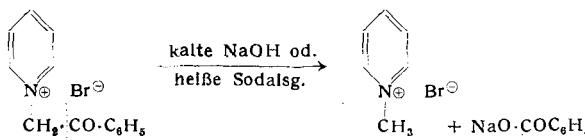


II. Säurespaltung

Als erste Reaktion allgemeinerer Bedeutung ist die Synthese von, vor allem aromatischen, Carbonsäuren zu nennen.

E. Bamberger hat bereits 1887¹⁾ gefunden, daß Phenacyl-pyridiniumbromid mit konz. Natronlauge zunächst ein unbeständiges, gelbes Öl und nach dem Ansäuern Benzoesäure liefert. E. Schmidt und H. van Ark²⁾ konnten das gleiche Salz mit heißer Soda-Lösung in Methyl-pyridiniumbromid und Natriumbenzoat spalten:

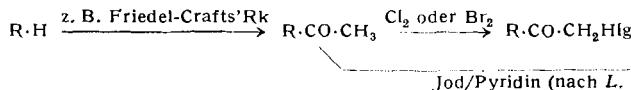


Diese, der Spaltung des Chlorals³⁾, der der ω -Trihalogen-methylketone⁴⁾, mehr noch der der β -Diketone und Acetessigester (s. später) vergleichbare Reaktion ist gleichzeitig und unabhängig von R. C. Fuson und Mitarb.⁵⁾, von F. Kröhnke⁶⁾ sowie von F. Krollpfeiffer und A. Müller⁷⁾ neu gefunden worden. F. Kröhnke⁶⁾ hat die inzwischen von vielen Seiten benutzte Methode als allgemein anwendbar empfohlen, um glatt Carbonsäuren aus den nächst niederen Kohlenwasserstoffen bzw. den zugehörigen Methyl- oder Methylenketonen zu gewinnen.

Die Reaktion verläuft meist quantitativ beim Versetzen der in Wasser oder in Alkohol (– diesfalls entstehen die Ester –) gelösten Pyridiniumsalze mit z. B. 2 n Natronlauge in der Kälte. Die Spaltung gelingt auch mit Formaldehyd und Alkalicarbonat bei gewöhnlicher Temperatur⁸⁾, wohl über das „Pyridinium-äthanol“ (s. Kapitel V). Schließlich kann man Phenacyl-pyridiniumbromide und -iodide auch mit 12proz. Wasserstoffperoxyd glatt spalten, und zwar zu Benzoesäure, Formaldehyd (usw.) und Pyridin⁹⁾; in offenbar ähnlicher Weise durch mehrstündigtes Kochen mit überschüssiger Natriumnitrit-Lösung⁸⁾. Dagegen verändern selbst heiße Mineralsäuren die Phenacyl-pyridiniumsalze nicht.

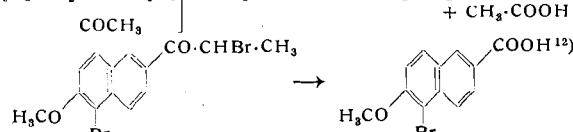
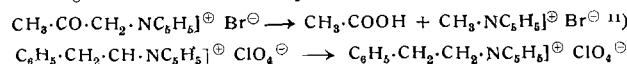
Beispiel: Man löst etwa 0.3 g p-Brom-phenacyl-pyridiniumbromid in Wasser und gibt 2 n Natronlauge hinzu. Der ausfallende gelbe Niederschlag des Enolbetains (s. Kapitel III) löst sich bald farblos, und nach dem Ansäuern fällt p-Brombenzoësäure quantitativ aus.

Vor allem bei mehrkernigen Verbindungen hat die Methode Bedeutung, wenn die Methylketone daraus, etwa nach der Friedel-Craftschen Reaktion, hinreichend leicht zugänglich bzw. aus Naturstoffen gewinnbar sind. Sie durchläuft dann folgende Stadien¹⁰⁾:

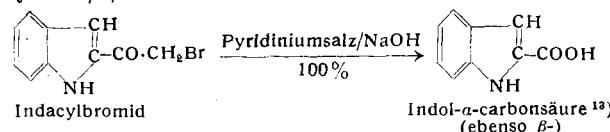


Die Ausbeuten bei der alkalischen Spaltung des Pyridiniumsalzes sind fast durchweg sehr gut.

