

Pyryliumsalze als Zwischenstufen bei der Umwandlung von NH₂-Gruppen in andere funktionelle Gruppen

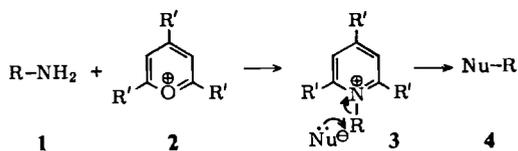
Neue synthetische Methoden (41)

Von Alan R. Katritzky* und Charles M. Marson

Das erste Pyryliumsalz wurde vor etwa 80 Jahren isoliert. In den letzten dreißig Jahren ist die Zahl der Veröffentlichungen erstaunlich stark gestiegen: Man hatte die Bedeutung der Pyryliumsalze als Zwischenstufen erkannt. Sie lassen sich nach vielen Methoden herstellen und sind gegenüber Nucleophilen sehr reaktiv. Wir haben hochsubstituierte Pyryliumsalze für den zweistufigen Austausch der Aminogruppe in Alkylaminen RNH₂ gegen zahlreiche andere Gruppen verwendet. Im ersten Schritt werden die Pyryliumsalze mit den Aminen zu *N*-substituierten Pyridiniumsalzen umgesetzt, die im zweiten Schritt mit Nu[⊖] die gewünschten Produkte RNu bilden. In einigen Fällen wird auch der Rest R verändert, z. B. durch Eliminierung. Die Reaktionen haben zu interessanten Einblicken in den Mechanismus der nucleophilen Substitution geführt und Alkylamine zu wichtigen Zwischenstufen für Synthesen werden lassen. Die Methode ergänzt somit die Diazotierung von Arylaminen.

1. Einführung

In den vergangenen acht Jahren hat sich unsere Arbeitsgruppe – zunächst an der Universität von East Anglia und später an der Universität von Florida – mit der Umwandlung von primären Aminogruppen in andere funktionelle Gruppen durch Pyryliumsalze beschäftigt. Als 1980 zum ersten Mal zusammenfassend über diese Arbeiten berichtet wurde^[1], war es bereits möglich, NH₂-Gruppen in primären Aminen durch die Reaktionsfolge 1 + 2 → 3 → 4 gegen zahlreiche andere funktionelle Gruppen auszutauschen (Schema 1).



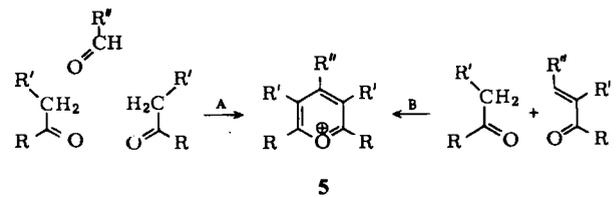
Schema 1. Umwandlung von Aminen 1 mit Pyrylium-Ionen 2 über Pyridinium-Ionen 3 in die Verbindungen 4 und Pyridinderivate.

Während der vergangenen vier Jahre ist es uns gelungen, milde Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen sich beide Schritte der Reaktionssequenz durchführen lassen. Weitere Schwerpunkte waren Eliminierungen, radikalartige und intramolekulare Umsetzungen, Reaktionen von Arylaminen sowie mögliche Anwendungen auf Biomoleküle, insbesondere in wässrigen Lösungen. Diese Aspekte stehen im Mittelpunkt des vorliegenden Fortschrittsberichts. Eine umfassende Monographie über die Chemie der Pyryliumverbindungen ist 1982 erschienen^[2].

