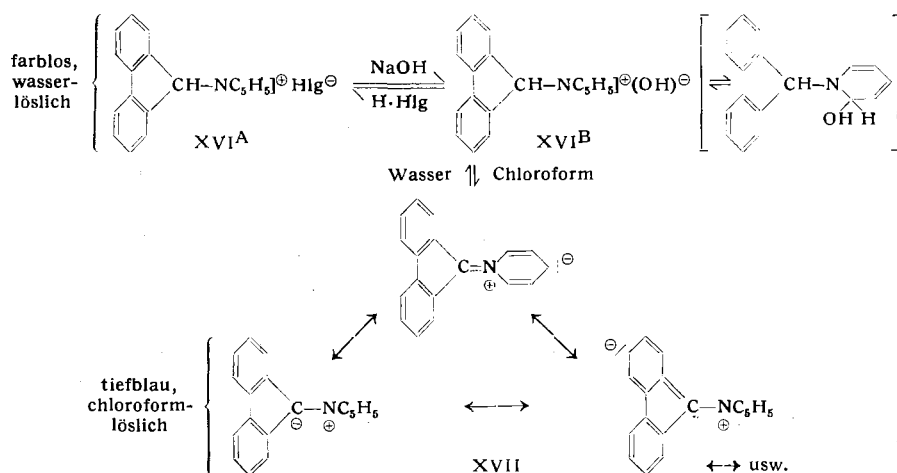


Es hat sich bewährt, die Reaktionsfähigkeit der hier interessierenden Methylen-Verbindungen außer durch die



Versuch: In einem Reagenzglas versetzt man etwa 20 mg 9-Fluorenyl-pyridiniumsalz in Wasser mit 2 n Kaliumcarbonat-Lösung: keine erkennbare Veränderung ( $\text{XVI} \rightleftharpoons \text{XVII}$ ; das C-Betain ist, da wasserunlöslich, nicht begünstigt). Man gibt nun Chloroform hinzu, das sich bereits hellblau unten ansammelt und beim Schütteln tiefblau wird ( $\text{XVI} \rightarrow \text{XVII}$ : im Chloroform ist das C-Betain begünstigt). Einen Teil der blauen Chloroform-Lösung pipettiert man ab und schüttelt mit reichlich Wasser: das Chloroform wird farblos (oder auch schwach gelb infolge beginnender Zersetzung des empfindlichen C-Betains):  $\text{XVII} \rightarrow \text{XVI}$ . Versetzt man nun das überstehende Wasser mit 2 n Natronlauge und schüttelt erneut, so wird das Chloroform blau.

Die Bedeutung der Einbeziehung des Pyridinium-Kations in die Mesomerie ergibt sich daraus, daß das entsprechende Fluorenyl-trimethylammonium-betain nur orangerot ist (*G. Wittig*<sup>50)</sup>). Auch ist das scheinbar so ähnlich gebaute Diphenylmethyl-pyridinium-Kation, in dem formal nur die eine Diphenylen-Bindung durchgetrennt erscheint, farblos. Nun ist hier die Zahl der Mesomeriemöglichkeiten an sich geringer, aber das Di-biphenylmethyl-pyridinium-betain läßt ebenso viele Grenzformeln voraussehen wie das Fluorenyl-pyridinium-betain, trotzdem ist auch dieses farblos<sup>51)</sup>. Das Fluorenylsalz zeigt mit Kaliumcarbonat/Chloroform blaue Chloroform-Lösung, in Wasser grünliche Fluoreszenz mit Quarzlicht. Das Diphenylmethyl-pyridinium-Kation weist dagegen keine Fluoreszenzerscheinung auf. Es dürfte letzterenfalls die tautomere Diphenylmethyl-pyridinium-pseudobase besonders begünstigt sein<sup>52)</sup>; die beiden Phenyl- bzw. Diphenyl-Kerne liegen offenbar nicht in einer Ebene, während das Fluorenyl-pyridinium-Kation komplanaren Bau gewährleistet.

Es gibt Mischtypen zwischen C- und Enolbetainen, so das Desyl- und das Phenyl-carbäthoxymethylpyridinium-betain, die die Maxima beider Formen zeigen, aber als Carbanionen reagieren.

**IV.**

## Synthesen über Nitron

Allgemeines: Mehrere brauchbare und vielfach angewandte Synthesen führen von den Pyridiniumsalzen mit der Gruppe  $\text{N}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{-}$  aus über die Nitrone. Diese entstehen quantitativ, falls die Methylen-Gruppe hinreichend reaktionsfähig ist.

<sup>50)</sup> G. Wittig, Liebigs Ann. Chem. 555, 133 [1944].

<sup>51)</sup> F. Kröhnke, unveröffentlicht.

<sup>52)</sup> Dies wie auch die sinngemäße Umkehrung scheinen allgemein zu gelten: die Pseudobase (Dihydropyridonform) ist um so weniger begünstigt, je mehr Möglichkeiten zur Resonanzstabilisierung die Molekel aufweist. Das Fluorenyl-pyridinium-Kation bildet daher vermutlich praktisch keine Pseudobase.

$\text{H})^{\ominus} \left[ \begin{array}{c} \text{Benzene ring} \\ \text{Benzene ring} \end{array} \text{CH-N} \begin{array}{c} \text{Benzene ring} \\ \text{OH} \quad \text{H} \end{array} \right]$

„Pikrylchlorid - Reaktion“ (s. Kapitel I) nach der Geschwindigkeit des Farbumschlages mit Nitroso-dimethylanilin + Alkali abzuschätzen: Es werden z. B. in 5 Reagenzgläsern wäßrig-alkoholische Lösungen von:

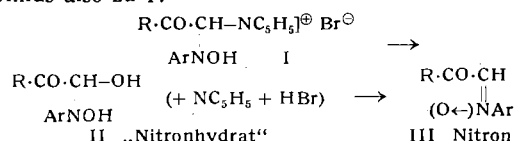
- 1) Phenacyl-pyridiniumbromid
- 2) p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid
- 3) Acetessigester
- 4) Phenacyl-trimethyl-ammonium-bromid
- 5) Acetophenon

hergestellt und nun eine gleichmolekulare Menge acetonischer Nitrosodimethylanilin-Lösung, dann etwa 2 n Natronlauge zugegeben. Man beobachtet bei 1. und 2.

