

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

75. JAHRGANG

NR. 4 · SEITE 181—224

21. FEBRUAR 1963

Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie

Synthesen mit Hilfe von Pyridinium-Salzen[*]

von prof. dr. FRITZ KRÖHNKE

CHEMISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT GIESSEN

Es werden die Synthesen besprochen, die zu N-Vinylpyridinium-Salzen eines neuen Typs, zu neuartigen Anionocyaninen, zu Aminophenazinen und Alloxazinen sowie zu (Aza-)Dehydro-chinolizinium-, Acridizinium- und Morphanthridizinium-Salzen führen. Weiter werden Mannich-Reaktionen und Aminoalkylierungen an methylenaktiven Cyclimonium-Salzen und deren Umsetzungen mit Aminen behandelt. Die Möglichkeiten, welche die „Ortoleva-King-Reaktion“ eröffnet, — u. a. ein neuer Weg zum Yohimbin-Skelett — werden an zahlreichen Beispielen gezeigt.

Einleitung

- I. Synthesen durch Einwirkung von Carbonylverbindungen auf Pyridinium-Salze
 - 1. Neue Vinylpyridinium-Salze
 - 2. Neuartige Mero- und Anionocyanine
 - 3. Phenazine aus Chinoxalinen, Alloxazine aus Pteridinen
 - 4. Synthesen des Chinolizin-Ringsystems und verwandter Typen

II. Mannich-Reaktionen und Aminoalkylierungen

III. Die Ortoleva-King-Reaktion

IV. N-Methylenaktive Cyclimonium-Salze und Amine

- 1. Aliphatische Amine und Hydrazin
- 2. Aromatische primäre Amine und o-Phenyldiamin

V. Berichtigungen zur ersten Mitteilung

Einleitung [**]

Die Sonderstellung von Pyridinium-Kationen, die sie zu sehr verschiedenartigen Synthesen befähigt, ist bedingt durch den aromatischen Charakter des Pyridin-Heterocyclus, durch seine Basizität und durch die Wirkung, die der elektronensaugende Stickstoff im Pyridin,

mehr noch im Pyridinium-Kation, hervorruft. Durch sie werden die Stellungen 2, 4 und 6 relativ positiviert, nucleophile Partner wie das Cyan- oder das Piperidin-Anion können hier angreifen, das Hydroxyl-Ion unter Bildung der von *Hantzsch* so genannten Pseudobasen. Befindet sich der nucleophile Partner am Stickstoff eines Pyridinium-, Isochinolinium- usw. Salzes, so kann Verknüpfung zu einem annellierte Ringssystem, z.B. dem des Imidazopyridins, stattfinden. Das Anion eines Pyridinium-Salzes kann, wenn es oxydierbar ist, d.h. zur Abgabe von Elektronen neigt, die Rolle der nucleophilen Komponente übernehmen, man beobachtet dann eine bathochrome Verschiebung des Absorptionspektrums („interionare Mesomerie“ [1]).

[*] Dritte Mitteilung. Erste Mitteilung: Angew. Chem. 65, 605 (1953); zweite Mitteilung (mit W. Zecher): Angew. Chem. 74, 811 (1962).

[**] In dieser Arbeit werden folgende Abkürzungen verwendet:

Py⁺ für

Ac für CH₃—CO—

Ar' für

ON—Ar' für p-Nitrosodimethylanilin,

Ph häufig für C₆H₅,

Anionen wie Br[⊖], ClO₄[⊖] werden häufig, soweit sie nicht ins Reaktionsgeschehen eingreifen, fortgelassen.

[1] F. Kröhnke, J. prakt. Chem. 6, 235 (1958).

Die Elektronenverarmung an den Stellungen 2, 4 und 6 hat ferner zur Folge, daß die Wasserstoffatome von Methyl-, Benzyl- usw. Gruppen an diesen C-Atomen in ähnlichem Grade und aus dem gleichen Grunde aktiviert sind, wie die in Methyl- und Methylenketonen. Das gilt vor allem für die quartären Salze, also etwa für die α - und γ -Picolinium-Salze.

Aber auch die Wasserstoffatome einer N-Methyl- und die von N-Methylengruppen werden aktiviert. Darauf beruhen besonders zahlreiche und wichtige Synthesen mit Hilfe von Pyridinium-Salzen, so die von Carbonsäuren, α -Ketoaldehyden und α -Ketocarbonsäuren aus Methyl(en)ketonen (siche erste Mitteilung). In den charakteristischen Fällen wird im Verlauf der Reaktion mit dem elektrophilen Partner der Pyridinium-Rest als Pyridin abgespalten.

Schließlich sind Ringöffnungen sowohl an einer als auch an beiden Seiten des Pyridinium-Stickstoffs möglich, besonders dann, wenn an ihm stark elektronensaugende Gruppen sitzen. Solche Ringaufspaltungen lassen sich in mannigfacher Weise präparativ ausnutzen. Sie machen etwa Cyanine, Azulene, Enamine und Desoxybenzoine, oft in einer Operation vom Pyridinium-Salz aus, zugänglich.

Keines der genannten Charakteristika ist allein dem Pyridin oder nur dem Pyridinium-Kation eigentümlich; fast alle finden sich vielmehr auch bei anderen heterocyclischen Basen und ihren quartären Salzen, manche sogar bei offenkettigen Oxonium- und Sulfonium-Salzen und (allerdings nur angedeutet) auch bei offenkettigen Ammonium-Salzen. Die Positivierung der α -Stellung in Isochinolinium- und die der γ -Stellung in Cholinium- oder Acridinium-Kationen ist, ebenso wie etwa die Reaktivität der Methylgruppe im Chinaldin und in Chinaldinium-Salzen, sogar größer als in vergleichbaren Pyridinium- oder Picolinium-Salzen. Im Pyridinium-Kation aber finden sich die hier beschriebenen Besonderheiten in einem Grade und in einer gegenseitigen Abgewogenheit zusammen, die sehr mannigfaltige Synthesen in besonders günstiger Weise zuläßt. So sind N-Benzyl-, besonders aber N-Phenacyl- oder N-Cyanmethyl-pyridinium-Kationen in alkalischem Milieu ähnlich reaktionsfähig wie β -Diketone und β -Ketocarbonsäureester.

Eine vergleichende Übersicht aromatischer Heterocyclen und ihrer quartären Salze, die die besondere Eignung gerade von Pyridinium-Salzen zu Synthesen begründet, würde den Rahmen dieses Berichts sprengen. Daher werden Substitutionen am Pyridinium-Kern [1a] und Synthesen mit Pyridin-N-oxyd kaum behandelt; im Unterschied zur ersten Mitteilung auch nicht Pyridinium-Betaine [2], die „Säurespaltung“ und die aus ihr sich ergebenden präparativen Anwendungen [3].

Die zukünftigen Möglichkeiten zu Synthesen mit Hilfe von Pyridinium-Salzen lassen sich heute noch nicht absehen und umgrenzen. Beim gegenwärtigen Stand scheint es aber, daß vor allem der Aufbau verschiedenartiger Heterocyclen durch sie eine erhebliche Bereicherung erfahren dürfte.

[1a] K. Thomas u. D. Jerchel, Angew. Chem. 70, 719 (1958).

[2] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 609 (1953).

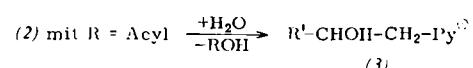
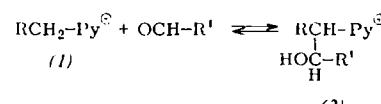
[3] F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 607 (1953).

Eine in Kürze folgende vierte Mitteilung wird die Übersicht abschließen.

I. Synthesen durch Einwirkung von Carbonylverbindungen auf Pyridinium-Salze

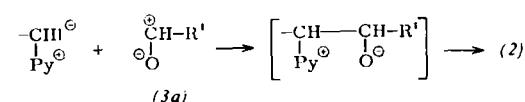
1. Neue Vinylpyridinium-Salze

Die zu Pyridiniumäthanolen (2) führende Einwirkung von Aldehyden auf methylenaktive Pyridiniumsalze (1) in alkalisch-alkoholischer Lösung ist umkehrbar [4].



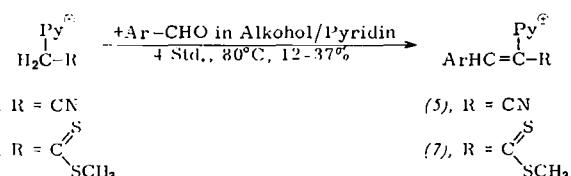
Dabei kann $\text{R}' = \text{H}$, Alkyl oder (subst.) Phenyl, der Rest $\text{R} = \text{H}$, (subst.) Phenyl, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CH-}$, Alk-OCO- usw. sein. Ist $\text{R} = \text{Acyl}$, so wird dieses bei der Aldolreaktion abgespalten und man erhält irreversibel ein Pyridiniumäthanol der Formel (3). Da Formaldehyd schon in neutraler Lösung einwirkt – günstiger freilich bei Gegenwart von Piperidinacetat – kann man mit einem Überschuß an Aldehyd das Zwischenprodukt (2), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO-}$, $\text{R}' = \text{H}$, als Pikrat fassen [5].

Mit zunehmender Positivierung des Aldehyd-C-Atoms (3a) ist die Vereinigung der Partner begünstigt.



Nitrobenzaldehyde geben daher besonders gute Ausbeuten, während p-Dimethylaminobenzaldehyd, erst recht Formamid, unter diesen Bedingungen sogar mit Phenacyl-pyridiniumbromid (1), $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO-}$, nicht reagieren.

Am Pyridinium-Stickstoff stehende Methylengruppen, die mit besonders stark aktivierenden Resten verknüpft sind, (4) und (6), lassen sich mit aromatischen Aldehyden in heißem Alkohol schon unter dem Einfluß von Pyridin als alkalischem Katalysator zu Vinylpyridinium-Salzen, (5) und (7), umsetzen [6].



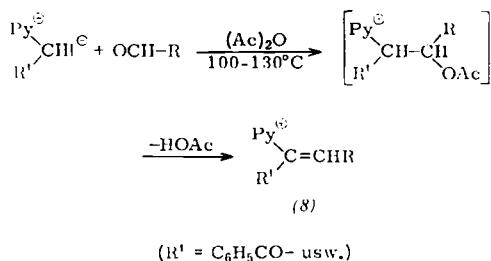
Aldehyde, deren Carbonylgruppe mit einem elektronenabgebenden Rest verbunden ist, z.B. p-Dimethylamino-

[4] F. Kröhnke, Angew. 65, 617 (1953).

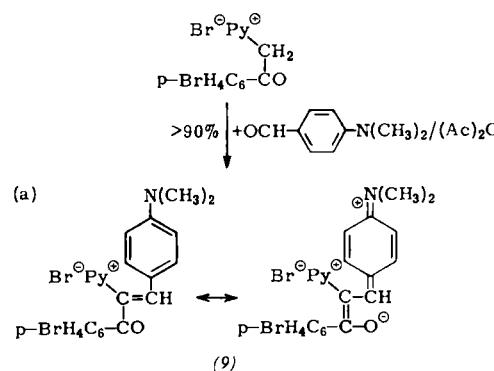
[5] J. Curtze, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1961, S. 48 ff.

