

Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen

Von Prof. Dr. habil. FRITZ KRÖHNKE*)

Forschungsinstitut Säckingen (Baden) der Dr. A. Wander A.-G.

Die aktivierende Wirkung des Pyridinium-Restes auf eine benachbarte N-Methylen- oder N-Methin-Gruppe befähigt viele Pyridiniumbetaine, deren verschiedene Typen näher besprochen werden, in einer den β -Diketonen vergleichbaren Weise zu Kondensationen mit Aldehyden, Nitroso-Verbindungen, Diazoniumsalzen usw. Dabei kann vielfach der Pyridinium-Rest spontan oder in einer zweiten Umsetzung abgespalten werden, so daß in oft vorteilhafter Weise Carbonsäuren, Nitrone, Aldehyde, Ketone, α -Ketoaldehyde, α -Ketosäuren, Isotogene usw. zugänglich werden. Auch nach anderen Reaktionsmechanismen sind Pyridiniumsalze nicht selten wichtige Zwischenprodukte für Synthesen.

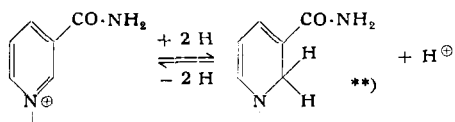
- I. Einleitung, Allgemeines, Farbreaktionen
- II. Synthese von Carbonsäuren durch Abbau
- III. Pyridiniumbetaine als Zwischenprodukte
- IV. Synthesen über Nitrone:
 - 1. Aldehyde, Ketone; α -Ketoaldehyde
 - 2. α -Ketosäuren
 - 3. Acyldiphenylmethane
- V. Synthesen von Pyridinium-äthanolen; Hydramin-Spaltungen; Isotogene.

- VI. Synthesen von Vinyl-pyridiniumsalzen; ihr Verhalten gegen alkalische Mittel: Isotogene, Enamine, Desoxybenzoin, α -Aminoalkohole
- VII. Synthesen durch thermische Zersetzung
- VIII. Synthesen mit N-Acyl-pyridiniumsalzen
- IX. Synthesen von Pyridiniumsalzen mit Hilfe anderer Pyridiniumsalze. — Synthesen über Öffnung des Pyridinium-Ringes

I.

Bestimmte Synthesen der Organischen Chemie werden möglich, wenn man den Pyridinium-Rest als Hilfsgruppe einführt, nun die Reaktion vornimmt, um danach den Pyridinium-Rest wieder abzuspalten. Die Zusammenfassung solcher Reaktionen als „Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen“ ist wohl gerechtfertigt, denn in den vergangenen zwei Jahrzehnten sind zwar zahlreiche derartige Synthesen auf sehr verschiedenen Gebieten der Organischen Chemie mitgeteilt worden, doch lassen sie die vielen hier bestehenden Möglichkeiten nicht übersehen.

Das großartigste Beispiel einer Synthese mit Hilfe von Pyridiniumsalzen gibt die Natur in der Cozymase bzw. den Codehydrasen, ohne die kein Leben denkbar ist. Diese Nicotin-Abkömmlinge übertragen Wasserstoff nach dem Schema:

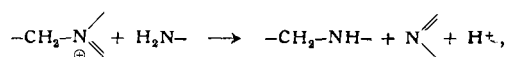


Eine andersartige energieliefernde Reaktion, die sich eines nahe verwandten „Cyclammonium“-Kations bedient und die für Biosynthese und Energietransport bedeutungs-

*) Experimentalvortrag vor der GDCh in Freiburg/Br. am 7. 12. 1951. — Der Vortrag behandelte vor allem Arbeiten des Verfassers. In der vorliegenden Zusammenfassung wurden auch alle erlangbaren, hierher gehörenden Publikationen anderer Autoren herangezogen. Für die Mitteilung etwa übersehener einschlägiger Arbeiten wäre der Verfasser sehr dankbar. Anschrift: Säckingen/Baden, Schefflestr. 15. Fußnoten und Formeln werden von Kapitel zu Kapitel wieder mit 1) bzw. I beginnend numeriert.