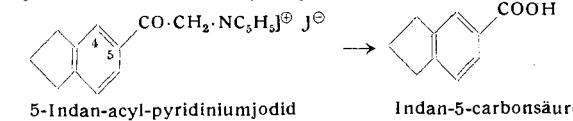
Einige kennzeichnende Beispiele seien angeführt:



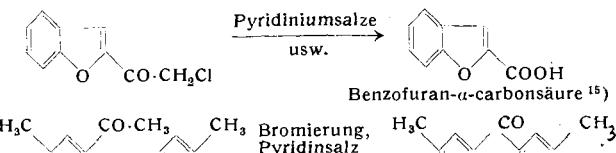
5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthacyl-pyridiniumjodid \rightarrow Tetrahydro-2-naphthoësäure (aus 5,6,7,8-Tetrahydro-2(und 1)-naphthylmethylenketon)¹²⁾.



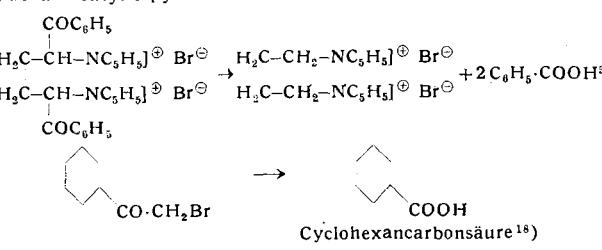
Pyrrolecarbonsäure aus Pyrracyl-pyridiniumbromid¹³⁾.



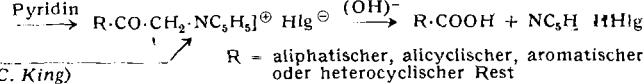
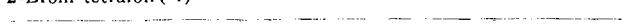
5-Indan-acyl-pyridiniumjodid \rightarrow Indan-5-carbonsäure¹⁴⁾
 (aus einem Gemisch von 4- und 5-Indanyl-methylketon nach der Methode von King, s. unten. Die Trennung gelang nicht nach der Haloform-Reaktion mit Brom/Alkali).



o-Acetyl-p,p'-ditolylsulfid $\xrightarrow{\text{Bromierung, Pyridinsalz}}$ 2,7-Dimethyl-thioxanthon¹⁶⁾
 Phenanthracyl-3-pyridiniumbromid \rightarrow Phenanthren-3-carbonsäure¹⁷⁾



Auch Ringe können so gespalten werden:



¹⁾ E. Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. 20, 3344 [1887].

²⁾ Arch. Pharmaz. 238, 321 [1900]. Hierher gehört auch der Befund von K. v. Auwers u. E. Lämmerhirt, Ber. dtsch. chem. Ges. 47, 2335 [1914]; 53, 433 [1920], die (a-Brom-isobutyro)-p-kresol sowie a-Brom-n-butyrophenon durch 7 h Kochen mit Pyridin in p-Kresotinsäure bzw. Benzoesäure spalten konnten; vgl. F. Kröhnke, Chem. Ber. 66, 605 [1933].

³⁾ J. v. Liebig, Liebigs Ann. Chem. 1, 182 [1832].

⁴⁾ Z. B. J. Houben u. W. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 2464 [1930]; 64, 240, 2636, 2645 [1931]; dort weitere Literatur. A. R. Todd u. Mitarb., J. chem. Soc. [London] 1945, 660. – Übersicht über die Reaktion: R. C. Fuson, Chem. Rev. 15, 275/309 [1934].

⁵⁾ S. H. Babcock, F. J. Nakamura, R. C. Fuson, J. Amer. chem. Soc. 54, 4407/9 [1932]; S. H. Babcock u. R. C. Fuson, ebenda 55, 2946 [1933].

⁶⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 604/10 [1933].

⁷⁾ Ebenda 66, 739 [1933].

