

REAKTIONEN VON N-ALKOXYCYCLIMONIUMSALZEN—II. HETEROCYCLEN AUS RINGÖFFNUNGSREAKTIONEN VON N-METHOXYPYRIDINIUMSALZEN

J. SCHNEKENBURGER* und D. HEBER

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

(Received in Germany 18 March 1974; Received in the UK for publication 8 July 1974)

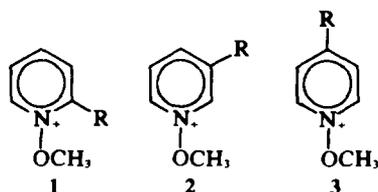
Zusammenfassung—Bei der Einwirkung von Alkalihydroxid bzw. Ammoniak auf 3-substituierte N-Methoxypyridiniumsalze ($R = -COOH, -COOCH_3, -CONH_2$) erfolgt in wässriger Lösung Umlagerung zu 3-Methoxyiminomethyl-pyridon (2). Unter denselben Bedingungen entsteht aus N-Methoxypyridinium-4-carbonitril 5-Hydroxy-3-(2'-methoxyiminoäthyliden)-pyrrolidon (2).

Abstract—Rearrangement of 3-substituted N-methoxypyridinium-salts ($R = -COOH, -COOCH_3, -CONH_2$) in aqueous solution by alkali resp. ammonia yields 3-methoxyiminomethylpyridone (2). Under the same conditions, 5-hydroxy-3-(2'-methoxyiminoethylidene)-pyrrolidone (2) is formed from N-Methoxypyridinium-4-carbonitrile.

Im Zusammenhang mit Abbaureaktionen an Carbonsäureestern von N-Methoxypyridinium-carbaldehydoximen und den entsprechenden Carbonitrilen beobachteten wir Ringöffnungen in alkalischem Milieu und konnten Enolester bzw. Enamine der hierbei entstehenden Penta-2,4-dienal-Derivate präparativ darstellen.^{1,2} Dieser Ringöffnung in wässrigem Milieu sind vorzugsweise elektronegativ substituierte N-Alkoxypyridiniumsalze 1-3 zugänglich, z.B. Carbonitrile, Carbonsäureester und Carbonamide. Carbonsäuren verhalten sich insofern ähnlich, als das UV-Spektrum einer alkalischen Lösung durch Auftreten einer Bande bei 375 nm auf eine Ringöffnung hindeutet, doch konnten bis jetzt keine Derivate isoliert werden. Führt man die Ringöffnung in Abwesenheit von Abfangreagentien durch, so beobachtet man bei Konzentrationen um 0.1 M an Pyridiniumsalz innerhalb kurzer Zeit Dunkelfärbung und schliesslich ein Ausfallen von Polymerisations- bzw. Polykondensationsprodukten. Aus verdünnten Lösungen (Konzentration um 5×10^{-3} M) lassen sich jedoch bei einigen der quartären Carbonsäurederivate niedermolekulare Reaktionsprodukte isolieren, die durch Ringöffnung und anschließende Cyclisierung entstanden sein müssen.

So erhält man aus 2d mit Alkalihydroxid oder Ammoniak und aus 2b oder 2c mit Ammoniak 3-Methoxyiminomethylpyridon (2) 5, Schmp. 224°C. Mit Hilfe der Elementaranalyse (2 N-Atome im Molekül) und des H^1 -NMR-Spektrums (siehe Tabelle 1) kann bewiesen werden, dass das Pyridon 5 entsteht. Eine Stütze für diese Struktur ergibt sich auch aus der Ähnlichkeit der Protonensignale und Kopplungskonstanten mit denen entsprechender 2-Pyridone.³

