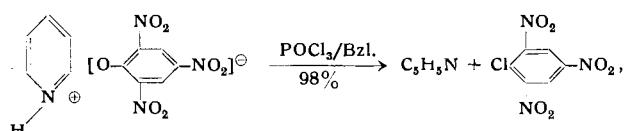
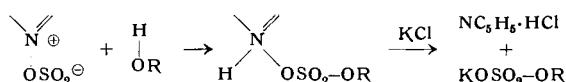


Cumaranon auf Pyridin, wobei das Cumaranon das an sich nicht begünstigte Aufspaltungsprodukt aus dem p-Nitro-benzoyl-pyridiniumchlorid durch Kondensation zu stabilisieren scheint (s. Kapitel IX, Formel V). Dieses Moment verdient bei Versuchen zu neuartigen Pyridinium-Aufspaltungen Beachtung.

Den Acyl-pyridiniumsalzen schließt sich die Pyridinium-N-sulfonsäure von *P. Baumgarten*<sup>18)</sup> an, ein wichtiges Sulfurierungsmittel, das durch starke Natronlauge Aufspaltung des Pyridinium-Kerns erleidet wie etwa das „Zincke-Salz“ (s. Kapitel IX) und das Anlagerungsprodukt von Bromcyan an Pyridin<sup>19)</sup>. Im Zusammenhang mit den N-Acyl-pyridiniumsalzen sei die Umsetzung des Pyridin-pikrats mit  $\text{POCl}_3$  (oder  $\text{COCl}_2$ ) in siedendem Benzol erwähnt, die fast quantitativ Pikrylchlorid ergibt und dessen wohl einfachste Darstellung bedeutet<sup>20)</sup>:

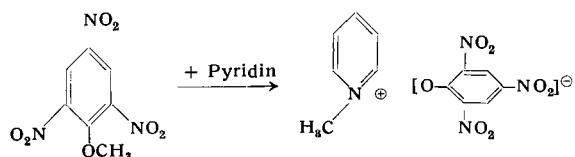


während freie Pikrinsäure mit  $\text{POCl}_3$  oder  $\text{COCl}_2$  nicht reagiert. Das 3,5-Dinitrophenol gibt auf dem gleichen Wege das 3,5-Dinitro-chlorbenzol. Man kann von der Pyridinium-N-sulfonsäure aus substituierte Pyridiniumsulfate darstellen, die, wie man neuerdings gefunden



hat, das Pyridin leicht gegen die Kationen der verschiedensten Salze austauschen. So kann z. B. R der Cholesteryl-Rest sein<sup>21)</sup>.

Als eine Art Umkehrung der Veresterung mit Hilfe von Pyridiniumsalzen erscheint die glatte Reaktion etwa des 2,4,6-Trinitroanisols mit Pyridin (und anderen tertiären sowie sekundären Basen), die bereits in der Kälte zum N-Methyl-pyridinium-pikrat führt (Fp 115/6 °C, einige Grade vorher sinternd)<sup>22)</sup>.



Acyl-pyridiniumsalze sind im allgemeinen reaktionsfähiger als Acylhalogenide, während dagegen Alkyl-pyridiniumsalze reaktionsträger sind als Alkylhalogenide. Trägt aber das Alkyl des Pyridiniumsalzes mehrere stark elektrophile Gruppen, so nimmt das Salz eine Art Mittelstellung ein, und der substituierte Alkyl-Rest lässt sich mehr oder weniger leicht und unter recht verschiedenen Bedingungen vom Pyridinium-Stickstoff ablösen. So wird das 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid durch 1-stündiges Erhitzen mit überschüssigem Guajacol auf

<sup>18)</sup> Ebenda 57, 1624 [1924]; 59, 1166 [1926]; s. auch Kapitel IX<sup>11)</sup>; techn. Bedeut. als Hilfsmittel für Zeugdruck u. Farbstoffzwischenprodukte: s. USA.P. 2431708 vom 2. 12. 1947 (Chem. Abstr. 1948, 1743f.); *P. Baumgarten*, D.R.P. 705096 (Chem. Zbl. 1941, I, 3587).