**) Nach neuesten Untersuchungen (S. P. Colowick u. Mitarb.) scheint die γ -Dihydro-Formel zuzutreffen.

voll und verbreitet zu sein scheint, findet D. W. Woolley¹⁾ in der enzymatischen Oxydo-Reduktion von Aneurin durch Thiaminase in Gegenwart eines Acceptor-Amins. Sie verläuft mit großer Geschwindigkeit nach dem Schema:



ebenso wie die nicht enzymatische Sulfit-Spaltung des Aneurins (s. a. Kapitel IX).

Unter den praktischen Methoden der Organischen Chemie gibt es kaum etwas Vergleichbares. Immerhin ist die Hydrierbarkeit bzw. Elektronenaffinität der 2- und 4-Stellung des Pyridinium-Kernes gelegentlich präparativ ausgenutzt worden²⁾, und auch für die andere Reaktion gibt es einige Beispiele.

Die meisten Synthesen, die zu besprechen sind, basieren auf zwei Tatsachen

1.) der Pyridinium-Rest wirkt aktivierend auf benachbarte Gruppen, vor allem die N-Methylen-Gruppe ein³⁾.

2.) der Pyridinium-Rest läßt sich, nachdem seine aktivierende Wirkung für eine synthetische Verknüpfung ausgenutzt worden ist, vielfach als solcher oder aber nach einer „Zincke-Aufspaltung“ wieder entfernen. Von den vielen Möglichkeiten, die sich hier bieten, sind bis jetzt eigentlich nur zwei Methoden in den festen Bestand der präparativen Organischen Chemie eingegangen: die „Säurespaltung“ (s. Kapitel II) und die Aldehyd-(Keton-)Synthese über Nitrone (s. Kapitel IV).

¹⁾ Nature [London] 171, 323 [1953]; zitiert nach dieser Ztschr. 65, 270 [1953]; s. auch D. W. Woolley, J. Amer. chem. Soc. 73, 1898 [1951].

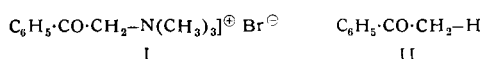
²⁾ Beispiele dazu s. im Kapitel VIII.

³⁾ F. Kröhnke, Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 607 [1933]; 67, 656 [1934] u. spätere Arb.

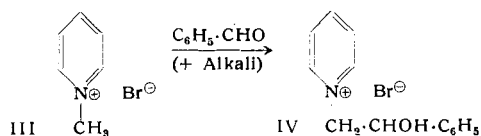
Synthesen mit Hilfe von Pyridin, die prinzipiell auch mit anderen tert. Aminen, z. B. Trimethylamin, möglich sind, so die *Perkinsche* Reaktion, die Thyroxin-Synthese von *E. T. Borrows* und Mitarbb.⁴⁾ usw. werden hier — mit bestimmten Ausnahmen — nicht besprochen. Im allgemeinen werden auch nicht solche Synthesen behandelt, bei denen das Pyridinium bzw. der Pyridin-, Chinolin- usw. Ring erhalten bleibt (s. jedoch Kapitel IX), also Synthesen an Pyridiniumsalzen, Cyanin- und Pyridon-, Pyrrocolin- und Pyrimidazol-Synthesen usw. Auch die Einbeziehung der Girard-Reagentien würde eine untunliche Erweiterung des Themas bedeuten.

Als *Daniel Vorländer* 1919⁵⁾ für den substituierten Ammonium-Rest eine meta-dirigierende Wirkung nachwies, lag ihm die Frage nahe, ob dieser nicht, ebenso wie alle anderen Substituenten II. Ordnung, eine benachbarte Methylen-Gruppe aktivieren könne. Indessen zeigte der Versuch, daß der (subst.) Ammonium-Rest keine reaktionsfördernde Wirkung auf benachbartes Methylen hat⁶⁾.

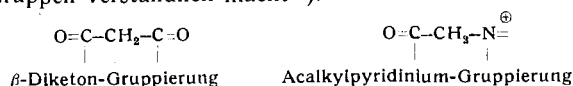
Es ist daher etwa das Phenacyl-trimethyl-ammoniumbromid (I) in seiner Reaktionsfähigkeit eher dem Acetophenon (II) vergleichbar, nicht den β -Diketonen.