Die Bildung von 5 ist so zu deuten, dass beispielsweise in 2d durch Angriff von OH^- -Ionen der Ring zwischen N-1 und C-6 geöffnet wird.¹ In dem entstehenden Enolation 4 mit all-trans-Konfiguration können Enolat-Sauerstoff und Carbonylgruppe zwanglos in eine für einen Ringschluss günstige Position kommen. Z.Zt. ist noch nicht zu entscheiden, ob diese Reaktion über 6 abläuft. Bei der Umsetzung von 2c kommt als zusätzlicher Reaktionsschritt die Ammonolyse der Carbo-methoxygruppe in Betracht. Sie würde nach der Ringöffnung erfolgen, da sich 2c mit sekundären Aminen zu Enaminen mit erhaltener Estergruppierung umsetzt.¹ Ein weiterer Hinweis darauf, dass bei 2c die Ringöffnung schneller verlaufen dürfte als eine eventuelle Ammonolyse der Estergruppierung, folgt aus spektroskopischen Untersuchungen:⁴ Das UV-Spektrum von 2c zeigt sowohl in natronalkalischem wie auch ammoniakalischem Milieu die längstwellige Bande bei 386 nm, während diese Bande in alkalischen Lösungen von 2d bei 374 nm absorbiert. Als Zwischenstufe der Umlagerung von 2b (und 2c) ist 7 zu diskutieren, doch konnte es bisher nicht nachgewiesen werden. Setzt man 2a unter denselben Bedingungen um, so erhält



a: -CN
b: -COOH
c: -COOCH₃
d: -CONH₂

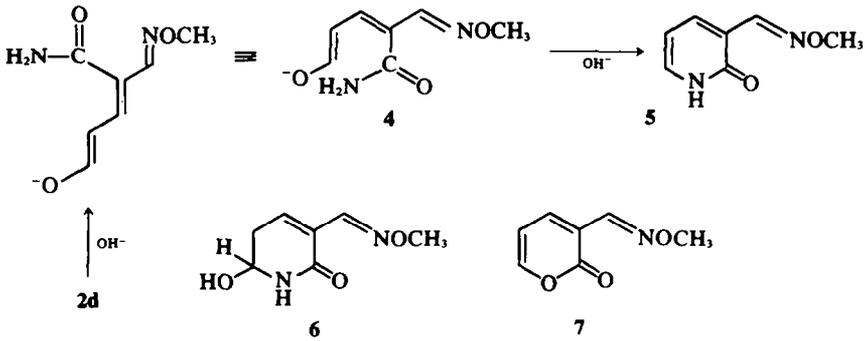


Tabelle 1. Chemische Verschiebung (ppm) und Kopplungskonstanten J (Hz) von 5 und 9

		Chem. Verschiebung				Kopplungskonstanten			
5 (DMSO)	H α	H-4	H-5	H-6	OCH ₃	J _{4,5}	J _{4,6}	J _{5,6}	
	8.21s	7.54q	6.30t	7.92q	3.88s	6.5	2.0	7.0	
9 (DMSO)	H-1'	H-2'	H-4a	H-4b		J _{1',2'}}	J _{1',4a,4b}}	J _{4a,4b}}	
	6.49m	7.90d	2.60	3.12		10.5	2.8	19.0	
	H-5a	NH	OH			J _{4a,5a}}	J _{4b,5a}}	J _{5a,OH}}	
	5.13	8.66m	5.87d			6.0	2.0	7.0	

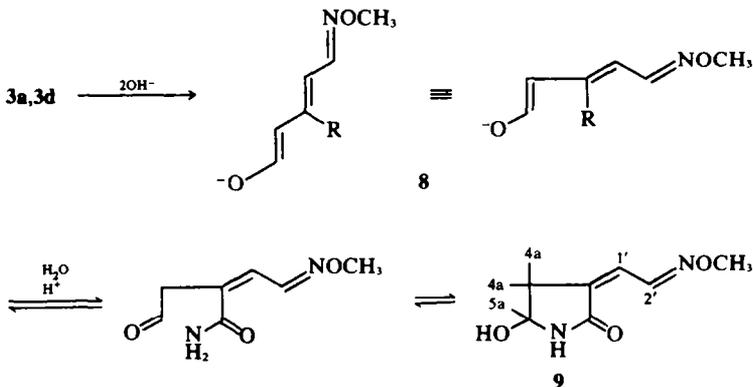
man—vermutlich wegen der im Vergleich zu 1a und 3a grösseren Reaktionsfähigkeit—laut DC eine Vielzahl von Verbindungen.

