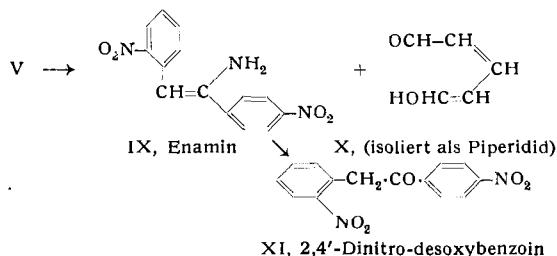


Isatogene, soweit in ihnen eine aus dem Aldehyd stammende o-Nitro-Gruppe vorliegt.

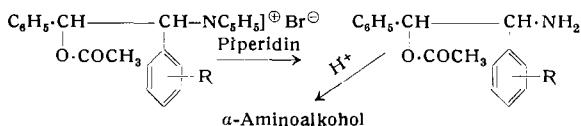
Die Verwendung eines Überschusses an sekundärer Base führt – und zwar ebenfalls wieder mit sehr guten Ausbeuten – zu einem ganz anderen Resultat. In dem nun stärker alkalischen Milieu ist die Primärreaktion die Öffnung des Pyridinium-Ringes (hier wie wohl stets über die Stufen: Carbenat-Zwitterion → Pseudobase):



und man erhält das orangefarbene, recht beständige Enamin IX und aus der Mutterlauge davon das „Piperidid“ des Glutaconaldehyds (X), das, wie sich zeigt, am besten als Perchlorat isoliert wird<sup>16</sup>). Es handelt sich also um eine „Zincke-Aufspaltung“ besonderer Art: eine aliphatische Doppelbindung ist hier anscheinend ebenso wirksam wie eine durch mindestens zwei Nitro-Gruppen „aktivierte“, aromatische. Denn eine gleiche Öffnung erleiden auch z. B. Vinyl-pyridiniumsalze ohne Nitro-Gruppen<sup>17</sup>).

Charakteristisch für die Enamine des Typs IX ist es nun, daß sie mit Säuren quantitativ in die Desoxybenzoine (XI) übergehen. Bei entspr. Synthesen, durch die zahlreiche Desoxybenzoine unschwer dargestellt wurden, war eine Isolierung des Enamins in keinem Falle notwendig<sup>16</sup>).

In Piperidin kann man erreichen, daß in den Acyl-Derivaten der Pyridinium-äthanole die Aufspaltung des Pyridinium-Ringes vor der Abspaltung der Essigsäure bevorzugt wird. Es liegen somit nach der Aufspaltung Acyl-Derivate von  $\alpha$ -Aminoalkoholen vor<sup>18</sup>), die mit heißer 2 n Säure leicht in die  $\alpha$ -Aminoalkohole übergehen:



Die thermische Zersetzung der Vinyl-pyridiniumsalze wird in Kapitel VII behandelt.

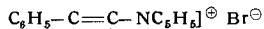
## VII.

### Synthesen durch thermische Zersetzung

Thermische Zersetzung von Pyridiniumsalzen, etwa im Hochvakuum, bedeuten einen aussichtsreichen aber noch verhältnismäßig wenig benutzten Weg der Synthese mit Hilfe von Pyridiniumsalzen. Sie sind keine Domäne der Pyridiniumsalze, gelingen hier aber besonders gut, wohl weil die Bindung zwischen dem N-Substituenten (vor allem Benzyl-, Allyl- usw.) und dem Pyridinium-Stickstoff durch die N=C-Doppelbindung labilisiert wird: so wird Benzyl-pyridiniumchlorid durch einstündiges Kochen mit wäßri-

<sup>16</sup>) F. Kröhnke u. I. Vogt, unveröffentl.

