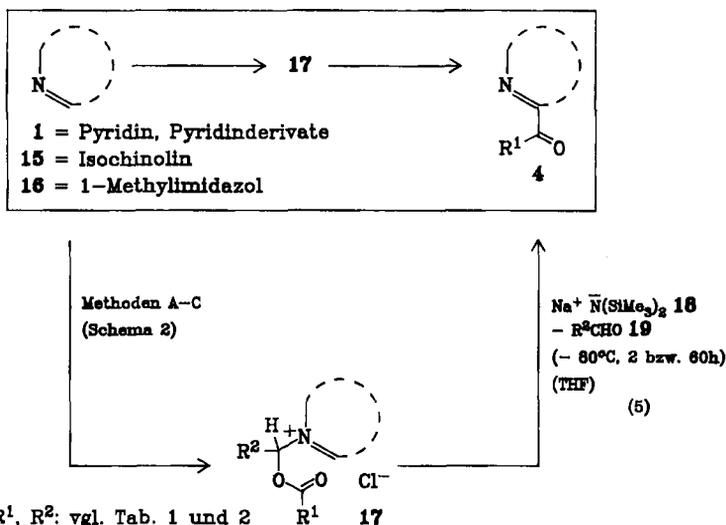
Werden elektronenarme N-Heterocyclen direkt mit kräftigen Metallierungsreagenzien (Lithiumalkylen oder -amiden) umgesetzt, zeigt sich eine vorhersagbare Regiospezifität erst bei Anwesenheit eines stark in die *ortho*-Position lenkenden Ringsubstituenten (Alkoxy-, Carboxylgruppen, Halogene)^{23–26}. Gl. (3) beschreibt ein Beispiel, die Überführung von **9** in **10**²¹.

Von *Tschesche* wurde ein mehrstufiges Verfahren zur Umwandlung von α -Methyl-2-pyridinmethanolen **13** in 2-Acylpyridine **14** entwickelt²⁷, Verbindungen des Typs **13** können somit als Vorstufen C-2-acylierter Pyridinderivate aufgefaßt werden. Die Synthese der Carbinole **13** gelingt – mechanistisch begründbar¹⁹ – bei hoher Regioselektivität im Sinne des *Emmert*-Verfahrens¹⁷ [Gl. (4), Umsetzung von Pyridinen **11** mit Magnesiumamalgam und Carbonylverbindungen **12**]. Die i. allg. niedrigen Ausbeuten an **14**, bezogen auf die eingesetzten Pyridine **11**, sind mit dem komplex ablaufenden einleitenden Reaktionsschritt (**11** \rightarrow **13**) sowie der Art und Zahl der schließlich zu **14** führenden Folgereaktionen erklärbar^{19,27,28}.

Methoden sowie experimentelle und theoretische Untersuchungen zum Reaktionsverlauf

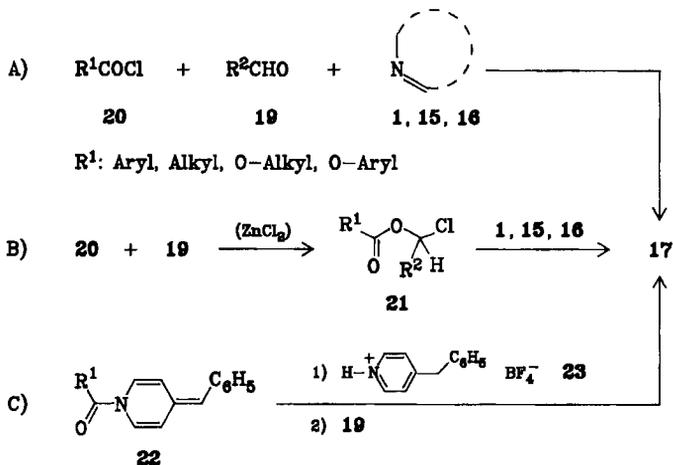
Wir berichten hier über ein einfaches Verfahren zur regiospezifischen Einführung der Acyl- oder Alkoxyacetyl-Gruppe in die *ortho*-Position auch unsubstituierter N-heteroaromatischer Ringsysteme¹ [Pyridin oder Pyridinderivate **1**, Isochinolin (**15**) und 1-Methylimidazol (**16**); vgl. Schema 1]. Die N-Heterocyclen werden hierzu zunächst in die leicht zugänglichen N-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalze **17**

Schema 1



übergeführt (Methoden A–C, Schema 2)^{29–32}. Nach Umsetzung mit Natriumbis(trimethylsilyl)amid (**18**)^{33,34} entstehen aus **17** die Substitutionsprodukte **4** und die zur Synthese von **17** (Schema 2) eingesetzten Aldehyde **19** [Gl. (5)]. Tab. 1 zeigt anhand charakterisierender Beispiele die bisher festgestellte Anwendungsbreite dieser Methode hinsichtlich der Variationsmöglichkeiten des N-Heterocyclus und der eingeführten Acylfunktion.

Schema 2. Herstellungsmethoden für *N*-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalze **17**



Die Salze **17** (Schema 2, Tab. 2) lassen sich in vielen Fällen nach Methode A direkt aus Acylchloriden bzw. Chlorameisensäureestern **20**, Aldehyden **19** und den genannten N-heteroaromatischen Verbindungen (**1, 15, 16**) herstellen^{1,29,30,31}, zusätzlich stehen die Synthesevarianten B und C zur Verfügung. Methode B zeigt, daß (1-Chloralkyl)carbonsäureester **21** als Ausgangsverbindungen für **17** herangezogen werden können. Die Verbindungen **21** wurden hier nach den Verfahren von *Neuenschwander* synthetisiert (Umsetzung von **19** und **20** unter dem katalytischen Einfluß von Zinkchlorid³⁵) und in situ mit N-Heterocyclen zu **17** umgesetzt.

Ein Vergleich der nach den Methoden A und B erzielten (auf **20** bezogenen) Ausbeuten an **17aa, 17ab** und **17ay** (Tab. 2) deutet – zumindest bei den hier eingesetzten N-Heterocyclen und unter Berücksichtigung der Natur der Reste R¹ und R² – auf eine leichte Überlegenheit der Methode A hin⁴². 4-Benzylsubstituierte Pyridiniumsalze (**17aq–17au**) lassen sich – begründbar mit ihrer Instabilität³ – bisher nur nach Methode C³² synthetisieren (Umsetzung von einfach herstellbaren 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen **22**³⁶ mit 4-Benzylpyridinium-tetrafluorborat (**23**) und der Aldehydkomponente **19**). Die Mechanismen der Entstehung von **17** nach den Methoden A und C konnten von uns kürzlich aufgeklärt werden³². Insgesamt ermöglicht die Kombination der drei Verfahren nunmehr die Herstellung von Salzen **17** bei großer Variationsbreite in den Resten R¹, R² und des N-heteroaromatischen Molekülteils.

Die Salze **17** sind in THF schwerlöslich (z. B. **17aa**: ca. 0.1 g/l THF bei 20°C), der einleitende Deprotonierungsschritt (Umsetzung von **17** mit **18** bei –80°C) verläuft dem-

zufolge in heterogener Phase. Zur Erleichterung des Reaktionsablaufs wird zur Erzeugung eines feindispersen Reaktionsgemischs ein hochtouriges Misch- und Dispergiergerät sowie ein Überschuß an **18** eingesetzt. Ein Vergleich der Ausbeuten nach 2- bzw. 60stündiger Reaktionsdauer zeigt (Tab. 1, Beispiele **4a**, **4b**, **4f** und **4j**) eine deutliche Ausbeutesteigerung nach 60stündiger Umsetzung. Die in Tab. 1 angegebenen Ausbeuteresultate für **4** werden auf der Basis der somit resultierenden allgemeinen Herstellungsverfahren erzielt, sie sind für die individuellen Beispiele nicht optimiert.

Tab. 1. Ketone bzw. Ester **4** aus N-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalzen **17** (vgl. Tab. 2)

17	4	R ¹		Ausb. (% ^a) Reaktionszeit		Schmp. (°C) Sdp. (°C/Torr)
				2 h	60 h	
aa	a	C ₆ H ₅	2-Py ^{b)}	35	71	40–43 95/0.2 (128–135/1.0 ³⁷⁾)
ac	a	C ₆ H ₅	2-Py	–	36	39–41
ba	b	C ₆ H ₅	[D ₄]-2-Py	25	40	20–21 131/2.5
an	c	1-Naphthyl	2-Py	–	50	73 (74 ³⁸⁾ 118/0.05
ag	d	C(CH ₃) ₃	2-Py	51	–	96/10
ap	e	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	2-Py	–	60	43–44 118/0.05
ah	f	C ₂ H ₅ O	2-Py	31	60	45/0.1 (122–122.5/13 ⁴⁸⁾)
am	g	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	2-Py	–	31	58 (64 ³⁹⁾)
aw	h	C ₆ H ₅	2-(4- <i>t</i> BuPy)	–	46	26 105–110/0.05
ax	i	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	2-(4- <i>t</i> BuPy)	–	32	48 155/0.05
ay	j	C ₆ H ₅	1- <i>i</i> Ch	34	57	75 (76–77 ⁴⁰⁾)
az	k	C ₆ H ₅	2-(1-MeIm)	22	–	95/0.05 (145/0.1 ⁴¹⁾)

^{a)} Isolierte Ausbeuten (auf eingesetztes Salz **17** bezogen). – ^{b)} Abkürzungen; 2-Py = 2-Pyridinyl, 2-(4-*t*BuPy) = 4-*tert*-Butyl-2-pyridinyl, 1-*i*Ch = 1-Isochinolinyl, 2-(1-MeIm) = 1-Methyl-2-imidazolyl.