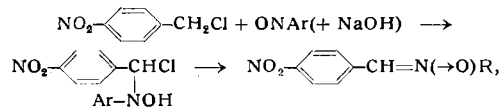
sofort, bei 3. ziemlich schnell einen Farbumschlag nach Blutrot (bzw. Rotbraun), während bei 4. und 5. auch nach längerer Zeit die grüne Farbe erhalten bleibt.

Bei der Umsetzung von Nitroso-dimethylanilin mit  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{Py})$  könnte man das Entstehen einer *Schiffschen* Base erwarten.

Dies ist aber nicht der Fall, sondern wie bei den Aldehyden setzt sich zunächst ein H „aldolartig“ mit der Nitroso-Gruppe um, für den Fall des Phenacyl-pyridiniumbromids also zu I:



Weiterhin wird nun nicht der Acyl-Rest abhydrolisiert wie bei der Bildung der Pyridiniumäthanoie, sondern das Pyridin wird abgespalten zu II. Solche Verbindungen, Nitronhydrate, sind gelegentlich auch isoliert worden. Meist aber erhält man das Produkt der Wasserabspaltung, ein Nitron (III) und nicht, wie man erwarten könnte, das Produkt einer Dehydrierung. Folglich wird für die Reaktion nur ein Mol Nitrosoaryl pro Mol Salz verbraucht. Die Nitrone entstehen bei 0–20 °C, also unter sehr milden Bedingungen durchweg in guten Ausbeuten<sup>1</sup>). Sehr nahe verwandt ist die von F. Barrow<sup>2</sup>) untersuchte Einwirkung von Nitrosoaryl auf Verbindungen wie das p-Nitrobenzylchlorid sowie auf Chlormethylketone:



eine Reaktion, die von *Sachs* und *Kempff*<sup>3)</sup> falsch gedeutet wurde. Dabei ist ebenfalls nur ein Mol Nitroso-Verbindung erforderlich. Der Umweg über die Pyridiniumsalze gibt jedoch in allen Fällen erheblich bessere Ausbeuten; darin kommt die besonders stark aktivierende Wirkung des Pyridinium-Restes, hier im Vergleich zu Halogen, zum Ausdruck.

Von den Nitronen leiten sich drei durchweg gut verlaufende Synthese-Wege ab, die zu

- 1) Aldehyden und Ketonen, insbes. zu  $\alpha$ -Keto-aldehyden und  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Aldehyden,

<sup>1)</sup> F. Kröhnke u. E. Börner, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2006 [1936]; F. Kröhnke, ebenda 71, 2583 [1938] und spätere Arbeiten.

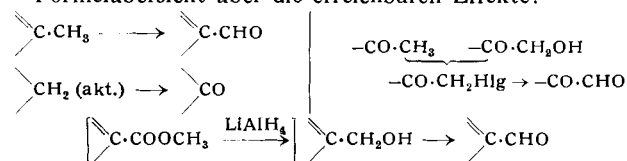
<sup>2)</sup> F. Barrow, J. chem. Soc. [London] 119, 212 [1921]; 121, 1713 [1922]; 1934, 722; vgl. F. Kröhnke, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2593 [1938].

<sup>3)</sup> F. Sachs u. R. Kempf, ebenda 35, 1224 [1902].

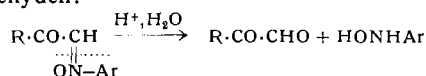
II)  $\alpha$ -Keto-carbonsäuren bzw. Carbonsäuren,  
III) Acyl-diphenylmethanen  
führen.

# I. Synthesen von Aldehyden und Ketonen<sup>1)</sup>

Formelübersicht über die erreichbaren Effekte:



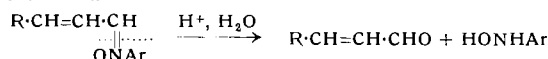
Nitrone werden gleich leicht wie *Schiffsche* Basen durch Säuren gespalten zu Aldehyden bzw. Ketonen und Arylhydroxylamin, die aus Phenacyl-pyridiniumsalzen zu  $\alpha$ -Ketoaldehyden:



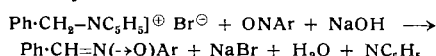
Beispiel: Phenylglyoxal-hydrat aus Phenacyl-pyridiniumbromid<sup>4)</sup>  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH}_2\text{-NC}_5\text{H}_5^+ \text{Br}^- \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH(OH)}_2$ .

Die bei 20 °C vereinigten Lösungen von 2,8 g Phenacyl-pyridiniumbromid in 5 cm<sup>3</sup> Wasser und 1,65 g Nitroso-dimethylanilin (1,1 Mol) in 50 cm<sup>3</sup> Alkohol werden sofort auf -4 °C abgekühlt und ziemlich rasch unter Umschütteln mit 10 cm<sup>3</sup> kalter n-Natronlauge versetzt, wobei Farbumschlag in Rot und Pyridin-Geruch auftreten. Die beginnende Kristallisation roter Blättchen wird durch vorsichtigen Wasserzusatz vervollständigt; Ausbeute nach Waschen mit kaltem Wasser und Trocknen auf Ton 2,6 g = 97 % d. Th. Aus 5 Tln. Benzol schmale, eosinrote, stark „elektrische“ Blättchen des Nitrons,  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$ , Fp 110–111 °C, das sich bei längerem Liegen zersetzt. Spaltung: 2,3 g werden in 5 cm<sup>3</sup> Wasser suspendiert, im Schütteltrichter mit 20 cm<sup>3</sup> 5 n Schwefelsäure versetzt; dann wird mit Äther extrahiert, der 1,18 g = 90 % d. Th. (bezogen auf Nitron) Phenylglyoxal-hydrat, Fp 73 °C (aus Chloroform/Petroläther), hinterläßt.