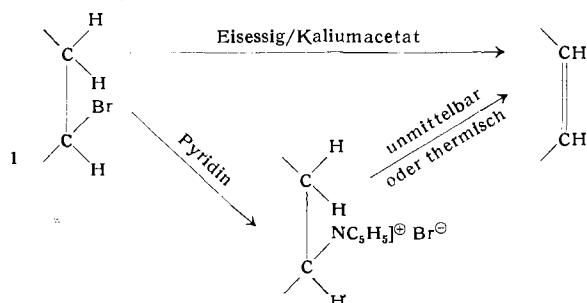
<sup>17</sup>) Selbst das 2-Amido-4-phenylthiazolyl-5-pyridiniumbromid,



wird mit Alkali tiefrot, es scheidet sich eine schwarzbraune Substanz ab von der Formel eines „Zincke-Aldehyds“, bzw. dessen Oxymethylenform: Dr. H. Timmler, Privatmitteilg.

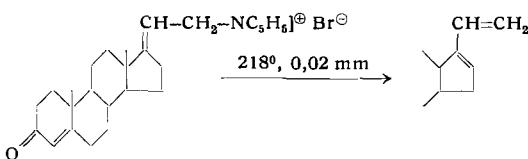
ger Natriumsulfid-Lösung zu  $\frac{2}{3}$  in Pyridin und Benzylsulfid gespalten<sup>1</sup>). Wesensverwandt ist die Sulfit-Spaltung des Vitamins B<sub>1</sub>. Diese charakteristische Lokalisierung macht C-Alkylierungen mit Pyridiniumsalzen möglich, die im Kapitel VIII erwähnt werden.

Lange bekannt ist die Wanderung der Alkyl-Gruppen im Alkyl-pyridiniumhalogenid an das  $\alpha$ - oder  $\gamma$ -C-Atom durch Erhitzen auf 300 °C<sup>2</sup>); ebenso weiß man etwa, daß das Diphenylmethyl-pyridiniumbromid thermisch in Tetraphenyläthan und Diphenylmethan neben wenig 2-(Diphenyl-methyl)-pyridin übergeht<sup>3</sup>). – Die Abspaltung von Pyridinhydrobromid aus der Gruppierung I zur Erzeugung einer Doppelbindung bedeutet einen scheinbaren Umweg, soweit sie nicht in einer Operation, also ohne nachträgliche Destillation, gelingt. Sie läßt sich ja grundsätzlich auch durch Abspaltung von H-Halogen mit Kaliumacetat/Eisessig usf. erreichen:



Doch ist meistens die thermische Spaltung der Pyridiniumsalze – trotz des Umweges – ergiebiger. So finden Ruzicka, Plattner und Aeschbacher<sup>4</sup>), daß das Cholestononyl-pyridiniumbromid bei der „destruktiven Destillation“ bei 250–300°/10 mm überraschend glatt das  $\Delta^4$ -Cholestenon (statt des erwarteten  $\Delta^1$ -Cholestenons, also unter Verlagerung der Doppelbindung) gibt, während die Abspaltung von HBr aus dem Cholestononyl-bromid mit Eisessig/Kaliumacetat eine viel schlechtere Ausbeute liefert<sup>5</sup>).

Die thermische Abspaltung von Pyridin-HBr aus dem Pyridiniumsalz des 21-Brom-pregnadien-(4,17)-o-ns-(3) im Hochvakuum, die wohl zum Pregnatrien-(4,16,20)-o-ns-(3) führt (H. Reich<sup>6</sup>), hat Interesse, weil der Pyridinium-Rest sich das zu seiner Abspaltung nötige H-Atom aus einem  $\delta$ -ständigen C-Atom holt.



Schöne Beispiele für die Brauchbarkeit der Hochvakuum-Destillation von Pyridiniumsalzen auf dem Steroid-Gebiet bringen E. Müller, A. Langerbeck und H. Neuhoff<sup>7</sup>). Die Pyridiniumsalze (III) stellen sie dabei aus  $\alpha, \beta$ -unge-sättigten Ketonen (II) über mehrere plausibel gemachte

<sup>1</sup>) H. R. Snyder u. J. C. Speck, J. Amer. chem. Soc. 61, 668, 2895 [1939].

<sup>2</sup>) A. Ladenburg, Ber. dtsch. chem. Ges. 16, 2059 [1883]; 17, 772 [1884]; N-Benzyl-pyridiniumchlorid wird in Gegenwart eines Kupferkatalysators schon bei 230 °C in 2- und 4-Benzyl-pyridinium umgelagert (Ausbeute 33 %): C. H. G. Hands u. F. B. Whitt, J. Soc. chem. Ind. 66, 407/9 [1947].