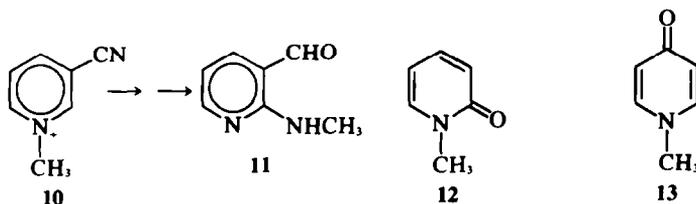
Unter den genannten Bedingungen ist auch aus 3a oder 3d ein Umlagerungsprodukt zu erhalten, das jedoch im Vergleich zu 5 viel wasserlöslicher ist und in seiner Bruttozusammensetzung einem Hydroxidaddukt von 3d entspricht. Die folgenden Befunde stützen die Struktur des 5-Hydroxypyridons - (2) (9) (Tabelle 1). Das H¹ - NMR - Spektrum (in Dimethylsulfoxid-d₆) zeigt ausser den Signalen der Methoxy-, Metylen und Vinylprotonen ein Sextett bei δ 5.13, das H-5 zuzuordnen ist und dessen Aufspaltung durch die Nachbarschaft der C-4-Methylengruppe und der OH-Gruppe⁵ bedingt ist, ferner ein NH-Singulett bei δ 8.66 und eine Dublettaufspaltung des OH-Protons bei δ 5.87. Nach D₂O-Austausch fehlen erwartungsgemäss NH- und OH-Signale, anstelle

des H-5-Sextetts ist ein Quartett zu beobachten. Auch 9 kann sich durch Ringschluss aus der all-trans - Verbindung 8 heraus bilden; es liegt hier ein ähnlicher Fall vor wie bei der Ring - Ketten - Tautomerie der γ -Ketoamide (z.B. des Lävulinsäureamids)^{5,6} mit der Einschränkung, dass auch in polaren Lösungsmitteln das Gleichgewicht weitgehend auf Seiten der cyclischen Form liegt.

Die Umlagerung 2-substituierter N-Methoxy-pyridiniumverbindungen sollte in analoger Weise zu 7-gliedrigen Heterocyclen führen. Entsprechende Reaktionsprodukte konnten bislang jedoch nicht nachgewiesen werden.

Über eine ähnliche Ringöffnungs-Ringschlussreaktion berichteten vor einiger Zeit Blanch und Frethem.⁷ Sie konnten zeigen, dass N-Methylpyridinium - 3 - carbonitril 10 in alkalischer Lösung zu 2 - Methylaminopyridin - 3 - carbaldehyd 11 reagiert. In diesem Fall müssen zwei Sequenzen





Ringöffnung - Ringschluss ablaufen; ausserdem muss, anders als bei N - Methoxy-pyridinium-Verbindungen, der primäre Angriff eines Hydroxidions an der eher behinderten (aber elektrophileren) 2-Position erfolgen. Die betr. 2- und 4-Isomere von **10** sind ähnlich wie **1a** und **3a** im Vergleich zu **2a** weniger reaktionsfähig und ergeben in alkalischem Milieu teils die betr. Carbonsäureamide, teils unter nucleophiler Substitution der Cyangruppe **12** bzw. **13**.⁸⁻¹²

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mettlergerät FP 1 ermittelt; die Elementaranalysen von Fa. R. Glier, 8721 Röhlein, ausgeführt. Die Dünnschichtchromatogramme wurden an Kieselgel - G - Platten mit den Fließmitteln Essigester/n-Propanol (8 + 2) bzw. Chloroform/Methanol (9 + 1) durchgeführt; zur Sichtbarmachung diente UV-Licht.