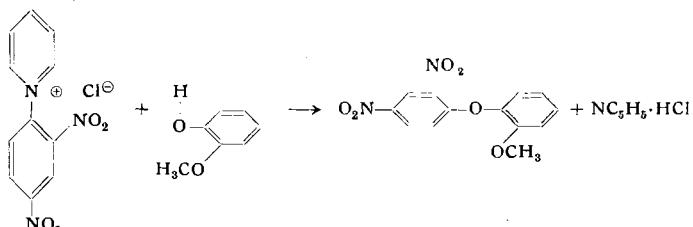
<sup>19)</sup> *W. König*, J. prakt. Chem. (2) 69, 105 [1904]; (2) 70, 19 [1904]; — mit *G. A. Becker*, ebenda (2) 85, 353 [1912].

<sup>20)</sup> *R. Boyer*, *E. Y. Spencer*, *G. F. Wright*, Can. J. Research 24B, 200 [1940].

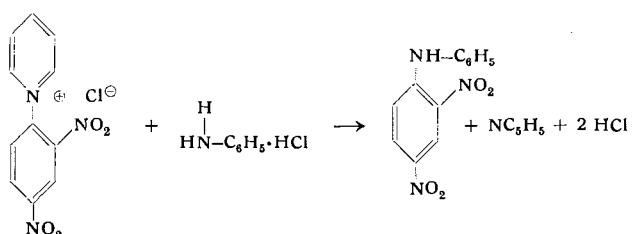
<sup>21)</sup> *A. E. Sobel*, *P. E. Spoerri*, J. Amer. chem. Soc. 63, 1259 [1941]; (Chem. Zbl. 1941, II, 1628); *L. C. King* u. *M. J. Bigelow*, J. Amer. chem. Soc. 74, 3338 [1952]; vgl. auch *L. C. King* u. Mitarb., ebenda 70, 1176, 2685 [1948].

<sup>22)</sup> *M. Kohn* u. *F. Grauer*, Mh. Chem. 34, 1751 [1913].

160–180° recht glatt in 2,4-Dinitro-2'-methoxy-di-phenyläther übergeführt<sup>23)</sup>:



Auch Amine lassen sich entsprechend „acylieren“: Während Anilin mit 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid 2,4-Dinitranilin gibt, liefert Anilin-hydrochlorid das 2,4-Dinitro-diphenylamin<sup>24)</sup>:

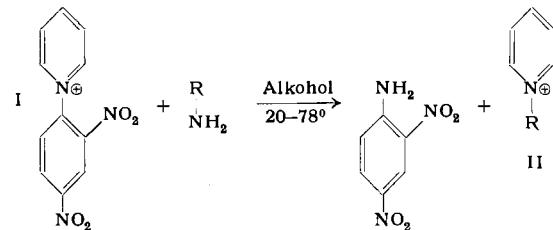


Zweckmäßig erhitzt man die Komponenten in Benzoesäure einige Zeit auf etwa 200 °C und gießt die Schmelze dann in viel warmes Wasser ein. Hierher gehört auch der Befund von *E. Koenigs* und *H. Greiner*<sup>25)</sup>, daß die Einwirkung von Thionylchlorid auf „Hydrochinon-pyridiniumchlorid“ Tri- und Tetrachlorchinon entstehen läßt.

## IX. Synthesen von Pyridiniumsalzen mit Hilfe anderer Pyridiniumsalze

### Synthesen über Öffnung des Pyridinium-Ringes

Zu den „Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen“ sollte man auch die rechnen, welche mittels leicht erhältlicher Pyridiniumsalze zu solchen führen, die nicht unmittelbar zugänglich sind. *Th. Zincke*<sup>1)</sup> hat gezeigt, daß das Anlagerungsprodukt von 2,4-Dinitrochlorbenzol an Pyridin (I) mit einem primären Amin zunächst unter Ring-Spaltung ein Derivat des Glutacondialdehyds gibt, aus dem durch Ringschluß unter Austritt von 2,4-Dinitroanilin das Pyridinium-Derivat (II) hervorgeht:



Im Endeffekt besteht dieser Vorgang in einem Austausch des 2,4-Dinitrophenyl-Restes gegen den Rest des angewandten primären Amins. Es resultieren so Pyridiniumsalze wie das Phenyl-pyridiniumchlorid ( $R=\text{C}_6\text{H}_5$ ), die

<sup>23)</sup> *F. Kröhnke*, unveröffentl. Man trägt nach der Reaktion in n-Natronlauge ein und holt mit Chloroform den Diphenyläther heraus, der aus Benzol/Petroläther derbe Polyeder vom Fp 70/71 °C gibt.

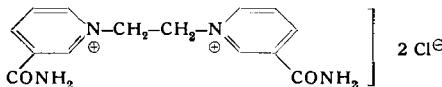
$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{N}_2$  (290,2) Ber. C 53,80 H 3,47 N 9,65  
Gef. C 53,96 H 3,66 N 9,82

Wohl die erste derartige Reaktion findet sich bei *E. T. Burrows* u. Mitarb. (J. chem. Soc. [London] 1949, 190, 199), die aber einen komplizierteren Fall betrifft.

<sup>24)</sup> *F. Kröhnke*, unveröffentl. Fp 156 °C. — vgl. S. 625, links.

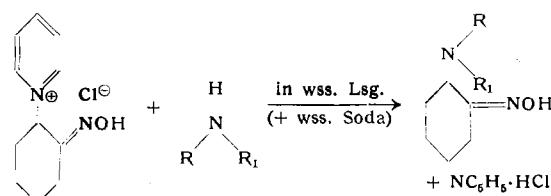
<sup>25)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1045 [1931].  
<sup>1)</sup> Liebigs Ann. Chem. 330, 361 [1903]; 333, 296 [1904]; 341, 371 [1905].

man aus den entspr. Halogenverbindungen und Pyridin nur erhalten kann, wenn das Halogen genügend beweglich, insbes. nicht aromatisch gebunden ist – und auch dann zumeist weniger ertragreich. *H. Lettré* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> zeigten kürzlich bei der Übertragung der Methode auf Nicotinamid, daß sie einen beträchtlichen Geltungsbereich hat. Sie erhielten aus dem 2,4-Dinitrophenyl-3'-carbonamido-pyridiniumchlorid mit Äthylen-diamin (entsprechend mit Hexamethylendiamin) in methanolischer Lösung schon bei 20 °C glatt das Bis-pyridiniumsalz:

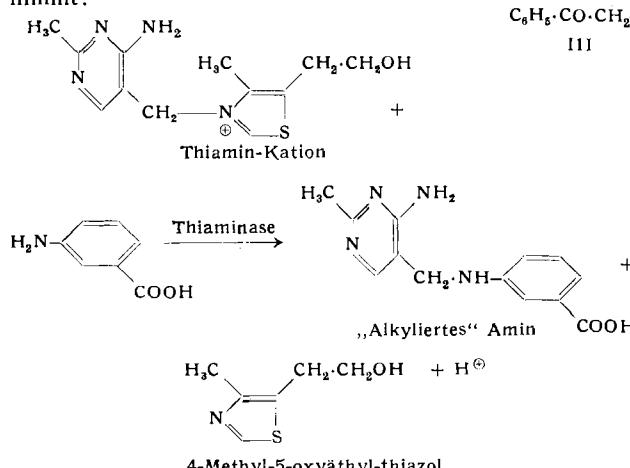


Auch p-Aminomethyl-benzolsulfonamid (Marfanil), Tryptamin, 7-Amino-cholesterin, Desacetylcolchicin sowie Glucosamin ließen sich mit dem 2,4-Dinitrophenylsalz aus Nicotinamid umsetzen. Das angewandte Amin muß dabei stärker basisch sein als das 2,4-Dinitroanilin, um dieses aus der vom Glutacondialdehyd abgeleiteten Zwischenstufe verdrängen zu können, doch spielt auch die Natur des Pyridiniumrestes eine Rolle (*Lettré* et al.).