⁸⁾ F. Kröhnke, unveröffentlicht.

⁹⁾ F. Kröhnke u. W. Heffe, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 872 [1937].

¹⁰⁾ Die aus den Pyridiniumsalzen mit Alkali zunächst entstehenden, farbigen Enolbetains (s. Kapitel III) sind der Übersichtlichkeit halber fortgelassen.

¹¹⁾ F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 606f. [1933].

¹²⁾ R. D. Haworth u. C. Sheldrick, J. Chem. Soc. [London] 1934, 864.

¹³⁾ C. Sanna, Gazz. chim. ital. 72, 357 [1942].

¹⁴⁾ R. T. Arnold, K. Murai u. R. M. Dodson, J. Amer. chem. Soc. 72, 4193 [1950].

¹⁵⁾ R. B. Wagner u. J. M. Tome, ebenda 72, 3477 [1950].

¹⁶⁾ F. Krollpfeiffer u. H. Wißner, Liebigs Ann. Chem. 572, 195/6 [1951].

¹⁷⁾ F. Kröhnke, unveröffentlicht.

¹⁸⁾ R. B. Wagner u. J. A. Moore, J. Amer. chem. Soc. 72, 2884 [1950].

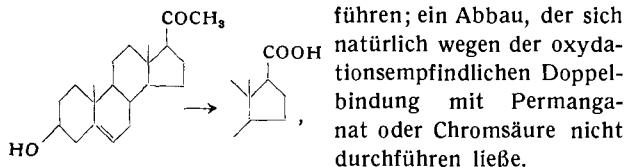
¹⁹⁾ F. Krollpfeiffer u. A. Müller, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 1169 [1935]; über weitere interessante, aber kompliziertere Fälle von derartigen Ringspaltungen s. M. M. Shemyakin u. Mitarb., Chem. Abstr. 1949, 7009g; 1951, 7556e; 1952, 108/9.

²⁰⁾ Weitere Beispiele für Säurespaltungen: J. Wegmann u. H. Dahn, Helv. Chim. Acta 29, 101 [1940]; A. Koebner u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] 1947, 566; F. Kröhnke u. W. Heffe, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 864 [1937]; M. M. Shemyakin u. Mitarb., a.a.O.; vor allem aber: L. C. King u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 70, 239, 242 [1948].

H. A. Weidlich und M. Meyer-Delius²¹⁾ bestimmen derart den Eintrittsort des Broms in 2-Acetyl-6-methoxy-naphthalin.

Das Verfahren hat durch eine elegante Vereinfachung von *L. C. King*²²⁾ an Brauchbarkeit noch wesentlich gewonnen. Man erhitzt danach das Methyl- oder Methylenketon mit Jod in trockenem Pyridin etwa 1 h auf dem Wasserbad und gewinnt unmittelbar und sehr schonend das Pyridiniumjodid²³⁾.

King²⁴⁾ konnte so das Pregnenolon in zwei einfachen Arbeitsgängen in die 3-Oxy-äthiocholensäure über-



Ebenso gelingt *Baker* und *Squire*²⁵⁾ der Abbau von Methyl-cholesterylketon in die Cholesteryl-3-carbonsäure.

Auch Oxybenzoësäuren lassen sich aus Acylphenolen auf diesem Wege bereiten²⁶). Substitution im Pyridinium-Rest durch NO_2 oder Halogen erleichtert²⁷), die durch Alkyle oder Alkoxy-Gruppen erschwert die Spaltung²⁸). Das 2,4,6-Trimethyl-phenacyl-pyridiniumchlorid, das selbst bereits, wie andere α -, α' -substituierte Phenacylsalze, anomal langsam entsteht, ist durch kaltes Alkali nicht spaltbar⁵), ebensowenig das 2,6-Dichlorphenacyl-pyridiniumhalogenid^{29, 30}).

Phenacyl-isochinolinium- und besonders -chinolinium-salze lassen sich, aus noch nicht sicher bekannten Gründen, nur mit schlechter Ausbeute spalten³¹).