Bei keiner der bisher untersuchten Umsetzungen entsprechend Gl. (5) lassen sich in den basischen Reaktionsrohprodukten neben den erwarteten *ortho*-Substitutionsprodukten **4** *meta* bzw. *para*-Isomere oder mehrfach acylierte Derivate (¹H-NMR- und massenspektroskopisch) nachweisen.

Eine am Beispiel der Herstellung von **4a** aus **17aa** durchgeführte Produktanalyse quantifiziert den Reaktionsverlauf (5): Das Basengemisch besteht aus **4a** und einem geringen Anteil eines vermutlich polymeren (in den hier verwendeten Solventien schwerlöslichen) Nebenprodukts, **4a** läßt sich aus diesem Gemisch in 71proz. Ausbeute isolieren. Die zu **4a** isomeren C-3- und C-4-Substitutionsprodukte sind nicht enthalten, ein 1proz. Zusatz der gesondert hergestellten Isomeren ist gaschromatographisch erkennbar. Aus den sauren bzw. neutralen Bestandteilen

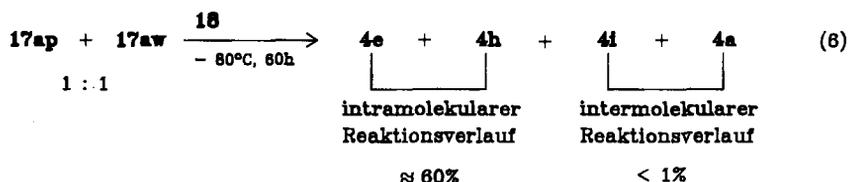
des Reaktionsgemischs [$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelte Zusammensetzung: Benzaldehyd (**19a**, $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$): 81%; Benzoesäure: 19%]) läßt sich der zur Synthese von **17aa** eingesetzte Aldehyd **19a** in 70proz. Ausbeute rückisolieren.

Tab. 2. *N*-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalze **17**

17	R ¹	R ²		X ⁻	Ausb. (%) ^{a, b)} Methode		
					A	B	C
aa	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	Py	Cl ⁻	89	69	—
ab	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	79 ^{d)}	73	—
ac	C ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	67	—	—
ad	C ₆ H ₅	1-Naphthyl	Py	Cl ⁻	75	—	—
ae	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Py	Cl ^{- e)}	75	—	—
af	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	Py	Cl ^{- e)}	78	—	—
ag	<i>tert</i> -Butyl	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	46	—	—
ah	C ₂ H ₅ O	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	59	—	—
ai	C ₆ H ₅ O	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	54 ^{e)}	—	—
aj	C ₆ H ₅ O	C ₆ H ₅	Py	Cl ⁻	72 ^{e)}	—	—
ak	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Py	Cl ⁻	79	—	—
al	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Py	Cl ⁻	89 ^{d)}	—	—
am	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	Py	Cl ⁻	91	—	—
an	1-Naphthyl	C ₆ H ₅	Py	Cl ⁻	83	—	—
ao	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	53 ^{e)}	—	—
ap	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	Py	Cl ⁻	81	—	—
aq	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4-BzPy	BF ₄ ⁻	—	—	52
ar	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	4-BzPy	BF ₄ ⁻	—	—	53
as	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	4-BzPy	BF ₄ ⁻	—	—	52
at	C ₆ H ₅	CH(C ₆ H ₅) ₂	4-BzPy	BF ₄ ⁻	—	—	72
au	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	4-BzPy	BF ₄ ⁻	—	—	42
av	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4-DMAPy	Cl ⁻	63 ^{d)}	—	—
aw	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4- <i>t</i> BuPy	Cl ⁻	62	—	—
ax	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	4- <i>t</i> BuPy	Cl ⁻	77 ^{e)}	—	—
ay	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	<i>i</i> -Ch	Cl ⁻	88	72	—
az	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	1-MeIm	Cl ⁻	73	—	—
ba	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	[D ₅]Py	Cl ⁻	71	—	—

^{a)} Ausbeuten bezogen auf eingesetztes Acylchlorid **20** (Methoden A, B) bzw. 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridin **22** (Methode C), analysenreine Verbindungen. — ^{b)} Abkürzungen: Py = Pyridin, 4-BzPy = 4-Benzylpyridin, 4-DMAPy = 4-(Dimethylamino)pyridin, 4-*t*BuPy = 4-*tert*-Butylpyridin, *i*-Ch = Isochinolin, 1-MeIm = 1-Methylimidazol. — ^{c)} $^1\text{H-NMR}$ - und IR-spektroskopisch reine Salze (wurden zur Analyse in die jeweiligen Tetrafluorborate übergeführt). — ^{d)} $^1\text{H-NMR}$ - und IR-spektroskopisch reine Verbindungen. — ^{e)} Hygroskopische Salze, wurden als $^1\text{H-NMR}$ - und IR-spektroskopisch reine Monohydrate hergestellt.

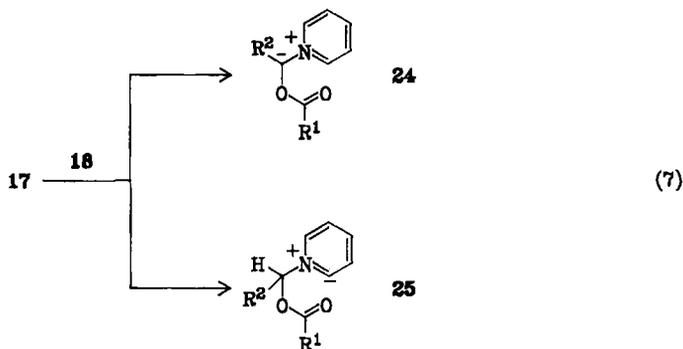
Wird die äquimolare Mischung der Salze **17ap** und **17aw** entsprechend der allgemeinen Herstellungsvorschrift für **4** umgesetzt, sind im Produktgemisch nur die Ketone **4e** und **4h** enthalten; die Kreuzungsprodukte **4i** und **4a** sind (sowohl massenspektroskopisch als auch gaschromatographisch) nicht nachweisbar [Gl. (6)].



Die Ketone **4a**, **4e**, **4h** und **4i** wurden für diese Untersuchung nach unserer Methode in reiner Form hergestellt (Tab. 1), ein Zusatz (1%) des Kreuzungsprodukts **4i** zu dem entsprechend Gl. (6) entstehenden Ketongemisch ist gaschromatographisch bereits nachweisbar. Insgesamt folgt aus diesem Kreuzungsexperiment, daß die regiospezifische *ortho*-Acylierung (5) intramolekular verläuft.

Zusätzlich zeigt sich ein wesentlicher Einfluß der elektronischen Eigenschaften der Reste R^2 in **17** auf den Anwendungserfolg dieser Methode: Wird zur Herstellung von **4a** das Salz **17ac** ($R^2 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) und nicht **17aa** ($R = \text{C}_6\text{H}_5$) eingesetzt, verringert sich die Ausbeute an **4a** erheblich (Tab. 1); Substituenten R^2 mit gegenüber der C_6H_5 -Gruppe gesteigerter Elektronenakzeptorwirkung sollten somit vermieden werden⁴³.

Grundlegende Informationen über den Mechanismus der Substitutionsreaktion (5) werden – vor allem über die Struktur und Bedeutung der bisher nicht isolierbaren, a priori jedoch zu berücksichtigenden primären Deprotonierungsprodukte [im Fall der Pyridiniumsalze **17 24** und/oder **25**, Gl. (7)] – aus semiempirischen quantenmechanischen Berechnungen erhalten⁴⁴ (MNDO-Methode⁴⁵).



Diese an vereinfachten Molekülmodellen für **17**, **24** und **25** ($R^1 = R^2 = \text{H}$) durchgeführten Berechnungen zeigen, daß die Deprotonierung von **17** in heterogener Phase durch einen kinetisch kontrollierten Angriff der Base **18** auf die energetisch begünstigte Konformation der Salzklasse **17** eingeleitet wird. Die Energieunterschiede der aus dieser Konformation entstehenden Deprotonierungsprodukte **24a** und **25a** (Abb. 1) bestimmen den weiteren Reaktionsverlauf: Das C-2-ringdeprotonierte Ylid **25a** ($\Delta H_f = 37.2 \text{ kJ/mol}$) wird gegenüber **24a** (exocyclisch deprotoniertes Produkt, $\Delta H_f = 63.6 \text{ kJ/mol}$) bevorzugt gebildet, die thermodynamisch stabilste Konformation von **24a** ($\Delta H_f = -13.8 \text{ kJ/mol}$) ist für die Entstehung von **4** und **19** ohne Bedeutung⁴⁴. Dieser Befund ist interpretierbar als eine erhöhte kinetische Acidität des 2-H-Atoms im Vergleich zu der des α -H-Atoms in **17**. Die Differenz der ΔH_f -Werte der kinetisch kontrolliert entstehenden Produkte ($\Delta\Delta H_f = 26.4 \text{ kJ/mol}$) ist sicher

substituentenabhängig, Gruppen mit Elektronenakzeptoreigenschaft bewirken die erleichterte – möglicherweise bevorzugte – Bildung von Yliden des Typs **24**⁴⁶⁾.