Rund anderthalb Jahrzehnte später konnten *F. Kröhnke* und Mitarb.⁷⁾ an einem umfangreichen Material zeigen, daß in einem wichtigen, besonderen Fall die *Vorländersche* Vermutung zutrifft, nämlich für den Pyridinium-Rest und ähnlich gebaute Reste mit doppelt an C gebundenem „quartärem“ Stickstoff. Daß im α -Picolin die α -Methyl-Gruppe reaktionsfähig ist, ist lange bekannt, ebenso, daß sie im Halogenalkylat noch weiter aktiviert erscheint: Nitroso-dimethylanilin läßt sich nicht mit α -Picolin, wohl aber mit seinem Jodmethylat kondensieren⁸⁾. Die neue Konzeption führte aber zu der Feststellung, daß im N-Methyl-pyridiniumbromid (III) das N-Methyl reaktionsfähig ist; es gibt etwa mit Benzaldehyd in alkalischer Lösung in einer Ausbeute von 82% d. Th. ein „Pyridinium-äthanol“ (IV)⁹⁾:

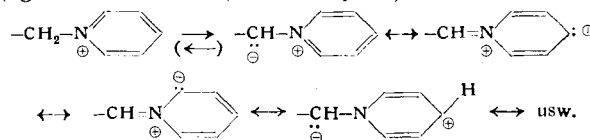


Die Reaktionsfähigkeit wird eindrucksvoll erhöht, wenn man die CH_2 -Gruppe auf der anderen Seite durch ein Carbonyl flankiert: das Phenacyl-pyridiniumbromid und die große Zahl der ihm vergleichbar gebauten Verbindungen, in denen das Methylen zwischen dem N(Py) und irgendeiner aktivierenden Gruppe sitzt (Aalkylpyridiniumsalze) sind *mutatis mutandis* die „Acetessigester der Pyridinium-Reihe“, was ein Blick auf die maßgebenden Gruppen verständlich macht¹⁰⁾.



Die Ursache für die Aktivierung durch den Pyridinium-Rest ist in dessen $\text{N}=\text{C}$ -Doppelbindung zu suchen, bzw. in der durch den quasi-aromatischen Pyridinium-Rest bedingten Mesomerie-Möglichkeit in alkalischer Lösung, die

eine Einbeziehung der benachbarten Gruppe zur Folge hat (vgl. auch Seite 609, rechte Spalte):



Das Phenacyl-pyridiniumbromid ist der Vertreter einer kaum übersehbaren Schar von Verbindungen, in denen stets die CH_2 -Gruppe neben N(Py) irgendeiner aktivierenden Gruppe benachbart ist; als solche kommen alle Substituenten II. Ordnung in Frage. Doch sind bisher vor allem zwei Typen eingehender untersucht worden, nämlich Benzyl- und Phenacylpyridiniumsalze.

Bei anderen „Cyclammonium“-Resten, die analog konstituiert sind, ist eine solche Reaktionsförderung gleichfalls anzunehmen und prinzipiell auch eine Verwertung dieses Effektes für synthetische Zwecke. Aber z. B. beim Isochinolinium- und (erst recht) beim Chinolinium-Rest treten Komplikationen auf, sie sind deshalb im allgemeinen nicht geeignet. Wohl aber begegnen wir in der Imidazolium- bzw. der Imidazo-pyridinium-Reihe gleichen Verhältnissen¹¹⁾. Allerdings sind derartige Verbindungen bisher erst wenig im Hinblick auf die hier interessierenden Fragen untersucht worden.

Farbreaktionen

Bei Synthesen mit Pyridiniumsalzen muß man wissen, wann das zugesetzte Pyridiniumsalz verbraucht ist, denn die Geschwindigkeiten derartiger Reaktionen variieren stark. Einfache Tests zeigen ungefähr, ob ein geeignet gebautes Pyridiniumsalz eine reaktionsfähige Methylen-(Methyl-)Gruppe aufweist:

- 1.) der Farbumschlag nach Rot bis Tiefbraun mit Nitroso-dimethylanilin + Alkali in alkoholischer Lösung¹²⁾,
- 2.) der Verbrauch neutraler Permanganat-Lösung in der Kälte,
- 3.) die Farbreaktionen mit Pikrylchlorid- und mit Chloranil in Chloroform nach Zusatz von Alkali.