<sup>3</sup>) A. E. Tschitschibabin, Journ. Russ. phys. chem. Ges. 34, 133 (Chem. Zbl. 1902, 1, 1301).

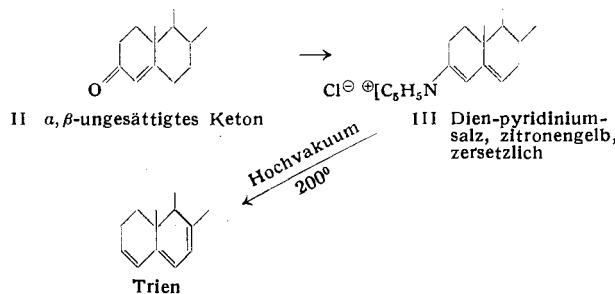
<sup>4</sup>) L. Ruzicka, Pl. A. Plattner u. R. Aeschbacher, Helv. Chim. Acta 21, 866 [1938]; ein weiteres Beispiel: L. Ruzicka, O. Jeger u. W. Ingold, ebenda 27, 1859 [1944].

<sup>5</sup>) Vgl. auch A. Butenandt, Schwed. P. 111450 [1940]; Chem. Zbl. 1947, 1875.

<sup>6</sup>) H. Reich, Helv. Chim. Acta 23, 220, 223 [1940].

<sup>7</sup>) Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 141 [1944].

Zwischenprodukte hinweg mit Phosphoroxychlorid in Pyridin bei gewöhnlicher Temperatur dar:



Bei dieser Methode, die sich schon vorher besonders bewährt hatte<sup>8</sup>), ist weder das Pyridin noch das Oxychlorid durch andere Stoffe gleichwertig ersetzbar. E. Müller und Mitarbeiter zeigen mit ihrer Hilfe, daß man, wie sonst aus Alkoholen unter Erzeugung einer Doppelbindung, vielmehr aus Ketonen unter Bildung zweier neuer Doppelbindungen Wasser abspalten kann. Mit befriedigender Ausbeute gelingt so die Überführung von Cholestenon in Cholestatrien und die von Testosteron-propionat in Androstatrien-(3,5,7)-ol-(17)-propionat.

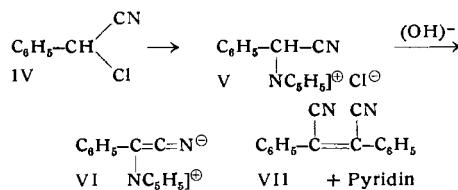
Beispiele<sup>7</sup>:

Cholestadien-(3,5)-pyridiniumchlorid-(3): 4 g Cholestenon wurden in 20 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst und mit 1,6 g frisch destilliertem  $\text{POCl}_3$  versetzt. Die Lösung färbte sich nach und nach rotbraun. Allmählich begann die Kristallabscheidung, die nach 4 Tagen praktisch beendet war. Nach zweitägigem Stehenlassen wurde der Ansatz zwischendurch 3 h auf dem Wasserbad erwärmt. Das abgesaugte Pyridiniumsalz wurde mit trocknem Pyridin, dann mit absolutem Äther gewaschen. Zersetzung 220 bis 225 °C, Ausbeute 2,8 g = 56 % d. Th.

Cholestatrien-(3,5,7); 14,1 g Pyridiniumsalz wurden im Hochvakuum auf 100 °C erhitzt. Dabei sublimierte das Pyridinhydrochlorid. Nach 3 h wurde die Temperatur auf 150 °C erhöht. Nach einer weiteren Stunde zeigten sich am Retortenhals die ersten Ölropfchen. Daraufhin wurde das Pyridin-hydrochlorid entfernt und nach 3 h die Temperatur 1/2 h auf 175 °C gehalten, schließlich auf 200 °C erhitzt und bei dieser Temperatur bis zum Schluß sublimiert. Es sammelte sich im Retortenhals ein gelbliches Öl, das langsam erstarrte. Rohausbeute an Kristallisationsprodukt  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}$  4,5 g = 42 % d. Th.; Fp nach dreimaliger Sublimation im Hochvakuum, dann Umkristallisieren aus Aceton/Aether 67/9 °C. Das Trien ist äußerst unbeständig.