UV: RPQ 20 A (Fa. Zeiss, Oberkochen) in Wasser bzw. 0.01 N-Natronlauge, λ in nm (lg ϵ); IR: Perkin-Elmer-Infracord 237, in KBr; NMR: Varian A 60-A δ (ppm) mit TMS = 0 als innerem Standard.

3-Methoxyiminomethylpyridon-(2) (5)

Zu einer Lösung von 1.01 g (4 mMol) N - Methoxy - 3 - carbamoyl - pyridinium - perchlorat in 30 ml Wasser gibt man langsam 20 ml (20 mMol) 1 N Natronlauge. Die rote Reaktionsmischung wird drei Tage lang im Dunkeln aufbewahrt. Die nach Ammoniak riechende Lösung fluoresziert intensiv im UV-Licht. Nach dem Neutralisieren mit Salzsäure wird i.V. auf etwa 10 ml eingedampft und die wässrige Phase mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, i.V. eingedampft und der gelbgefärbte Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 224°C. Ausbeute 212 mg (35% d.Th.). C₇H₈N₂O₂ (152.15) Ber. C, 55.26; H, 5.30; N, 18.41; Gef. C, 54.31; H, 5.19; N, 18.25. UV: H₂O: λ_{\max} 248 (3.88) und 330 (3.97); 0.01 N NaOH: λ_{\max} 252 (3.88) und 339 (3.93). IR: 3280 (NH) und 1660/cm (C=O).

5-Hydroxy - 3 - (2' - methoxyiminoäthyliden) - pyrrolidon - (2) (9)

1.17 g (5 mMol) N - Methoxy - 4 - cyan - pyridinium - perchlorat werden in ca. 900 ml Wasser gelöst. Unter Umschütteln versetzt man vorsichtig mit 20 ml (20 mMol) 1 N Natronlauge und ergänzt mit Wasser auf 1 L. Die gelbgrüne Lösung wird drei Tage lang im Dunkeln aufbewahrt. Nach dem Neutralisieren mit Salzsäure (etwa 13 ml 1 N HCl) wird i.Vak. zur Trockne eingedampft. Der vorwiegend aus polymerem Material und Natriumchlorid bestehende Rückstand wird mehrfach mit trockenem Chloroform mazeriert. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Natriumsulfat getrocknet, i.Vak. eingedampft und der gelbgefärbte Rückstand nach Waschen mit trockenem Aceton aus wenig Essigester umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 160°C. Ausb. 114 mg (16% d.Th.). C₈H₁₀N₂O₃ (170.15) Ber. C, 49.41; H, 5.92; N, 16.46; Gef. C, 49.75; H, 6.01; N, 16.51. UV: H₂O: λ_{\max} 273 (4.06). IR: 3170, 3270 (OH, NH) und 1680 (C=O).

LITERATUR

- ¹J. Schnekenburger und D. Heber, *Chem. Ber.* **107**, 1111 (1974)
- ²J. Schnekenburger und D. Heber, *Arch. Pharm.*, im Druck
- ³H. Möhrle und H. Weber, *Chem. Ber.* **104**, 1478 (1971)
- ⁴J. Schnekenburger und D. Heber, *Arch. Pharm.*, im Druck
- ⁵H. Sterk, *Monatsh. Chem.* **99**, 1770 (1968)
- ⁶W. Flitsch, *Chem. Ber.* **103**, 3205 (1970)
- ⁷J. H. Blansh u. K. Fretheim, *J.C.S.C.*, 1892 (1972)
- ⁸R. I. Ellin, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6588 (1958)
- ⁹R. I. Ellin, J. S. Carlese und A. A. Kondritzer, *J. Pharm. Sci.* **51**, 141 (1962)
- ¹⁰R. I. Ellin, D. E. Easterday, P. Zvirblis und A. A. Kondritzer, *Ibid.* **55**, 1263 (1966)
- ¹¹H. Blanch und O. T. Onsager, *J. Chem. Soc. B* 3729 (1965)
- ¹²E. M. Kosower und J. W. Patton, *Tetrahedron*, **22**, 2081 (1966)