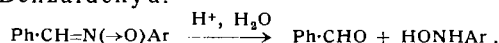
Einen anderen, prinzipiell wichtigen Fall zeigt das Nitron aus Cinnamyl-pyridiniumsalz, das Zimtaldehyd entstehen läßt:



Nitrone aus Benzyl-pyridiniumsalzen schließlich verhalten sich analog. Aus Benzyl-pyridiniumbromid und Nitroso-dimethylanilin erhält man nach



das gleiche orangebraune Nitron, das *Staudinger* und *Miescher*<sup>5)</sup> aus Phenyl-diazomethan und Nitroso-dimethylanilin erhalten haben; seine Spaltung durch Mineralsäuren führt zum Benzaldehyd:



Für alle diese Fälle ist es von Bedeutung, daß man auf die Reindarstellung der Pyridiniumsalze ebenso verzichten kann, wie auf die der Nitrone, die sogar nicht einmal isoliert zu werden brauchen.

Beispiel: Terephthalaldehyd aus p-Xylol<sup>6)</sup>.

0,91 g symmetrisches p-Xylylen-bis-pyridiniumbromid-dihydrat in 3 cm<sup>3</sup> Wasser + 0,6 g Nitroso-dimethylanilin (2 Mol) in 15 cm<sup>3</sup> Alkohol versetzt man bei 20 °C mit 4 cm<sup>3</sup> n-Natronlauge; nach 1½ h gibt man 10 cm<sup>3</sup> 5 n Schwefelsäure hinzu und äthert dreimal aus. Der getrocknete und mit Tierkohle behandelte Äther hinterläßt 206 mg = 77 % d. Th. an gelben Nadeln des Terephthalaldehydes (Fp 117/8 °C).

Der Vorteil dieser Methode zur Darstellung von Aldehyden, insbes. von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten und von  $\alpha$ -Ketoaldehyden liegt darin, daß alle Reaktionen sehr schonend und bei tiefer Temperatur verlaufen und daß sie bequem ausführbar sind. In mehreren Fällen sind derart Aldehyde

und Ketone erhalten worden, die auf keinem anderen Weg zugänglich waren. Die von *King* eingeführte vereinfachte Darstellung von Pyridiniumjodiden (s. o.) erweist sich auch hier sehr nützlich.

Kürzlich ist dieser Synthese eine gewisse Konkurrenz erwachsen durch die elegante Methode von *Morton* und Mitarbeitern<sup>7)</sup>, die Oxydation prim. und sek. Alkohole mit aktivem Mangandioxyd. Sie scheint aber auf Alkohole mit der OH-Gruppe in Allyl-Stellung beschränkt zu sein und in einigen Fällen aus unbekannten Gründen zu versagen<sup>8)</sup>.

*F. Kröhnke*<sup>9)</sup> hat nach seiner Methode zahlreiche substituierte Benzaldehyde, Zimtaldehyd, Terephthal- und Isophthalaldehyd, ferner das Phenylglyoxal und viele seiner Derivate, das Thiophen-2-glyoxal<sup>10)</sup>, und  $\beta$ -Naphthylglyoxal, das Glyoxylsäureanilid, das tert. Butylglyoxal (als Nitron), und an Ketonen etwa Benzophenon, p-Nitrobenzophenon, Benzil, Fluorenon, Brenztraubensäure- und Benzoylameisensäure-anilid dargestellt. *P. Ruggli* und *W. Theilheimer*<sup>11)</sup> erhielten nach ihr das p-Phenyldiglyoxal (als Chinoxalin). *G. Sanna*<sup>12)</sup> gewann  $\alpha$ -Indolyl- und  $\alpha$ -Pyrrolyl-glyoxal.

Vor allem Schweizer Chemiker haben die Methode aufgegriffen und zur Darstellung empfindlicher Aldehyde benutzt. Die bereits am Cinnamyl-pyridiniumbromid gezeigte Möglichkeit, auch Aldehyde mit aliphatischer Doppelbindung in  $\alpha,\beta$ -Stellung, bzw. deren Nitrone, zu bereiten<sup>13)</sup> haben *P. Karrer* und *A. Epprecht*<sup>14)</sup> für die Darstellung rein aliphatischer Aldehyde benützt, so des Phytanals (aus Phitylbromid) und des 3,7,11-Trimethyl-dodecan-2-als. An Stelle der Bromide erwiesen sich bei diesen empfindlichen Verbindungen oft die p-Toluolsulfosäure-ester geeigneter, die aus den Alkoholen mit p-Toluol-sulfochlorid gewonnen und dann mit Pyridin umgesetzt wurden. Geraniol lieferte so das Citral, Farnesol das Farnesal, Vitamin-A den Vitamin-A-aldehyd<sup>15)</sup>.

Beispiel: Farnesal aus Farnesol<sup>14)</sup>.

Farnesyl-pyridinium-toluolsulfonat: 6 g Farnesol, gelöst in 50 cm<sup>3</sup> absol. phosgen-freiem Chloroform, werden mit 5,5 g wasserfreiem Pyridin und 7,7 g frisch gereinigtem p-Toluolsulfochlorid versetzt und 70 h stehengelassen. Dann erwärmt man 3 h auf 50 °C und arbeitet auf:

Chloroform und Pyridin werden im Vakuum abgedampft und der ölige Rückstand mehrere Male mit viel absol. Äther und anschließend ebenso mit Petroläther ausgezogen. Das unlösliche, zurückbleibende Öl wird in wenig Chloroform gelöst, zur Entfernung von Pyridiniumchlorid dreimal mit Wasser gewaschen, die Chloroform-Lösung getrocknet und das Chloroform im Vakuum entfernt. Ausbeute 8 g noch unreines Farnesyl-pyridinium-toluol-sulfonat.

Farnesal: 8 g rohes Farnesyl-pyridinium-toluol-sulfonat werden in 175 cm<sup>3</sup> absol. Alkohol gelöst, mit 2,7 g frisch bereitetem p-Nitroso-dimethylanilin versetzt und 17,5 cm<sup>3</sup> n-Natronlauge (wäßrige Lösung) zugegeben. Nach 24 h Stehen bei Raumtemperatur werden 160 cm<sup>3</sup> Wasser zugefügt, kurze Zeit im Eisraum stehengelassen und dann wird mit ca. 1000 cm<sup>3</sup> Petroläther in mehreren Portionen ausgezogen. Im Petroläther zerlegt man das Nitron durch zweimaliges Waschen mit insgesamt 500 cm<sup>3</sup> 2 n Salzsäure.