Es scheint, daß man manchmal das gleiche Resultat wie mit der thermischen Destillation des Pyridiniumsalzes dadurch erreichen kann, daß man die Substanz mehrere Stunden mit Kollidin (2,4,6-Trimethylpyridin) kocht, das bekanntlich keine quartären Salze liefern kann und dadurch Komplikationen vermeiden läßt (A. Butenandt<sup>9</sup>).

Die guten präparativen Möglichkeiten der Hochvakuum-Destillation von Pyridiniumsalzen zeigen auch A. H. Cook, J. Downer und B. Hornung<sup>10</sup>): Phenyl-chloracetonitril (IV) gibt leicht ein Pyridiniumsalz (V) und dieses ein tieffarbiges „Enimin-betain“ (VI)<sup>11</sup>), dessen thermische Zersetzung im Hochvakuum bei 200 °C in guter Ausbeute Diphenyl-maleinsäure-nitril (VII) liefert:



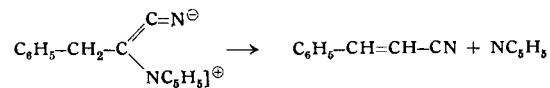
<sup>8</sup>) A. Butenandt u. J. Schmidt-Thomé, ebenda 71, 1487 [1938].

<sup>9</sup>) A. Butenandt u. Mitarb., ebenda 72, 1617 [1939]. H. H. Inhoffen u. Mitarb., ebenda 71, 1720 [1938]; 72, 1686 [1939]; 73, 451 [1940]; diese Ztschr. 59, 207, bsd. 209/10 [1947]. — F. Galinovsky u. Mitarb., Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 230 [1943]; Mh. Chemie 80, 288 [1949].

<sup>10</sup>) J. chem. Soc. [London] 1941, 502/6.

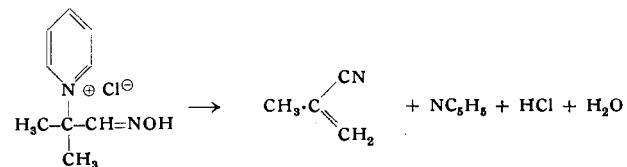
<sup>11</sup>) F. Kröhnke, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 83 [1939]; s. auch Kapitel IIIc.

Auch das 2,2'-Dimethoxy-1,1'-dinaphthyl-maleinsäure-nitril war nur auf diese Weise aus dem 2-Methoxy-1-naphthyl-acetonitril (bzw. dessen Chlorierungsprodukt) zugänglich; entsprechend das Di-p-anisyl-maleinsäure-nitril, wobei sich statt des Enimin-betains auch das Pyridiniumsalz selbst heranziehen ließ. Das Betain aus dem Pyridiniumsalz des  $\alpha$ -Chlor- $\beta$ -phenyl-propionitrils, das  $\beta$ -ständig zum Pyridinium-N noch Wasserstoffatome trägt, gibt fast theoretisch das Cinnamyl-nitril<sup>10</sup>).

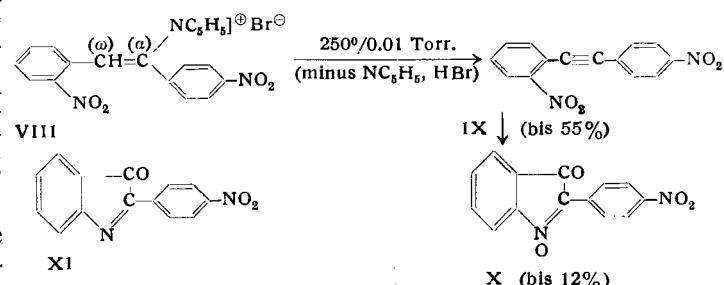


Besonders hübsch ist auch die leichte Bildung von sym. Dibenzoyläthylen durch Sublimation des „Enol-betains aus Pyridin und  $\omega$ -Bromacetophenon bei 150°/0,001 mm<sup>10</sup>).