Die „Pikrylchlorid-Reaktion“ ist ein wertvolles Diagnostikum geworden. Versetzt man eine etwa $1/10\,000$ -m Lösung von Phenacyl-pyridiniumsalz in Wasser mit einer Lösung von Pikrylchlorid in Chloroform 1:1000 und gibt einige Tropfen 2 n Soda-Lösung hinzu, so beobachtet man nach dem Schütteln eine tief violette Farbe des Chloroforms. Substit. Benzyl-pyridiniumsalze geben — am besten mit 2 n NaOH statt der Sodalösung — eine charakteristische Färbung. Phenacyl-trimethylammoniumsalze zeigen nur in konzentrierten Lösungen eine recht schwache Reaktion.

Das Wesen der Pikrylchlorid-Reaktion und der Chloranil-Reaktion konnte aufgeklärt werden¹³⁾. Man sieht mit ihrer Hilfe, daß im Pyridinium-Kern eingeführte NO_2 - und Halogen-Gruppen die Reaktivität schwächen, daß Alkyl- und Methoxy-Gruppen sie erhöhen: so ist die Pikrylchlorid-Reaktion von Benzyl-(4-amylyl-pyridinium)- oder von Phenacyl- α -picoliniumsalzen besonders intensiv. Beide Reaktionen zeigen in ihrem Wesen eine enge Verwandtschaft mit den Ursachen, die die Farbe der Chinhydrone, der sog. Kohlenwasserstoffpikrate, der halochromen Ketone und der „redox-bathochromen Salze“ bedingen¹⁴⁾. Die Chloranil-Reaktion hat außerdem ihr Analogon in der Farbreaktion der 1,3-Diketone und der Acetessigester mit Chinonen¹⁵⁾. Diese Verwandtschaft unserer Pyridiniumsalze mit den 1,3-Diketonen zeigt sich noch deutlicher bei der sog. „Säurespaltung“.

¹¹⁾ *F. Kröhnke, K. Schilling u. B. Kickhöfen*, unveröffentlicht, sowie *K. Schilling*, Dissertat. Berlin 1943; *B. Kickhöfen*, Dissertat. Göttingen 1949.

¹²⁾ Vgl. *S. Skraup u. K. Böhm*, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 1007 [1926]; dort werden als Testsubstanzen auf die Reaktionsfähigkeit einer Methylen-Verbindung genannt und geprüft: Benzaldehyd, Nitroso-dimethylanilin, Salpetrigrsäureester und Diazoniumsalze. — Vgl. auch *S. Hünig*, Liebigs Ann. Chem. 579, 28 [1953].

¹³⁾ *F. Kröhnke*, Ber. dtsh. chem. Ges. 68, 1182 [1935]; *F. Kröhnke u. H. Schmeiss*, ebenda 70, 1728 [1937].

¹⁴⁾ *F. Kröhnke*, unveröffentlicht; vgl. Vortrag von *F. Kröhnke* vor der Basler Chem. Ges. am 8. Jan. 1953.

¹⁵⁾ *W. Kesting*, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1422 [1929].

⁴⁾ *J. chem. Soc. [London] 1949, 190, 199.*

⁵⁾ *D. Vorländer*, Ber. dtsh. chem. Ges. 52, 266 [1919].

⁶⁾ Vgl. auch *A. C. Jackson u. C. S. Marvel*, J. Amer. Chem. Soc. 55, 5000 [1933].

⁷⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 66, 604, 1386 [1933]; 67, 656 [1934] u. spätere Arbeiten ebenda.

⁸⁾ *A. Kaufmann u. L. G. Valette*, ebenda 45, 1736 [1912]; *E. Vongerichten u. W. Rotta*, ebenda 44, 1420 [1911] am Chinaldinjodmethylat; *K. Ziegler*, ebenda 63, 1849 [1930].

⁹⁾ *F. Kröhnke*, ebenda 67, 659 [1934]; s. auch Kapitel V, Beispiel 1.

¹⁰⁾ *F. Kröhnke u. W. Heffe*, Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 867 ff. [1937].