[6] A. Peuser, Dissertation, Universität Gießen, 1962, S. 23 und 59 f. sowie 41 und 67 f.

benzaldehyd, lassen sich dagegen dann gut mit methylenaktiven, insbesondere N-Phenacylpyridinium-Salzen umsetzen, wenn man in Essigsäureanhydrid – auch ohne Zusatz alkalischer Mittel – bis fast zum Sieden erhitzt. Man erhält freilich nicht die Pyridiniumäthanol, sondern über deren O-Acylderivate hinweg Vinyl-pyridinium-Salze (8).



p-Dimethylaminobenzaldehyd, nicht aber p-Nitrobenzaldehyd, gibt in Essigsäureanhydrid mit p-Bromphenacyl-pyridiniumbromid bei 130 °C in einer Ausbeute von über 90% ein Vinylpyridinium-Salz (9). Der p-Brombenzoyl-Rest, der in (9) in die Mesomerie einbezogen ist, wird also nicht abgespalten.

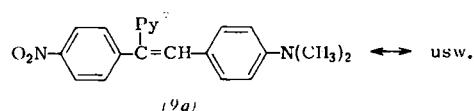


Darstellung von 1-p-Dimethylaminophenyl-2-pyridinio-3-[p-bromphenyl]-prop-1-en-3-on-bromid [7] (9):

Eine Mischung von 164 mg (1,1 mMol) p-Dimethylaminobenzaldehyd und 356 mg (1 mMol) N-p-Bromphenacyl-pyridiniumbromid wird 15 min bei 130 °C in 3 ml Acetanhydrid gerührt. Die klare, gelbe Lösung versetzt man vorsichtig mit Äther, bis die Kristallisation beginnt. Zur vollständigen Abscheidung sind etwa 30 ml Äther erforderlich: 441 mg (90 %) hell orangefarbene Stäbchen, die sich nach dem Umkristallisieren aus 25 Teilen Äthanol + 5 Teilen Äther bei 267–268 °C unter starkem Schäumen zersetzen.

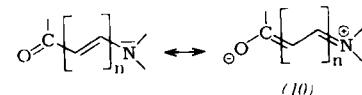
2. Neue Mero- und Anionocyanine

p-Dimethylaminobenzaldehyd läßt sich unter den Bedingungen einer milden Perkin-Reaktion (17 Std., 85 °C) auch mit p-Nitrobenzyl-pyridiniumbromid zu (9a) umsetzen [8] (Ausbeute: 18%).

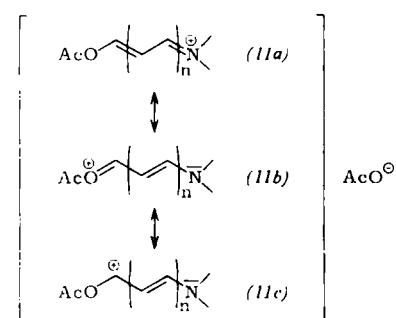


[7] K. Dickoré u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 93, 1072 (1960).

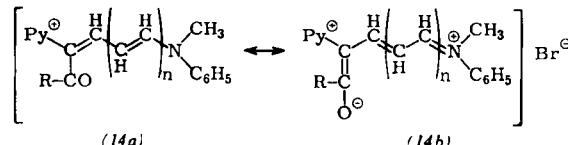
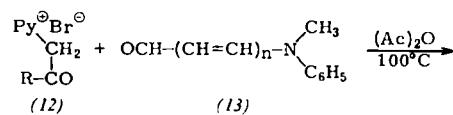
Die Tatsache, daß p-Chlorbenzaldehyd (Ausbeute: 64%) und p-Nitrobenzaldehyd (93% in 12 Std. bei 130 °C [8a]) leichter und besser reagieren [8] spricht dafür, daß dabei die aldolartige Reaktion gemäß (1) → (2) überwiegt. Dagegen verläuft die Reaktion nach Gleichung (a) im wesentlichen nach einem etwas anderen Mechanismus: p-Dimethylaminobenzaldehyd, der Zincke-Aldehyd usw. sind vinyloge bzw. phenyloge Formamide, in denen auf Grund der Mesomerie die für



Aldolreaktionen notwendige Positivierung des Carbonyl-C-Atoms erheblich geschwächt ist, so daß die bipolare Grenzstruktur (10) das Verhalten bestimmt. Essigsäureanhydrid oder das Acylkation acyliert nun zu (11),



wodurch die negative Ladung am Sauerstoff verschwindet. Das vinyloge Formamid erhält so eine ganze positive Ladung, und die Grenzstruktur (11c) mit ihrem Carbonium-Atom kommt gegenüber dem Carbanion aus dem Pyridinium-Salz zum Zuge. In phenylogen Formamiden sollten Phenyl-Substituenten mit (+I)-Effekt fördernd wirken. Der Vorgang ist analog der Aktivierung von vinylogem Formamid durch Phosphoroxychlorid bei dem Verfahren nach Vilsmeier und Haack. Zu dieser kürzlich neu interpretierten und zu schönen Synthesen erweiterten Reaktion [9] ergeben sich nahe Parallelen. Es gelingen daher Aldehydreaktionen, die bei nicht acylierten Formamiden versagen, sogar bes-



[8] F. Kröhnke u. M. Meyer-Delius, Chem. Ber. 84, 411 (1951), und zwar S. 422 bzw. 420.

[8a] Versuch von H. Ahlbrecht, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1963.

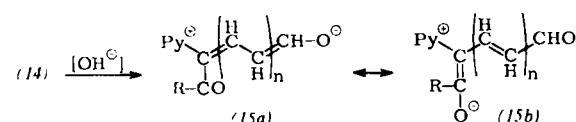
[9] Siehe insbesondere die bemerkenswerten synthetischen Erfolge, die C. Jutz durch Einbeziehung vinyloger Formamide erhalten hat und den von ihm dafür aufgestellten Reaktionsmechanismus: Chem. Ber. 91, 850 (1958); Angew. Chem. 70, 270 (1958) und spätere Veröffentlichungen.

ser, als es bei Aldehyden von der Art des p-Nitrobenzaldehyds der Fall ist. So ist die Synthese neuartiger Cyanine vom Aniono-cyanin-Typ möglich geworden [10]. 1-Methylanilino-penta-1,3-dien-5-al (Zincke-Aldehyd (13), $n = 2$) etwa setzt sich in Essigsäureanhydrid glatt mit Acalkyl-pyridinium-Salzen (12) zu roten Vinylpyridinium-Salzen (14) um.

Darstellung von 1-N-Methylanilino-6-pyridinio-7-[p-bromphenyl]-hepta-1,3,5-trien-7-on-bromid (14), $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $n = 2$ [10]:

Man erwärmt auf dem Wasserbad 357 mg (1 mMol) N-[p-Bromphenacyl]-pyridiniumbromid (12), $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, in 30 ml Acetanhydrid bis zur Lösung und gibt dann 206 mg (1 mMol + 10 % Überschuß) 1-N-Methylanilino-penta-1,3-dien-5-al (13), Zincke-Aldehyd, zu. Die ursprünglich gelbe Lösung wird sofort rotbraun; sie wird noch 30 min auf dem Wasserbad erwärmt und sieht dann rein rot aus; (Zincke-Aldehyd allein färbt sich in Acetanhydrid grün). Man fällt das Reaktionsprodukt mit etwa 250 ml Äther aus, dekantiert die überstehende Lösung und spült das an der Gefäßwand klebrig ausgeschiedene Produkt mehrmals mit Äther, nimmt es mit wenig heißem Chloroform auf, behandelt mit Tierkohle und lässt langsam das Lösungsmittel verdunsten. Es kristallisiert rote, rautenförmige Blättchen, die noch $\frac{1}{3}$ Mol HBr enthalten; Ausbeute 526 mg (96 %). Aus 20 Teilen Chloroform umkristallisiert (langsam abkühlen!) schmilzt das Salz bei 172–173 °C. – Für größere Ansätze verwendet man relativ weniger Acetanhydrid und röhrt, bis alles Ausgangsmaterial gelöst ist; die Ausbeuten sind dabei aber geringer.

Verdünnte Natronlauge spaltet Verbindungen vom Typ (14) quantitativ zu den Aldehyd-betainen (15)



Darstellung von 6-Pyridinio-7-[p-bromphenyl]-hepta-2,4,6-trien-1-al-7-hydroxylat (15), $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $n = 2$ [10]:

553 mg (1 mMol) der $\frac{1}{3}$ Mol HBr enthaltenden Verbindung (14), $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, löst man in 2,5 ml Methanol und gießt die tiefrote Lösung in 50 ml auf 0 °C gekühlte 1-proz. Natronlauge. Die Farbe schlägt nach Gelborange um, und bald kristallisieren hauchdünne, lange, orangegelbe Nadeln, die nach dem Absaugen dunkelbraun aussehen. Man kann sie aus viel Wasser umkristallisieren, wobei aber der Schmelzpunkt von 183 °C unverändert bleibt. Ausbeute 315 mg (85 %) über P_2O_5 im Vakuum getrocknetes Produkt. Verlust 4,8 %. Wiederaufnahme 4,8 %, berechnet für 1 H_2O : 4,8 %.

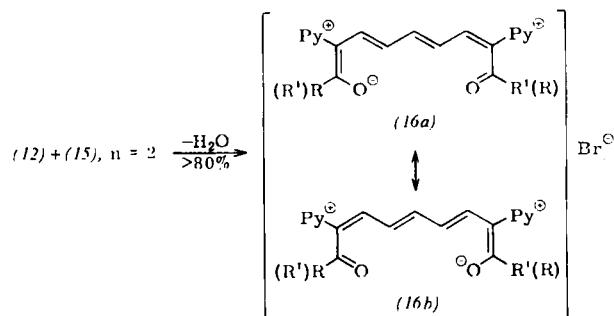
Die Aldehyd-betaine (15), $n = 2$, lassen sich noch einmal sehr glatt mit dem Salz (12) – mit gleichem oder verschiedenem Rest R – umsetzen; es entstehen so symmetrische oder unsymmetrische, meist blauviolette Cyanine (16), die eine photographische Schicht (de)sensibilisieren können.

In Verbindungen vom Typ (16) kann R mit R' gleich oder davon verschieden sein; R oder R' können etwa sein: p-Bromphenyl, α -Thienyl, p-Biphenyl, β -Naphthyl. Für R-CO- kann auch der Cyanrest eintreten [11] oder der Dithiocarbomethoxy-Rest S=C(SCH₃)- [12].

[10] K. Dickoré u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 93, 1071 (1960).

[11] A. Peuser, Dissertation, Universität Gießen, 1962.

[12] K. Gerlach, Dissertation, Universität Gießen, 1960; F. Kröhnke u. K. Gerlach, Chem. Ber. 95, 1107 bzw. 1110 (1962).

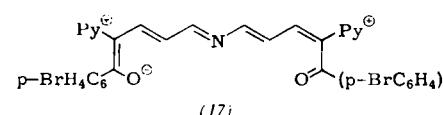


Darstellung der blauen Bispyridinium-cyanin-betain-Salze vom Typ (16) [12a]:

Allgemeine Vorschrift: Millimolare Mengen der Komponenten (das Salz (12) gut pulverisiert) suspendiert man in 5 ml Acetanhydrid, röhrt die Mischung kräftig und gibt 0,5 ml Pyridin zu. Die Mischung wird fast sofort intensiv blau. (Ohne Pyridin-Zusatz geht die Reaktion wesentlich langsamer und erfordert höhere Temperaturen). Um vollständige Umsetzung zu erreichen, erwärmt man unter gutem Rühren 5 bis 10 min auf 80 °C. Durch das auskristallisierende Farbsalz bekommt die Reaktionsmischung zuweilen eine breiige Beschaffenheit. Man kühlst, saugt ab und wäscht erst mit wenig kaltem Acetanhydrid, dann mit Äther. Aus dem Filtrat wird durch vorsichtigen Äther-Zusatz ein weiterer Teil gewonnen.