Wesensverwandt damit scheint der Austausch zu sein, den das 2-Isonitroso-cyclohexyl-pyridiniumchlorid mit prim. und sek. aliphatischen Aminen eingeht<sup>3)</sup>.



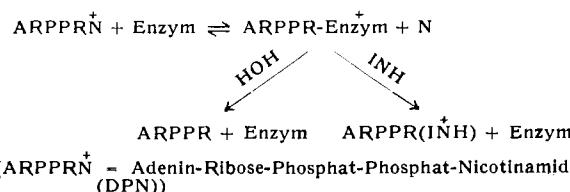
Einen anderen Verlauf nimmt die enzymatische Reduktion von Oniumsalzen, die *D. W. Woolley* (s. Kapitel I<sup>1)</sup>) gefunden hat. Bei ihr wird etwa durch die Karpfen-Thiaminase das Thiamin (Aneurin) gespalten, wobei die Pyrimidin-Hälfte des Thiamins ein Acceptor-Amin aufnimmt:



Entsprechend verläuft die enzymatische Spaltung der Cozymase (Diphosphopyridin-nucleotid, DPN) durch das Enzym DPN-ase. Hierbei wird die Molekel zwischen dem aldehydischen Ende der Ribose und dem quartären Stickstoff des Nicotinamids gespalten. Der abgespaltene Molekelrest wird unverändert auf geeignete Acceptorien übertragen. Als Acceptor kann im einfachsten Fall Wasser dienen, d. h. das DPN wird hydrolysiert. Es kann aber auch mittels DPN-ase aus Rindermilz ein Austausch zwischen

<sup>2)</sup> *H. Lettré, W. Haede u. Eva Ruhbaum*, ebenda 579, 123/32 [1953].  
<sup>3)</sup> *A. J. Birch*, J. chem. Soc. [London] 1944, 314/5 (Ref. Chem. Zbl. 1945, I, 1367).

freiem und gebundenem Nicotinamid erfolgen, was durch Einbau von <sup>14</sup>C-haltigem Nicotinamid in DPN nachgewiesen werden konnte. Auch können dem Nicotinamid analog gebaute Verbindungen wie z. B. Isonicotinsäurehydrazid als Acceptorien dienen. Es entsteht dann eine der Cozymase analog gebaute Molekel, welche den Isonicotinsäurehydrazid (INH)-Rest an Stelle des Nicotinamids (N) enthält. Die geschilderten Reaktionen lassen sich durch folgende Gleichung darstellen<sup>3a)</sup>:

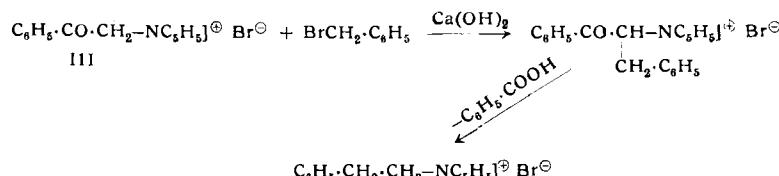


( $\text{ARPPRN}^+$  = Adenin-Ribose-Phosphat-Phosphat-Nicotinamid (DPN))

Daß eine Ablösung des am „quartären“ Stickstoff sitzenden Restes organisch-präparativ ohne intermediäre Öffnung des Ringes möglich ist, wurde im Kapitel VIII bereits gezeigt.

Die Synthese der Folsäure von *M. E. Hultquist* und Mitarbeitern<sup>4)</sup> bedient sich in einer wichtigen Phase ebenfalls eines Pyridiniumsalzes. Sie gehört aber einer allgemeiner gültigen, nicht speziell ein Pyridiniumsalz benötigenden Reaktion an. Ein näheres Eingehen darauf erübrigt sich hier, obgleich es nach *H. R. Snyder* und Mitarbeitern<sup>4a)</sup> möglich scheint, daß Pyridiniumsalze besonders geeignet sind. Das gleiche gilt für die von *D. N. Kurssanow* und *W. N. Ssetkina*<sup>5)</sup> bei Temperaturen bis 190 °C erreichte C-Benzylierung des  $\beta$ -Naphthols mit Benzylpyridiniumchlorid; mit Alkoholen und Phenolen entstehen die betreffenden Äther. Auf frühere Arbeiten der russischen Verfasser sei lediglich verwiesen, da die von ihnen untersuchten Austausch-Reaktionen auch mit nicht-cyclischen, quartären Ammoniumsalzen möglich sind.