Wie Abb. 1 zeigt, sind die elektronischen Verhältnisse in **24a** für einen elektrophilen Angriff der Acylgruppe auf die C-2-Position extrem ungünstig, beide betroffenen Zentren (das C-2- und Carbonyl-C-Atom) tragen bereits im Fall dieser Modellverbindung für **24** ($R^2 = H$) eine deutlich positive – insgesamt somit repulsiv wirksame – Überschubladung ($C-2 = 0.07$, $C(\text{Carbonyl}) = 0.39$). Der experimentell nachgewiesene ungünstige Einfluß von Elektronenakzeptorsubstituenten R^2 in **17** auf die Ausbeuten an **4a** (Tab. 1) ist auf der Basis dieser Ergebnisse erklärbar.

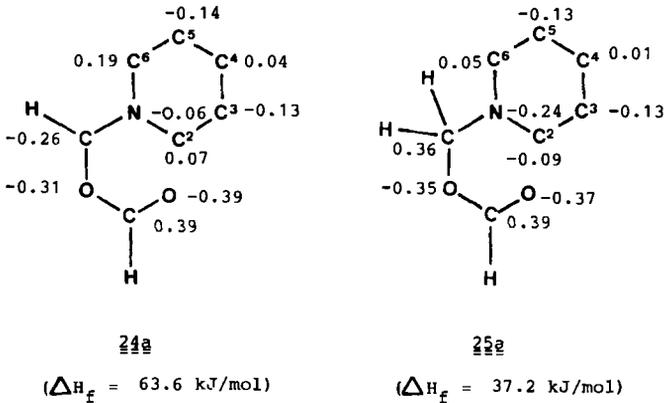
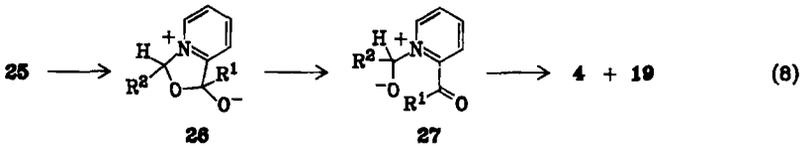


Abb. 1. Überschubladungen (MNDO-Methode)

Die Ladungssituation in **25a** ($C-2 = -0.09$, $C(\text{Carbonyl}) = 0.39$) ermöglicht hingegen den schließlich zu **4** führenden einleitenden Reaktionsschritt: Die Acylfunktion kann als *internes* Elektrophil unter Bildung von Verbindungen des Typs **26** [Gl. (8)] übertragen werden, ganz im Gegensatz zu den Prinzipien der – auf der Verwendung externer Elektrophile basierenden – einleitend beschriebenen Verfahren [vgl. Gl. (1)–(4)].



Zusätzlich wird dieser Reaktionsschritt maßgeblich durch günstige sterische (konformative) Voraussetzungen erleichtert, die Bildung des 5-Ringintermediats **26** ist im Sinne der Ringschlußregeln von Baldwin⁴⁷⁾ als begünstigter 5-Exo-Trig-Prozeß charakterisierbar. Aus **26** entsteht nach Spaltung der entsprechenden cyclischen C–O-Bindung zunächst das – als instabiles Addukt aus Aldehyd **19** und Pyridinderivat **4** interpretierbare – Zwischenprodukt **27**, das schließlich in **4** und **19** zerfällt.

Insgesamt sind somit die experimentell festgestellten wesentlichen Details der Substitutionsreaktion (5) (*ortho*-Regiospezifität, Intramolekularität) vor allem auf die elektronischen und konformativen Eigenschaften der den Reaktionsablauf bestimmenden Intermediate des Typs **25** zurückführbar.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Acculab 1, 3 und 8 (Beckman). — ¹H-NMR-Spektren: JNM-PMX 60 (Jeol), innerer Standard TMS. — Massenspektren: CH 4 B MAT (Varian), Direkteinlaß (70 eV); *m/e* = in g/mol · Cb (relative Intensität in %). Abkürzung M⁺ = Molpeak. — Schmelzpunkte (unkorrigiert): Im Kupferblock nach Linström. — Elementaranalysen: CHN-Mikroautomat (Heraeus).

Die Lösungsmittel Benzol und Diethylether werden durch Einpressen von Natriumdraht, Aceton, Dichlor- und Trichlormethan durch Destillation über Phosphorpentoxid getrocknet. Tetrahydrofuran wird über Kaliumhydroxid vorgetrocknet und über LiAlH₄ destilliert. Pyridin wird mit Kaliumhydroxid getrocknet und frisch destilliert eingesetzt. Zum Dispergieren der in Tetrahydrofuran schwerlöslichen Salze **17** wird ein Rühr-, Misch- und Dispergiergerät verwendet (Tornado der Fa. EMB, maximale Umdrehungszahl 20000 Upm). Phenyl-3-pyridinyl- und Phenyl-4-pyridinylketon werden von der Firma Janssen Chimica (Nettal) bezogen.

1. N-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalze **17** (Tab. 2)

Allgemeine Vorschriften

A) Gegenüber Lit.^{29–31}) erweiterte Vorschrift: Zu der auf –14°C gekühlten Lösung von 0.10 mol eines Aldehyds **19** (Salze **17aa–af**, **ak–ap**: in 100 ml Pyridin, Salze **17aw**, **ax**: in 50–100 g 4-*tert*-Butylpyridin; Salz **17av**: in einer Mischung aus 0.02 mol (24.2 g) 4-(Dimethylamino)pyridin und 175 ml Aceton) wird im Verlauf von 1 h 0.10 mol **20** (Säurechlorid bzw. Chlorameisensäureester) getropft. Nach 5 h (Salze **17ah**, **17ai**: nach 17 h) werden die Reaktionsmischungen mit 100 ml Ether versetzt und die kristallinen oder öligen Rohprodukte nach Abtrennen des Lösungsmittelgemischs gereinigt. Zur Herstellung der Salze **17ag** (R¹ = *tert*-Butyl, R² = *p*-CH₃C₆H₄), **17ay** (Isochinoliniumsalz; R¹ = C₆H₅, R² = *p*-CH₃C₆H₄) und **17az** (N-Methylimidazoliumsalz; R¹ = C₆H₅, R² = *p*-CH₃C₆H₄) wurden einfache Varianten dieser Methode A angewandt.

B) 11.6 ml (0.10 mol) Benzoylchlorid (**20**, R¹ = C₆H₅) werden mit einer Spatelspitze Zinkchlorid (wasserfrei) 15 min zum Sieden erhitzt und nach dem Erkalten mit 50 ml Dichlormethan versetzt. Zu dieser Mischung werden 0.10 mol Aldehyd **19** und (nach 3 h bei Raumtemp. und anschließendem Abkühlen auf –15°C) 0.10 mol der N-heteroaromatischen Verbindung **1** bzw. **15** getropft. Nach 17 h bei Raumtemp. wird die Mischung zur Kristallisation der Rohprodukte **17** vorsichtig mit 200 ml Ether versetzt. Nach Abtrennung des Lösungsmittelgemischs wird entsprechend A aufgearbeitet.

C) Die Salze **17aq–au** werden entsprechend der Vorschrift in Lit.³²⁾ aus 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen **22**, 4-Benzylpyridinium-tetrafluoroborat (**23**) und Aldehyden **19** hergestellt.

a) 1-[(Benzoyloxy)phenylmethyl]pyridinium-chlorid (**17aa**): Das Rohprodukt **17aa** wird mit Aceton, dann mit Ether gewaschen, anschließend in 100 ml Trichlormethan gelöst und durch tropfenweise Zugabe von 100 ml Aceton, dann 200 ml Ether ausgefällt und 3 h bei 40°C/0.01 Torr getrocknet. In dieser Form wird es zur Synthese des Ketons **4a** eingesetzt. Aus 10.2 ml **19** (R² = C₆H₅) und 11.6 ml **20** (R¹ = C₆H₅) Ausb. 29.0 g (89%). Schmp. 169°C (Methode B: Aus 8.0 ml Pyridin, Ausb. 22.6 g (69%), Schmp. 169°C). **17aa** läßt sich nahezu ohne Verluste entsprechend Lit.³⁰⁾ aus Ethanol/Ether umfällen, Schmp. 180°C (Lit.³⁰⁾ Ausb.