<sup>7)</sup> *S. Ball*, *T. W. Goodwin* u. *R. A. Morton*, *Biochemic. J.* 42, 516 [1948] (Oxydation von Vitamin A zum Retinen; s. auch *N. L. Wendler*, *H. L. Slaters* u. *M. Tishler*, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 3267 [1949]; *J. Attenburrow*, *A. F. B. Cameron*, *J. H. Chapman*, *R. M. Evans*, *B. N. Hems*, *A. B. A. Jansen* u. *T. Walker*, *J. chem. Soc. [London]* 1952, 1094–1111; *H. H. Inhoffen*, *O. Isler*, *G. van der Bey*, *G. Raspe*, *P. Zeller* u. *A. Ahrens*, *Liebigs Ann. Chem.* 580, 10, 16 [1953].

<sup>8)</sup> Es ist nicht gelungen, Benzoylcarbinol mit aktivem Mangandioxyd in Ligroin bei 20 °C zu Phenylglyoxal zu oxydieren. *F. Kröhnke* u. *Cl. Thoma*, unveröffentlicht.

<sup>9)</sup> *Ber. dtsch. chem. Ges.* 69, 2006 [1936]; 71, 2583 [1938]; 72, 527 [1939]; 83, 257 [1950]; 72, 440 [1939].

<sup>10)</sup> Für Thiophen-2-glyoxal scheint auch die direkte Oxydation des 2-Acetylthiophens mit  $\text{SeO}_2$  gute Resultate zu geben: *F. Kipnis*, *I. Ornfelt*, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 27, 34 [1946].

<sup>11)</sup> *Helv. Chim. Acta* 24, 904, 913/5 [1941].

<sup>12)</sup> *Gazz. chim. ital.* 72, 363 [1942]; 78, 742/7 [1948].

<sup>13)</sup> *F. Kröhnke*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 71, 2585, 2587 [1938].

<sup>14)</sup> *Helv. Chim. Acta* 24, 1039/45 [1941]; vgl. auch *Schweiz. Pat.* 223087 (1942; Hoffmann-La Roche).

<sup>15)</sup> *Ball*, *Goodwin* u. *Morton*<sup>7)</sup> haben die gleiche Oxydation nach ihrer Methode mit  $\text{MnO}_2$  ausgeführt.

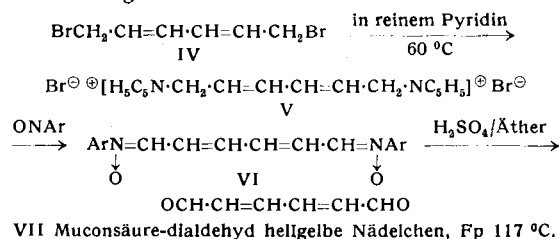
<sup>4)</sup> *F. Kröhnke* u. *E. Börner*, ebenda 69, 2012 [1936].

<sup>5)</sup> *H. Staudinger* u. *K. Miescher*, *Helv. Chim. Acta* 2, 554 [1919].

<sup>6)</sup> *F. Kröhnke*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 71, 2591 [1938].

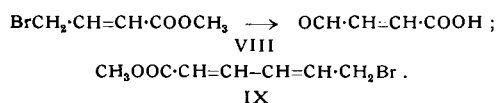
Die Petroläther-Lösung des entstandenen Aldehyds wird sodann mit Wasser, Bicarbonat und nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und die Hauptmenge des Petroläthers bei normalem Druck, der Rest im Vakuum entfernt. Es hinterbleibt ein Öl, das im Hochvakuum von 0,4 mm Hg bei 110 °C siedet. Die Verbindung ist identisch mit Farnesal; Ausbeute 2 g.

Später haben P. Karrer, C. H. Eugster und S. Perl<sup>16)</sup>, ausgehend vom 1,6-Dibromhexadien-(2,4) (IV), über das Dipyridiniumsalz (V) und das Dinitron (VI) den Muconsäure-dialdehyd (VII) leicht, wenn auch in bescheidener Ausbeute gewonnen:



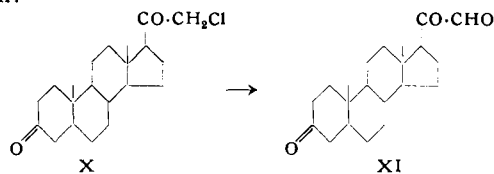
VII Muconsäure-dialdehyd hellgelbe Nadelchen, Fp 117 °C.

Aus dem  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-methylester (VIII) und dem  $\epsilon$ -Bromsorbinsäure-methylester (IX) gewannen P. Karrer und A. Funke<sup>17)</sup> die zugehörigen Aldehyde:



J. Schmutz, R. Hirt und H. Lauener<sup>18)</sup> kommen zum Chromon-2-aldehyd aus dem 2-Methylchromon, indem sie dieses unmittelbar nach King (l. c.) in das Pyridiniumjodid überführen (Ausbeute 88%) usw. Seine Darstellung aus der 2-Methyl-Verbindung gelang nicht mit Selendioxyd in Dioxan. Weitere Beispiele bringen H. Schmid und E. Grob<sup>19)</sup>, K. Balenovič und A. Bregant<sup>20)</sup>, L. Horner und G. Medem<sup>21)</sup>, F. Kipnis und J. Ornfelt<sup>22)</sup>.

Besonders hat sich das Verfahren bei den hochgliedrigen Ringsystemen, so auf dem Gebiet der Steroide, bewährt. Nur mit seiner Hilfe gelang es H. Reich und Th. Reichstein<sup>23)</sup>, das Chlor-progesteron (X) in den dem Desoxycorticosteron entsprechenden  $\alpha$ -Keto-aldehyd (XI) zu überführen:



K. Miescher und J. Schmidlin<sup>24)</sup> führten das Bromid XII über das Pyridiniumsalz mit 95% Ausbeute dadurch in das Nitron über, daß sie nicht mit Natronlauge oder Piperidin, sondern mit Kalium-hydrogencarbonat die Kondensation mit Nitroso-dimethylanilin vornahmen.