Ähnlich gewinnt C. B. Wooster<sup>12</sup>) Methacrylonitril bei bis 190 °C aus 1-(2-Isonitroso-tert.-butyl)-pyridiniumchlorid:



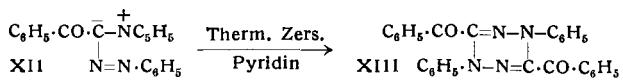
Die oben besprochenen N-Vinyl-pyridinium-salze liefern Beispiele dafür, daß man mit der thermischen Zersetzung von Pyridiniumsalzen auch besondere Effekte erreichen kann. Destilliert man etwa das Vinylpyridiniumsalz aus p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid + o-Nitrobenzaldehyd (VIII) im Hochvakuum bei 250 °C, so erhält man in einer Ausbeute von 55 % d. Th. das betreffende Tolan IX neben Pyridin-hydrobromid, außerdem zu etwa 12% das Isatogen (X), das nachweislich aus IX während der Operation entstanden ist:



Ebenso verhalten sich die Acetyl-Derivate der zugehörigen Pyridinium-äthanole, während diese selbst thermisch in die Komponenten gespalten werden.

Destilliert man aber mit Silber-Pulver im Hochvakuum<sup>13</sup>), so erhält man neben dem Tolan das rote Ketoindolenin XI (Ausbeute 20 %) und außerdem das Azlacton der p-Nitrobenzoyl-anthrancisäure.

Ein weiteres instruktives Beispiel der wie gesagt noch zu selten herangezogenen, sauberen, wenngleich nicht stets zu einheitlichen Produkten führenden Methode ist die thermische Abspaltung von Pyridin aus dem Betain (XII) des Reaktionsprodukts von Phenacylpyridiniumbromid und Benzoldiazoniumsalz, bei der unter Zusammentritt von zwei „Resten“ ein Tetrazin-Derivat (XIII) entsteht — hier schon beim Kochen in Alkohol<sup>14, 15</sup>:



<sup>12</sup>) USA. P. 2471994 [1949] (Röhm u. Haas Co.); Ref. Chem. Abstr. 1949, 7498 i.

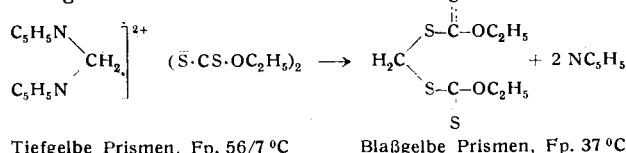
<sup>13</sup>) F. Kröhnke u. M. Meyer-Delius, Ber. dtsch. chem. Ges. 84, 941/7 [1951].

<sup>14</sup>) P. W. Neber u. H. Wörner, Liebigs Ann. Chem. 526, 173 [1936].

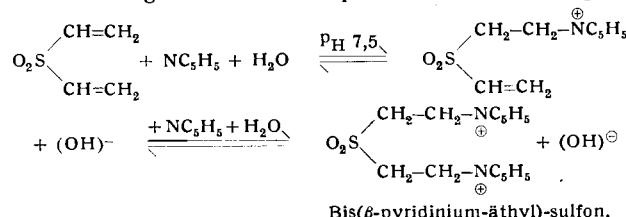
<sup>15</sup>) F. Krollpfeiffer mit E. Braun, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 89 [1937]; mit H. Hartmann, ebenda 83, 91 [1950].

Das Beispiel zeigt zugleich, ebenso wie die von *Cook* und Mitarbeitern gebrachten (s. oben u. <sup>10</sup>), die besondere Eignung der Betaine zu gerichteten, thermischen Zersetzung.

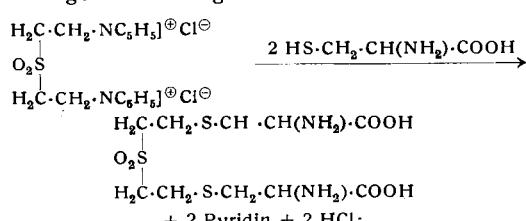
Die Leichtigkeit der Pyridin-Abspaltung aus Pyridiniumsalzen und -betainen hängt von Faktoren ab, die noch nicht systematisch untersucht sind. Als Beispiel einer sich spontan bei gewöhnlicher Temperatur und aus dem kristallisierten Zustand heraus spaltenden Verbindung sei das Methylen-bis-pyridinium-xanthogenat angeführt<sup>16</sup>), das einige Stunden nach seiner Bereitung unter Übergang in das Methylen-bis-xanthogenat sich verflüssigt.