78%, Schmp. 183–184°C). – IR (KBr): 1740 (C=O), 1625 (C=C), 1130 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.00\text{--}9.06$ (m; 13H, Aromaten-H), 9.33 (s; 1H, O–CH–Py $^+$), 10.31 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

b) *1-[(Benzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]pyridinium-chlorid (17ab)*: Reinigung und Trocknung wie **17aa**: Aus 11.8 ml **19** ($\text{R}^2 = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) und 11.6 ml **20** ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$). Ausb. 26.9 g (79%), Schmp. 174°C, farblose Kristalle (*Methode B*: Aus 8.0 ml Pyridin, Ausb. 24.9 g (73%), Schmp. 173°C). – IR (KBr): 1740 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.30$ (s; 3H, CH_3), 7.10–8.97 (m; 12H, Aromaten-H), 9.23 (s; 1H, O–CH–Py $^+$), 10.30 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$). – IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar.

c) *1-[(Benzoyloxy)(4-nitrophenyl)methyl]pyridinium-chlorid (17ac)*: Das Rohprodukt **17ac** wird nach Lösen in 50 ml Ethanol mit 200 ml Diethylether gefällt. Trocknung wie **17aa**. Aus 15.1 g **19** ($\text{R}^2 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$) und 11.6 ml **20** ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$). Ausb. 24.8 g (67%), Schmp. 176°C (Lit.³⁰ 72%, Schmp. 188°C). – IR (KBr): 1740 (C=O), 1625 (C=C), 1525 (ν_{ass} , Ar–NO $_2$), 1350 (ν_{sym} , Ar–NO $_2$), 1250 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_4]$ Methanol): $\delta = 7.35\text{--}9.10$ (m; 13H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py $^+$), 9.67 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (376.8) Ber. C 61.55 H 4.07 N 7.55 Gef. C 61.56 H 3.96 N 7.48

d) *1-[(Benzoyloxy)(1-naphthyl)methyl]pyridinium-chlorid (17ad)*: Das Rohprodukt **17ad** wird in 100 ml Trichlormethan gelöst (N_2 -Schutzgas) und dann nach Versetzen mit 100 ml Aceton durch tropfenweise Zugabe von 50 ml Diethylether gefällt. Trocknung wie **17aa**. Aus 13.6 ml **19** ($\text{R}^2 = 1\text{-Naphthyl}$) und 11.6 ml **20** ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$). Ausb. 28.2 g (75%), Schmp. 154°C. – IR (KBr): 1725 (C=O), 1350 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.22\text{--}8.95$ (m; 15H, Aromaten-H), 9.68 (s; 1H, O–CH–Py $^+$), 10.32 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (375.9) Ber. C 73.49 H 4.83 N 3.72 Gef. C 73.44 H 4.71 N 3.75

e) *1-[(Benzoyloxy)propyl]pyridinium-chlorid-monohydrat (17ae)*: Das Rohprodukt **17ae** wird mit einer Mischung aus Aceton/Benzol (50:50, v/v) gewaschen, anschließend in Methanol/Aceton (jeweils 50 ml) gelöst und durch tropfenweise Zugabe von Diethylether gefällt. Trocknung wie **17aa**, das Salz ist sehr hygroskopisch und addiert rasch 1 mol Wasser. Aus 7.2 ml **19** ($\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$) und 11.6 ml **20** ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$). Ausb. 22.2 g (75%), Schmp. 100°C. – IR (KBr): 1735 (C=O), 1250 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.16$ (t, $J = 7.5$ Hz; 3H, CH_3CH_2), 2.57 (mc; 2H, CH_3CH_2), 3.47 (s; 2H, H_2O), 7.27–9.00 (m; 8H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py $^+$), 10.08 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (295.8) Ber. C 60.91 H 6.13 N 4.74 Gef. C 61.13 H 5.89 N 4.59

f) *1-[(Benzoyloxy)butyl]pyridinium-chlorid-monohydrat (17af)*: Reinigung und Trocknung wie **17ae**. Aus 7.8 ml **19** ($\text{R}^2 = n\text{-C}_3\text{H}_7$) und 11.6 ml **20** ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$). Ausb. 24.2 g (78%), Schmp. 90°C. – IR (KBr): 1730 (C=O), 1255 cm^{-1} (C–O). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7$ Hz; 3H, CH_3CH_2), 1.58 (mc; 2H, CH_3CH_2), 4.04 (s; 2H, H_2O), 7.27–9.10 (m; 8H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py $^+$), 9.95 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (309.8) Ber. C 62.63 H 6.51 N 4.52 Gef. C 62.03 H 6.32 N 4.46

g) *1-[(2,2-Dimethylpropionyloxy)(4-methylphenyl)methyl]pyridinium-chlorid (17ag)*: 11.8 ml **19** ($\text{R}^2 = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) werden in 80 ml Pyridin gelöst und auf -14°C gekühlt. Anschließend werden 12.3 ml **20** ($\text{R}^1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) in 20 ml Pyridin im Verlauf von 1 h zugetropft. Nach 17 h bei Raumtemp. werden 100 ml Diethylether zugetropft und filtriert. Das Rohprodukt **17ag** wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und dann mit 100 ml Aceton versetzt

(beginnende Trübung). Nach 5 h wird die Ausfällung durch Zutropfen von 100 ml Diethylether vervollständigt. Trocknung: 3 h bei 40°C/0.05 Torr. Ausb. 14.6 g (46%), Schmp. 127°C (Zers.). – IR (KBr): 1740 (C=O), 1615 cm⁻¹ (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (s; 9H, C(CH₃)₃), 2.35 (s; 3H, CH₃), 7.13–9.13 (m; 7H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py⁺), 10.07 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺). – IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar, **17ag** wird in dieser Form zur Synthese des Ketons **4d** eingesetzt.

Zur Analyse wird **17ag** in das Tetrafluorborat übergeführt: 4.0 g (12.5 mmol) **17ag** werden in 20.0 ml Wasser gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 50.0 ml einer gesättigten Natrium-tetrafluorborat-Lösung versetzt. Die sofort ausfallenden Kristalle werden abgeseugt, zuerst mit Wasser, dann mit Diethylether gewaschen und anschließend i. Vak. (0.05 Torr) getrocknet. Ausb. 4.4 g (95%). Schmp. 155°C (Zers.). – IR (Nujol): 1755 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ = 1.32 (s; 9H, C(CH₃)₃), 2.37 (s; 3H, CH₃), 7.32 (AA'BB', *J*_{vic} = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 7.63 (AA'BB', *J*_{vic} = 8 Hz; 2H, Aromaten-H), 8.08–8.98 (m; 3H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py⁺), 9.47 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₁₈H₂₂BF₄NO₂ (371.3) Ber. C 58.23 H 5.97 N 3.77 Gef. C 58.31 H 6.02 N 3.76

h) 1-[*(Ethoxycarbonyloxy)*(4-methylphenyl)methyl]pyridinium-chlorid (**17ah**): Das Rohprodukt **17ah** wird in 50 ml Dichlormethan gelöst und durch Zutropfen von 150 ml Diethylether gefällt. Trocknung: 5 h (Raumtemp., 0.01 Torr). Aus 11.8 ml **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄) und 9.5 ml **20** (R¹ = C₂H₅O). Ausb. 18.2 g (59%), Schmp. 118°C (Zers.). – IR (KBr): 1755 (C=O), 1260 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30 (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 2.37 (s; 3H, CH₃), 4.17 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 7.12–8.83 (mc; 7H, Aromaten-H), 8.93 (s; 1H, O–CH–Py⁺), 10.00 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₁₆H₁₈ClNO₃ (307.7) Ber. C 62.44 H 5.89 N 4.55 Gef. C 62.39 H 5.88 N 4.51

i) 1-[*(4-Methylphenyl)*(phenoxycarbonyloxy)methyl]pyridinium-chlorid (**17ai**): Reinigung und Trocknung wie **17ah**. Das Salz **17ai** ist sehr hygroskopisch und addiert rasch wechselnde Mengen Wasser. Aus 11.8 ml **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄) und 12.6 ml **20** (R¹ = C₆H₅O), Ausb. 19.2 g (54%), Schmp. 93°C (hellbraune, zerfließliche Kristalle). – IR (Film): 1765 (C=O), 1235 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 (s; 3H, CH₃), 6.87–8.77 (m; 12H, Aromaten-H), 9.17 (s; 1H, O–CH–Py⁺), 10.00 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺). – IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar, eine stimmende Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

Tetrafluorborat (vgl. **17ag**): Schmp. 125°C (farblose Kristalle). – IR (KBr): 1760 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ = 2.46 (s; 3H, CH₃), 7.10–8.93 (m; 12H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py⁺), 9.43 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₂₀H₁₈BF₄NO₃ (407.2) Ber. C 58.99 H 4.45 N 3.44 Gef. C 59.40 H 3.96 N 3.23

j) 1-[*(Phenoxycarbonyloxy)*phenylmethyl]pyridinium-chlorid (**17aj**): Reinigung und Trocknung wie **17ah**, Eigenschaften wie **17ai**. Aus 10.2 ml **19** (R² = C₆H₅) und 12.6 ml **20** (R¹ = C₆H₅O), Ausb. 24.7 g (72%), Schmp. 164°C (zerfließliche Kristalle). – IR (Film): 1770 (C=O), 1250 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.03–8.93 (m; 13H, Aromaten-H), 9.30 (s; 1H, O–CH–Py⁺), 10.10 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