2. Herstellung von Pyryliumsalzen

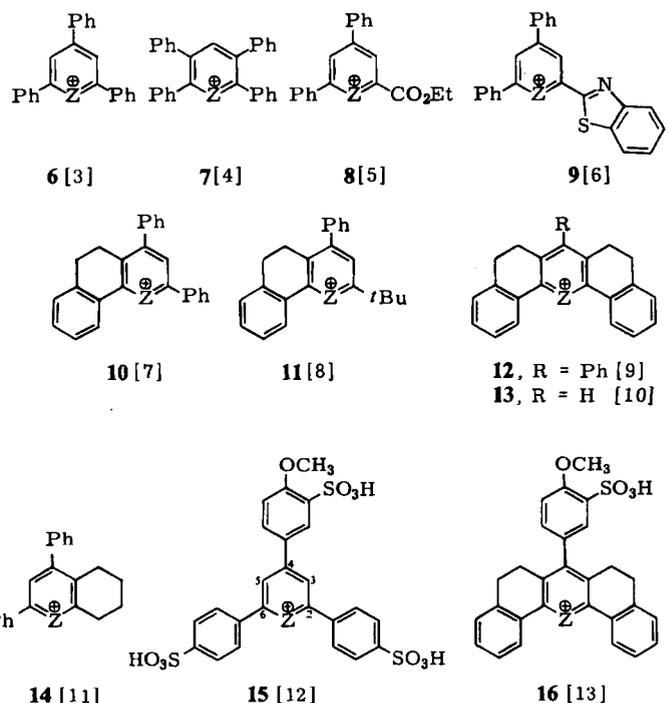
Im Zusammenhang mit unserer Suche nach guten Fluchtgruppen bei nucleophilen Substitutionsreaktionen haben wir viele Dutzende von Salzen mit Pyrylium-Ionen

5 hergestellt, und zwar meistens auf einem der beiden Wege, die in Schema 2 angegeben sind.



Schema 2. Herstellung von A) symmetrischen und B) symmetrischen oder unsymmetrischen Pyrylium-Ionen 5.

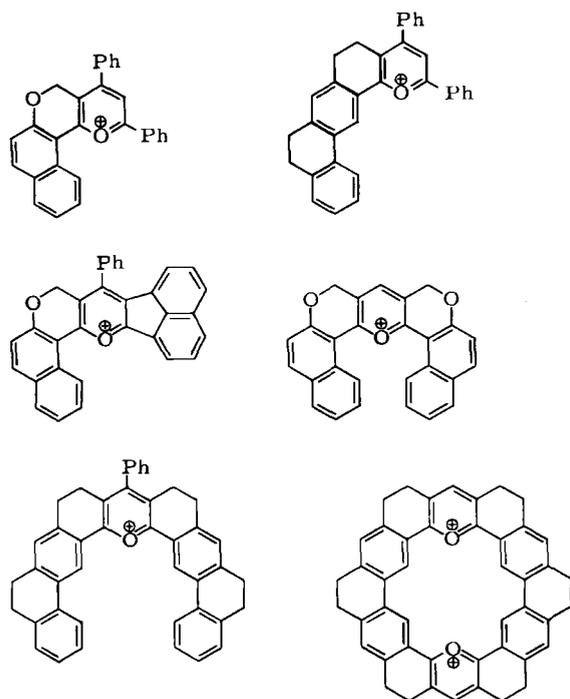
Zu den nützlichsten Pyrylium-Ionen zählen die Spezies 6a–16a in Schema 3. Möglichkeiten ihrer Verwendung



Schema 3. Nützliche Pyrylium-Ionen 6a–16a, Z=O, und entsprechende Pyridinium-Ionen 6b–16b, Z=NR. Die Literaturzitate beziehen sich auf die Herstellung von Pyryliumsalzen.

*] Prof. Dr. A. R. Katritzky, Dr. C. M. Marson
Department of Chemistry, University of Florida
Gainesville, FL 32611 (USA)

werden weiter unten im einzelnen erwähnt. Weitere untersuchte Pyrylium-Ionen sind in Schema 4 zu finden.

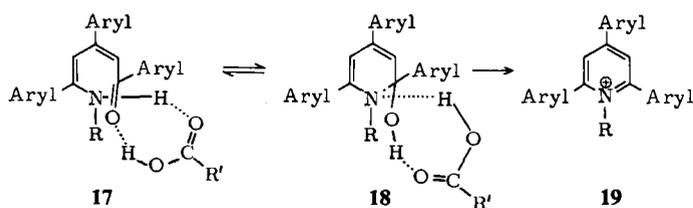


Schema 4. Polycyclische Pyrylium-Ionen.

3. Umwandlung von Aminen in Pyridiniumsalze

Bei Untersuchungen zum Mechanismus der Umwandlung von Aminen mit Pyryliumsalzen zu Pyridiniumsalzen hat sich die ^{13}C -NMR-Spektroskopie sehr bewährt. In den ^{13}C -NMR-Spektren von Pyryliumsalzen, 2*H*- und 4*H*-Pyranen, doppelt vinylogenen Amiden, Diketonen, Pyridiniumsalzen, Pyridinen und Anilinen^[14] konnten alle Signale zugeordnet werden. Mit diesen Informationen ließ sich zeigen, daß *prim*- und *sec*-Alkylamine RNH_2 bzw. $\text{RR}'\text{NH}$ mit 2,4,6-Triarylpyrylium-Ionen unter Ringöffnung zu vinylogenen Amiden reagieren, die im ersten Falle langsam zu Pyridinium-Ionen cyclisieren^[15].