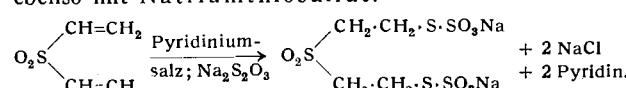
Manche solcher Spaltungsreaktionen sind im Prinzip umkehrbar. Die Beobachtungen darüber sind noch spärlich, doch lassen sich deren zwei aus ganz verschiedenen Gebieten anführen. Die eine betrifft das Divinylsulfon und sein Pyridin-Additionsprodukt, das *Stahmann, Golumbic, Stein und Fruton*<sup>17</sup>) untersuchen. Sie finden die durch die folgenden Formeln repräsentierten Beziehungen:



Viel langsamer reagiert so das Sulfoxid, gar nicht das Sulfid. Infolge des Gleichgewichts lässt das isolierbare Pyridiniumsalz (ebenso die entspr. Salze mit Nicotinamid, Chinolin, Isochinolin, Diäthanolamin und vielen anderen Basen) in wässriger Lösung reaktive Vinyl-Gruppen entstehen und reagiert daher etwa mit Cystein sowie Alanin in Bicarbonat-Lösung, wobei es als eine Art Alkylierungsmittel fungiert:



ebenso mit Natriumthiosulfat:



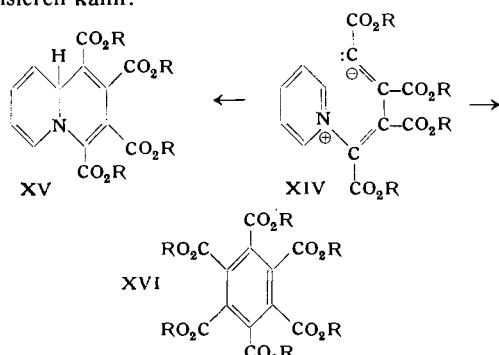
Von hohem Interesse ist die Rolle des Pyridins beim Zusammenwirken philodierer Komponenten und bei deren Polymerisation. *O. Diels* und Mitarbeiter<sup>18</sup>) weisen in zahlreichen, gründlichen Arbeiten nach, daß dabei Pyridiniumsalze (bzw. -betaine) Zwischenprodukte sind. Insbes. entsteht aus Acetylen-dicarbonsäure-ester und Pyridin das labile, rote Pyridinium-C-Betain (XIV) (also ein

<sup>16</sup>) *F. Kröhnke*, Chem. Ber. 83, 56, 60 [1950].

<sup>17</sup>) *M. A. Stahmann, C. Golumbic, W. H. Stein u. J. S. Fruton*, J. org. Chemistry 11, 322ff. [1946]; vgl. auch ebenda 581ff. u. 675f.; 704ff. u. 719f. — Vgl. *B. R. Baker u. M. V. Querry*, ebenda 15, 417 [1950].

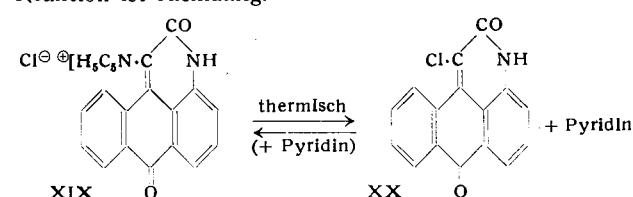
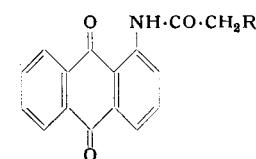
<sup>18</sup>) *Liebigs Ann. Chem.* 498, 16 [1932]; 505, 103 [1933]; 510, 87 [1934]; 513, 129 [1934]; 516, 45 [1935]; 519, 140 [1935]; 525, 73 [1936]; 556, 38 [1944].