Tetrafluorborat (vgl. **17ag**): Schmp. 118°C (farblose Kristalle). – IR (KBr): 1780 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ = 7.06–8.83 (m; 13H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py⁺), 9.50 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₁₉H₁₆BF₄NO₃ (391.1) Ber. C 58.05 H 4.10 N 3.56 Gef. C 58.09 H 4.37 N 3.65

k) *1-[(4-Methylbenzoyloxy)phenylmethyl]pyridinium-chlorid (17ak)*: Reinigung und Trocknung wie **17ah**. Aus 10.2 ml **19** ($R^2 = C_6H_5$) und 13.2 ml **20** ($R^1 = p-CH_3C_6H_4$), Ausb. 26.8 g (79%), Schmp. 178°C. — IR (KBr): 1735 (C=O), 1260 cm^{-1} (C—O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.35$ (s; 3H, CH_3), 7.07–8.85 (m; 12H, Aromaten-H), 9.16 (s; 1H, O—CH—Py $^+$), 10.02 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$C_{20}H_{18}ClNO_2$ (339.8) Ber. C 70.69 H 5.34 N 4.12 Gef. C 70.98 H 5.16 N 4.15

l) *1-[(4-Methoxybenzoyloxy)phenylmethyl]pyridinium-chlorid-monohydrat (17al)*: Reinigung und Trocknung wie **17ak**, Eigenschaften wie **17ai**. Aus 10.2 ml **19** ($R^2 = C_6H_5$) und 13.8 ml **20** ($R^1 = p-CH_3OC_6H_4$), Ausb. 33.3 g (89%), Schmp. 130°C (zerfließliche Kristalle). — IR (KBr): 1725 (C=O), 1255 cm^{-1} (C—O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.52$ (s; 2H, H_2O), 3.77 (s; 3H, OCH_3), 6.66–8.80 (m; 12H, Aromaten-H), 8.93 (s; 1H, O—CH—Py $^+$), 10.05 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$). — IR- und 1H -NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar.

$C_{20}H_{18}ClNO_3 \cdot H_2O$ (373.8) Ber. C 64.26 H 5.39 N 3.75 Gef. C 64.75 H 4.06 N 3.60

m) *1-[(4-Chlorbenzoyloxy)phenylmethyl]pyridinium-chlorid (17am)*: Reinigung und Trocknung wie **17aa**. Aus 10.2 ml **19** ($R^2 = C_6H_5$) und 17.5 g **20** ($R^1 = p-ClC_6H_4$), Ausb. 32.8 g (91%), Schmp. 196°C (Aceton). — IR (KBr): 1735 (C=O), 1259, 1248 (C—O), 1086 cm^{-1} (Ar—Cl). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.62$ –8.97 (m; 12H, Aromaten-H), 9.33 (s; 1H, O—CH—Py $^+$), 10.48 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$C_{19}H_{15}Cl_2NO_2$ (360.3) Ber. C 63.35 H 4.20 N 3.89 Gef. C 63.32 H 4.30 N 4.01

n) *1-[(1-Naphthoyloxy)phenylmethyl]pyridinium-chlorid (17an)*: Reinigung und Trocknung wie **17aa**. Aus 10.2 ml **19** ($R^2 = C_6H_5$) und 19.1 g **20** ($R^1 = 1-C_{10}H_7$), Ausb. 31.2 g (83%), Schmp. 164°C. — IR (KBr): 1730 (C=O), 1240 cm^{-1} (C—O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.23$ –8.85 (m; 15H, Aromaten-H), 9.33 (s; 1H, O—CH—Py $^+$), 10.37 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$C_{23}H_{18}ClNO_2$ (375.9) Ber. C 73.49 H 4.83 N 3.72 Gef. C 73.12 H 4.95 N 3.80

o) *1-[(4-Cyanbenzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]pyridinium-chlorid (17ao)*: Reinigung und Trocknung wie **17aa**. Aus 11.8 ml **19** ($R^2 = p-CH_3C_6H_4$) und 16.7 g **20** ($R^1 = p-CNC_6H_4$), Ausb. 19.3 g (53%), Schmp. 126°C. — IR (KBr): 2235 (C \equiv N), 1750 (C=O), 1265 cm^{-1} (C—O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.33$ (s; 3H, CH_3), 7.13–9.07 (m; 11H, Aromaten-H), 9.27 (s; 1H, O—CH—Py $^+$), 10.47 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

IR- und 1H -NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar.

Tetrafluoroborat (vgl. **17ag**): Schmp. 179°C. — IR (KBr): 2220 (C \equiv N), 1740 (C=O), 1255 cm^{-1} (C—O). — 1H -NMR ($CDCl_3/[D_6]DMSO$): $\delta = 2.40$ (s; 3H, CH_3), 7.23–9.03 (m; 11H, Aromaten-H und 1H, O—CH—Py $^+$), 9.63 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$C_{21}H_{17}BF_4N_2O_2$ (404.2) Ber. C 59.43 H 4.24 N 6.93 Gef. C 59.29 H 4.14 N 6.78

p) *1-[(4-Methylbenzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]pyridinium-chlorid (17ap)*: Reinigung und Trocknung wie **17aa**. Aus 11.8 ml **19** ($R^2 = p-CH_3C_6H_4$) und 13.2 ml **20** ($R^1 = p-CH_3C_6H_4$), Ausb. 28.7 g (81%), Schmp. 163°C. — IR (KBr): 1735 (C=O), 1250 cm^{-1} (C—O). — 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.30$ (s; 3H, CH_3), 2.38 (s; 3H, CH_3), 7.07–8.90 (m; 11H, Aromaten-H), 9.13 (s; 1H, O—CH—Py $^+$), 10.20 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py $^+$).

$C_{21}H_{20}ClNO_2$ (353.9) Ber. C 71.28 H 5.69 N 3.96 Gef. C 71.38 H 5.85 N 3.79

q) *1-[(Benzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]-4-(dimethylamino)pyridinium-chlorid (17aq)*: Reinigung und Trocknung wie **17ag**. Aus 11.8 ml **19** ($R^2 = p-CH_3C_6H_4$) und 11.6 ml **20** ($R^1 = C_6H_5$), Ausb. 21.1 g (63%), Schmp. 68°C. — IR (KBr): 1730 cm^{-1} (C=O). — 1H -

NMR (CDCl₃): δ = 2.37 (s; 3H, CH₃), 3.37 (s; 6H, N(CH₃)₂), 6.83–8.30 (m; 11H, Aromaten-H und 1H, O–CH–Py⁺), 8.77 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺). – IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar.

Tetrafluoroborat (vgl. **17ag**): Schmp. 128°C. – IR (KBr): 1730 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ = 2.38 (s; 3H, CH₃), 3.30 (s; 6H, N(CH₃)₂), 6.87–8.33 (m; 11H, Aromaten-H und O–CH–Py⁺), 8.53 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₂₂H₂₃BF₄N₂O₂ (434.3) Ber. C 60.84 H 5.34 N 6.45 Gef. C 60.86 H 5.40 N 6.46

r) *1-[(Benzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]-4-tert-butylpyridinium-chlorid (17aw)*: Reinigung und Trocknung wie **17ag**. Aus 11.8 ml **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄) und 11.6 ml **20** (R¹ = C₆H₅) und 50 ml (0.34 mol) 4-*tert*-Butylpyridin, Ausb. 24.5 g (62%), Schmp. 175°C (Aceton/Butanol). – IR (KBr): 1725 (C=O), 1245 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (s; 9H, C(CH₃)₃), 2.27 (s; 3H, CH₃), 7.07–8.27 (m; 13H, Aromaten-H), 8.90 (s; 1H, O–CH–Py⁺), 10.13 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₂₄H₂₆ClNO₂ (395.9) Ber. C 72.81 H 6.62 N 3.54 Gef. C 72.87 H 6.66 N 3.49

s) *1-[(4-Methylbenzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]-4-tert-butylpyridinium-chlorid (17ax)*: Reinigung und Trocknung: Das ölige Rohprodukt wird durch Rühren in 100 ml Diethylether kristallisiert, dann abfiltriert und in 50 ml Trichlormethan gelöst. Nach dem Ausfällen mit 150 ml Diethylether wird bei Raumtemp. i. Vak. (0.01 Torr) getrocknet. **17ax** wird in dieser Form zur Synthese von **4i** eingesetzt. Aus 11.8 ml **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄), 13.2 ml **20** (R¹ = *p*-CH₃C₆H₄) und 100 g (0.74 mol) 4-*tert*-Butylpyridin, Ausb. 31.6 g (77%), Schmp. 126°C (Zers.). – IR (KBr): 1730 (C=O), 1255 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.33 (s; 9H, C(CH₃)₃), 2.28 (s; 3H, CH₃), 2.37 (s; 3H, CH₃), 7.07–8.40 (m; 10H, Aromaten-H), 9.00 (s; 1H, O–CH–Py⁺), 10.37 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺). – IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar.