So wurde dargestellt: Aus (12), $R = \text{CH}_3$, und (15), $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $n = 2$, das 2,8-Dipyridinio-1-[p-bromphenyl]-9-methyl-nona-1,3,5,7-tetraen-9-on-1-hydroxylat-bromid, (16), $R = p\text{-BrC}_6\text{H}_4$, $R' = \text{CH}_3$; Ausbeute aus je 1 mMol der Komponenten: 539 mg (97 %); aus 250 Teilen absolutem Äthanol + 10 Teilen absolutem Äther kristallisieren zu Büscheln vereinigte blaue Nadeln, $F_p = 187$ °C (Zers., Aufschäumen). Verlust und Wiederaufnahme 3,5 %; berechnet auf 1 H_2O : 3,3 %

Wie Zincke-Aldehyd reagiert das Methylanilino-propanal, $\text{OCH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_6\text{H}_5$, das ebenfalls als vinyloges Formamid anzusehen ist [13]. Man erhält mit (12) die den Salzen (14) bis (16) entsprechenden, um zwei Methingruppen ärmeren Verbindungen mit varierenden Resten R. Sie lassen sich mit Eisessig/Ammoniumacetat unter Ringschluß zu Pyrid-3-yl-pyridinium-Salzen umsetzen [14]. Ferner erlaubt der Aldehyd (15), $n = 1$, bei Einwirkung von verdünntem Ammoniak die Darstellung des blauvioletten Aza-betain-cyanins (17) (Ausbeute 39 %).



Cyanine der Typen (14) und (15) mit $n = 0$ oder (16) (mit einer statt fünf Methingruppen in der Brücke) ließen sich noch nicht darstellen, weil z.B. das Methylformanilid und das Formamid nicht mit Salzen vom Typ (1) reagieren [15]. Doch fällt ein cyclischer Vertreter dieser niederhomologen Cyanine (19) auf einem anderen Wege an [16].

[12a] K. Dickoré u. F. Kröhnke, Chem. 93, 1073 (1960).

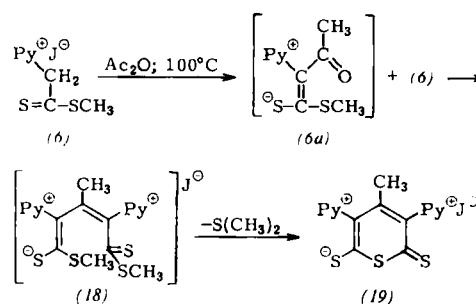
[13] K. Dickoré u. F. Kröhnke, Chem. Ber. 93, 2479 (1960).

[14] F. Kröhnke u. W. Zecher, Angew. Chem. 74, 811 (1962).

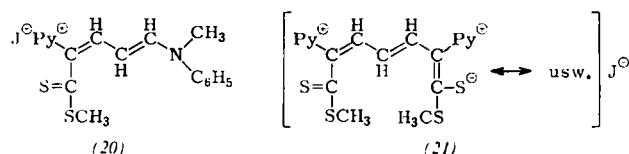
[15] Näheres dazu siehe bei K. Gerlach, Dissertation, Universität Gießen, 1960, S. 35, 36.

[16] F. Kröhnke, K. Gerlach u. K. E. Schnalke, Chem. Ber. 95, 1118 (1962).

Das Dithioessigsäure-methylester-pyridiniumjodid (6) reagiert mit seinem in heißem Essigsäureanhydrid entstehenden C-Acetyl-Derivat (6a) zu (18), einem im Aufbau dem Typ (16) durchaus entsprechenden, nur in der Brücken-Methingruppe methylierten Cyanin, das



sich allerdings spontan unter Abspaltung von Dimethylsulfid zu einem Thiopyran- α -thion (19), Ausbeute 25 %, cyclisiert. Das Salz (6) reagiert auch mit Methylaminopropenal (13), $n = 1$, besonders leicht: In Pyridin als Lösungsmittel fällt bei 20 °C sofort das carminrote Cyanin (20), Ausbeute 92 %, aus. Zwei Mol des Jodids (6) geben mit (13), $n = 1$, bei 80 °C unmittelbar, ohne vorherige Verseifung, das Cyanin (21) [17].

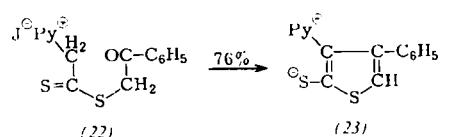


Mit p-Dimethylaminobenzaldehyd entsteht schon bei 20 °C und ohne alkalischen Katalysator das Pyridiniumäthanol vom Typ (2) [16]. Die demnach besonders reaktive Methylengruppe in (6) setzt sich auch mit Nitrosodimethylanilin, bereits ohne Alkalizusatz, zum Nitron um (Ausbeute 66 %).

In alkoholischer Lösung gelingt die Cyaninbildung nicht ganz so leicht; dabei reagiert das Methylestersalz (6) mit Zincke-Aldehyd erwartungsgemäß leichter als mit dem Propenal. Denn mit wachsender Zahl der Methingruppen im Aldehyd wird dessen polare Grenzstruktur energiereicher und verliert daher an Bedeutung; dadurch nimmt der Aldehydcharakter zu, der für den Erfolg der Aldolreaktion in alkalisch-alkoholischer Lösung maßgebend ist.

3. Phenazine aus Chinoxalinen, Alloxazine aus Pteridinen

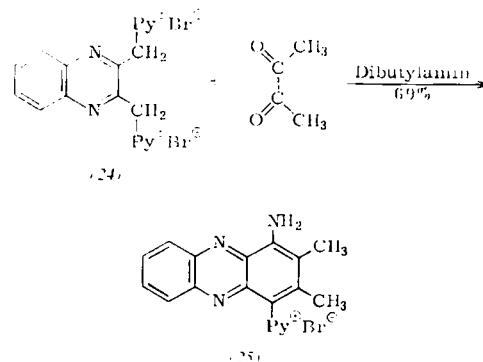
Es ist gelungen, das dem Salz (6) im Aufbau entsprechende Dithioessigsäure-phenacylester-pyridiniumjodid (22) zu einer – freilich intramolekularen – Aldolkon-



[17] F. Kröhnke u. K. Gerlach, Chem. Ber. 95, 1107, 1110 (1962).

densation mit einer Ketocarbonylgruppe zu bringen [17]. Es entsteht das N-(2-Mercapto-4-phenyl-thien-3-yl)-pyridiniumbetaein (23).

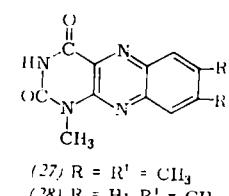
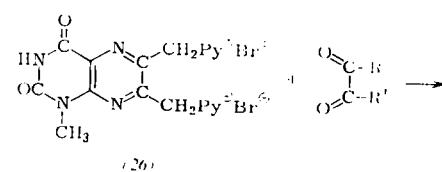
Zweifellos begünstigt die Möglichkeit, einen Fünfring wie hier oder auch einen Sechsring aromatischen Charakters zu bilden, die intramolekulare Aldolkondensation, so daß sogar eine Ketocarbonylgruppe mit der N-Methylen-Py⁺-Gruppe zur Reaktion kommt. Das hatten schon Westphal und Jann [18] gezeigt, als sie Chinoxalin-2,3-bis(N-methylen-pyridiniumbromid) (24) mit Diacetyl zu 1-Amino-2,3-dimethyl-phenazin-4-N-pyridiniumbromid (25) umsetzten:



Darstellung von 1-Amino-2,3-dimethylphenazin-4-N-pyridiniumbromid (25) [18]:

1 g Chinoxalin-bis-(methylen-pyridiniumbromid) (24) [18] und 0,7 g (berechnet: 0,14 g) Diacetyl in 10 ml Äthanol versetzt man bei 0 °C mit 0,9 ml Dibutylamin. Nach zweitäigigem Stehen im Eisschrank wird abgesaugt und mit Alkohol/Äther gut gewaschen; Ausbeute: 570 mg (69 %). Aus 5 Teilen Wasser kristallisiert rote Nadelchen des intensiv bitter schmeckenden Dihydrats, $F_p = 304\text{--}305\text{ }^\circ\text{C}$.

Wenn Dibutylamin Katalysator ist, wird die C₅-Kette des einen Pyridin-Ringes in anderer Art abgespalten [19]. Ist hingegen Piperidin Katalysator, so bleiben beide Pyridin-Ringe erhalten [20]. Es entsteht 2,3-Dimethylphenazin-1,4-bis-pyridiniumjodid. Unter der Einwirkung von Natriumäthylat schließlich werden beide Pyridinium-Reste abgespalten; dabei entsteht das in rotbraunen Nadeln kristallisierende 1,4-Dihydroxy-2,3-dimethylphenazin [20].



[18] O. Westphal u. K. Jann, Liebigs Ann. Chem. 605, 8 (1957).

[19] Wir beschreiben diese Abspaltung in der vierten Mitteilung über „Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen“, die in Kürze in der Angew. Chem. erscheinen wird.

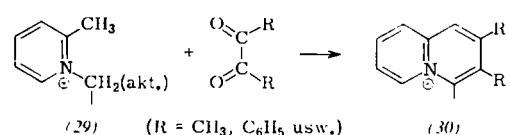
[20] G. Henseke u. K. J. Bähner, Chem. Ber. 91, 1605 (1958).

Später haben dann *Henseke* und *Müller* [21] aus dem Bis-pyridinio-pteridin-Derivat (26) mit Diacetyl die 1.6.7-Trimethylverbindung (27) (60%) und mit Methylglyoxal das 1.7-Dimethyl-alloxazin (28) (45%) gewonnen.

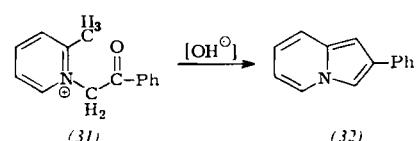
Wie man also im zuerst erwähnten Fall von der Chinoxalin- in die Phenazin-Reihe kommt, so bedeutet die zweite, ebenfalls über orthoständige Bis-methylen-pyridinium-Salze verlaufende Umsetzung einen präparativ brauchbaren Weg aus der Pteridin- in die Alloxazin-Reihe.

