

- [67] P. Bedos, C. R. Acad. Sci. 183, 562 (1926).
 [68] Vgl. auch die pyrolytische Zerfallsreihe von G. C. Robinson, J. Org. Chem. 33, 607 (1968).
 [69] P. Weyerstahl, D. Klamann, C. Finger, M. Fligge, F. Nerdel u. J. Buddrus, Chem. Ber. 101, 1303 (1968).
 [70] Siehe auch W. E. Parham, H. E. Reiff u. P. Swartzentruber, J. Amer. Chem. Soc. 78, 1437 (1956).
 [71] J. Buddrus, Chem. Ber. 101, 4152 (1968).
 [72] F. Nerdel, G. Blume u. P. Weyerstahl, Tetrahedron Lett. 1969, 3867.
 [73] F. Nerdel, J. Buddrus, W. Brodowski, P. Hentschel, D. Klamann u. P. Weyerstahl, Liebigs Ann. Chem. 710, 36 (1967).
 [74] J. Buddrus, F. Nerdel u. P. Hentschel, Tetrahedron Lett. 1966, 5379.
 [75] L. Ghosez, G. Slinckx, M. Glineur, P. Hoet u. P. Laroche, Tetrahedron Lett. 1967, 2773.

- [76] F. Nerdel, J. Buddrus, W. Brodowski u. P. Weyerstahl, Tetrahedron Lett. 1966, 5385.
 [77] C. H. DePuy, L. G. Schnack u. J. W. Hauser, J. Amer. Chem. Soc. 87, 4006 (1965).
 [78] R. B. Woodward u. R. H. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 781 (1969).
 [79] a) Vgl. auch T. Ando, H. Yamanaka u. W. Funasaka, Tetrahedron Lett. 1967, 2587; b) zur intermediären Bildung eines *trans* Cycloheptens aus *exo*-7-Norcaryltosylat s. U. Schöllkopf, Angew. Chem. 80, 603 (1968); Angew. Chem. internat. Edit. 7, 588 (1968); c) P. Hentschel, Dissertation, Technische Universität Berlin 1969; d) M. S. Baird u. C. B. Reese, Tetrahedron Lett. 1969, 2117.
 [80] F. Nerdel, J. Buddrus, W. Brodowski, J. Windhoff u. D. Klamann, Tetrahedron Lett. 1968, 1175.
 [81] G. Blume u. P. Weyerstahl, Tetrahedron Lett. 1970, 3669.
 [82] F. Nerdel, J. Buddrus, J. Windhoff, W. Brodowski, D. Klamann u. K. Ulm, Liebigs Ann. Chem. 710, 77 (1967).
 [83] D. J. Lloyd u. A. J. Parker, Tetrahedron Lett. 1971, 637.

ZUSCHRIFTEN

Synthese von tetrasubstituierten Pyridinen aus *N,N*-Dialkylcyanacetamiden^[1]

Von A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppatz und J. N. Phillips^[*]

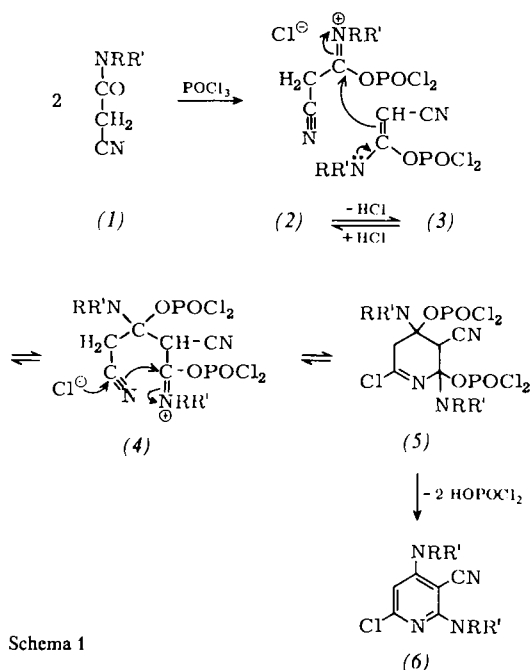
Wir berichten über eine neuartige einstufige Pyridin-Synthese, die auf der Reaktion von *N,N*-Dialkylcyanacetamiden (1) mit Phosphoroxidtrichlorid beruht. Beim Erhitzen von (1a) mit Phosphoroxidtrichlorid (Molverhältnis 1:2) auf 100°C entweicht HCl; den isolierten blaßgelben Kristallen ordnen wir versuchsweise die Struktur (6a) zu^[2]. Das NMR-Spektrum von (6a) beweist zwei nicht äquivalente *N,N*-Dimethylgruppen ($\delta = 3.13$

und 3.18 ppm, je 6H/s) und ein aromatisches Proton ($\delta = 6.00$ ppm, s). Das IR-Spektrum deutet auf eine konjugierte Nitrilgruppe hin. Das hochaufgelöste Massenspektrum enthält eine (M-CH₃N)-Massenlinie, die für 2-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridine charakteristisch ist^[3]. Im NMR-Spektrum des Produktes der katalytischen Hydrierung, Fp = 57–58°C, treten die beiden aromatischen Protonen als AB-Quartett auf ($\delta = 6.0$ und 7.82 ppm, $J = 6$ Hz), woraus sich ihre Nachbarstellung ergibt.