Aus Phenacyl-triäthyl-ammoniumbromid entsteht zwar auch mit heißer, starker Natronlauge Benzoesäure³²⁾, aber, wie *W. Heffe*³³⁾ fand, nach einem komplizierteren Mechanismus, so daß sich der Unterschied zu den Pyridiniumsalzen drastisch zeigt.

Daß die Spaltungen von Phenacyl-pyridiniumsalzen mit der von Acetessigestern, Malonestern, 1,3-Diketonen, ω -Trihalogenacetophenonen³⁴⁾, ω -Nitroacetophenonen³⁵⁾, Phenacylsulfonen und Phenacylsulfoniumsalzen (s. u.) ihrem Wesen nach übereinstimmen, legt bereits die Gleichheit der maßgebenden Gruppierung $R-C(\text{C}_2\text{H}_5)-X$, nahe, wo-

bei X eine genügend aktivierende, stark elektronen-anziehende Gruppe darstellt

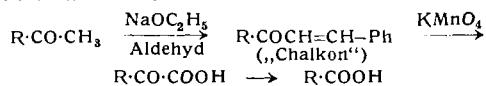
$$(-\text{NO}_2, >\text{CO}, -\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5, -\text{S}\text{---}, -\text{N}\text{---}).$$

Das zeigt weiter die Analogie in den Gesetzmäßigkeiten, nach denen die Geschwindigkeit der Spaltung durch Substituenten beeinflußt wird³⁶): Je größer die Dissoziationskonstante der entstehenden Säure, desto rascher vollzieht sich die Spaltung, soweit es sich nicht um Verbindungen mit zum Carbonyl α -ständigen Substituenten handelt, die oft bedeutend schwerer, manchmal gar nicht spaltbar sind (s. oben).

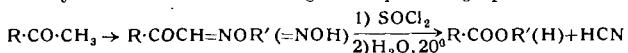
Substitution in der Methylen-Gruppe durch Alkyle erleichtert durchweg die Spaltung, wie *W. Dieckmann*³⁷⁾ sowie *L. Claisen*³⁸⁾, neuerdings *H. Adkins* und Mitarb.³⁹⁾ für β -Diketone und Acetessigester, *F. Kröhnke* und *W. Heffe*³⁵⁾ für Phenacyl-pyridiniumsalze gezeigt haben. Wie aber andererseits acylierte Acetessigester durch Alkali schwerer, durch Säuren leichter gespalten werden als die Stammsubstanzen, so sind auch die — aus den Phenacyl-pyridiniumsalzen mit Benzoylchlorid + Kaliumcarbonat-Lösung quantitativ erhältlichen — C-Benzoyl-Derivate (vgl. Kap. III, Formel XV) recht beständig gegenüber Alkali, werden aber durch heiße Mineralsäuren, ja schon durch heißen Eisessig, gespalten⁴⁰⁾.

Die Kinetik der Spaltungsreaktion der Phenacyl-pyridiniumsalze haben *F. Kröhne* und *W. Heffe*³⁵⁾ studiert. Neuerdings stellen *R. G. Pearson* und Mitarb.⁴¹⁾ fest, daß es sich bei Alkaliüberschuß um eine pseudo-monomolekulare (*pseudofirst order*) und bei Gegenwart von überschüssigem Salz um eine Reaktion zweiter Ordnung handelt.

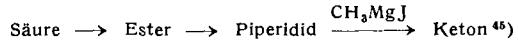
Nach E. Späth⁴²⁾ läßt sich der Abbau von Methylketonen in folgender Weise erreichen:



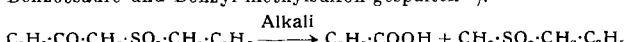
Auch der oxydative Abbau von Methylketonen zu Carbonsäuren mit Natriumhypobromit in Dioxan scheint manchmal günstig zu sein⁴³). Interessant ist der von *G. Darzens* und *Ch. Mentzer*⁴⁴) vor einiger Zeit gezeigte Weg: Alkyl-arylketone werden in die Iso-nitroso-Verbindungen übergeführt und diese oder ihre Äther mit Thionylechlorid schon bei niedriger Temperatur gespalten.