4. Synthesen des Chinolizin-Ringsystems und verwandter Typen

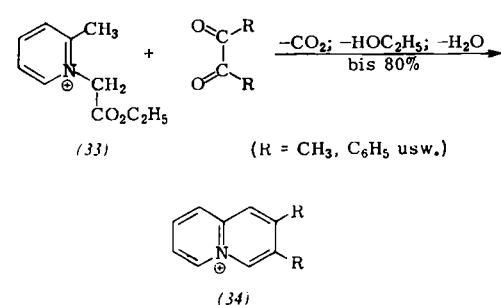
In einer neuen Arbeit beschreiben *Westphal*, *Jann* und *Heffe* [22] eine recht umfassende Synthese [23] des unter den Alkaloiden weit verbreiteten Chinolizin-Ringsystems. 2-Picolinium-Salze mit aktiviertem N(Py)-Methylen (29) kondensieren mit 1.2-Diketonen in Gegenwart schwach basischer Mittel wie Dibutylamin oder Natriumhydrogencarbonat in guter Ausbeute zu 2.3-disubstituierten Dehydro-chinolizinium-Salzen (30):



Man kann dabei die Neigung des für die Synthese geeigneten N-Phenacyl-2-picoliniumbromids (31), im alkalischen Milieu in 2-Phenylpyrrocolin (32) überzugehen [24], durch steigende Mengen von 1.2-Diketonen (u.a. Diacetyl, Benzil, Anisil, Furil, Pyridil) hin-



ter der Dehydro-chinolizinium-Salzbildung zurücktreten lassen. Durch Verwendung von N-Äthoxycarbonyl-2-picoliniumbromid (33) lässt sich die Pyrro-



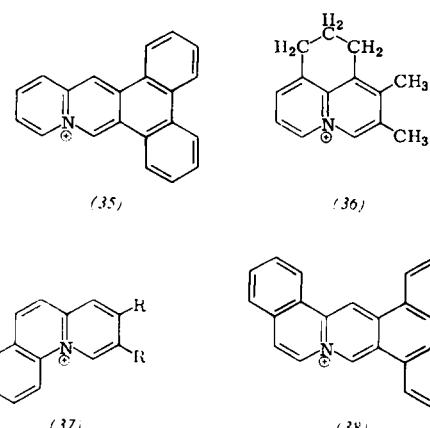
- [21] *G. Henseke u. J. Müller*, *Chem. Ber.* 93, 2668 (1960).
 [22] *O. Westphal, K. Jann u. W. Heffe*, *Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges.* 294, 37 (1961).
 [23] DBP-Anmeldung W. 25 798 IV b/12 p vom 11. Juni 1959.
 [24] *A. E. Tschitschibabin*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 60, 1607 (1927).

colin-Bildung ganz ausschalten, während die Reaktivität der Methylengruppe in Äthoxycarbonyl-methyl-pyridinium-Salzen zur Kondensationsreaktion noch ausreicht [25a]; daher tritt im allgemeinen spontane Verseifung der Äthoxycarbonylgruppe [25b,c] und Decarboxylierung ein. Man erhält die Verbindung (34). Darstellung von 2.3-Dimethyl-dehydrochinoliziniumbromid, Bromid von (34), R = CH₃ [22].

Zur Lösung von 2.5 g N-Äthoxycarbonylmethyl- $α$ -picoliniumbromid (33) [22] und 0.9 g Diacetyl in 20 ml Äthanol gibt man 1,29 g Dibutylamin und kocht 40 min unter Rückfluß. Anschließend wird im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand mit Äther und Aceton ausgewaschen und aus Äthanol/Äther umkristallisiert: 1,8 g (70%): farblose Würfel, Fp = 233 °C.

Mit Phenanthrenchinon erhält man das 2.3.9'.10'-Phenanthro-dehydrochinolizinium-bromid (35). 2-Äthyl-pyridinium- und 2.6-Lutidinium-Salze geben 1- bzw. 6-Methyl-dehydro-chinolizinium-Salze; auch können andere Stellen des Pyridinkerns substituiert sein. So lässt sich aus N-Äthoxycarbonylmethyl-5.6.7.8-tetrahydro-chinoliniumbromid mit Diacetyl das 1.9-Trimethylen-2.3-dimethyl-dehydrochinoliziniumbromid (36) darstellen.

Geeignete Chinaldinium- und 1-Methyl-isochinolinium- oder 1-Methyl-3.4-dihydro-isochinolinium-Salze reagieren ebenfalls. Produkt der Reaktion eines Chinaldinium-Salzes ist (37). Aus N-Äthoxycarbonylmethyl-1-methyl-isochinoliniumbromid und Phenanthrenchinon konnte in einer Stufe das sechsfach annellierte Ringsystem des 2.3.9'.10'-Phenanthro-8.9-benzo-dehydro-chinoliziniumbromids (38) (40%) erhalten werden.



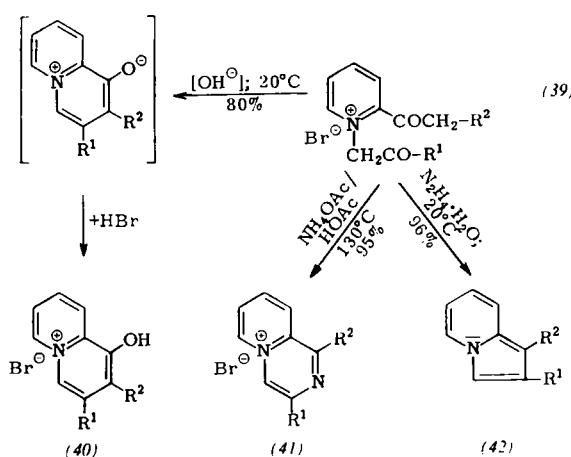
Dem Anwendungsbereich dieser schönen Synthese sind unter anderem dadurch gewisse Grenzen gesetzt, daß in Salzen des Typs (29) eine besonders aktive N-Methylenegruppe die Reaktionsfähigkeit der $α$ -Methylgruppe herabsetzt [25d].

2-Acylpyridine gehen in Acetonitril mit $α$ -Bromketonen in N-(Acylmethyl)-2-acyl-pyridinium-Salze (39) über. Diese liefern bei der Behandlung mit Alkalien und Mineralsäuren über die Phenolbetaine substituierte 1-

[25] [a] *F. Kröhnke*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 70, 546 (1937); [b] *ibid.* 73, 310 (1940); [c] *E. D. Bergmann, H. Bendas u. Ch. Resnick*, *J. chem. Soc. (London)* 1953, 2564, 2568.

[25d] *I. Naményi*, Diplomarbeit, Universität Gießen, 1962, sowie Dissertation 1963 (in Arbeit).

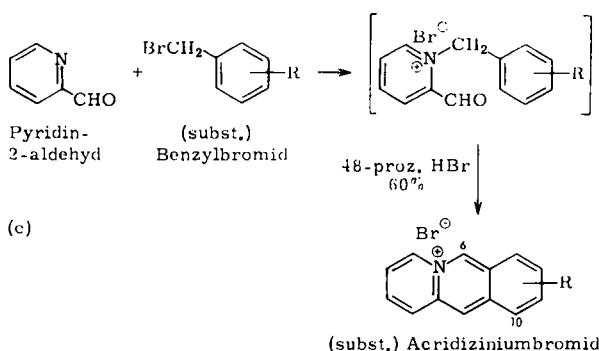
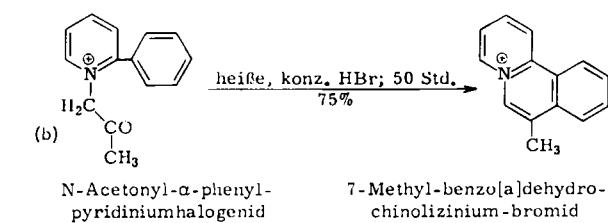
Hydroxy-dehydrochinolizinium-Salze (40), beim Kochen mit Ammoniumacetat/Eisessig aber 2-Aza-dehydrochinolizinium-Salze (41) und schließlich mit 25-proz. Hydrazinhydrat-Lösung 1,2-disubstituierte Indolizine (42) [25e].



(Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Substituenten
 $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{H}$)

Ähnlich dem Weg zu (40) ist der vom Pyridin-2-aldehydiäthylacetal über das N-Acetyl-pyridinium-Salz zum 3-Hydroxy-dehydrochinolizinium-bromid führende, den Schraufstätter kürzlich bekannt gegeben hat [25f].

Das (Benzo-)Dehydrochinolizinium - System hatten Bradsher und Mitarbeiter [26] schon mehrere Jahre vorher aus Pyridinium-Salzen auf den Wegen (b) und (c) [27] synthetisiert.



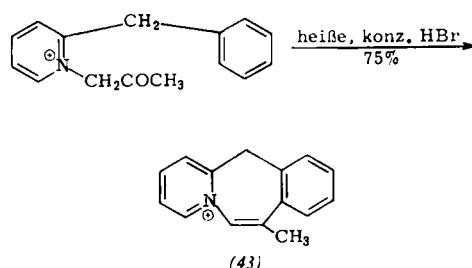
[25e] Aus der Dissertation von W. Weis, Universität Gießen, 1963; dort zahlreiche weitere Beispiele.

[25f] E. Schraufstätter, Angew. Chem. 74, 874 (1962).

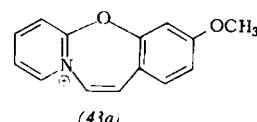
[26] C. K. Bradsher u. L. E. Beavers, J. Amer. chem. Soc. 77, 453 (1955) und zahlreiche spätere Arbeiten von Bradsher, zuletzt J. org. Chemistry 26, 2231 (1961).

[27] C. K. Bradsher u. L. E. Beavers, J. Amer. chem. Soc. 77, 4812 (1959). Dort wird der Name „Acridizinium“ vorgeschlagen.

Vom N-Acetyl-2-benzyl-pyridiniumhalogenid aus gelang, ebenfalls mit heißer, konzentrierter Bromwasserstoffsaure, die Synthese des Morphanthridizinium-Skeletts (43) [28].



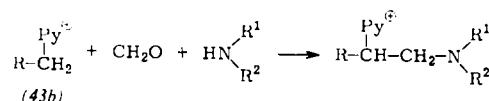
Das N-Acetyl-2-phenoxy-pyridiniumbromid erlaubt bei geeigneter Substitution sehr glatt den Ringschluß zum Pyrido[2.1-b]benz[f]-1,3-oxazepinium-System (43a) [29].



Winterfeld und Buschbeck [29a] erreichen die Synthese des Chinolizidin- und 2-Oxachinolizidin-Systems in zwei Stufen aus 2-Acetylpyridin und die des 1,3-Dioxochinolizidins in drei Stufen aus α -Picolinsäureester.

II. Mannich-Reaktionen und Aminoalkylierungen

Für Mannich-Reaktionen N-methylen-aktiver Pyridinium-Salze (43b) scheint es bisher nur ein Beispiel zu



geben. Bei einer kürzlich aufgefundenen, neuen Pyrimidin-Synthese [30] ist eine Mannichkondensation der entscheidende Schritt: N-Phenacyl-pyridiniumbromid (44) setzt sich mit Ammoniak oder Ammoniumacetat in Eisessig und Benzaldehyden, die einen Substituenten mit (-I)-Effekt tragen, offenbar zunächst im Sinne einer Mannichreaktion um zum ω -Amino-propiophenon (45), das weiterhin mit Ammoniak und substituiertem Benzaldehyd den Ring schließt zum 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin (46). Dieses geht pyrolytisch glatt in ein Dihydropyrimidin über, das sich, besonders günstig durch

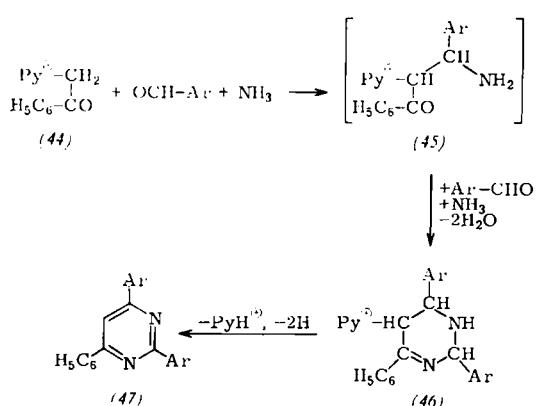
[28] K. B. Moser u. C. K. Bradsher, J. Amer. chem. Soc. 81, 2547 (1959) und spätere Arbeiten, zuletzt C. K. Bradsher, L. D. Quin u. R. E. Le Bleu, J. org. Chemistry 26, 3278 (1961): Synthese des Iso-morphanthridizinium-Systems aus N-Benzyl-2-acetylpyridiniumbromid in 20- bis 30-proz. Ausbeute.