Genauere kinetische Untersuchungen gelangen durch UV-Spektroskopie. Bei stark basischen *prim*-Alkylaminen ist demnach der erste Reaktionsschritt mit Pyrylium-Ionen – die Bildung vinylogener Amide – unter allen Bedingungen schnell, während bei schwach basischen Aminen eine Basenkatalyse notwendig ist^[16]. Der säurekatalysierte Ringschluß der intermediären doppelt vinylogenen Amide 17 zu den Pyridiniumderivaten 19 ist sterisch und elektronisch gehindert. Bevorzugte Katalysatoren sind Carbonsäuren^[17]. Wahrscheinlich ist der geschwindigkeitsbestimmende, säurekatalysierte Schritt ein electrocyclischer Ringschluß 17 → 18.



Die Ergebnisse dieser mechanistischen und kinetischen Untersuchungen ermöglichten es, Reaktionsbedingungen zu finden, unter denen sich Amine bei Raumtemperatur in schwach saurer oder basischer Lösung schnell in Pyridinium-Ionen umwandeln lassen^[18]. Für zahlreiche Kombinationen von Amin und Pyryliumsalz sind genaue präparative Vorschriften erarbeitet worden. Diese Untersuchungen wurden mit *prim*- und *sec*-Alkylaminen RCH_2NH_2 bzw. $\text{RR}'\text{CHNH}_2$ und mit (auch schwach basischen) primären Arylaminen über Pyryliumsalze verschiedener Art einschließlich solcher mit sperrigen α -Substituenten durchgeführt^[19].

4. Nucleophiler Angriff auf Pyridiniumsalze – Mechanismen und Reaktionsgeschwindigkeiten

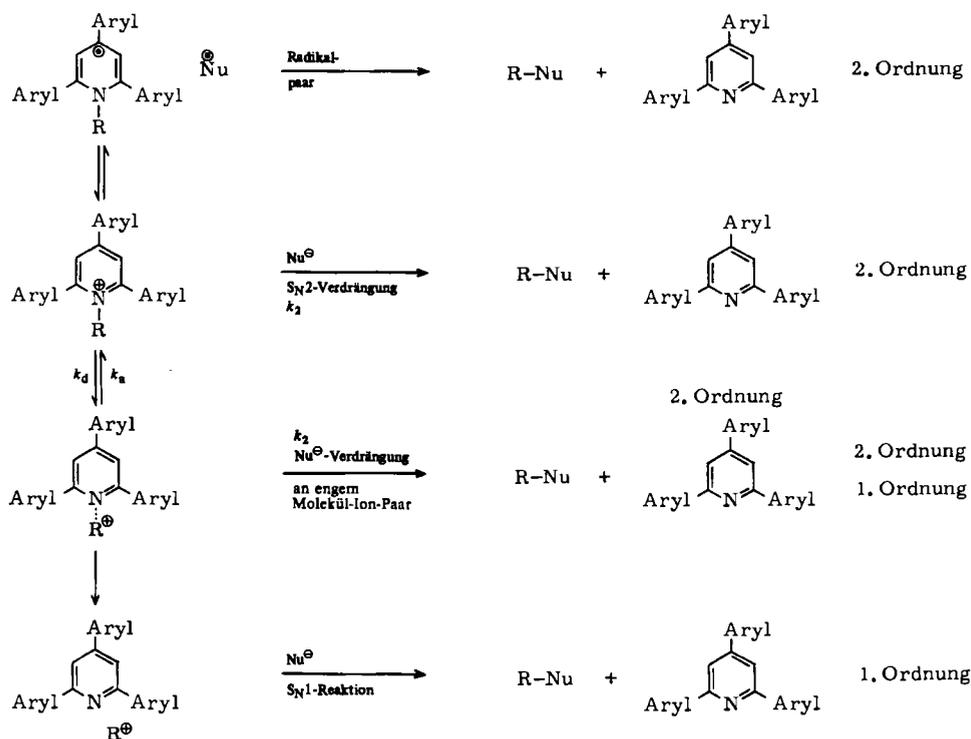
Eingehende Untersuchungen zum Mechanismus der Reaktion *N*-substituierter Pyridiniumsalze mit Nucleophilen haben gezeigt, daß für die Verdrängung des Substituenten am Stickstoff die vier Wege (fünf Mechanismen) in Frage kommen, die in Schema 5 dargestellt sind^[20]. Eine detaillierte Diskussion der mechanistischen und kinetischen Studien muß aus Platzgründen an anderer Stelle veröffentlicht werden^[21].