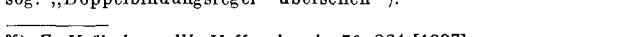
Sozusagen das Gegenstück ist der von A. Wohl untersuchte Aufbau von Ketonen aus Säuren:



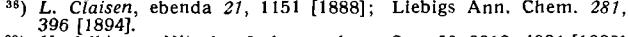
Entsprechende Gesetzmäßigkeiten wie an den Phenacyl-pyridiniumsalzen sind schon viel früher an Phenacyl-sulfonen gefunden worden: so wird Phenacyl-benzylsulfon durch Alkali in Benzoesäure und Benzyl-methylsulfon gespalten^{46).}



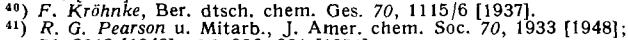
Diese Verhältnisse lassen sich allenfalls auch mit Hilfe der sog. „Doppelbindungsregel“ übersehen⁴⁷⁾



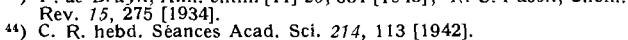
³⁶) F. Kröhnke u. W. Heffe, ebenda 70, 864 [1937].
³⁷) W. Dieckmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 2670 [1900]; 41, 1260 [1908].



³⁸⁾ H. Adkins u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 52, 3212, 4931 [1930]; u. spätere Arbb.; R. G. Pearson u. E. A. Mayerle, ebenda 73, 926 [1951].



⁴²) Mh. Chem. 63, 141 [1933].
⁴³) *P. de Bruyn*, Ann. chim. [11] 20, 551 [1945]; *R. C. Fusion*, Chem.

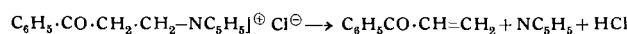


45) Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 3615 [1908]; ein Anwendungsbeispiel s. z. B. bei H. O. L. Fischer, Helv. Chim. Acta 16, 535 [1933].
 46) E. Fromm, Liebigs Ann. Chem. 399, 356 [1913]; C. Wahl, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1449 [1922]; Th. Thomson u. Th. Stevens, J. chem. Soc. [London] 1932, 19; A. A. Goldberg u. D. M.

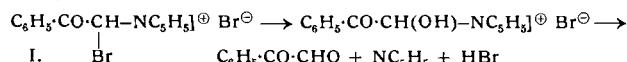
⁴⁷⁾ F. Kröhnke u. W. Heffe, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 870 [1937].

Die Vermutung, daß Phenacyl-sulfoniumsalze der analogen Reaktion zugänglich sein würden⁴⁸), hat sich bestätigt⁴⁹). Dimethyl-phenacylsulfoniumbromid wird glatt gespalten, wenngleich schwerer als Phenacyl-pyridiniumbromid. Auf die schönen Arbeiten von *F. Krollpfeiffer* und Mitarb.⁵⁰), deren Synthesen von Thionaphthenen, Thioflavanonen, Tetrazinen usw. mit Hilfe von Sulfoniumsalzen, die manche Parallelen zu Synthesen mit Pyridiniumsalzen zeigen — bei freilich auch großen Unterschieden —, sei hier nur hingewiesen. —

Die alkalische Spaltung von Propiophenonyl-pyridiniumchlorid gibt Pyridin und Vinylphenylketon⁵¹).



ω -Brom-phenacyl-pyridiniumsalze (I) werden schon beim Kochen mit Wasser zu Phenylglyoxal und Pyridin-HBr gespalten⁵²):



Indessen hat diese bequeme Spaltung bisher keine praktische Bedeutung erlangt, weil der weiter unten beschriebene Weg zu α -Ketoaldehyden (über die Nitronen) wohl meist günstiger ist. Sie zeigt aber, daß eine $CHOH$ -Gruppe am Pyridinium-Stickstoff nicht bestehen kann. In der Tat ist ein „Pyridinium-carbinol“, $R \cdot CHOH \cdot N^\ominus$, unbekannt. (Vgl. die Unbeständigkeit der Dihydropyridone, die wohl noch in keinem einfacheren Fall kristallisiert isoliert werden konnten.) Die Hydrolyse des Methylen-bis-pyridiniumbromids führt stets nur zu CH_2O und Py(HBr)^{53,54}).