[29] C. K. Bradsher, L. D. Quin u. R. E. Le Bleu, J. org. Chemistry 26, 3273 (1961).

[29a] K. Winterfeld u. H. Buschbeck, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 294, 468 (1962).

[30] E. Schmidt, Dissertation, Universität Gießen, 1962; F. Kröhnke, E. Schmidt u. W. Zecher, Chem. Ber., im Druck.

im Überschuß vorhandenen substituierten Benzaldehyd, zum Triarylpyrimidin (47) (Ausbeuten 57–84%) dehydrieren läßt.

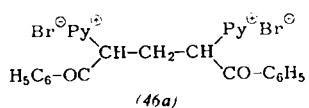


Für diese Pyrimidinsynthese eignen sich statt (44) auch Phenacyl-dimethylsulfoniumbromid (Ausbeute, mit p-Nitrobenzaldehyd, 80%), weniger gut Phenacyl-isochinoliniumbromid (45%), nur schlecht Phenacyl-choliniumbromid (5%). Acetonyl-pyridiniumbromid führt zum 2,4-Diaryl-6-methyl-pyrimidin, dessen Methylgruppe mit dem aromatischen Aldehyd sogleich zur Styrylgruppe weiterreagiert.

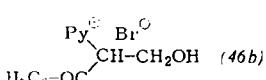
Darstellung von 2,4-Di-(4-nitrophenyl)-6-phenyl-pyrimidin [31]:

Die Lösung von 2,78 g (10 mMol) Phenacyl-pyridiniumbromid (44) und 3,78 g (25 mMol) 4-Nitrobenzaldehyd in 8 ml Eisessig + 6 g Ammoniumacetat wird 1,5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend mit 6 ml Methanol aufgekocht; der rotbraune Kristallbrei wird abgesaugt und mit Methanol und heißem Wasser gewaschen. Man erhält 3,1 g (76,5 %) Kristalle. Aus Dimethylformamid (nicht zu lange erhitzen!) fallen lanzenförmige, schmutzig-gelbe Kristallchen, Fp = 293–294 °C.

Dagegen entstand bei der Einwirkung von Formaldehyd und Piperidin oder Piperidinacetat auf Phenacyl-pyridiniumbromid (44) unter verschiedenen Versuchsbedingungen stets Methylen-bis-(phenacyl-pyridiniumbromid) (46a) [32].



Formaldehyd wirkt sehr leicht auf (44) ein [32]; die zunächst entstehende, isolierbare Methylol-Verbindung (46b) erweist sich als reaktiver gegenüber einem zweiten

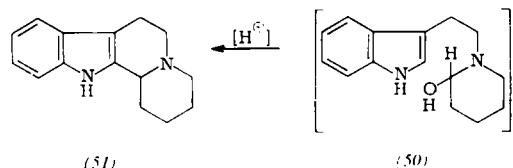
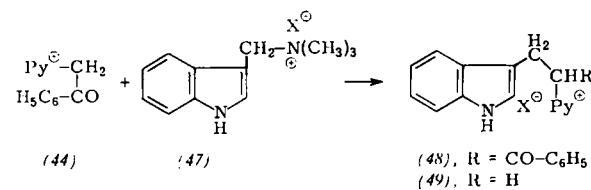


[31] E. Schmidt, Dissertation, Universität Gießen, 1962, S. 104.

[32] J. Curtze, Diplomarbeit Universität Gießen, 1961. Analog verhalten sich die auch sonst vergleichbaren Acet- usw. -essigester gegenüber Aminen + Formaldehyd: man erhält nur Methylen-bis-acet- usw. -essigester: E. Knoevenagel, Liebigs Ann. Chem. 281, 25 (1894); α -alkylierte Acetessigester lassen dagegen mit guter Ausbeute die Mannichreaktion zu: K. Bodendorf, K. J. Krüger u. F. Zernial, Liebigs Ann. Chem. 562, 1 (1949).

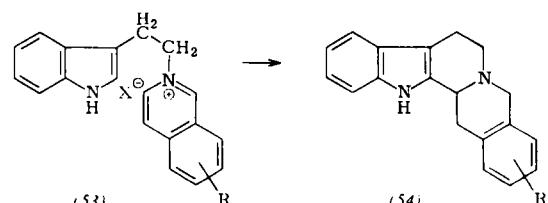
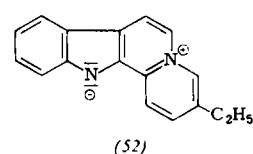
Mol (44) als gegenüber der sekundären Base, so daß es nicht zur Bildung einer Mannichbase kommt.

Pyridinium-Salze vom Typ (44) lassen sich, wie Thesing [33] zeigen konnte, mit quartären Salzen des Gramins an der reaktionsfähigen Methylengruppe alkylieren. So reagiert das Gramin-Salz (47) bei 20 °C mit (44) zum Alkylierungsprodukt (48), das unter den Versuchsbedingungen – alkalisches Medium – Säurespaltung zu (49) erleidet. Man erhält so die N-(β -Indolyl-äthyl)-pyridinium-Salze des Typs (49) bequem und fast quantitativ. Durch partielle Hydrierung des Pyridinium-Ringes nach Schöpf [34] läßt sich daraus der nicht in Substanz isolierte Aldehyd-ammoniak (50) gewinnen, der in schwach saurer Lösung in das Indolo-chinolizin (51) übergeht.



Unter Verwendung von N-Phenacyl-(β -äthylpyridinium)-bromid statt (44) gelang Thesing und Festag [35] über die den Formeln (48) → (49) → (50) → (51) analogen Stufen die Synthese des Indolalkaloids Flavopereirin (52), wobei zum Schluß, von der (51) entsprechenden Stufe aus, mit Hilfe von Palladium zu (52) dehydriert wurde.

Setzt man statt des Salzes (44) ein gegebenenfalls im Isochinolinkern substituiertes N-Phenacyl-isochinolinium-Salz ein [36], so erhält man statt (49) das N-(β -Indol-3-yl-äthyl)-isochinolinium-Salz (53), das analog zur Re-



[33] J. Thesing, H. Ramloch, C. Willersinn u. F. Funck, Angew. Chem. 68, 387 (1956).

[34] C. Schöpf, G. Herbert, R. Rausch u. G. Schröder, Angew. Chem. 69, 391 (1957).

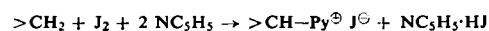
[35] J. Thesing u. W. Festag, Experientia 15, 127 (1959); über eine Flavopereirin-Synthese auf anderem Wege siehe E. Wenkert u. J. Kilzer, J. org. Chemistry 27, 2283 (1962).

[36] J. Thesing, DAS 1111634 vom 23. Nov. 1956/27. Juli 1961; US-Pat. 2891955.

aktion (49) \rightarrow (50) \rightarrow (51) in das Indolo[2.3-a]chinolin-*zin* (54) mit dem Grundskelett des Yohimbins oder des Reserpins überführen kann.

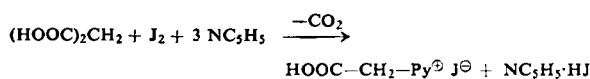
III. Die Ortoleva-King-Reaktion

Nach *King* [37] kann man Pyridinium-Salze oft bequem und vorteilhaft direkt aus aktiven Methyl- und Methylen-Verbindungen durch Erhitzen mit Jod in Pyridin darstellen.



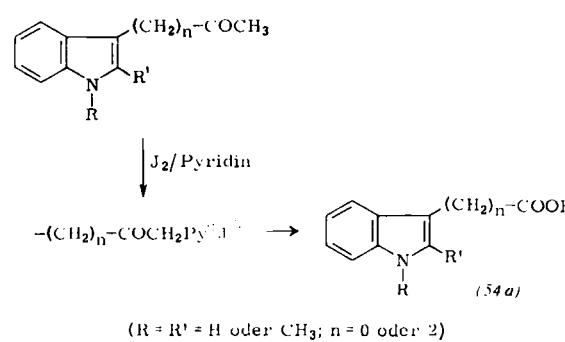
Das Pyridin ist dabei zugleich Lösungsmittel, wird also in erheblichem Überschuß angewendet. Die Ausbeuten bei dieser eleganten Methode sind meist sehr gut und übertreffen oft, aber nicht immer, die des zweistufigen Verfahrens. Die gelegentlich verlustreiche Trennung des entstehenden Gemisches der Jodide lässt sich nach *Ried* [38] durch Fällen aus der wäßrigen Lösung mit Natriumperchlorat umgehen: Pyridin fällt dabei nicht mit.

Inzwischen hat es sich herausgestellt, daß vor längerer Zeit erstmals *Ortoleva* [39] diese Möglichkeit zur Synthese von Pyridinium-Salzen verwirklicht hatte.



Wir bezeichnen das sehr nützliche Verfahren daher als „Ortoleva-King-Reaktion“, wenngleich offensichtlich erst *King* seine präparative Bedeutung erkannt hat.

Auf zahlreichen Arbeitsgebieten ist diese Methode inzwischen verwendet worden, so kürzlich auf dem Indolgebiet zur Darstellung von substituierten Indol- und N-Methylindol-3-carbon- und -3-propionsäuren (54a) [40].



Besonders günstig, ja oft allein nach dieser Methode möglich ist die Darstellung solcher Phenacyl-pyridinium-Salze, die am Phenylkern Hydroxy-, Methoxy- oder an-

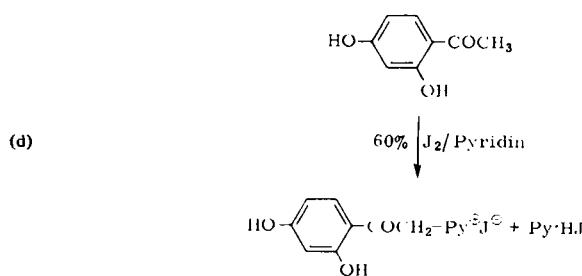
[37] *L. C. King*, *J. Amer. chem. Soc.* 66, 894 (1944) und zahlreiche spätere Arbeiten. Siehe auch *F. Kröhnke*, *Angew. Chem.* 65, 608 (1953), linke Spalte oben.

[38] *W. Ried* u. *H. Bender*, *Chem. Ber.* 89, 1893 (1956).

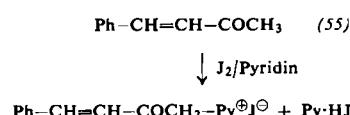
[39] *G. Ortoleva*, *Gazz. chim. ital.* 29 I, 503 (1899); *Chem. Zbl.* 1900 I, 1013; *Gazz. chim. ital.* 30 I, 509 (1900); *Chem. Zbl.* 1900 II, 315.

[40] *G. Hart* u. *K. T. Potts*, *J. org. Chemistry* 27, 2940 (1962).

dere Gruppen tragen [41,42], die also leicht kernbromiert werden, wie etwa auch α -Tetralon [37] oder Naphthyl- und Anthryl-methylketon. Reaktion (d) gibt ein Beispiel.



Auch lässt sich Benzalaceton (55) unter Erhaltung der Doppelbindung zum Pyridinium-Salz umsetzen [43].