Das Substitutionsmuster von (6a) konnte nicht vollständig aus den Spektren ermittelt werden, sondern wurde aus der möglichen Bildungsreaktion der Verbindung abgeleitet (Schema 1). Spätere Untersuchungen^[4] stützen dieses Ergebnis.

Eilingsfeld et al.^[5] postulierten einen ähnlichen Reaktionsverlauf für die Umsetzung einfacher substituierter Acetamide zu substituierten Acetylacetamiden in Gegenwart von Phosphoroxidtrichlorid. Die Reaktion in Schema 1 erinnert demnach an die Umwandlung von Malonsäuredinitril über das Dimere in 2,4-Diamino-5-brom-4-cyanpyridin bei Behandlung mit HBr^[6].

Die Reaktion ließ sich auf mehrere *N,N*-disubstituierte Cyanacetamide übertragen. Tabelle 1 enthält Beispiele.



Schema 1

[*] Dr. R. L. N. Harris, Dr. J. L. Huppatz, Dr. J. N. Phillips und A. L. Cossey
 CSIRO, Division of Plant Industry
 Canberra, A. C. T. 2601 (Australien)

Tabelle 1. Pyridine (6) aus Cyanacetamiden (1) und POCl₃.

Verb.	R	R'	Ausb. [%]	Fp [°C]
(6a)	CH ₃	CH ₃	84	108–109
(6b)	—(CH ₂) ₄ —		86	129–131
(6c)	—(CH ₂) ₂ —O—(CH ₂) ₂ —		81	127–128
(6d)	CH ₃	C ₆ H ₅	76	115–116

6-Chlor-3-cyan-2,4-bis(*N,N*-dimethylamino)pyridin (6a)

11.2 g (0.1 mol) (1a)^[7] und 33.7 g (0.22 mol) POCl₃ werden auf dem Dampfbad unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Std. erhitzt. Die orangefarbene Reaktionsmischung wird abgekühlt, vorsichtig in Eiswasser gegossen und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Das rohe (6a) wird abfiltriert,

mit kaltem Wasser gewaschen und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert [9.4 g (84%) schwachgelbe Nadeln vom $F_p = 108-109^\circ\text{C}$].

Eingegangen am 5. September 1972 [Z. 723 a]

[1] Amid-Säurechlorid-Addukte in der Organischen Synthese, 1. Mitteilung.

[2] Wie T. Sasaki und A. Kojima (Tetrahedron Lett. 1971, 4593) mitteilten, erhielten sie dieses Pyridin-Derivat aus *N,N*-Dimethylcyanäthylamin und Chlorwasserstoff; experimentelle Details der Darstellung und physikalische Eigenschaften der Verbindung sind noch nicht veröffentlicht worden.

[3] C. P. Whittle, Tetrahedron Lett. 1968, 3689.

[4] A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz u. J. N. Phillips, Angew. Chem. 84, 1184 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, Nr. 12 (1972).

[5] H. Eilingsfeld, M. Seefelder u. H. Weidinger, Chem. Ber. 96, 2899 (1963).

[6] R. A. Carboni, D. D. Coffman u. E. G. Howard, J. Amer. Chem. Soc. 80, 2838 (1958).

[7] T. S. Osden, A. A. Santilli, L. E. McCardle u. M. E. Rosenthale, J. Med. Chem. 10, 165 (1967).

Synthese von *N*-Alkylpyridiniumsalzen aus *N*-Alkylcyanacetamiden^[1]

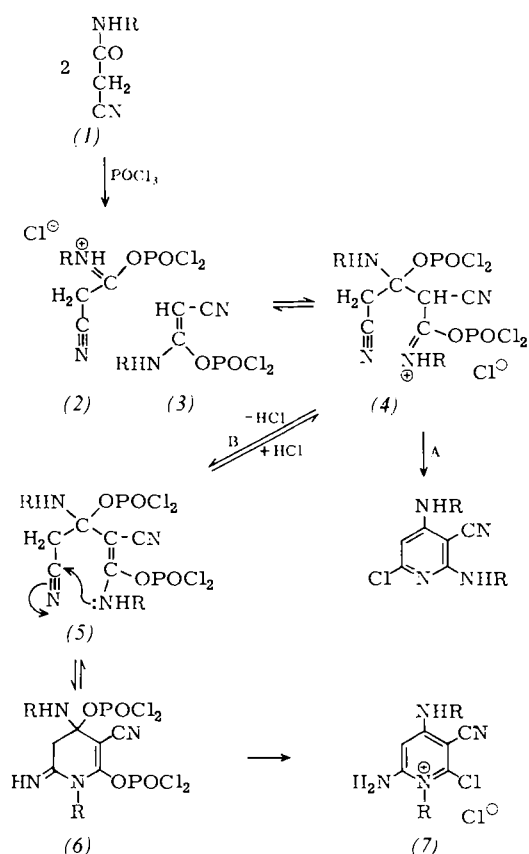
Von A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips^[*]

N,N-Dialkylcyanacetamide reagieren in Gegenwart von Phosphoroxidtrichlorid zu Pyridin-Derivaten^[2]. Wir beschreiben jetzt eine Variante, nach der die Synthese von *N*-Alkylpyridiniumsalzen gelingt.