1 MM  $\Delta^4$ -3,20-Diketo-17 $\alpha$ -oxy-pregnen-21-yl-pyridiniumbromid + 155 mg Nitroso-dimethyl-anilin werden in 15 cm<sup>3</sup> Methanol + 10 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst, mit einer Lösung von 102 mg KHCO<sub>3</sub> in 5 cm<sup>3</sup> Wasser vermischt und 6 Tage bei 20 °C unter gelegentlichem Umschwenken aufbewahrt; Absaugen der roten Plättchen, Waschen mit 50% Methanol. Aus Methylenchlorid/Methanol 455 mg = 95% d. Th. reines Nitron, Fp 180°/2 °C. Spaltung des Nitrons mit Säure ergab das  $\Delta^4$ -3,20-Diketo-17 $\alpha$ -oxy-pregnen-21-al.

<sup>16)</sup> Helv. Chim. Acta 32, 1013 [1949].

<sup>17)</sup> Ebenda 32, 1016 [1949].

<sup>18)</sup> Ebenda 35, 1168, 1170 [1952].

<sup>19)</sup> Ebenda 32, 79 [1949].

<sup>20)</sup> J. org. Chemistry 17, 1328 [1952]. K. Balenovič u. Mitarb., ebenda 78, 868 [1953], Darstellung von Amino-alkyl-glyoxal-Derivaten aus Aminosäuren.

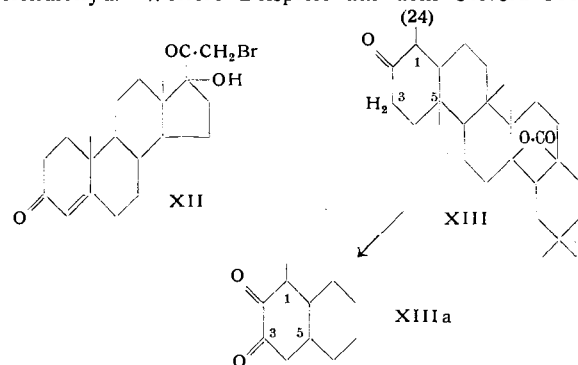
<sup>21)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 85, 523, 528 [1952].

<sup>22)</sup> J. Amer. Chem. Soc. 70, 3948 [1948]; s. auch<sup>10)</sup>.

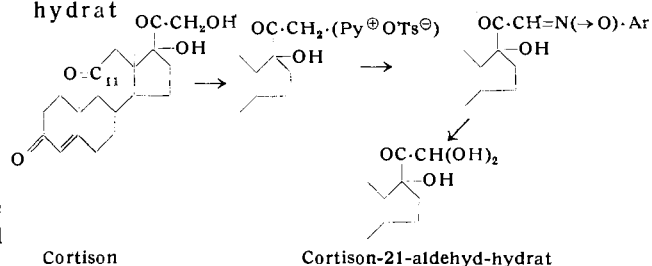
<sup>23)</sup> Helv. Chim. Acta 22, 1124 [1939].

<sup>24)</sup> Helv. Chim. Acta 33, 1843 [1950].

L. Ruzicka, O. Jeger und J. Norymberski<sup>25)</sup> erreichten die Überführung des 23-Nor-2-oxo-13-oxy-oleanan-28-säure-lactons (XIII) über das Pyridiniumsalz usw. in das Enol-23-nor-2,3-dioxo-13-oxy-oleanan-28-säurelacton (XIIIa) viel besser als durch Oxydation von XIII mit Selendioxyd. Weitere Beispiele auf dem Steroid-Gebiet



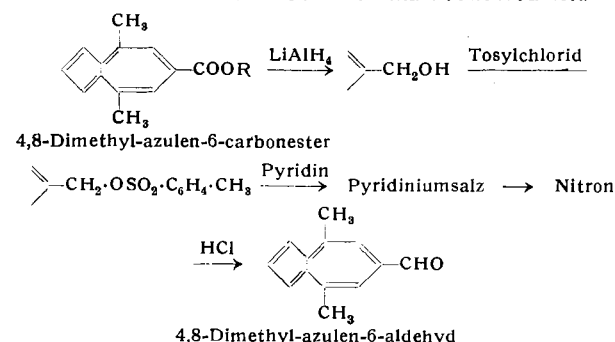
bringen L. Ruzicka, P. A. Plattner und M. Furrer<sup>26)</sup>, die so das 2,3-Diketocholestan dargestellt haben, H. Reich<sup>27)</sup> sowie L. Ruzicka, V. Prelog und P. Wieland<sup>28)</sup>. E. F. Rogers, W. J. Leanza, J. P. Conbere und K. Pfister<sup>29)</sup> endlich behandeln Cortison mit p-Toluolsulfochlorid/Pyridin usf. und erhalten das Cortison-21-aldehyd-hydrat



ebenso aus dem Hydrocortison (CHOH statt C<sub>11</sub>=O) den Hydrocortison-21-aldehyd; beide neuen Aldehyde haben etwa dieselbe biologische Aktivität wie Cortison.

Stets erweisen sich erwartungsgemäß die Pyridinium-bromide geeigneter als die -chloride. Als Lösungsmittel bei der Umsetzung mit Nitrosodimethylanilin hat man die Alkohole, oft mit Chloroform usw. benutzt. Wir möchten auf die besondere Eignung des Pyridins hinweisen, womit man die Ausbeuten bei der oft am wenigsten ergiebigen Stufe, der zum Nitron, verbessern kann<sup>29a)</sup>.

Die Überführung eines geeigneten Alkohols in den Aldehyd macht auch die Heranziehung von Carbonsäure (Ester) möglich, die ja mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Alkoholen reduzierbar sind. Ein schönes Beispiel hierfür aus dem Azulen-Gebiet stammt von H. Arnold<sup>29b)</sup>:



<sup>25)</sup> Ebenda 27, 1185 [1944].

<sup>26)</sup> Ebenda 27, 524 [1944]; s. a. C. Djerassi, L. F. Fieser u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 75, 3500 [1953].

<sup>27)</sup> Ebenda 23, 219 [1940].

<sup>28)</sup> Ebenda 26, 2050 [1943].

<sup>29)</sup> J. Amer. chem. Soc. 74, 2947 [1952].

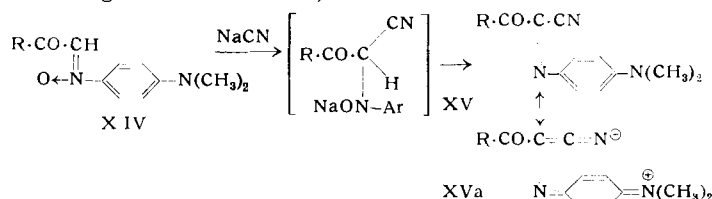
<sup>29a)</sup> F. Kröhnke u. K. Ellegast, unveröffentlicht.