Statt Pyridin lassen sich auch andere heterocyclische Basen, wie die Picoline, Chinoline, Isochinoline und Nicotinamid [44] einsetzen, aber auch Thioharnstoff [45] und Dimethylsulfoxid [46]. Statt Jod lässt sich, wenn man die Reaktion bei gewöhnlicher Temperatur durchführen kann, gelegentlich, aber nur selten mit Vorteil, Brom verwenden [47,48]. Ferner kann man Pyridin-perhalogenid [49] heranziehen.

An Stelle der Methyl- und Methylenketone eignen sich auch andere Verbindungen mit reaktiven Methyl- und Methylengruppen, z.B. 2- [49] und 4-Picolin-jodmethyllat [50], ferner die α - oder γ -Methylderivate von Benzothiazolen und Benzoxazolen, Pyrimidinen und Pyrazinen [51], weiter Chinaldin, Lepidin [52,53] und 9-Methylacridin [53], schließlich die Acetylpyridine, Aceton, 2,4-Dinitrotoluol und Phenacyl-thioäther [53a] und 2-Methyl- γ -chromon [54].

[41] *L. C. King*, *M. Mc. Whirter* u. *D. M. Barton*, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 2089 (1945).

[42] *J. L. Hartwell* u. *S. R. L. Kornberg*, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 868 (1946).

[43] *D. I. Sapper* u. *P. L. Southwick*, *J. org. Chemistry* 21, 105 (1956).

[44] *L. C. King* u. *M. Mc. Whirter*, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 717 (1946).

[45] *R. M. Dodson* u. *L. C. King*, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 2242 (1945); 68, 871 (1946). In diesen Arbeiten werden an Stelle von Jod auch Brom oder Chlor oder andere Oxydationsmittel verwendet; *E. Fournier* u. *L. Petit*, *C. R. hebdo. Séances Acad. Sci.* 252, 291 (1961).

[46] *F. Kröhnke*, *K. F. Gross* u. *H. Schäfer*, unveröffentlicht.

[47] *W. H. Stafford*, *J. chem. Soc. (London)* 1952, 581, (Indan-1,3-dion).

[48] *F. Kröhnke* u. *K. F. Gross*, *Chem. Ber.* 92, 22 (1959), (Chinaldin).

[49] *J. A. Berson* u. *Th. Cohen*, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 416 (1956).

[50] *F. Kröhnke*, *H. Leister* u. *I. Vogt*, *Chem. Ber.* 90, 2792 (1957).

[51] *W. Ried* u. *R. M. Gross*, *Chem. Ber.* 90, 2646 (1957).

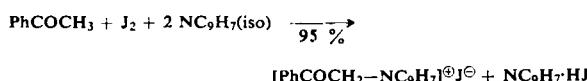
[52] *L. C. King* u. *S. V. Abramo*, *J. org. Chemistry* 23, 1609 (1954).

[53] *L. C. King* u. *S. V. Abramo*, *J. org. Chemistry* 23, 1926 (1954).

[53a] *F. Kröhnke* u. *K. F. Gross*, *Chem. Ber.* 92, 28 (1959).

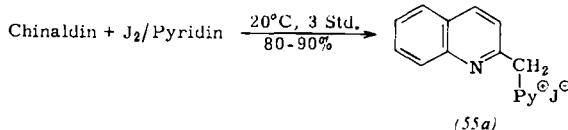
[54] *J. Schmutz*, *R. Hirt* u. *H. Lauener*, *Helv. chim. Acta* 35, 1168 (1952).

Darstellung von Phenacyl-isochinoliniumjodid [42,44].



Zur Lösung von 0,1 Mol Acetophenon in 30 g Isochinolin gibt man 0,1 Mol Jod. Das Gemisch wird über Nacht auf dem Wasserbad erhitzt, dann gekühlt und gründlich mit Äther gewaschen. Ausbeute 3,56 g = 95 %. Aus Aceton/Alkohol kristallisieren gelbe Prismen, $F_p = 178\text{--}180^\circ\text{C}$.

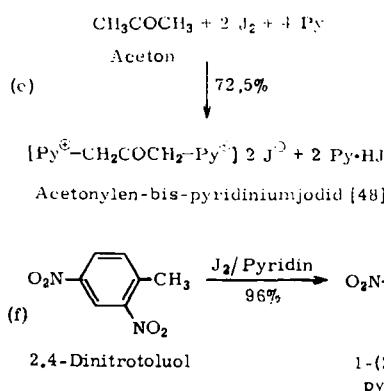
Ähnlich erhält man 1-(2-Chinolyl-methyl)-pyridiniumjodid (55a) [52, 53].



Hier zeigen sich die Vorzüge des Verfahrens besonders deutlich, denn Chinaldin ist nur schwierig zu monobromieren. Die Reaktion schreitet, auch bei Brom-Unterschub, zu leicht zur Di- und Tribrom-Verbindung weiter [55].

Auch das 9-Methyl-acridin reagiert mit einer Jod/Pyridin-Lösung schon bei Zimmertemperatur in wenigen Minuten und unter Erwärmung zum N-(Acrid-9-ylmethyl)-pyridiniumjodid [48]. Wie diese Basen reagieren auch 1-Methyl-isochinolin [52], Lepidin [52] und 2,6-Dimethyl-chinolin [52]. Dagegen lassen sich α -, γ - und erst recht β -Picolin nicht nach *Ortleva* und *King* umsetzen [48], wohl aber α - und γ -Picolin-N-oxyde [56], in denen ja die Reaktivität der Methylgruppe zwischen der der Picoline und der der Picolinium-Salze steht.

Weitere Beispiele sind die Umsetzungen von Aceton und von 2,4-Dinitrotoluol [Gleichungen (e) und (f)].



An die Ortleva-King-Reaktion lassen sich, manchmal ohne Isolierung des primären Produktes, Folgereaktionen anschließen [56a], die gelegentlich auch spontan eintreten; das zeigen die folgenden Beispiele. 1-Methyl-2-pyridinio-methyl-pyridiniumdijodid (57) [57] aus N-Methyl- α -picoliniumjodid (56) gibt in Wasser mit verdünnter Natronlauge schon bei 20°C N-Methyl- α -pyridon (59). Die Annahme, daß das dabei auftretende blut-

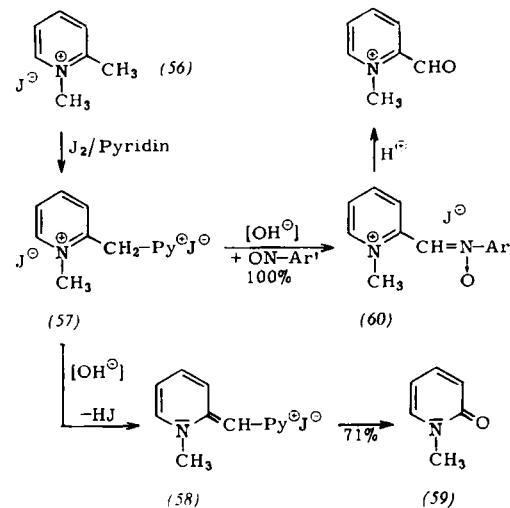
[55] D. L. Hammick, J. chem. Soc. (London) 1923, 2882; 1926, 1302; und spätere Arbeiten *ibid.* bis 1957.

[56] B. Umezawa, Chem. pharmac. Bulletin (Tokyo) 8, 698 (1960).

[56a] Siehe dazu auch die vierte Mitteilung dieser Reihe: F. Kröhnke, Angew. Chem. 75 (1963), im Druck, Abschnitt II.

[57] J. A. Berson u. Th. Cohen, siehe [49].

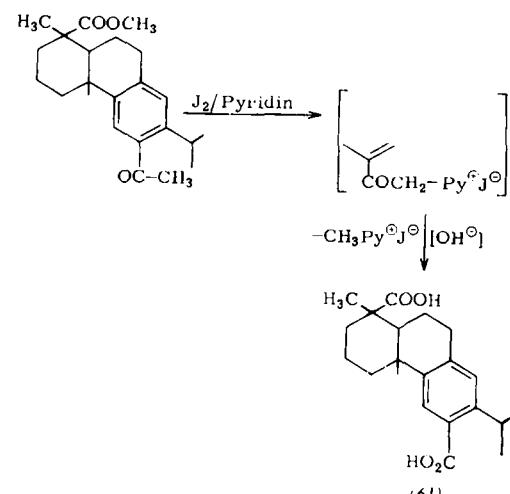
rote Zwischenprodukt die Konstitution (58) habe [58], konnte inzwischen gesichert werden [59]. Diese Synthese von 2-Pyridonen nach *Berson* und *Cohen* ist gelegentlich angewendet worden [60,61].



Darstellung von N-Methyl- α -pyridon aus dem Dijodid (57) [57]:

Beim Versetzen einer Lösung von 1,08 g (57) in 5 ml Wasser mit 0,6 N Natronlauge tritt eine blutrote Farbe auf [→ (58)], die nach einigen Sekunden verschwindet. Man gibt mehr Alkali hinzu (im ganzen 20 ml), bis keine Farbe mehr auftritt. Die hellgelbe Lösung wird dann mehrmals mit Chloroform extrahiert, der Auszug mit Kaliumcarbonat getrocknet. Ausbeute: 0,19 g (71 %) der Verbindung (59) als blaßgelbes Öl; F_p des Pikrates: 140,5–142,2 °C. – Aus dem Dijodid (57) läßt sich außerdem N-Methyl-pyridinium-2-aldehyd-jodid bereiten, das allerdings nur als Nitron (60) [58] gewonnen wurde.

Auch die bekannte „Säurespaltung“ der Phenacyl-pyridinium-Salze [62] läßt sich, ohne daß deren Isolierung dazu nötig wäre, unmittelbar an eine Ortleva-King-Reaktion anschließen. So gewinnt *Pratt* [63] die 6-



[58] F. Kröhnke, H. Leister u. I. Vogt, Chem. Ber. 90, 2794 (1957).

[59] H. Leister, Dissertation, Universität Gießen, 1958, S. 53, 78.

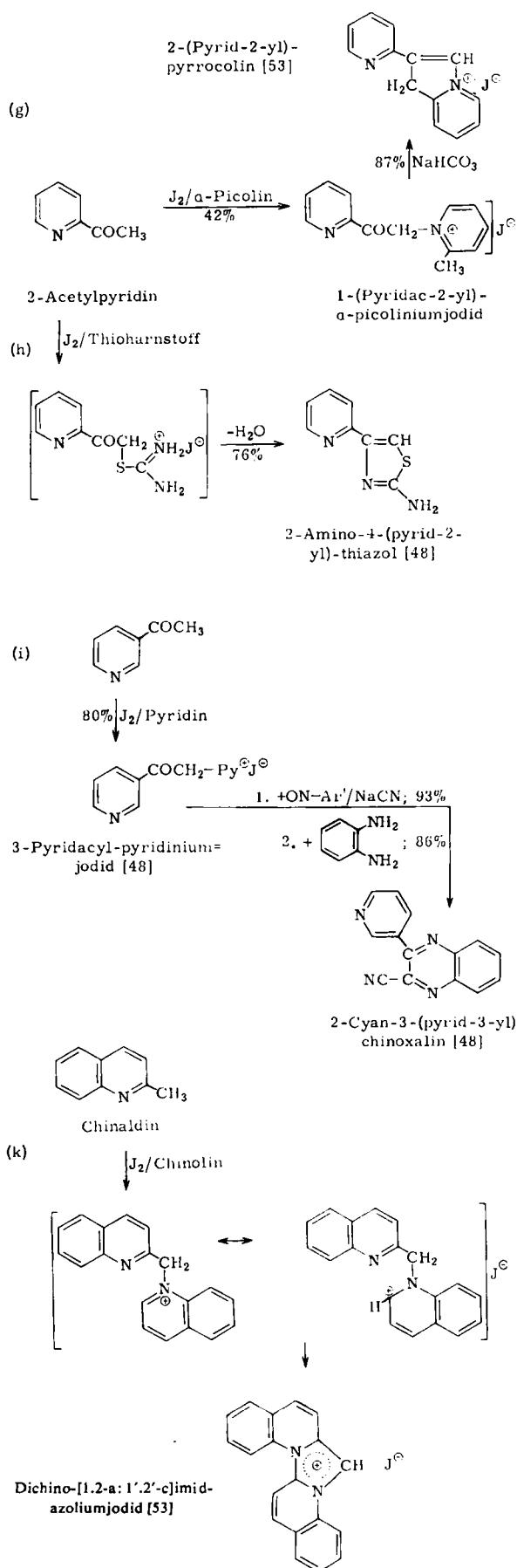
[60] F. Kröhnke u. K. F. Gross, Chem. Ber. 92, 25 (1959).

