

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>

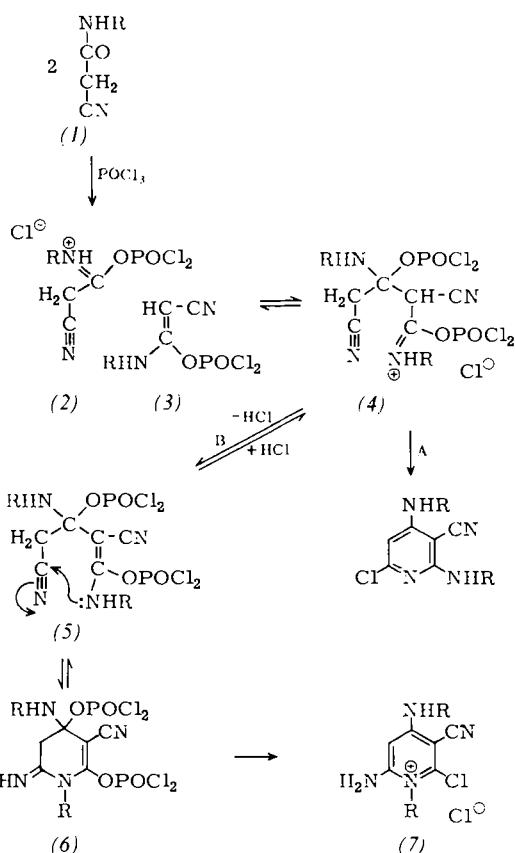
Von A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips<sup>[1]</sup>

*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).

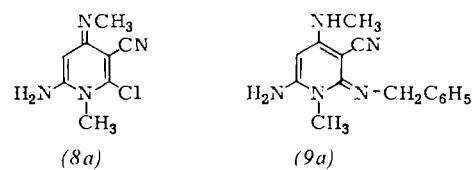
Wir nehmen an, daß sich das Pyridiniumsalz wie in Schema 1 angegeben bildet. Die Verbindung (4) kann zum Pyridin-Derivat cyclisieren (Weg A)<sup>[2]</sup> oder auf Weg B über (5) und (6) in das Pyridiniumsalz (7) übergehen. Offensichtlich verläuft die Reaktion, wenn möglich, immer nach Weg B (welcher *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-

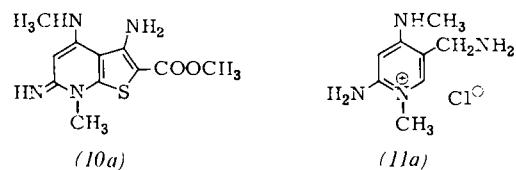


Schema 1

Dihydropyridin-Struktur (8a) zugeordnet (in  $D_6\text{-DMSO}$  erscheinen beide  $\text{NCH}_3$ -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  $D_6\text{-DMSO}$  koppeln die Protonen einer  $\text{NCH}_3$ -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.



[\*] 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)

In Tabelle 1 sind einige Beispiele für Verbindungen vom Typ (7) zusammengestellt.

Tabelle 1. *N*-Alkylpyridiniumsalze (7) aus *N*-Alkylcyanacetamiden (1) und  $\text{POCl}_3$ .

Verb.	R	Ausb. [%]	Fp [°C]
(7a)	$\text{CH}_3$	80	> 250
(7b)	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	86	230–231
(7c)	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	75	233–234

### 6-Amino-2-chlor-3-cyan-1-methyl-4-methylaminopyridiniumchlorid (7a)

Einer Lösung von 9.8 g (0.1 mol) (1a) in 50 ml Chloroform werden 15.3 g (0.1 mol)  $\text{POCl}_3$  zugesetzt. Die Mischung wird auf dem Dampfbad 2 Std. unter Rückfluß erhitzt; dabei kristallisiert (7a) aus. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man 9.4 g (80%) eines blaßgelben Produktes, das oberhalb 250°C schmilzt. – Höhere Homologe von (7a) lösen sich in Chloroform; sie werden durch Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Behandlung des Rückstandes mit kaltem Methanol isoliert.

Eingegangen am 5. September 1972 [Z 723 b]

[1] Amid-Säurechlorid-Addukte in der Organischen Synthese, 2. Mitteilung. – 1. Mitteilung: [2].

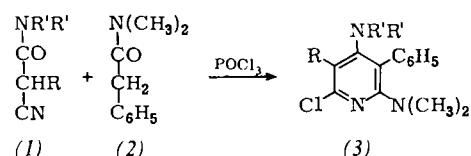
[2] A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz und J. N. Phillips, Angew. Chem. 84, 1183 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, Nr. 12 (1972).