Tetrafluoroborat (vgl. **17ag**): Schmp. 119°C. – IR (KBr): 1730 (C=O), 1250 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃/[D₆]DMSO): δ = 1.40 (s; 9H, C(CH₃)₃), 2.38 (s; 3H, CH₃), 2.47 (s; 3H, CH₃), 7.13–8.30 (m; 10H, Aromaten-H), 8.40 (s; 1H, O–CH–Py⁺), 9.38 (AA'BB'; 2H, 2- und 6-H von Py⁺).

C₂₅H₂₈BF₄NO₂ (461.3) Ber. C 65.09 H 6.19 N 3.04 Gef. C 65.11 H 6.16 N 3.05

t) *1-[(Benzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]isocholinium-chlorid (17ay)*: Zu einer Mischung aus 11.8 ml (0.10 mol) **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄) und 11.6 ml (0.10 mol) **20** (R¹ = C₆H₅) werden bei 0°C unter Rühren 12.9 g (0.1 mol) Isochinolin (**15**) getropft. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch zur Kristallisation von **17ay** mit 200 ml Diethylether versetzt. Die weitere Reinigung entspricht der Vorschrift für **17aa**. Ausb. 34.2 g (88%), Schmp. 153°C (farblose Kristalle) (*Methode B*: Mengen wie voranstehend, Ausb. 28.2 g (72%), Schmp. 152°C). – IR (KBr): 1735 (C=O), 1240 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (s; 3H, CH₃), 7.17–9.20 (m; 15H, Aromaten-H und O–CH–N⁺), 12.37 (s; 1H, 1-H von Isochinolinium). – IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar, **17ay** wird in dieser Form zur Synthese von **4j** eingesetzt.

Tetrafluoroborat (vgl. **17ag**): IR (KBr): 1735 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.30 (s; 3H, CH₃), 7.40–8.97 (m; 15H, Aromaten-H und 1H, O–CH–N⁺), 10.63 (s; 1H von Isochinolinium).

C₂₄H₂₀BF₄NO₂ (441.2) Ber. C 65.33 H 4.57 N 3.17 Gef. C 65.37 H 4.55 N 3.24

u) *3-[(Benzoyloxy)(4-methylphenyl)methyl]-1-methylimidazolium-chlorid (17az)*: Herstellung, Reinigung und Trocknung wie **17ay**. Aus 11.8 ml **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄), 11.6 ml **20**

($R^1 = C_6H_5$) und 8.0 ml (0.10 mol) 1-Methylimidazol (**16**). Ausb. 25.0 g (73%), Schmp. 108–113 °C (farblose Kristalle). – IR (KBr): 1740 (C=O), 1260 cm^{-1} (C–O). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.33$ (s; 3H, CH_3), 4.13 (s; 3H, NCH_3), 7.13–8.07 (m; 11H, Aromaten-H), 8.43 (s; 1H, O–CH– N^+), 11.07 (s; 1H, 2-H von Imidazolium). – IR- und 1H -NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht erkennbar, **17az** wird in dieser Form zur Synthese von **4k** eingesetzt.

Tetrafluoroborat (vgl. **17ay**): Schmp. 93 °C. – IR (KBr): 1735 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.30$ (s; 3H, CH_3), 3.93 (s; 3H, NCH_3), 7.17–8.17 (m; 11H, Aromaten-H und 1H, O–CH– N^+), 9.17 (s; 1H, 2-H von Imidazolium).

$C_{19}H_{19}BF_4N_2O_2$ (394.2) Ber. C 57.89 H 4.86 N 7.11 Gef. C 57.88 H 4.86 N 7.25

v) *1-[(Benzoyloxy) (4-methylphenyl)methyl]-[D₅]pyridinium-chlorid (17ba)*: Reinigung und Trocknung wie **17aa**. Aus 14.00 ml (119 mmol) **19** ($R^2 = p-CH_3C_6H_4$), 13.79 ml (119 mmol) **20** ($R^1 = C_6H_5$) und 10.00 g (119 mmol) $[D_5]$ Pyridin in 40 ml Trichlormethan. Ausb. 29.12 g (71%), Schmp. 160–162 °C (Zers.). – IR (Nujol): 1730 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.30$ (s; 3H, CH_3), 7.07–8.23 (m; 9H, Aromaten-H), 9.17 (s; 1H, O–CH– Py^+).

$C_{20}H_{15}ClD_5NO_2$ (344.8) Ber. C 69.67 H/D 6.70 N 4.06 Gef. C 69.66 H/D 6.62 N 4.05

2. Ketone bzw. Ester **4** aus *N*-[1-(Acyloxy)alkyl]heteroaryliumsalzen **17**

Allgemeine Vorschrift: Die Reaktionsapparatur (Dreihalskolben (250 ml) mit zentral aufgesetztem Dispergiergerät, N_2 - Zu- und -Ableitung) wird heiß zusammengesetzt und gründlich mit N_2 gespült. 11.0–18.3 g (60–100 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (**18**)^{33,34} werden unter N_2 -Schutz eingefüllt und in 150 ml THF gelöst. Anschließend wird auf –80 °C gekühlt und das i. Vak. getrocknete Salz **17** unter N_2 -Schutz hinzugefügt. Diese Mischung wird 2 h turbiniert (20000 Upm), dann auf –65 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 60 h belassen, *kürzere* Reaktionszeiten werden bei den Synthesebeispielen für **4** angegeben.

Die Aufarbeitung erfolgt ohne N_2 -Schutzgas: Nach Zugabe von ca. 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure wird die Lösung mit Diethylether extrahiert (5 mal mit 100 ml), die wäßrige Phase wird mit festem Natriumcarbonat vorsichtig alkalisch gemacht und mit Diethylether (5 mal mit 100 ml) extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels der vereinigten Extrakte werden die Rohprodukte **4** entsprechend den Detailangaben gereinigt; bei der Herstellung von **4e**, **4h** und **4i** ergeben sich Abweichungen von dieser Vorschrift.

a) *Phenyl-2-pyridinylketon (4a)*: Aus 13.3 g (40.1 mmol) **17aa** und 14.7 g (80.2 mmol) **18**. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch ($l = 10$ cm, $\varnothing = 2$ cm, Kieselgel 60 Merck, 70–230 mesh, Laufmittel Trichlormethan) vorgereinigt (Abtrennung von Benzaldehydresten) und anschließend erneut chromatographiert. Ausb. 5.20 g (71%) [Reaktionszeit 2 h: 2.57 g (35%)], Sdp. 95 °C/0.2 Torr, Schmp. 40–43 °C (Lit.³⁷) 50%, Öl, Sdp. 128–135/1.0 Torr). – IR (KBr): 1665 cm^{-1} (C=O). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.10$ –8.30 (m; 8H, Aromaten-H), 8.66–8.86 (m; 1H, 6-H von Py). – MS (70 eV): $m/e = 183$ (57%, M^+), 155 (100, $M^+ - CO$), 105 (85, C_6H_5CO).

$C_{12}H_9NO$ (183.2) Ber. C 78.67 H 4.95 N 7.65 Gef. C 78.57 H 4.86 N 7.47

Analyse der Nebenprodukte: Als saure und neutrale Bestandteile wurden insgesamt 3.83 g isoliert (1H -NMR-spektrometrisch ermittelte Zusammensetzung: 81% Benzaldehyd, 19% Benzoesäure); bezogen auf eingesetztes Salz **17aa**, lassen sich aus dieser Mischung 3.0 g (71%) Benzaldehyd zurückgewinnen. Zusätzlich wurden 1.4 g eines stickstoffhaltigen (polymeren) teerartigen Nebenprodukts isoliert.

4a aus 17ac ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = p\text{-NO}_2C_6H_4$): Aus 18.8 g (50 mmol) **17ac** und 18.3 g (100 mmol) **18**, Ausb. 3.30 g (36%), Schmp. 39–41°C.

Analyse der Nebenprodukte: Saure und neutrale Bestandteile: 6.5 g (Zusammensetzung des Gemischs: 64% *p*-Nitrobenzaldehyd, 36% Benzoesäure), stickstoffhaltiges (teerartiges) Nebenprodukt: 3.2 g.

b) *Phenyl-2-[D₄]pyridinylketon (4b)*: Aus 13.4 g (38.9 mmol) **17ba** und 14.2 g (77.6 mmol) **18**. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Kugelrohrdestillation. Nach Abdestillieren des Aldehyds **19** ($R^2 = p\text{-CH}_3C_6H_4$; Sdp. 204–205°C/760 Torr) wird **4b** erhalten. Ausb. 2.91 g (40%), Sdp. 131°C/2.5 Torr, Schmp. 20–21°C [Reaktionszeit 2 h: 1.82 g (25%)]. – IR (Film): 2260 (C–D), 1660 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.10\text{--}8.30$ (m; 5H, Aromaten-H).