[61] A. R. Battersby u. J. C. Turner, J. chem. Soc. (London) 1960, 717; B. Umezawa, Chem. pharmac. Bulletin (Tokyo) 8, 918 (1960); dort Näheres über diese Pyridonsynthese.

[62] Vgl. F. Kröhnke, Angew. Chem. 65, 607 (1953).

[63] Y. T. Pratt, J. Amer. chem. Soc. 73, 3803 (1951).

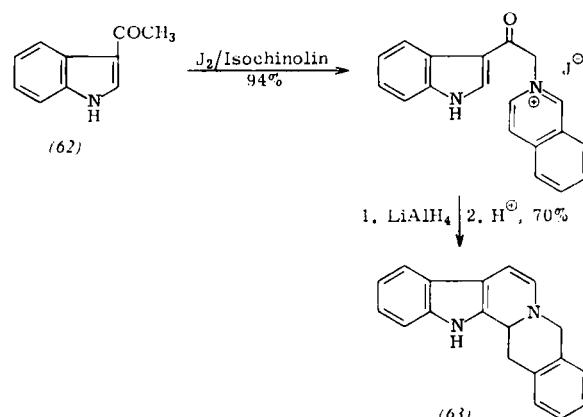
Carboxy-dehydro-abietinsäure (61) aus 6-Acetyl-dehydro-abietinsäure-methylester über das nach *King* dargestellte, hier nicht isolierte Pyridinium-Salz in einer Ausbeute von 70–80%.



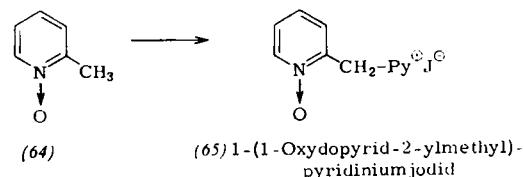
Nach dem Abdestillieren des Pyridins im Vakuum wird der bei 130 °C getrocknete Rückstand mit 1 N Kalilauge in Diäthylenglykol (und einer Spur Wasser) gekocht, wodurch die Säurespaltung [62] des Pyridinium-Salzes herbeigeführt wird.

Die Gleichungen (g) bis (k) zeigen, daß sich oft besonders leicht Ringschlüsse zu anderen Heterocyclen anschließen lassen.

Die Einschaltung einer Ortoleva-King-Reaktion macht eine hübsche Synthese des Yohimbin-Skeletts (63) in zwei Stufen aus 3-Acetylindol (62) möglich [64].

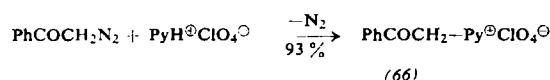


Auch 2-Picolin-N-oxyd (64) ist der Reaktion zugänglich [65], desgleichen Chinaldin-N-oxyd [65a].



Über die Überführung der „Ortoleva-King-Produkte“ über die Nitrone oder die „roten Anile“ in Aldehyde und α -Ketocarbonsäuren siehe [66].

King und *Miller* [67] haben in vergleichbarer Weise Di-azoketone mit den Salzen heterocyclischer Amine zu N-Phenacylpyridinium-Salzen (66) umgesetzt.



Wie die aktivierte Methylgruppe, läßt sich die primäre (und sekundäre?) Alkohol-Gruppe unmittelbar in N-

[64] D. R. Liljegren u. K. T. Potts, Proc. chem. Soc. (London) 10, 340 (1960).

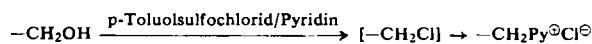
[65] M. Hamana, B. Umezawa, Y. Gotoh u. K. Noda, Chem. pharmac. Bulletin (Tokyo) 8, 692 (1960).

[65a] W. Schulze, J. prakt. Chem. (4) 19, 94 (1963).

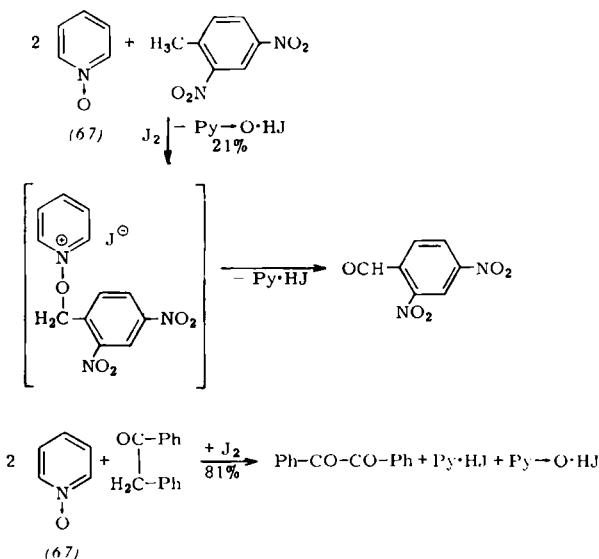
[66] Vierte Mitteilung über „Synthesen mit Hilfe von Pyridiniumsalzen“: F. Kröhnke, Angew. Chem. 75 (1963), im Druck, Abschnitt II.

[67] L. C. King u. F. M. Miller, J. Amer. chem. Soc. 70, 4154 (1948).

Methylen-pyridinium-Salze überführen [68] (Variante von *P. Karrer* [69]):



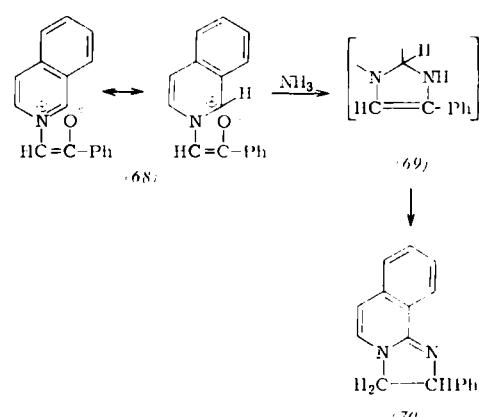
Grundsätzlich gelingt die Ortoleva-King-Reaktion statt mit Pyridin usw. auch am Sauerstoff von Pyridin-N-oxyd (67). Die Methyl- oder Methylengruppe geht dabei in $-\text{CHO}$ bzw. $> \text{C}=\text{O}$ über [70] [vgl. aber die Reaktion (64) \rightarrow (65)].



IV. N-Methylenaktive Cyclimmonium-Salze und Amine

1. Aliphatische Amine und Hydrazin

In N-methylenaktiven Chinolinium- und Isochinolinium-Salzen sind die α -Stellungen erheblich stärker aktiviert als in den Pyridinium-Salzen. Speziell vom Phenacyl-iso-cholinium-betain ließ sich, neben dem aktiven „Enol-betain“, eine inaktive Form isolieren, für deren Verhalten die Formel (68) am besten paßt [71]. Ammoniak oder Ammoniumacetat/Eisessig führen über (69) (Teilformel) im wesentlichen zum 2,3-Dihydro-imidazo-iso-



[68] W. J. Leanza, J. B. Conbere, E. F. Rogers, K. Pfister III, J. Amer. chem. Soc. 76, 1691 (1954): Cortison \rightarrow Cortison-21-pyridiniumchlorid oder -tosylat.

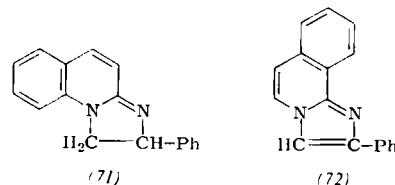
[69] P. Karrer u. A. Epprecht, Helv. chim. Acta 24, 1039 (1941).

[70] H. Schäfer, Dissertation, Universität Gießen, 1960, S. 38, 67.

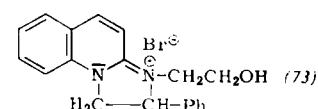
[71] E. Kröhnke u. W. Zecher, *Chem. Ber.* 95, 1128 (1962).

chinolin (70), Ausbeute: 70%. Analog entsteht in der Chinolinium-Reihe das 2-Phenyl-1,2-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin (71).

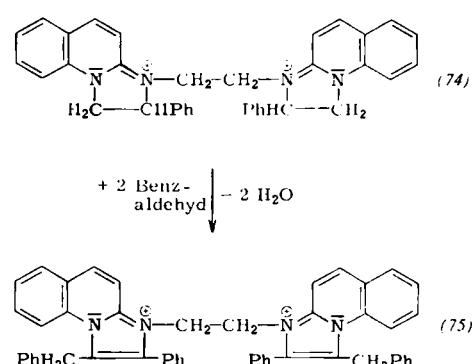
Wie Ammoniak reagiert Hydroxylamin: es entsteht in der Isochinolinium-Reihe das Dehydroprodukt (72), das 2-Phenyl-imidazo[2,1-a]isochinolin (75 % Ausbeute); noch besser gelingt die Reaktion in der Chinolinium-Reihe (85 % an 2-Phenyl-imidazo[1,2-a]chinolin [71]).



Es hat sich nun gezeigt, daß aliphatische Amine sich wie Ammoniak verhalten, wobei die Betaine aus der Chinolinium-Reihe wieder merklich leichter als die der Isochinolinium-Reihe, die der Pyridinium-Reihe dagegen nicht oder in noch nicht deutbarer Weise reagieren. Collamin etwa gibt in Eisessig mit Phenacyl-chinoliniumbromid das quartäre Salz (73). Ausbeute: 94 %.



Aliphatische Diamine lassen, auch bei großem Überschuß, stets die Bis-Verbindungen entstehen; so reagiert Äthylendiamin mit Phenacyl-chinoliniumbromid in Eisessig zum Äthylen-3.3'-bis(2-phenyl-1.2-dihydro-imidazo[1.2-a]chinolinium-bromid) (74) [72].

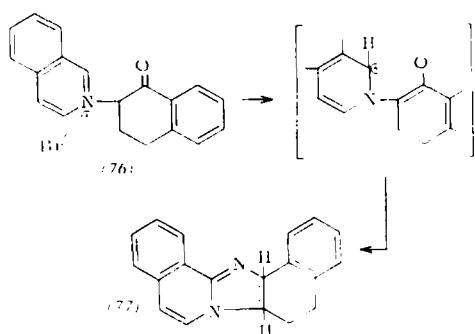


Einwirkung von Benzaldehyd führt, unter Wanderung der zunächst exocyclischen Doppelbindung, zur Aromatisierung der Imidazolringe [→ (75)], die sich durch Dehydrierung nicht bewirken lässt [72].