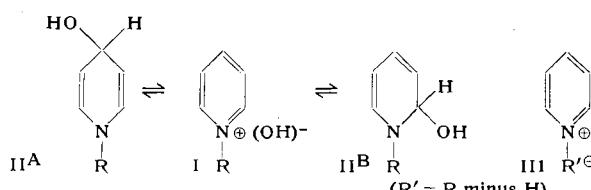
Die ω -Brom-Verbindung I) wird durch Bromwasserstoff/Eisessig zur Stammsubstanz reduziert: $-COCHBr + HBr \rightleftharpoons -COCH_2 + Br_2$, ein Befund, der eine eingehende Untersuchung der reduzierenden Wirkung der Bromwasserstoffsäure nach sich zog⁵⁵).

Schließlich sei die Spaltung von Benzyl-pyridiniumsalzen mit heißer, wässriger Natriumsulfid-Lösung⁵⁶) angeführt, die rasch verläuft und zu Pyridin und Benzylsulfid führt. Sie gelingt aber auch bei anderen quaternären Ammoniumsalzen mit einem aromatischen und einem Benzyl- oder Allyl-Rest.

III.

Pyridinium-betaine als Zwischenprodukte

In saurem Medium zeigen Pyridiniumsalze im allgemeinen keine spezifische Reaktionsfähigkeit¹). Um so mehr konzentriert sich das Interesse auf die in alkalischer Lösung anzunehmenden Kationen bzw. Basen oder Betaine. Man weiß seit langem (*H. Decker, A. Hantzsch, A. Kauffman*), daß im alkalischen Gebiet das Ammoniumhydroxyd I mit den Pseudobasen II^A bzw. II^B im Gleichgewicht



⁴⁸) *F. Kröhnke*, ebenda 66, 606 [1933].

⁴⁹) *F. Krollpfeiffer, H. Hartmann u. F. Schmidt*, Liebigs Ann. Chem. 563, 15 [1948]; *Chem. Ber.* 83, 90 [1950]; *H. Böhme*, ebenda 82, 426 [1949].

⁵⁰) *F. Krollpfeiffer u. Mitarb.*, I. c., sowie Liebigs Ann. Chem. 566, 139 [1949].

⁵¹) *F. Kröhnke u. A. Schulze*, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 543, 545 [1937].

⁵²) *F. Kröhnke*, ebenda 66, 1386 [1933].

⁵³) *F. Kröhnke*, ebenda 83, 53 [1950].

⁵⁴) Hierher gehört auch der Befund von *C. H. Fisher*, J. Amer. chem. Soc. 56, 2056 [1934], wonach p-Nitrobenzyl-pyridiniumhalogenid durch alkalische Hypobromit-Lösung, wohl über die ω -Brom-Verbindung, glatt zu p-Nitrobenzoësäure abgebaut wird. — während nach *Pollard u. R. Robinson*, J. chem. Soc. [London] 1927, 2779, p-Nitrobenzyl-pyridiniumperchlorat mit heißer Natronlauge p-Nitrotoluol gibt.

⁵⁵) *F. Kröhnke u. H. Timm*, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 614, 1140 [1936]; *F. Kröhnke*, ebenda 69, 921 [1936].

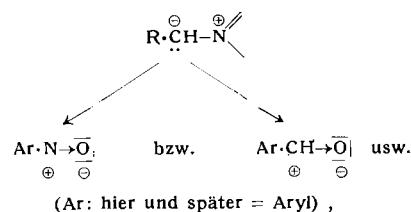
⁵⁶) *H. R. Snyder u. J. G. Speck*, J. Amer. chem. Soc. 61, 2895 [1939].