Als Maß für die Reaktivität *N*-substituierter Pyridiniumsalze diente die Geschwindigkeitskonstante ihrer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit Piperidin in Chlorbenzol. Gestützt auf eine große Zahl kinetischer Befunde konnten folgende Schlüsse gezogen werden:

- In 6b werden Benzyl- und *prim*-Alkylgruppen ausschließlich durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen verdrängt, während bei *sec*-Alkylgruppen sowohl $\text{S}_{\text{N}}1$ - als auch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismen wirken.
- Ein Ersatz der α -Phenylgruppen in 6b durch Methyl, *tert*-Butyl oder H führt zu deutlich langsamerer Reaktion.
- Werden Pyridinring und α -Arensubstituent wie in 10b und 12b in eine nahezu planare Konformation gezwungen, so nehmen die Reaktionsgeschwindigkeiten zu. Durch elektronenziehende Substituenten wird die Reaktion ebenfalls beschleunigt, z. B. in 8b und 9b.

5. Weitere Beispiele für die Übertragung der *N*-Alkylsubstituenten von Pyridiniumsalzen auf Nucleophile durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen

An primäre Alkylreste gebundene Aminogruppen lassen sich über intermediäre Pyridinium-Ionen in zahlreiche andere funktionelle Gruppen umwandeln. Literaturangaben hierzu finden sich in Tabelle 1. Ein großer Teil der dort zusammengefaßten jüngeren Arbeiten konzentriert sich auf die Durchführung solcher Umwandlungen unter milden Bedingungen in Lösung. Mit der pentacyclischen Pyridiniumverbindung 12b gelingt die Umwandlung von *prim*-Alkylaminen RCH_2NH_2 in primäre Alkohole unter Phasentransfer-Bedingungen schon unterhalb von 100°C in Lösung. Dabei wird das Natriumsalz der *o*-Hydroxymethylbenzoesäure als Nucleophil verwendet und Phthalid eliminiert. Mit Sulfonat-Ionen erhält man Sulfone; analog lassen sich auch Thioether und Ether herstellen^[22]. In ähnlicher Weise ergibt Nitrat in siedendem Dioxan Alkylnitrate^[23], tertiäre Amine werden quaternisiert^[24], und Oxidation mit Dichromat führt zu Carbonylverbindungen^[24].



Schema 5. Reaktionswege für die Verdrängung der *N*-Substituenten von Pyridinium-Ionen.

Tabelle 1. Reaktionen von Aminen nach der „Pyrylium-Methode“. Die in den vier senkrechten Spalten genannten Produkte sind durch Austauschreaktionen mit Nucleophilen entstanden, die der 4., 5., 6. bzw. 7. Hauptgruppe des Periodensystems entstammen.

Austausch der Aminogruppe gegen Wasserstoff [28, 29]

Umwandlung von Aminen in

Malonate [30]	Phthalimide [32]	Carbonsäureester [34]	Fluoride [35, 36]
Nitroalkane [31]	Sulfonamide [32]	Nitrate [23]	Chloride [40, 41]
	tertiäre Amine [33]	Ether [33]	Bromide [9, 40]
	Ammoniumsalze [24]		Iodide [50, 51]
	Azide [32]	Sulfone [22]	
		Thioether [33]	
		Dithiocarbonate [37]	
		Xanthate [7]	
		Thiocyanate [37-39]	
		Selenocyanate [49]	
	Phosphoniumsalze [33]		

Eliminierung von Aminen zu Olefinen [42-44]