Präparativ lohnende Synthesen von Pyridiniumsalzen mit Hilfe anderer Pyridiniumsalze sind die Überführungen von Phenacyl-pyridiniumbromiden mit substituierten Benzyl- bzw. Cinnamylbromiden in  $\beta$ -Phenäthyl- (bzw. auch Naphthäthyl- und Homocinnamyl)-pyridiniumsalze<sup>6)</sup> nach:



Beispiel: Darstellung von 2,6-Dichlor- $\beta$ -phenäthyl-pyridiniumbromid<sup>6)</sup>: Je 1 g Phenacyl-pyridiniumbromid und Calciumhydroxyd werden mit 1,69 g 2,6-Dichlorbenzylbromid (= 2 mMol) in 20 cm<sup>3</sup> 80 proz. Alkohol bis zum Verschwinden der „Pikrylchlorid-Reaktion“ (s. Kapitel I) bei 20 °C 2 h auf der Maschine geschüttelt. Man saugt danach ab und äthert das verwässerte Filtrat zweimal alkalisch, einmal nach Ansäuren mit Bromwasserstoffsäure aus, engt nach Klären mit etwas Tierkohle im Vakuum stark ein: 1,04 g = 87 % d.Th. (bezogen auf das Phenacyl-pyridiniumsalz). Aus Alkohol/Äther kristallisieren Spindeln und schmale Tafeln vom Fp 253/4 °C (Zers.).

Anzuführen sind ferner die Einwirkung von Pikrylchlorid/Alkali auf III<sup>7)</sup> sowie die bereits geschilderten Synthesen von Pyridinium-äthanolen aus insbesondere Benzyl- und Phenacyl-pyridiniumsalzen (s. Kapitel V).

<sup>3a)</sup> *L. J. Zatman, N. O. Kaplan u. S. P. Colowick*, J. biol. Chemistry 200, 197 [1953]; dieselben mit *M. M. Ciotti*, J. Amer. chem. Soc. 75, 3293 [1953].

<sup>4)</sup> J. Amer. chem. Soc. 70, 23 [1948].

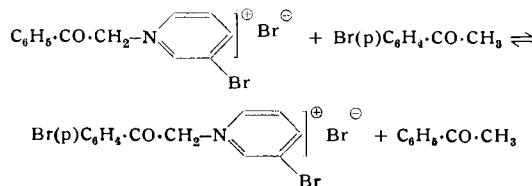
<sup>4a)</sup> S. Kapitel VII, Fußnote 1).

<sup>5)</sup> Nachr. Akad. Wiss. UdSSR, Nr. I, S. 81–85 [1951]; Chem. Abstr. 1951, 6201. – Vgl. frühere Arbeiten der Autoren: Chem. Abstr. 1948, 2159b, 6161/2; 6622c; 1950, 158, 9337f.

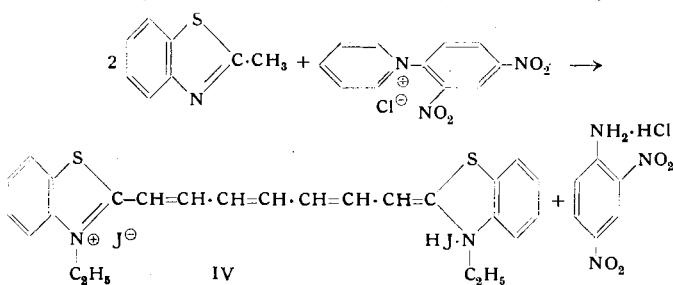
<sup>6)</sup> *F. Kröhnke, H. Schmeiss u. W. Gottstein*, Chem. Ber. 84, 131 [1951].