C₁₂H₅D₄NO (187.2) Ber. C 76.99 H/D 6.98 N 7.48 Gef. C 76.98 H/D 6.96 N 7.42

c) *(1-Naphthyl)-2-pyridinylketon (4c)*: Aus 11.8 g (31.3 mmol) **17aa** und 12.8 g (69.6 mmol) **18**, Ausb. 3.65 g (50%), Schmp. 73°C (Cyclohexan) (Lit.³⁸ 74°C), Sdp. 118°C/0.05 Torr. – IR (KBr): 1660 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.23\text{--}8.83$ (m; 11H, Aromaten-H). – MS (70 eV): *m/e* = 233 (100%, M⁺), 205 (38, M – CO), 155 (34, C₁₀H₇CO), 127 (52, C₁₀H₇).

d) *tert-Butyl-2-pyridinylketon (4d)*: Aus 12.2 g (38.3 mmol) **17ag** und 14.0 g (76.5 mmol) **18**, Reaktionszeit 2–3 h. Bei Zugabe von **17ag** verfärbt sich die Reaktionsmischung dunkelgrün, beim Versetzen der wäßrigen (salzsauren) Phase mit Natriumcarbonat scheidet sich ein – nicht näher untersuchtes – etherunlösliches schwarzes Öl ab. Nach Abtrennung dieses Öls wird destilliert. – 1. Fraktion: Aldehyd **19** ($R^2 = p\text{-CH}_3C_6H_4$, Sdp. 204–205°C/760 Torr), 2. Fraktion: **4d**, Ausb. 3.18 g (51%), Sdp. 96°C/10 Torr. – IR (Film): 1670 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.47$ (s; 9H, C(CH₃)₃), 7.23–8.13 (m; 3H, Aromaten-H), 8.50–8.83 (m; 1H, 6-H von Py).

C₁₀H₁₃NO (163.2) Ber. C 73.59 H 8.03 N 8.58 Gef. C 73.74 H 8.26 N 8.47

e) *(4-Methylphenyl)-2-pyridinylketon (4e)*: Aus 9.93 g (28.1 mmol) **17ap** und 10.3 g (56.3 mmol) **18**. Die Hauptmenge (2.05 g) **4e** wird entsprechend der allgemeinen Vorschrift isoliert (Sdp. 118°C/0.05 Torr, Schmp. 43–44°C). Bei der Extraktion des THF/Salzsäuregemisches mit Diethylether löst sich **4e** teilweise in die Etherphase, aus der sich weitere 1.25 g isolieren lassen (1. Fraktion: Aldehyd **19** ($R^2 = p\text{-CH}_3C_6H_4$; Sdp. 204–205°C/760 Torr), 2. Fraktion: **4e**). Gesamtausb. 3.30 g (60%). – IR (Nujol): 1660 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.33$ (s; 3H, CH₃), 7.07–8.23 (m; 7H, Aromaten-H), 8.60–8.78 (m; 1H, 6-H von Py).

C₁₃H₁₁NO (197.2) Ber. C 79.16 H 5.62 N 7.10 Gef. C 79.18 H 5.70 N 7.14

f) *2-Pyridincarbonsäure-ethylester (4f)*: aus 14.6 g (47.5 mmol) **17ah** und 17.4 g (95.1 mmol) **18**. Nach 2 h Turbinieren wird die Mischung 60 h bei –65°C belassen. Reinigung des Rohprodukts: Kugelrohrdestillation, nach Abtrennen des Aldehyds **19** ($R^2 = p\text{-CH}_3C_6H_4$, Sdp. 204–205°C/760 Torr) wird **4f** erhalten. Ausb. 4.36 g (60%), Sdp. 45°C/0.1 Torr (Lit.⁴⁸ Sdp. 122–122.5°C/13 Torr). – IR (Film): 1730 cm^{-1} (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.43$ (t, *J* = 7 Hz; 3H, CH₃CH₂), 4.52 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CH₃CH₂), 7.27–8.30 (m; 3H, Aromaten-H), 8.67–8.97 (m; 1H, 6-H von Py).

g) *(4-Chlorphenyl)-2-pyridinylketon (4g)*: Aus 14.8 g (41.2 mmol) **17am** und 15.1 g (82.4 mmol) **18**. Säulenchromatographische Vorreinigung (vgl. **17aa**). Ausb. 4.11 g (46%, IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch sind Verunreinigungen nicht zu erkennen). Die Kugelrohrdestillation ist nur mit deutlichen Ausbeuteverlusten möglich: Ausb. 2.77 g (31%), Sdp. 88°C/

0.05 Torr, Schmp. 58°C (Petroleumäther, Lit.³⁹), Schmp. 64°C). — IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.30–8.33 (m; 7H, Aromaten-H), 8.57–8.83 (m; 1H, 6-H von Py).

h) (4-*tert*-Butyl-2-pyridinyl)phenylketon (**4h**): Aus 15.4 g (38.8 mmol) **17aw** und 14.2 g (77.6 mmol) **18**. Aufarbeitung wie **4e**. Gesamtausb. 4.31 g (46%), Schmp. 26°C, Sdp. 105–110°C/0.05 Torr. — IR (Film): 1665 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37 (s; 9H, C(CH₃)₃), 7.33–8.28 (m; 7H, Aromaten-H), 8.57–8.75 (m; 1H, 6-H von Py).

C₁₆H₁₇NO (239.3) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85 Gef. C 80.37 H 7.18 N 5.86

i) (4-*tert*-Butyl-2-pyridinyl)(4-methylphenyl)keton (**4i**): Aus 15.2 g (37.2 mmol) **17ax** und 13.6 g (74.3 mmol) **18**. Aufarbeitung wie **4e**. Gesamtausb. 3.02 g (32%), Schmp. 48°C, Sdp. 155°C/0.05 Torr. — IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.37 (s; 9H, C(CH₃)₃), 2.40 (s; 3H, CH₃), 7.17–8.17 (m; 6H, Aromaten-H), 8.57–8.73 (m; 1H, 6-H von Py).

C₁₇H₁₉NO (253.4) Ber. C 80.60 H 7.56 N 5.53 Gef. C 80.61 H 7.60 N 5.53

j) (1-*Isochinolinyl*)phenylketon (**4j**): Aus 19.5 g (50.0 mmol) **17ay** und 18.8 g (100 mmol) **18**. Chromatographische Reinigung des Rohprodukts: vgl. **4a**, nach Abtrennen des Laufmittels (Trichlormethan) ist **4j** bereits analysenrein. Ausb. 6.64 g (57%) [Reaktionszeit 2 h: 4.08 g (34%)], Schmp. 75°C (Lit.⁴⁰), 76–77°C). — IR (KBr): 1670 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.30–8.40 (m; 10H, Aromaten-H), 8.65 (d, *J* = 6 Hz; 1H, 3-H von Isochinolin).

C₁₆H₁₁NO (233.3) Ber. C 82.40 H 4.72 N 6.00 Gef. C 82.34 H 4.69 N 5.97

k) (1-Methyl-2-imidazolyl)phenylketon (**4k**): Aus 17.2 g (50 mmol) **17az** und 18.8 g (100 mmol) **18**, Reaktionszeit 2 h. Reinigung des Rohprodukts: Kugelrohrdestillation, nach Abtrennen von Aldehydspuren **19** (R² = *p*-CH₃C₆H₄, Sdp. 205°C/760 Torr) wird **4k** erhalten. Ausb. 2.05 g (22%), Sdp. 95°C/0.05 Torr (Lit.⁴¹ 71%, Sdp. 145°C/0.1 Torr). — IR (Film): 1640 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.00 (s; 3H, NCH₃), 7.10 (s; 1H, 4-H von Imidazol), 7.35 (s; 1H, 5-H von Imidazol), 7.40–8.20 (m; 5H, Aromaten-H).

3. Kreuzungsexperiment: Umsetzung einer äquimolaren Mischung aus **17ap** und **17aw** mit **18**

Aus 10.0 g **17ap** und 11.2 g **17aw** (jeweils 28.3 mmol) sowie 15.5 g (84.7 mmol) **18**. Aufarbeitung bis zur Stufe des Reaktionsrohprodukts wie **4h**, isoliert werden 7.51 g (60%) Ketongemisch. Eine Probe dieses Gemisches wurde gaschromatographisch (Packard 427, glasgepackte Trennsäule mit stationärer Phase OV 17 auf Diatoport S, 210°C, isotherm, N₂-Fluß: 20 ml/min) analysiert und seine Komponenten anhand der mit den reinen Vergleichssubstanzen ermittelten Retentionszeiten identifiziert. Enthalten sind **4e** (*t_R* = 6 min) und **4h** (*t_R* = 10 min). Die Kreuzungsprodukte **4a** (*t_R* = 4 min) und **4i** (*t_R* = 16 min) sind nicht enthalten, ein 1proz. Zusatz von **4i** ist erkennbar. Massenspektrum des Gemisches (70 eV): *m/e* = 239 (23%, M⁺, **4h**), 197 (23, M⁺, **4e**), 119 (100, *p*-CH₃C₆H₄CO). Die M⁺-Signale zweifach acylierter Produkte (343, 315) sind nicht nachweisbar.