Eliminierung/Umlagerung von Aminen zu

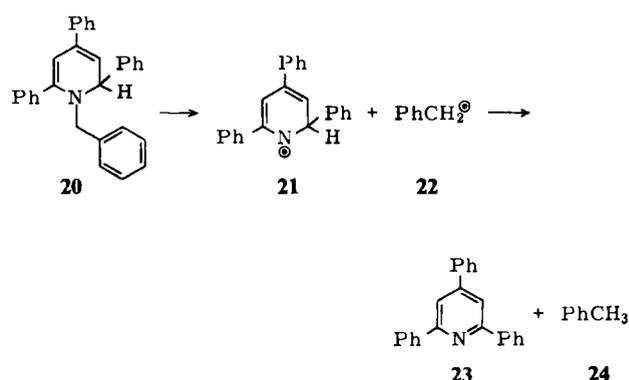
Isocyanaten [45, 46]
Carbodiimiden [47, 48]

Unter Phasentransfer-Bedingungen erhält man mit Natriumnitrat und den pentacyclischen Derivaten **12b** Mischungen aus Nitroverbindungen, den entsprechenden Alkoholen und Alkylnitriten^[25].

Diese Methoden haben es ermöglicht, die *N*-Neopentyl-derivate der tricyclischen Pyridiniumverbindung **10b** einzusetzen und so Neopentylhalogenide, -trifluoracetate und -thiocyanate in guten Ausbeuten und ohne Isomerisierung herzustellen^[26]. Dialkylamino-*prim*-alkylamine werden von Pyryliumsalzen in die entsprechenden Pyridiniumderivate umgewandelt; diese reagieren als aminoalkylierende Agentien mit *O*-, *S*-, *N*- und *C*-Nucleophilen und können

deshalb die gefährlichen Stickstofflost-Verbindungen ersetzen^[27].

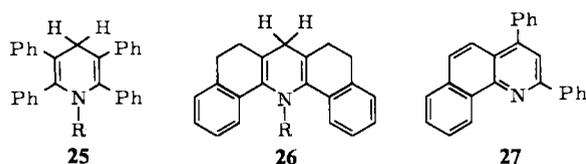
Der Austausch der Aminogruppe gegen Wasserstoff ist ebenfalls weiter bearbeitet worden. Wie Markierungsstudien mit Deuterium zeigen, verläuft die Umwandlung **20** → **23** + **24** über die Radikal-Zwischenstufen **21** und **22** (Schema 6)^[29]. Die Umwandlung von Alkylaminen in Alkane gelingt mit dem 2,3,5,6-Tetraphenylpyridinium-Ion **7b**^[29] oder den pentacyclischen Derivaten **12b** oder **13b**^[52].



Schema 6. Thermolyse des 1,2-Dihydropyridins **20** zu 2,4,6-Triphenylpyridin **23** und Toluol **24**.

Die *N*-alkylierten 1,4-Dihydropyridine **25** und **26**, die sich von den Pyridiniumderivaten **7b** bzw. **13b** ableiten, thermolysieren bei etwa 180 bzw. 160°C zu den Alkanen RH. Hingegen ergeben Salze des Pyridinium-Ions **12b** bereits in Lösung beim Erhitzen mit Diazabicyclononen (DBN) das Alkan^[52]. Für den analogen Austausch von NH₂ gegen H in Arylaminen und Heteroarylaminen ist die

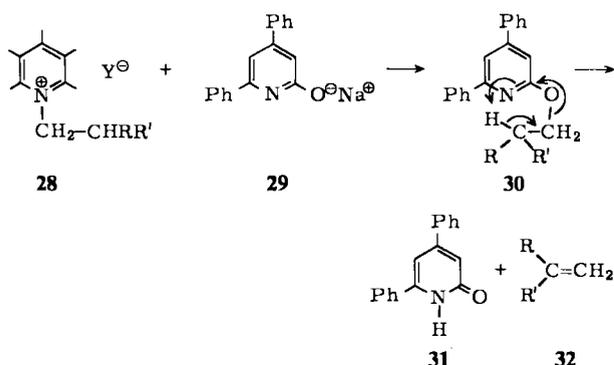
bevorzugte Methode die Pyrolyse der tricyclischen *N*-Aryl- bzw. *N*-Heteroarylpyridiumfluoride **10b F**^[53].