<sup>29b)</sup> Privatmitteilung von Herrn Dr. habil. H. Arnold, Brackwede i. W.

## II. Synthesen von $\alpha$ -Ketocarbonsäuren bzw. Carbonsäuren über „Rote Anile“

Während die Aldehyd-Synthesen mit den Aldo-(Keto)-nitronen als Zwischenprodukten bereits vielfach benutzt wurden, ist die mindestens ebenso leistungsfähige Synthese von  $\alpha$ -Ketocarbonsäuren<sup>30)</sup> aus den gleichen Nitronen bisher noch kaum herangezogen worden.

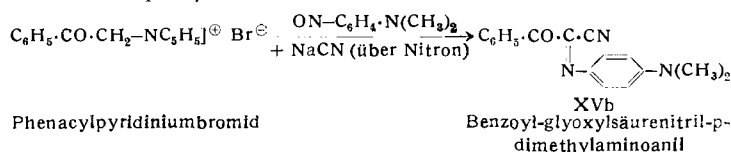
Nitrone können Blausäure bzw. Natriumcyanid addieren (V. Bellavita<sup>31)</sup>). Bei den aus den Phenacyl-pyridiniumsalzen entstehenden  $\alpha$ -Keto-aldonitronen (XIV) geschieht das besonders glatt, wofür die p-Dimethylamino-Gruppe mitverantwortlich zu sein scheint. Sie stabilisiert die an sich leicht abhydrolysierbare Cyan-Gruppe (etwa gemäß XV  $\leftrightarrow$  XVa).



Es entstehen Aryl-glyoxylsäurenitril-p-dimethylaminoanile (XV), die von gelbroter, violetter, zumeist roter Farbe sind; sie werden im folgenden „rote Anile“ genannt. Besonders die mit Nitrosodiäthyl-anilin zeigen oft prachtvollen Dichroismus der Kristalle und kommen oft in einer labilen und einer stabilen Form vor. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es sich dabei um cis/trans-Isomere handelt.

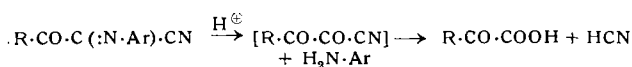
Die „roten Anile“ zeigen große Bildungs- und Kristallisationstendenz. Zu ihrer Darstellung aus den Phenacyl-pyridiniumsalzen brauchen die Nitrone nicht isoliert zu werden. Man gewinnt sie vielmehr aus den Phenacyl-pyridiniumsalzen in verdünnter, alkoholischer Lösung mit 1 Mol Nitrosoaryl und 2 Mol Alkalicyanid bereits bei 0 °C augenblicklich und fast quantitativ.

Beispiel<sup>32)</sup>:



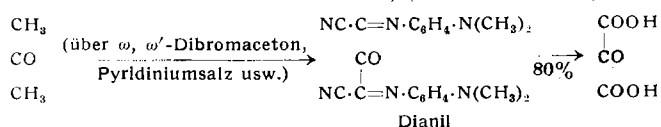
22,4 g Phenacyl-pyridiniumbromid in 60 cm<sup>3</sup> 50 proz. Alkohol fügt man bei 20 °C zu der kurz zuvor bereiteten Mischung von 12,8 g Nitroso-dimethylanilin (etwas mehr als 1 Mol-Äq.) in 200 cm<sup>3</sup> Alkohol und 8 g Natriumcyanid (2 Mol-Äq.) unter kräftigem Umschwenken rasch hinzu. Die Farbe wird sogleich tief blutrot, und unter Selbsterwärmung auf 55 °C erstarrt alles zu einem Brei roter Nadeln. Man setzt ein gleiches Volumen Wasser hinzu und saugt nach 1 h Stehen bei 0 °C ab, wäscht mit viel Wasser, sodann mit je 70 cm<sup>3</sup> Alkohol/Äther, Ausbeute 20,5 g = 90 % d. Th.; aus 7 Tln. Eisessig leuchtend rote, kräftige Nadeln, Fp 126/7 °C.

Die präparative Bedeutung der „roten Anile“ liegt darin, daß sie durch Mineralsäuren ebenso leicht gespalten werden wie die Nitrone:



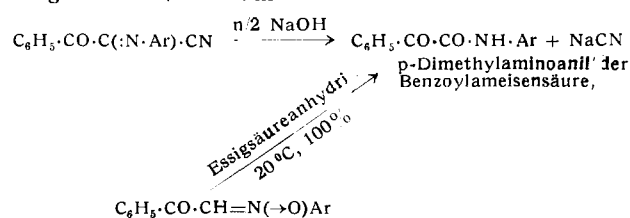
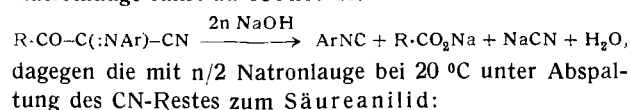
Dabei sollten Benzoyl-glyoxylsäure-nitrile entstehen, die aber, wie man aus älteren Beobachtungen an ähnlichen Acylcyaniden weiß, bei 20 °C nicht existenzfähig sind, sondern in Blausäure und  $\alpha$ -Keto-carbonsäure zerfallen. Die Spaltung kommt also auf eine neue, besonders schonend verlaufende Synthese von  $\alpha$ -Keto-carbonsäuren hinaus, von denen mehrere bisher unbekannte so

erhalten wurden. Sie erlaubt etwa auch die recht gut verlaufende Überführung von Aceton über ein schwarz-violettes Dianil in Mesoxalsäure<sup>33)</sup> (Ausbeute fast 50%).