### Synthese von pentasubstituierten Pyridinen aus C-Alkyl-*N,N*-dialkylcyanacetamiden<sup>[1]</sup>

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

Pyridine sind durch eine einstufige Synthese aus *N,N*-Dialkylcyanacetamiden und Phosphoroxidtrichlorid zu erhalten<sup>[2]</sup>. Wir beschreiben jetzt die Synthese von pentasubstituierten Pyridinen nach dem gleichen Prinzip.

Wenn C-Methyl- oder C-Äthyl-*N,N*-dialkylcyanacetamide mit Phosphoroxidtrichlorid erhitzt werden, bilden sich keine Pyridine; vermutlich ist die irreversible Aromatisierung, welche hier die Eliminierung einer Alkylgruppe oder eine Umlagerung bedingt, in diesem Fall energetisch weniger günstig. In Gegenwart eines geeigneten Substrates kann aber eine „gemischte Kondensation“ stattfinden; beispielsweise ergeben das Cyanacetamid (1a) und *N,N*-Dimethylphenylacetamid (2) in  $\text{POCl}_3$  (100°C, 2 Std.) das pentasubstituierte Pyridin (3a) in 16% Ausbeute als



[\*] 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)

Tabelle 1. Pyridine (3) aus C-Alkyl-*N,N*-dialkylcyanacetamiden (1), *N,N*-Dimethylphenylacetamid (2) und  $\text{POCl}_3$ .

Verb.	R	R'	R'	Ausb. [%]	Fp [°C]
(3a)	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	16	119–120
(3b)	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	17	73–74
(3c)	$\text{CH}_3$	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	35	110–111
(3d)	$\text{C}_2\text{H}_5$	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	40	84–85

einziges isolierbares Produkt<sup>[3]</sup>. Tabelle 1 enthält weitere Beispiele.

Wenn die Verbindungen (1) eine C-Isopropyl- oder eine C-Benzylgruppe tragen, reagieren jedoch zwei Moleküle mit  $\text{POCl}_3$  unter Eliminierung einer Isopropyl- bzw. Benzylgruppe. Beispielsweise setzt sich (1f) in  $\text{POCl}_3$  (100°C, 2 Std.) zu den Pyridinen (4f) und (5f) um (zusammen 54% Ausbeute), die durch sorgfältige Chromatographie an Silicagel getrennt werden können. Nach 16 Std. Reaktionsdauer konnte nur noch (5f) isoliert werden (88% Ausbeute), (1g) ergab dagegen unter den

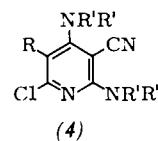


Tabelle 2. Pyridine (4) und (5) aus C-Alkyl-*N,N*-dialkylcyanacetamiden (1) und  $\text{POCl}_3$ .

Verb.	R	R'	R'	Ausb. [%]	Fp [°C]
(4e)	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	9	—
(5e)	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	10	75
(4f)	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	31	—
(5f)	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> —	23	88
(4g)	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	—	62
(5h)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	60 [a]	78–79

[a] Bei dieser Reaktion wurde Benzylchlorid als Nebenprodukt isoliert.

gleichen Bedingungen nur (4g). Weitere Beispiele sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

### 5-Äthyl-6-chlor-2-(*N,N*-dimethylamino)-3-phenyl-4-pyrrolidinopyridin (3d)

3.3 g (0.02 mol) (1d)<sup>[4]</sup>, 3.3 g (0.02 mol) (2)<sup>[5]</sup> und 7.5 g (0.042 mol)  $\text{POCl}_3$  werden auf dem Dampfbad unter Feuchtigkeitsausschluß 2 Std. lang erhitzt. Die orangefarbene Reaktionsmischung wird abgekühlt, vorsichtig in Eiswasser gegossen, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert (3 × 50 ml). Die vereinigten

[1] Amid-Säurechlorid-Addukte in der Organischen Synthese, 3. Mitteilung. – 2. Mitteilung: 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).

[2] A. L. Cossey, R. L. N. Harris, J. L. Huppertz u. J. N. Phillips, Angew. Chem. 84, 1183 (1972); Angew. Chem. internat. Edit. 11, Nr. 12 (1972).

[3] Die Strukturen aller angegebenen Verbindungen standen im Einklang mit ihren NMR- und Massenspektren.

[4] H. F. Schwartz, L. F. Worrell u. J. N. Delgado, J. Pharm. Sci. 56, 80 (1967).

[5] H. Rapoport u. R. M. Bonner, J. Amer. Chem. Soc. 72, 2783 (1950).