¹⁾ Phenacyl-pyridiniumsalze werden in Eisessig in μ -Stellung bromiert und chloriert: *F. Kröhnke*, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 604 [1933].

steht. Da in I das gleiche Ion vorliegt, das in saurer Lösung sich als reaktionslos erweist, so ist es unwahrscheinlich, daß ihm im Ammoniumhydroxyd (I) die hohe Reaktionsfähigkeit zuzuschreiben ist, die man gegenüber Aldehyden usw. beobachtet. Noch weniger wird man das — bezüglich des Restes R — für die Pseudobase, das α - (oder γ -)Dihydropyridon (II^A oder II^B), annehmen, denn dieses hat dreiwertigen Stickstoff, der die benachbarte Methylen-Gruppe nicht aktivieren kann. Man muß also den Pyridinium-betainen (III) besondere Beachtung zuwenden, die auftreten, wenn der Rest R die negative Ladung aufzunehmen vermag, wozu jedes hinreichend „saurer“ Atom, unter Abstoßung eines Protons, imstande ist. Es gibt mannigfache Typen von Pyridinium-betainen, die in vielen Fällen isoliert werden können.

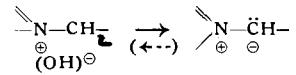
Das quasi-aromatische Ringsystem und die potentielle, durch den „quartären“ Stickstoff²) geschlossene „Polymethin-Kette“ des Pyridiniums (*Kekulé* [1890] über das Pyridin: „eine durch ein Schloß ringförmig geschlossene Kette“³)) bestimmen auch die Natur der Pyridinium-betaine, jedenfalls soweit in ihnen der Pyridinium-Rest in ein fortlaufend konjugiertes System einbezogen ist⁴). Sie haben oft schon äußerlich nicht das Aussehen innerer Salze, sondern schmelzen vielfach niedrig bei geringer Löslichkeit in Wasser und sind in vielen organischen Lösungsmitteln (Chloroform, Äther, Benzol) manchmal gut löslich. Vor allem aber sind sie mehr oder minder tieffarbig (s. unten). Am reaktionsfähigsten sind die C-Betaine, bei denen also die negative Ladung am Kohlenstoff sitzt, bzw. dadurch resonanzstabilisiert wird, daß mehrere C-Atome (s. Fluorenyl-pyridinium-betain) oder außerdem andersartige Atome in der Molekel die negative Ladung aufnehmen können. Ist die Konjugation unterbrochen, so zeigen die dann gewöhnlich farblosen Betaine⁵) deutlicher den Charakter wahrer Zwitterionen.

Die Vereinigung des C-Betains⁶) mit einem elektrophilen Partner gehorcht dem Schema:

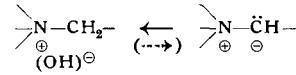


worauf Abspaltung des Pyridins oder des Restes R (falls R = Aroyl) als Sekundärreaktion folgen.

Die reaktionsfähige C-Betain-Form erscheint bei Pyridiniumsalzen vermöge der erwähnten Mesomerie-Beziehung (S. 606, rechte Spalte) begünstigt:



während in der alkalischen Lösung von Salzen vom Typus des Benzyl-trimethyl-ammoniumchlorids praktisch ausschließlich das Ammoniumhydroxyd vorliegen dürfte:



²⁾ Ihn als quartär (quaternär) zu bezeichnen, ist bekanntlich strenggenommen nicht berechtigt, denn die 4. Bindung ist von anderer Art als die 3 anderen. In saurer Lösung freilich haben Pyridiniumsalze völlig den Charakter normaler Ammoniumsalze.

³⁾ *R. Anschütz*: *August Kekulé*, Bd. I, S. 632/3, Verlag Chemie, Berlin [1929].

⁴⁾ *B. Eistert*: Tautomerie u. Mesomerie, Stuttgart 1938, S. 141 f.

⁵⁾ Beispiele: *E. Benary*, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2400, 2410 [1908]; *Ch. Gustafsson*, ebenda 70, 1591 [1937]; *H. Rupe u. F. Gysin*, diese Ztschr. 51, 307 [1938]; alle drei Fälle betreffen Enolbetaine.

⁶⁾ Für das Carbenat-C-Atom werden im folgenden die Schreibweisen C^\ominus oder C^\ominus oder auch C^\ominus verwandt.