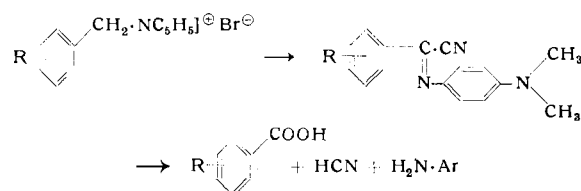
Es ist so z. B. möglich, o-Chlorbenzaldehyd in o-Chlorbenzoyl-ameisensäure (Fp 112,5 °C) zu überführen<sup>34)</sup>. Die Zwischenprodukte sind: das „Pyridiniumäthanol“ (s. Kapitel V), das o-Chlorphenacyl-pyridinium-perchlorat und das „rote Anil“ (Fp 167 °C); die Gesamtausbeute beträgt 33 % d. Th. (Durch konz. Salzsäure bei niedriger Temperatur werden aus den „roten Anilen“ in etwa 60 % Ausbeute die süßschmeckenden Dioxo-carbonsäure-amidhydrate,  $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$  erhalten<sup>35)</sup> die noch wenig untersucht sind).

Die alkalische Spaltung der „roten Anile“ mit 2 n Natronlauge führt zu Isonitril:



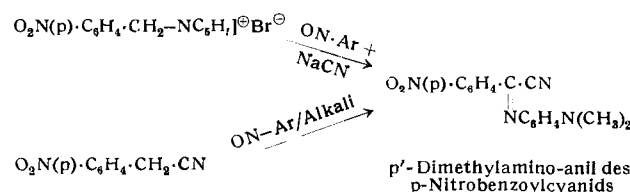
wie es auch aus dem  $\alpha$ -Keto-aldo-nitron durch Beckmannsche Umlagerung mit Essigsäureanhydrid bei 20 °C resultiert.

Aus Benzyl-pyridiniumsalzen entstehen entsprechend mit Nitroso-dimethylanilin/Natriumcyanid über die Nitrone und roten Anile hinweg, die Carbonsäuren<sup>35)</sup>:



wenn man mit heißer Mineralsäure, dagegen wenn man mit konz. Salzsäure in der Kälte spaltet, die Säurecyanide, die weiter zu Benzoyl-ameisensäuren verseift werden<sup>36)</sup>.

Aus p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid erhält man mit Nitroso-dimethylanilin/Natriumcyanid die gleiche, einem „roten Anil“ entsprechende „Schiffsche Base“<sup>37)</sup>, die P. Ehrlich und F. Sachs<sup>38)</sup> aus p-Nitro-benzylcyanid und Nitrosoaryl erhalten haben:



Die Spaltung gibt 90 % d. Th. an p-Nitro-benzoylcyanid, das unerwünscht leicht in Blausäure und p-Nitrobenzoesäure zerfällt. —

<sup>33)</sup> F. Kröhnke u. O. Lüderitz, ebenda 83, 60 [1950].

<sup>34)</sup> F. Kröhnke, unveröffentl.

<sup>35)</sup> F. Kröhnke, I. Vogt u. K. Ellegast, unveröffentl.

<sup>36)</sup> L. Claisen, Ber. dtsch. chem. Ges. 10, 1663 [1877].

<sup>37)</sup> F. Kröhnke, unveröffentl.

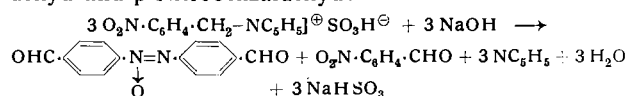
<sup>38)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 2341 [1899].

<sup>30)</sup> F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 298 [1947].

<sup>31)</sup> V. Bellavita, Gazz. chim. ital. 65, 755, 889, 897 [1935].

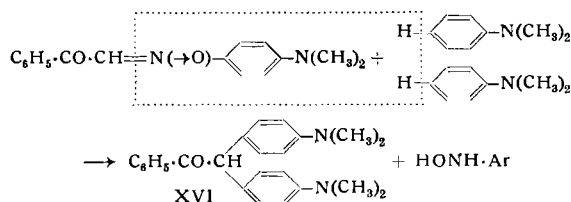
<sup>32)</sup> F. Kröhnke, Chem. Ber. 80, 303 [1947].

Einen Sonderfall stellt die alkalische Spaltung des p-Nitrobenzyl-pyridiniumsulfits dar; sie führt, wie E. H. Huntress und G. L. Foote<sup>39)</sup> zeigten, zu 4,4'-Azoxy-benzaldehyd und p-Nitrobenzaldehyd:



### III. Acyl-diphenylmethane

Bei dem Versuch, Nitrone aus den Pyridiniumsalzen schonender als mit Alkali darzustellen, wurden außer Piperidin, Diäthylamin sowie Natriumcyanid Dialkylaniline herangezogen. Es entstanden jedoch die Leukobasen von Acyldiphenylmethan-Farbstoffen. Ihre Bildung ließ sich leicht aufklären, als sich zeigte, daß Nitrone selbst sich zu den gleichen Leukobasen (XVI) umsetzen lassen. Sie stehen ja den Schiff'schen Basen in ihrem Verhalten sehr nahe und sind wie diese „maskierte“ Aldehyde bzw. Ketone. Die Bildungsgleichung:

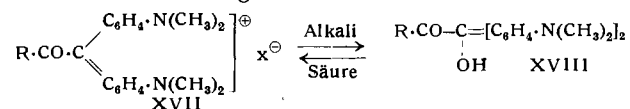


läßt erwarten, daß auch  $\alpha$ -Ketoaldehyde mit Dialkylanilin diese Acyl-diphenylmethane geben sollten. Das geschieht tatsächlich, und zwar am besten in Eisessig. Schon früher haben W. Madelung und M. E. Oberwegner<sup>40)</sup> diese Kondensation mit Phosphoroxychlorid ausgeführt. Ebenso gut kann man aber auch, wie aus dem Gesagten verständlich, von den Phenacyl-pyridiniumsalzen ausgehen und diese mit Nitrosodimethylanilin + Dialkylanilin in Alkohol bei Zimmertemperatur aufeinander einwirken lassen.

Beispiel: Benzoyl-tetramethyldiamino-diphenylmethan (XVI) aus Phenacyl-pyridiniumbromid<sup>41)</sup>:

1,12 g Phenacyl-pyridiniumbromid, 0,43 g Nitrosobenzol und 1 cm<sup>3</sup> Dimethylanilin in 30 cm<sup>3</sup> Alkohol läßt man 6 Tage bei 20 °C stehen, filtriert dann von den Kristallen (0,55 g) ab und läßt mit weiteren 0,43 g Nitrosobenzol noch 4 Tage stehen. Gesamtausbeute an Base, die noch etwas von ihrem bromwasserstoffsaurigen Salz enthält, etwa 60 % d. Th. Fp. aus 55 Tln. Alkohol (feine, schwach gelbe Nadeln): 168 °C. Die Lösung der Base in Eisessig wird auf Zusatz selbst einer Spur Bleidioxid tiefblau.

