

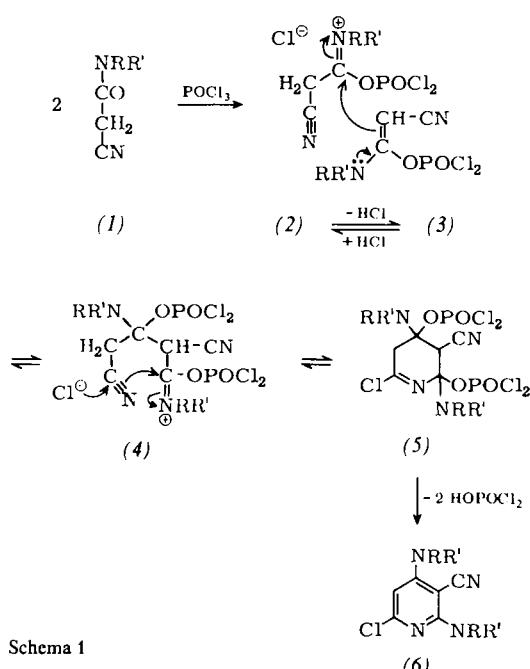
- [67] P. Bedos, C. R. Acad. Sci. 183, 562 (1926).
- [68] Vgl. auch die pyrolytische Zerfallsreihe von G. C. Robinson, J. Org. Chem. 33, 607 (1968).
- [69] P. Weyerstahl, D. Klamann, C. Finger, M. Fligge, F. Nerdel u. J. Buddrus, Chem. Ber. 101, 1303 (1968).
- [70] Siehe auch W. E. Parham, H. E. Reiff 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. 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<sup>[1]</sup>

Von A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips<sup>[2]</sup>

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<sup>[2]</sup>. Das NMR-Spektrum von (6a) beweist zwei nicht äquivalente *N,N*-Dimethylgruppen ( $\delta=3.13$



Schema 1

[\*] 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)

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 hochauflöste Massenspektrum enthält eine (M-CH<sub>3</sub>N)-Massenlinie, die für 2-(*N,N*-Dimethylamino)-pyridine charakteristisch ist<sup>[3]</sup>. 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<sup>[4]</sup> stützen dieses Ergebnis.

Eilingsfeld et al.<sup>[5]</sup> 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<sup>[6]</sup>.

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

Tabelle 1. Pyridine (6) aus Cyanacetamiden (1) und POCl<sub>3</sub>.

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

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

11.2 g (0.1 mol) (1a)<sup>[7]</sup> und 33.7 g (0.22 mol) POCl<sub>3</sub> 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  $F_p = 108\text{--}109^\circ\text{C}$ ].

Eingegangen am 5. September 1972 [Z 723a]

[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*-Dimethylcyanäthinylamin 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. Osdene, A. A. Santilli, L. E. McCardle u. M. E. Rosenthal, J. Med. Chem. 10, 165 (1967).

### Synthese von *N*-Alkylpyridiniumsalzen aus *N*-Alkylcyanacetamiden<sup>[1]</sup>

Von A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips<sup>[1]</sup>

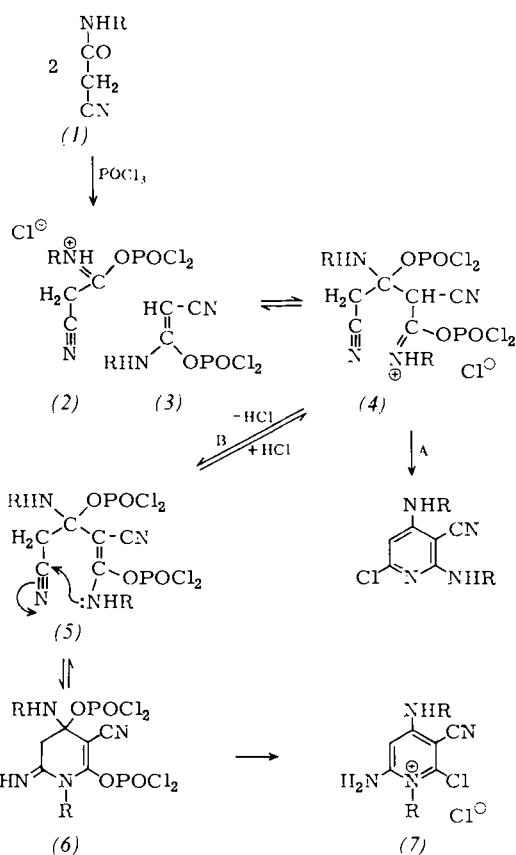
*N,N*-Dialkylcyanacetamide reagieren in Gegenwart von Phosphoroxidtrichlorid zu Pyridin-Derivaten<sup>[2]</sup>. Wir beschreiben jetzt eine Variante, nach der die Synthese von *N*-Alkylpyridiniumsalzen gelingt.

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  $D_6\text{-DMSO}$  zeigte Signale bei  $\delta = 2.87$  (3 H, Dublett, nach Deuterierung Singulett, NH—CH<sub>3</sub>), 3.73 (s,  $\geqslant$ N—CH<sub>3</sub>) und 6.00 ppm (s/aromatisches H). Eine breite variable Absorption von  $\delta = 4.0\text{--}7.0$  ppm deutet auf die Anwesenheit weiterer austauschbarer Protonen. Das IR-Spektrum weist auf eine konjugierte Nitrilgruppe hin; außerdem wurde eine starke Absorption in der C=N-Region beobachtet. Im Massenspektrum trat das Molekülion der freien Base auf ( $m/e = 196$ , mit 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)<sup>[2]</sup> 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%.

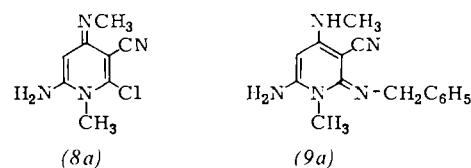
Die chemischen Eigenschaften des Salzes (7a) stützen die vorgeschlagene Struktur. Der leicht zu erhaltenden freien Base wurde aufgrund ihres NMR-Spektrums die 1,4-

[\*] 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)



Schema 1

Dihydropyridin-Struktur (8a) zugeordnet (in  $D_6\text{-DMSO}$  erscheinen beide NCH<sub>3</sub>-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  $D_6\text{-DMSO}$  koppeln die Protonen einer NCH<sub>3</sub>-Gruppe mit einem austauschbaren Proton (Dublett bei  $\delta = 2.72$  ppm, nach Deuterierung Singulett;  $\alpha$ -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  $D_2\text{O}$  (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.