<sup>7)</sup> *F. Kröhnke u. H. Schmeiss*, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 1731 [1937].

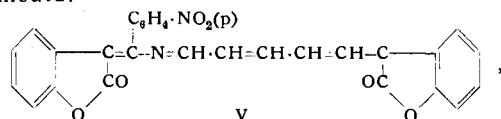
Schließlich seien kürzlich aufgefundene<sup>8)</sup> Reaktionen erwähnt, die wir als „Umphenacylierungen“ bezeichnet haben: So entsteht aus Phenacyl-(3-brompyridinium)bromid mit einem Überschuß von p-Bromacetophenon in 6 h bei 150 °C zu 80% d.Th. das p-Bromphenacyl-3-brompyridiniumbromid neben Acetophenon:



Einige bemerkenswerte Synthesen sind durch Öffnung des Pyridinium-Ringes möglich. Vor allem kann man durch sie die Einschiebung einer Polymethin-Kette von 5 C-Atomen erreichen, eben aus dem Glutaconaldehyd, der im Augenblick seines Entstehens mit reaktionsfähigen Methyl-Gruppen kondensiert wird. Das hat Bedeutung erlangt auf dem Gebiet der Cyanine: N,2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid gibt in schwach basischer Lösung mit 2-Methylbenzothiazol den Polymethincyanin-Farbstoff IV neben 2,4-Dinitranilin<sup>9)</sup>:

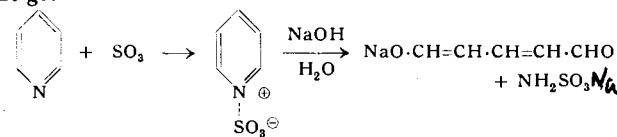


Wie hier eine reaktionsfähige Methyl-Gruppe das Produkt der Aufspaltung des Pyridinium-Ringes durch Kondensation stabilisiert, so vermag das gleiche eine reaktionsfähige Methylen-Gruppe, etwa aus dem Cumaranon, aus Oxindol oder Phenylmethylpyrazolon<sup>10)</sup>; es entstehen tieffarbige Stoffe, so z. B. mit p-Nitrobenzoyl-pyridiniumsalz:



die bei Verwendung anderer als der genannten reaktionsfähigen Methylen-Verbindungen freilich nicht kristallisiert zu gewinnen waren.

Interessant ist ferner die Bildung von amidosulfonarem Natrium, dessen Stickstoff aus einem Pyridinium-Kern stammt, durch Einwirkung von 20proz. Natronlauge auf Pyridinium-N-sulfonsäure<sup>11)</sup>, die also auch eine starke Neigung zur Ringöffnung in alkalischer Lösung zeigt:



sowie die Bildung von (sehr wenig!) Sorbinsäure nach mehrmonatigem Stehen von  $\alpha$ -Picolin, Chloroform und

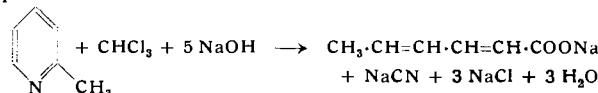
<sup>8)</sup> F. Kröhnke u. K. Ellegast, unveröffentl.; vgl. Diplomarbeit K. Ellegast, Freiburg 1952, S. 21/26; 35/39.

<sup>9)</sup> Beispiel nach R. C. Elderfield: Heterocyclic Compounds I, 431f., Wiley & Sons, Inc. New York, 1950; vgl. Kunyanantz u. Kefeli, Chem. Abstr. 40, 6079 [1946]; Fisher u. F. M. Hamer, J. chem. Soc. [London] 1933, 189.

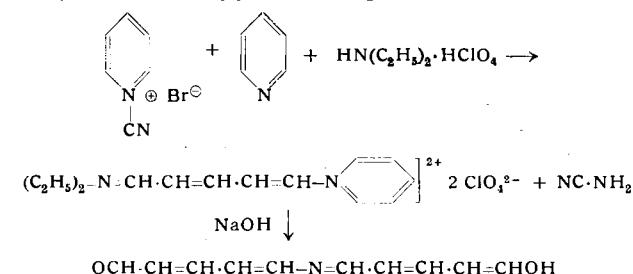
<sup>10)</sup> P. Pfeiffer u. E. Enders, Chem. Ber. 84, 313 [1951].