Wenn *N*-Methylcyanacetamid (1a) und Phosphoroxidtrichlorid in Chloroform erhitzt werden, bilden sich schnell gelbe Kristalle, denen wir versuchsweise Struktur (7a) zuordnen. Das NMR-Spektrum der wasserlöslichen Verbindung in D_6 -DMSO zeigte Signale bei $\delta = 2.87$ (3H, Dublett, nach Deuterierung Singulett, $\text{NH}-\text{CH}_3$), 3.73 (s/ $\geq\text{N}-\text{CH}_3$) und 6.00 ppm (s/aromatisches H). Eine breite variable Absorption von $\delta = 4.0-7.0$ ppm deutet auf die Anwesenheit weiterer austauschbarer Protonen. Das IR-Spektrum weist auf eine konjugierte Nitrilgruppe hin; außerdem wurde eine starke Absorption in der $\text{C}=\text{N}$ -Region beobachtet. Im Massenspektrum trat das Molekölion der freien Base auf ($m/e = 196$, mit $\text{Cl} = 35$).

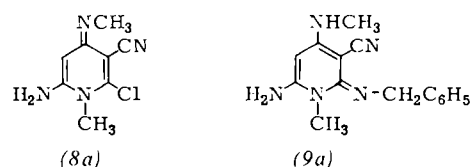
Wir nehmen an, daß sich das Pyridiniumsalz wie in Schema 1 angegeben bildet. Die Verbindung (4) kann zum Pyridin-Derivat cyclisieren (Weg A)^[2] oder auf Weg B über (5) und (6) in das Pyridiniumsalz (7) übergehen. Offensichtlich verläuft die Reaktion, wenn möglich, immer nach Weg B (welcher *N,N*-disubstituierten Cyanacetamiden nicht offensteht); bei den vielen untersuchten Beispielen entstanden aus *N*-Alkylcyanacetamiden und Phosphoroxidtrichlorid stets nur *N*-Alkylpyridiniumsalze vom Typ (7) meist in Ausbeuten über 80%.

Die chemischen Eigenschaften des Salzes (7a) stützen die vorgeschlagene Struktur. Der leicht zu erhaltenden freien Base wurde aufgrund ihres NMR-Spektrums die 1,4-

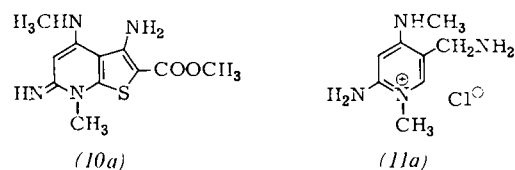


Schema 1

Dihydropyridin-Struktur (8a) zugeordnet (in D_6 -DMSO erscheinen beide NCH_3 -Signale als Singulets bei $\delta = 2.6$ und 5.52). Das Chloratom läßt sich leicht durch Nucleophile ersetzen. So entsteht mit Benzylamin Verbindung (9a), deren 1,2-Dihydropyridin-Struktur aus dem NMR-Spektrum hervorgeht [in D_6 -DMSO koppeln die Protonen einer NCH_3 -Gruppe mit einem austauschbaren Proton (Dublett bei $\delta = 2.72$ ppm, nach Deuterierung Singulett; α -Benzylprotonen, Singulett bei $\delta = 4.87$ ppm)]. Die Bildung von Benzyliminopyridinen eliminiert die Möglichkeit *m*-ständigen Chlors in (7a).



(7a) bildet mit Methylthioglykolat schnell das Thieno-[2.3-*b*]pyridin (10a). Demnach muß das Chloratom in (7a) der Nitrilgruppe benachbart sein. Mit Hydrazin entsteht analog ein Pyrazolo[4.5-*b*]pyridin. Die katalytische Hydrierung von (7a) ergibt das Pyridiniumsalz (11a), dessen NMR-Spektrum in D_2O (2 Singulets bei $\delta = 6.02$ und 7.73 ppm für die Ringprotonen) mögliche Strukturen für (7a) ausschließt, in denen das Chlor einer unsubstituierten Position benachbart ist.



[*] Dr. R. L. N. Harris, Dr. J. L. Huppertz, Dr. J. N. Phillips und A. L. Cossey
CSIRO, Division of Plant Industry
Canberra, A. C. T. 2601 (Australien)