4. Nachweis der ortho-Regiospezifität der Substitutionsreaktion (5) am Beispiel der Herstellung von **4a**

Eine Probe des nach **2a**) vorgereinigten Rohprodukts wird gaschromatographisch (Perkin-Elmer Sigma 1; Säule: WCOT SE 54, 0.25 mm i. D., 25 m, N₂ (14 PSI)) analysiert und die Komponente anhand der reinen Vergleichssubstanz **4a** (*t_R* = 16.43 min) identifiziert. Zusätzlich wurde ein Gemisch der drei reinen isomeren Phenylpyridinylketone hergestellt (**4a**, Phenyl-3-pyridinyl- und Phenyl-4-pyridinylketon) und die Retentionszeiten der Komponenten

ten bestimmt: **4a**: $t_R = 16.49$ min, Phenyl-3-pyridinylketon: $t_R = 17.45$ min, Phenyl-4-pyridinylketon: $t_R = 15.97$ min. Das C-3- und C-4-Isomere ist nicht enthalten, ein 1proz. Zusatz beider Isomere ist erkennbar.

- ¹⁾ Als 2. Mitteil. soll gelten: E. Anders, H. G. Boldt, R. Fuchs und T. Gaßner, *Tetrahedron Lett.* **25**, 1715 (1984).
- ²⁾ Aus der Dissertation H. G. Boldt, Univ. Erlangen 1986.
- ³⁾ Aus der Diplomarbeit R. Fuchs, Univ. Erlangen 1984.
- ⁴⁾ Aus der Dissertation T. Gaßner, Univ. Erlangen 1985.
- ⁵⁾ Charakteristische Beispiele: Pyridin, Chinolin, Isochinolin. Bekanntlich ist die elektrophile Acylierung von π -elektronenarmen N-heteroaromatischen Verbindungen im Sinne der Friedel-Crafts-Acylierung nicht möglich⁶⁾, unter energienreichen Bedingungen gelingt z. B. die Nitrierung und Halogenierung des unsubstituierten Pyridins in der C-3-Position⁷⁾.
- ⁶⁾ A. Albert: „Heterocyclic Chemistry“, The Athlone Press, London 1968.
- ⁷⁾ G. R. Newkome und W. W. Paudler: „Contemporary Heterocyclic Chemistry“, S. 250, John Wiley & Sons, New York 1982.
- ⁸⁾ F. Minisci, T. Caronna und G. P. Gardini, *Chem. Commun.* **1969**, 201.
- ⁹⁾ F. Minisci, *Synthesis* **1973**, 1.
- ¹⁰⁾ R. Bernardi, T. Caronna, R. Galli, F. Minisci und M. Perchinnuno, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 645.
- ¹¹⁾ F. Minisci und O. Porta, in A. R. Katritzky und A. J. Boulton (Hrsg.), „Advances in Heterocyclic Chemistry“, Vol. 16, S. 123, Academic Press, New York 1974.
- ¹²⁾ R. A. Abramovitch, M. Saha und E. M. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1537 (1967).
- ¹³⁾ R. A. Abramovitch, R. T. Coutts und E. M. Smith, *J. Org. Chem.* **37**, 3584 (1972).
- ¹⁴⁾ R. A. Abramovitch und J. B. Davis, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 1137.
- ¹⁵⁾ Obwohl über das Reaktionsverhalten des Pyridin-1-oxids **5** (R = H) mit Kohlendioxid literaturbekannte Ergebnisse nicht vorliegen, sind auch hier entsprechend Gl. (2) mehrfach carboxylierte Produkte zu erwarten (R. A. Abramovitch, persönl. Mitteil.). Diese Vermutung wird indirekt durch die Umsetzung von **5** (R = H) mit Butyllithium und Cyclohexanon bestätigt, vgl. Lit.¹²⁾.
- ¹⁶⁾ R. A. Abramovitch, E. M. Smith, E. E. Knaus und M. Saha, *J. Org. Chem.* **37**, 1690 (1972).
- ¹⁷⁾ B. Emmert und E. Asendorf, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **72**, 1189 (1939).
- ¹⁸⁾ E. Langhals, H. Langhals und C. Rüchardt, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 930.
- ¹⁹⁾ R. A. Abramovitch und A. R. Vinutha, *J. Chem. Soc. C* **1969**, 2104.
- ²⁰⁾ Eine Zusammenfassung der eingesetzten N-heteroaromatischen Ringsysteme findet sich in Lit.⁹⁾ bzw. Lit.¹¹⁾.
- ²¹⁾ Diplomarbeit E. Fritz, Univ. Freiburg 1979. Vgl. auch Lit.¹⁸⁾.
- ²²⁾ 3-Acylpyridine lassen sich radikalisch in der C-6-Position carbamoylieren, vgl. Lit.¹⁸⁾.
- ²³⁾ F. Marsais und G. Queguiner, *Tetrahedron* **39**, 2009 (1983).
- ²⁴⁾ F. Marsais, P. Breant, A. Ginguene und G. Queguiner, *J. Organomet. Chem.* **216**, 139 (1981).
- ²⁵⁾ T. Güngör, F. Marsais und G. Queguiner, *Synthesis* **1982**, 499.
- ²⁶⁾ P. Breant, F. Marsais und G. Queguiner, *Synthesis* **1983**, 822.
- ²⁷⁾ R. Tschesche und W. Führer, *Chem. Ber.* **111**, 3502 (1978).
- ²⁸⁾ Die Ausbeuten an **14** liegen i. allg. im Bereich zwischen 10–20% (bezogen auf das eingesetzte Pyridinderivat **11**), vgl. Lit.²⁷⁾.
- ²⁹⁾ H. E. French und R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **43**, 651 (1921).
- ³⁰⁾ R. Kuhn und E. Teller, *Liebigs Ann. Chem.* **715**, 106 (1968).
- ³¹⁾ E. Anders und T. Gaßner, *Angew. Chem.* **94**, 292 (1982); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21**, 289 (1982); *Angew. Chem. Suppl.* **1982**, 675.
- ³²⁾ E. Anders, W. Will und T. Gaßner, *Chem. Ber.* **116**, 1506 (1983).
- ³³⁾ H.-J. Bestmann, W. Stransky und O. Vostrowsky, *Chem. Ber.* **109**, 1694 (1976).
- ³⁴⁾ U. Wannagat und H. Niederprüm, *Chem. Ber.* **95**, 1540 (1961).
- ³⁵⁾ P. Bigler und M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2381 (1978).
- ³⁶⁾ E. Anders, *Synthesis* **1978**, 586.
- ³⁷⁾ G. B. Bachmann und R. M. Schisla, *J. Org. Chem.* **22**, 852 (1957).
- ³⁸⁾ E. Ghigi, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 1318 (1942).
- ³⁹⁾ D. W. Adamson, P. A. Barrett, J. W. Bullinghurst und T. S. G. Jones, *J. Chem. Soc.* **1957**, 2315.

- ⁴⁰⁾ A. Kaufmann, P. Dändliker und H. Burkhardt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **46**, 2929 (1913).
- ⁴¹⁾ E. Regel und K.-H. Büchel, Liebigs Ann. Chem. **1977**, 145.
- ⁴²⁾ Die Wahl der Methode (A oder B) richtet sich somit nach der Verfügbarkeit der Ausgangsverbindungen **21**. Zur nucleophilen Substituierbarkeit von **21** durch metallierte N-Heterocyclen: vgl. ^{42a)} Firma Celamerck, D.O.S. De 3045055 A1 (1982), durch Triphenylphosphan: ^{42b)} E. Anders, T. Gaßner und A. Stankowiak, Chem. Ber. **118**, 124 (1985).
- ⁴³⁾ Obwohl die Regiospezifität des Acylgruppenübertragungsschritts erhalten bleibt, entstehen neben **4a** zahlreiche – insgesamt teerartige – stickstoffhaltige Nebenprodukte.
- ⁴⁴⁾ Über erweiterte MNDO-Berechnungen zur hier beschriebenen Thematik wurde in einer gesonderten Mitteilung berichtet: E. Anders, T. Clark, A. Stankowiak, H. G. Boldt und R. Fuchs, Bull. Soc. Chim. Belg. **94**, 485 (1985).
- ⁴⁵⁾ ^{45a)} M. S. Dewar und W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4899 (1977). – ^{45b)} M. S. Dewar und W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. **99**, 4907 (1977). – ^{45c)} M. S. Dewar und M. L. McKee, J. Am. Chem. Soc. **99**, 5231 (1977).
- ⁴⁶⁾ Beispiele für durch π -Elektronenakzeptorsubstituenten extrem stabilisierte Ylide des Typs **24** sind die von F. Kröhnke untersuchten α -Acylderivate ($R^2 = RCO$) (vgl. z. B. die Zusammenfassung in: A. W. Johnson, „Ylid Chemistry“, S. 260, Academic Press, New York und London 1966). Das Reaktionsverhalten dieser Ylide unterscheidet sich grundlegend von dem der Intermediate **24**.
- ⁴⁷⁾ Vgl. die Zusammenfassung in: Organic Chemistry Series, Vol. 1: P. Deslongchamps, „Stereolectronic Effects in Organic Chemistry“, S. 171, 234–240 (Hrsg. J. E. Baldwin), Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sidney, Paris, Frankfurt 1983).
- ⁴⁸⁾ W. Sobiecki, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **41**, 4103 (1908).

[104/85]