N-Vinyl-pyridiniumbetain), das sich sowohl zu Chinolizintetracarbonester (XV) wie auch (mit einer dritten Molekel Acetylendicarbonsäure-ester) zu Mellithsäureester (XVI) stabilisieren kann:



Entsprechend reagieren *α*-Picolin, Chinolin, Isochinolin, Chinaldin und *α*-Stilbazol; thermisch wird XIV in Oxalsäure, Aconitsäure und Pyridin zersetzt.

Eine andere Reaktion, bei der ebenfalls Pyridin abgespalten und — freilich nach einem offenbar anderen Mechanismus — wieder aufgenommen wird, zugleich eine bemerkenswerte Cyclisierung mit Hilfe einer intermediären Pyridiniumsalz-Bildung, fand *Ch. Marschalk* auf dem Anthrachinon-Gebiete<sup>19</sup>). *α*-(Chloracetylarnino)-anthrachinon (XVII) gibt ein Pyridiniumsalz (XVIII), das leicht den Ring zum Anthropyridon-Derivat (XIX) schließt (Spuren von Pyridin-hydrochlorid verhindern diesen Ringschluß!). Erhitzt man XIX in Nitrobenzol zum Kochen, so destilliert Pyridin ab und es resultiert das Chlor-3'-pyridon-anthron-1,9 (XX); diese Reaktion ist rückläufig.



XX läßt sich mit Natriumhydrosulfit zum Pyridon-anthron-1,9 (=CH— statt —CCl—) reduzieren.

## VIII.

### N-Acyl-pyridiniumsalze

N-Acyl-pyridiniumsalze sind im allgemeinen recht unbeständig, und relativ wenige kennt man in kristallisierter Form, so das p-Nitrobenzoyl-<sup>1</sup>) und das Cinnamoyl-pyridiniumchlorid<sup>2</sup>) (Fp 122/24 °C)<sup>3, 4</sup>).

<sup>19</sup>) Bull. Soc. chim. France 33, 419 [1923]; ebenda 1952, 952, 955; vgl. Frdl. XII, 105; vgl. *E. de Barry Barnett u. J. W. Cook*, J. chem. Soc. [London] 1922, 796.

<sup>20</sup>) *V. Prey*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 350, 445, 537 [1942]; 76, 156 [1943]; s. auch ebenda 74, 1219 [1941].

<sup>21</sup>) *H. E. Baumgarten*, J. Amer. chem. Soc. 75, 1239/40 [1953].

<sup>22</sup>) S. über N-Acyl-pyridiniumsalze auch *B. M. Bogossowski*, Chem. Zbl. 1937 II, 1573; *W. v. E. Doering u. W. E. Mc. Ewen*, J. Amer. chem. Soc. 73, 2104 [1951]; *H. Adkins u. Qu. E. Thompson*, ebenda 71, 2242 [1949]; über den Mechanismus der Acylierungsreaktion: *W. Hückel*, Liebigs Ann. Chem. 540, 283 [1939]; *S. J. Lurje*, Chem. Abstr. 1949, 4240. — Übersicht über die Reaktionen der Acylpyridiniumsalze mit aliphat. Acyl: *N. O. V. Sonntag*, Chem. Rev. 52, 294f. [1953].

<sup>23</sup>) *G. Minunni*, Gazz. chim. ital. 22, II, 113 [1892]; *A. Einhorn u. F. Hollandi*, Liebigs Ann. Chem. 307, 95 [1898]; *E. Wedekind*, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 2070 [1901]; Liebigs Ann. Chem. 318, 91 [1901]; 323, 246–264 [1902]; *W. Theilheimer*: Synth. Methods, V, Nr. 206 [1951]; Chem. Abstr. 43, 4240h; *W. E. Mc. Ewen*, J. Amer. chem. Soc. 74, 3605 [1952]. — Diacylierung von Säureamiden: *Qu. E. Thompson*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5841 [1951]. Aus Säurehalogenid u. tert. Amin können u. U. auch Ketene entstehen: vgl. *N. O. V. Sonntag*, Chem. Rev. 52, 298 [1953].