Durch Ammoniak kann man aus dem N- α -Tetralonyl-isochinoliniumbromid (76) leicht Derivate des Tetrahydronaphtho [1',2':4,5] imidazo [2,1-a] isochinolin-Sy-
stems (77) gewinnen [72], das *Morgan* und *Stuart* [73] auf anderem Wege in geringer Ausbeute aufgebaut haben.

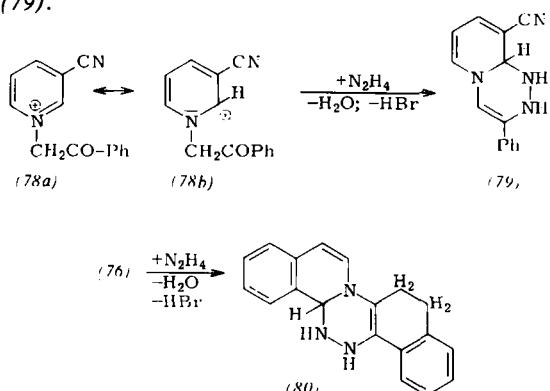
[72] K. Osterheld, Dissertation, Universität Gießen, 1963

[73] G. Morgan and J. Stuart, J. chem. Soc. (London) 1939, 1057.



Hydroxylamin statt Ammoniak gibt das Dehydroderivat von (77) (in diesem durch die punktierte Linie ange deutet).

Auch mit Hydrazin sind interessante Umsetzungen möglich. Zwar reagiert Phenacyl-pyridiniumbromid damit nicht unter Ringschluß. In seinem 3(Py)-Cyan-Derivat (78a,b) dagegen ist die α -Stellung des Pyridinium-Ringes ähnlich stark positiviert wie im (Iso-)Cholinium-Kation [74]. Hydrazin gibt leicht das Triazinopyridin (79).

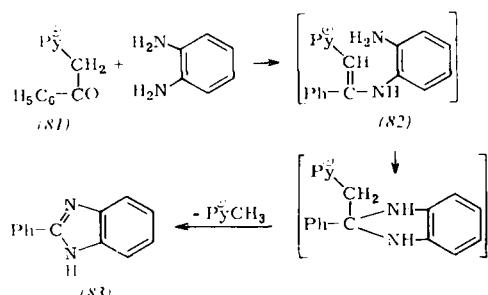


Über die anomale, zum 2,5-Diphenylpyrazin führende Reaktion des Phenacyl-isochinoliniumbromids berichten wir an anderer Stelle [72]. N-Tetralonyl-isochinoliniumbromid (76) gibt dagegen mit Hydrazin schon in warmem Alkohol glatt das erwartete Triazinderivat (80) [72]. Auch hier schließt sich das analoge 3-Cyan-pyridinium-Derivat dem Isochinolinium (76), nicht dem unsubstituierten Pyridinium-Salz an. Das dabei resultierende Ringsystem scheint, wie auch das von (79) und (80), bisher nicht bekannt gewesen zu sein.

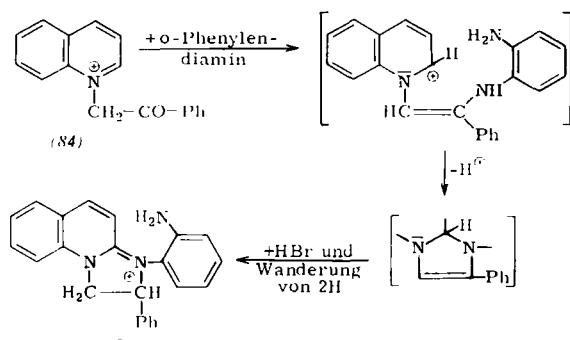
2. Aromatische primäre Amine und o-Phenyldiamin

Mit Phenacyl-pyridiniumbromid (81) oder -isochinoliniumbromid in siedendem Eisessig reagiert o-Phenylen-diamin unter Bildung von 2-Phenyl-benzimidazol (83), Ausbeute 62 bzw. 67 % [75].

Dagegen lässt Phenacyl-chinoliniumbromid (84) unter gleichen Bedingungen mit o-Phenyldiamin fast quantitativ das 2-Phenyl-3-(o-aminophenyl)-1,2-dihydroimidazo[1,2-a]chinoliniumbromid (85) entstehen: die Posi-



tivierung der α -Stellung dirigiert von der der Formel (82) entsprechenden Stufe aus das Geschehen [72].

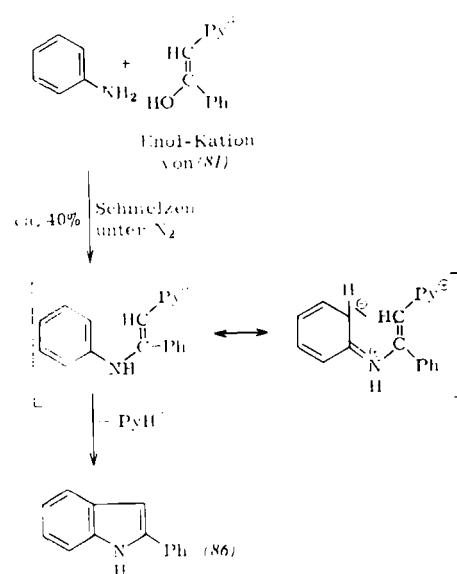


Die von der vorletzten Stufe aus stattfindende Umlagerung ist im Prinzip bekannt [76].

In nicht sauren Lösungsmitteln bilden gewisse aromatische Diamine sowie Hydrochinon mit Phenacyl-pyridiniumbromid (81), -isochinoliniumbromid und -chinoliniumbromid (84) farbige Molekülverbindungen; die aus Benzidin und (84) bildet permanganatfarbene Prismen [72].

Bei der Reaktion von Phenacyl-chinoliniumbromid (84) mit anderen aromatischen Aminen wie Anilin oder β -Naphthylamin greift die α -Stellung in diese ein. Auch unter anderen Versuchsbedingungen, beim Schmelzen oder Erhitzen in hochsiedenden Lösungsmitteln, entsteht das Dihydro-imidazo[1,2-*a*]chinolinium-System [72].

Dagegen geben unter diesen Umständen Phenacyl-pyridiniumbromid (81) und -isochinoliniumbromid mit



[76] F. Kröhnke u. W. Zecher, Chem. Ber. 95, 1128 (1962).

Anilin sowie mit o- und p-Toluidin – am besten unter Stickstoff – substituierte Indole (86), wie gleichzeitig Hirose, Takagi und Uno [77] sowie wir [72] fanden.

Dieser Weg scheint in manchen Fällen günstiger zu sein als die sogenannte Möhlau-Bischlersche Indolsynthese [78], bei der α -Bromketone mit aromatischen Aminen reagieren.

V. Berichtigungen zur ersten Mitteilung, Angew. Chem. 65, 605 (1953).

S. 607, linke Spalte, Fußnote 5

zu ergänzen ist: R. C. Fuson, J. Amer. chem. Soc. 52, 3269 (1930); 53, 3494; 4097 (1931); 54, 1114 (1932).

[77] S. Hirose, S. Takagi u. T. Uno, J. pharm. Soc. Japan 81, 1353 (1961).

[78] R. Möhlau, Ber. dtsch. chem. Ges. 14, 173 (1881); 15, 2480 (1882); 21, 510 (1888); A. Bischler, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 2860 (1892); A. Bischler u. P. Fireman, ibid. 26, 1336 (1893); M. Couper u. T. St. Stevens, J. chem. Soc. (London) 1947, 1041.

S. 608, linke Spalte, Fußnote 26
J. Amer. chem. Soc. 67, 2089 (1945) statt J. Amer. chem. Soc. 62, 2089 (1945).

S. 608, rechte Spalte, Fußnote 46
Th. Thomson u. Th. Stevens, J. chem. Soc. (London) 1932, 69 statt 1932, 19.

S. 622, rechte Spalte, vorletzte Zeile von Kapitel VII
es muß heißen: „XIX läßt sich mit Natriumhydrosulfit...“ statt „XX läßt sich mit Natriumhydrosulfit...“
Weitere Zitate zu den Arbeiten von Ch. Marschalk sind:
DRP 290984; Frdl. Fortschr. Teerfarb. Fabrikat. 12, 505 (1914–1916); Bull. Soc. chim. France 1952, 952, 955.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG., Ludwigshafen, den Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, sowie der Research Corporation, New York, danke ich verbindlichst für die im Laufe der Jahre empfangenen Unterstützungen, die unsere Arbeiten sehr gefördert haben.

Eingegangen am 13. März 1962, erweiterte Fassung am 21. Januar 1963
[A 279]

Fortschritte und Probleme der Rheologie

VON PROF. DR. S. PETER

INSTITUT FÜR PHYSIKALISCHE CHEMIE UND ELEKTROCHEMIE
DER TECHNISCHEN HOCHSCHULE HANNOVER

Die Fließkunde oder Rheologie wurde in neuerer Zeit ein wichtiges Hilfsmittel für verschiedene Gebiete der chemischen Forschung und Technik, insbesondere der Kolloidchemie und der makromolekularen Chemie. Das Interesse am Fließverhalten der Stoffe hat zugenommen, weil neuere Untersuchungen zeigten, daß rheologische Daten für das Verständnis der technologischen Eigenschaften der Stoffe aus ihrem molekularen Aufbau wertvolle Hinweise zu geben vermögen. Über die wichtigsten neueren Ergebnisse der Rheologie soll hier berichtet werden, wobei das besondere Interesse dem molekulartheoretischen Aspekt gilt.

Einleitung

Im allgemeinsten Sinn versteht man unter Rheologie die Lehre von der Deformation kontinuierlicher Medien [*], soweit sie mit Energiedissipation, d. h. Umwandlung mechanischer Energie in Wärme, verbunden ist. Deformation bedeutet hier die Verschiebung von Massenpunkten in einem Körper relativ zueinander, wobei der Körper als solcher intakt bleibt. Die Deformation ist eine Folge von Kräften, die auf den Körper einwirken und entsprechende Spannungen erzeugen. Diese lassen sich in Normalspannungen (Zug- und Druckspannungen), die das Volumen verändern, und in Tangentialspannungen (auch Schub- und Scherspannungen genannt) unterteilen. Bewirkt eine Kraft eine zeitlich konstante Deformation, so spricht man von elastischem

Verhalten des Körpers; erzeugt sie dagegen eine fortschreitende Deformation oder Fließen, so liegt viscoses Verhalten vor.

Der Zusammenhang zwischen den Spannungen und den durch sie erzeugten Deformationsgeschwindigkeiten wird als Reibungsgesetz bezeichnet. Da sowohl Spannung als auch Deformationsgeschwindigkeit tensoriellen Charakter haben, stellt das Reibungsgesetz in allgemeiner Formulierung eine Tensorgleichung dar [1]. Liegt eine laminare, stationäre Strömung unter Einwirkung einer einzigen Scherspannung (alle anderen Span-

[*] Die Strömungslehre (Hydro- und Aerodynamik) fällt normalerweise nicht unter den Begriff der Rheologie.

[1] Näheres über die Definitionen und Begriffe der Rheologie bei W. Meskai in A. Hengstenberg u. W. Winkler: Messen und Regeln in der Chemischen Technik. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1957; F. Eirich: Rheology, Academic Press, New York 1956; W. Philippoff: Die Viskosität der Kolloide. Theodor Steinkopff, Dresden, Leipzig 1942.