<sup>11)</sup> P. Baumgarten, Ber. dtsch. chem. Ges. 59, 1166 [1926]; 60, 1174 [1927].

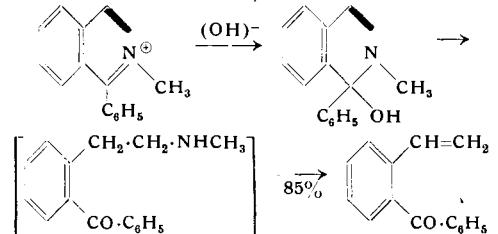
Natriumhydroxyd<sup>12)</sup>, die zweifellos ebenfalls über das quartäre Salz verläuft:



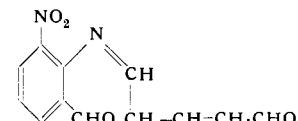
(Man sollte Aldehyd und  $\text{H}_2\text{N}-\text{COONa}$  erwarten!). Ein anderes Beispiel bringen G. Schwarzenbach und Mitarbeiter<sup>13)</sup>, wobei sie vom quartären Salz aus Pyridin und Bromcyan ausgehen. Acidifizierender Substituent, wie er zur Pyridinium-Aufspaltung nötig ist, ist hier also, wie bei den Vinylpyridiniumsalzen (s. Kapitel VI), eine Gruppe mit konjugierten Doppelbindungen:



Als letzte von wenigen Beispielen für den noch längst nicht ausgeschöpften Reichtum an präparativen Möglichkeiten bei der Öffnung des Cyclammonium-Ringes seien die Überführung eines 3,4-Dihydro-isochinoliniumsalzes in ein Vinylbenzophenon erwähnt, die nach folgendem Schema verläuft<sup>14)</sup>:



(auch Pyridin selbst ist nach partieller Hydrierung sehr leicht der Aufspaltung zugänglich<sup>15</sup>)). Ferner sei eine neuartige Synthese von Chinolin-Derivaten, die über ein Pyridin-Aufspaltungsprodukt verläuft<sup>16</sup>), genannt.



Zu der durch das Thema bezeichneten Forschungsrichtung haben, wie die vorliegende Zusammenstellung zeigt, viele Beobachter aus sehr divergenten Gesichtspunkten und zumeist mit nur gelegentlichen Befunden beigesteuert. Eine abgerundete Monographie ist daher vorerst nicht möglich. Aus diesem Grunde wurden öfter auch isoliert stehende Einzelbeobachtungen angeführt: sie könnten zu Ausgangspunkten umfassender Untersuchungen auf einem noch sehr ausbaufähigen, ja vielleicht erst in den Anfängen stehenden Gebiet werden.

Frau Dr. G. von Dechend (Heidelberg) und Frau L. ter Haak (Säckingen) danke ich herzlich für ihre große Mühe-waltung beim Zusammenstellen dieser Arbeit, den Herren Prof. C. Schöpf und K. Wallenfels für freundliche Ratschläge.

Eingeg. am 4. August 1953 [A 519]

<sup>12)</sup> A. Treibs, Liebigs Ann. Chem. 497, 297 [1932].

<sup>13)</sup> Helv. Chim. Acta 25, 1628 [1942]; 26, 418 [1943].

<sup>14)</sup> W. J. Gensler, G. M. Samour, J. Amer. chem. Soc. 74, 2959 [1952].

<sup>15)</sup> Vgl. Meyer-Jacobson: Lehrbuch II, 786; A. Lipp, Liebigs Ann. Chem. 289, 205, 208 [1896]; Ber. dtsch. chem. Ges. 38, 2471 [1905]; J. v. Braun, ebenda 38, 3094 [1905]; Mohr, J. prakt. Chem. 75, 549/553 [1907].

<sup>16)</sup> D. Allan u. J. D. Loudon, J. chem. Soc. [London] 1949, 821.