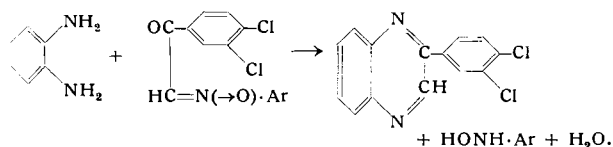
Die Acyl-diphenylmethane unterscheiden sich von den Triphenylmethan-leukobasen nur durch das zwischengeschaltete, mit Ketonreagentien übrigens nicht nachweisbare, Carbonyl. Tatsächlich kann man auch hier die Farbstoffe (XVII) aus den Leukobasen (XVI) nach den üblichen Methoden gewinnen und als Perchlorate oder Zinkchlorid-Doppelsalze abscheiden. Mit Alkali erhält man die farblosen Carbinol-Basen (XVIII), die mit Säuren wieder die Farbsalze geben.



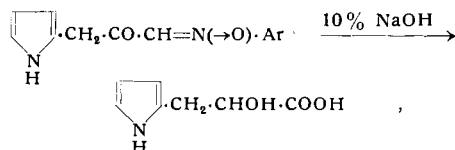
Alle bisher dargestellten Farbstoffe mit verschiedenem R sind blau. Sie färben besonders Seide sehr schön mit blauen bis blaugrünen, tannierte Baumwolle mit grünen Tönen an, sind aber kaum echter als die entspr. Triphenylmethan-Farbstoffe.

Daß man Nitrone wie die zugrunde liegenden Aldehyde zu Reaktionen verwenden kann, hat sich oft bestätigen

lassen. So bilden sie mit o-Phenylendiamin in Alkohol (+ etwas Essigsäure) die Chinoxaline<sup>42)</sup>.



Ebenso lassen sie sich mit Phenylhydrazin, Hydroxylamin, Anilin wie die Aldehyde umsetzen. Und wie die Glyoxale mit Alkali Milch- bzw. Mandelsäuren geben, so gehen auch die  $\alpha$ -Keto-aldonitrone mit Alkali in  $\alpha$ -Oxysäuren über; z. B.

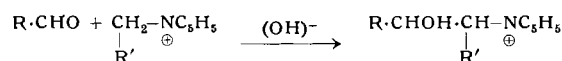


wobei zwischendurch tiefrote Farbe auftritt<sup>43)</sup>.

### V. Pyridinium-äthanol

Die „Pyridinium-äthanol“ versprechen, als Ausgangsstoffe für Synthesen und auch für die Vinyl-pyridiniumsalze (s. Kapitel VI) eine gewisse Bedeutung zu bekommen. Bereits heute dürfte die Synthese von Isatogenen über sie die einfachste überhaupt sein. Die Methoden der Darstellung von Pyridinium-äthanol<sup>1)</sup> werden daher kurz besprochen.

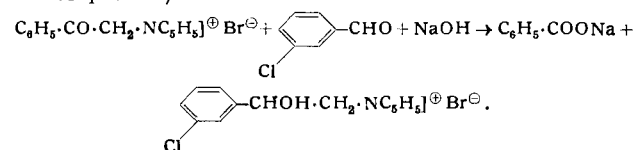
Die auflockernde Wirkung des Pyridinium-Restes auf ein benachbartes Methylen läßt sich wie gegenüber aromatischen Nitroso-Verbindungen auch gegenüber den ihnen in der Reaktionsweise vielfach vergleichbaren Aldehyden erkennen. Nur bleibt dabei die Reaktion im allgemeinen bei der Bildung des „Aldols“ stehen, das als „Pyridinium-äthanol“ bezeichnet worden ist:



Beispiel 1<sup>2)</sup>: 1 g Methyl-pyridiniumbromid und 0,66 g Benzaldehyd in 17 cm<sup>3</sup> Alkohol + 0,33 cm<sup>3</sup> Piperidin erhitzt man 6 Tage auf dem Wasserbad, wobei man zwischendurch viermal abfiltriert und dabei jedesmal 0,22 cm<sup>3</sup> Benzaldehyd und 0,15 cm<sup>3</sup> Piperidin zufügt. Gesamtausbeute an  $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NC}_5\text{H}_5$  Br<sup>+</sup>: 1,32 g = 82 % d. Th.

Der Rest R des Aldehyds kann aliphatisch, aromatisch, ar-aliphatisch oder heterocyclisch sein; an Pyridiniumsalzen sind besonders solche begünstigt, in denen R' eine elektronen-anziehende Gruppe bedeutet wie > CO oder Nitrophenyl. Es sind daher die Phenacyl- und Benzyl-pyridiniumsalze am meisten herangezogen worden, aber auch solche mit 1-ständigen Alkyl-, Allyl-, Cinnamyl-, Anilinoformyl-methyl- und Carbäthoxymethyl-Gruppen. Bei der Umsetzung der Phenacyl-pyridiniumsalze wird gleichzeitig der Phenacyl-Rest als Benzoesäure abgespalten (s. Kapitel II).

Beispiel 2<sup>3)</sup>:



<sup>42)</sup> F. Kröhnke, ebenda 80, 300 [1947].

<sup>43)</sup> G. Sanna, Gazz. chim. ital. 78, 742 [1948].

<sup>1)</sup> F. Kröhnke u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 656 [1934]; 68, 1351 [1935]; 72, 2000 [1939]; 73, 310 [1940]; 84, 388, 399, 956 [1951]; 85, 368, 376 [1952]; X. u. XI. Mittell.: im Druck. (Chem. Ber. 1954).

<sup>2)</sup> F. Kröhnke, ebenda 67, 656 [1934]; F. u. G. Kröhnke, unveröffentl.

<sup>3)</sup> F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 663 [1934].

<sup>39)</sup> J. Amer. chem. Soc. 64, 1017/20 [1942].

<sup>40)</sup> W. Madelung u. M. E. Oberwegner, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 931 [1932].

<sup>41)</sup> F. Kröhnke, ebenda 72, 1731 f. [1939].