6. Bildung von Olefinen

Für die Umwandlung von primären Aminen in Olefine konnten seit dem Erscheinen der letzten Übersicht^[1] günstige Reaktionsbedingungen erarbeitet werden. *prim*-Alkylamine werden dazu mit den Pentacyclen **12b F₃CSO₃[⊖]** in Gegenwart von Triphenylpyridin als nicht-nucleophiler Base auf 150°C erhitzt. Auf diese Weise können Olefine in Ausbeuten von 80% oder mehr erhalten werden^[42,54]. Neben terminalen Olefinen bilden sich auch nicht-terminale Olefine (20–30%). Man nimmt an, daß diese Reaktion über einen E1-Mechanismus verläuft und daß sich das primäre Carbenium-Ion umlagert. *sec*-Alkylamine werden vom pentacyclischen Pyrylium-Ion **12a** bei 20°C direkt in Olefine umgewandelt; dabei wird das entsprechende sekundäre Carbokation durchlaufen^[43]. Man erhielt so Cyclohexen (in 90% Ausbeute als Dibromid isoliert) aus Cyclohexylamin. Bei diesen Reaktionen beobachtet man Wasserstoff-Verschiebungen. So bildet sich aus 3-Aminopentan auch 1-Penten neben *cis*- und *trans*-2-Penten.

Eine alternative Methode zur Olefinerzeugung besteht darin, ein Pyridiniumsalz **28** mit **29**, dem Natriumsalz von 4,6-Diphenyl-2-pyridon, zu erwärmen. Der intermediär gebildete Ether **30** zerfällt zum Pyridon **31** und dem Olefin **32** (Schema 7)^[55].



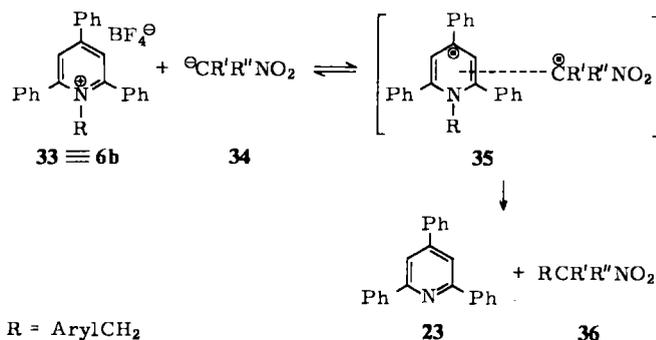
Schema 7. Synthese von Olefinen wie **32** aus Pyridiniumsalzen **28** mit dem Natriumsalz **29** von 4,6-Diphenyl-2-pyridon.

7. C-Alkylierung mit Pyridiniumsalzen: Nicht-Kettenreaktionen über radikalartige Zwischenstufen

Die C-Alkylierung von Nitroalkan-Anionen wie **34** ist zu einer brauchbaren präparativen Methode entwickelt worden. Mit den Pyridinium-Ionen **33** können unsubstituierte und substituierte Benzylgruppen in siedendem Ethanol auf die Anionen **34** übertragen werden; mit Nitromethan-Anionen liegen die Ausbeuten an **36** im Durchschnitt

bei 65%. In Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel verläuft die Reaktion wesentlich schneller: Die Benzylierung findet bereits bei 50°C statt, und Alkylierungen sind bei 100°C möglich. Unter diesen Bedingungen werden die besten Ausbeuten mit 2-Nitropropan-Anionen erzielt; weniger gut sind sie mit Nitroethan- und schlecht mit Nitromethan-Anionen. Der Grund dafür sind wohl Folgereaktionen in den beiden letzten Fällen^[56]. Hingegen können hohe Ausbeuten erhalten werden, wenn man für die Übertragung von *prim*-Alkylgruppen den Tricyclus **11b** und für die Übertragung von *sec*-Alkylgruppen den Tricyclus **10b** verwendet^[31].

Folgende Modifizierungen der 2-Phenylgruppe von 2,4,6-Triphenylpyridiniumsalzen haben keinen nennenswerten Einfluß auf die Geschwindigkeit, mit der eine *N*-Benzylgruppe durch das Anion von 2-Nitropropan nach einem radikalartigen Mechanismus verdrängt wird: Einführung einer *p*-Nitro-, *p*-Methoxy- oder *o*-Methylgruppe sowie Ersatz von Phenyl durch α - oder β -Naphthyl^[57].



Schema 8. Reaktion von Pyridinium-Ionen **33** mit Nitroalkan-Anionen **34** über die radikalartige Zwischenstufe **35**.

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, daß diese Reaktion über Radikale, aber nicht nach einem Kettenmechanismus verläuft (Schema 8). Neben anderen Beobachtungen sprechen folgende Argumente eher für die Beteiligung von Radikalen als für S_N1- oder S_N2-artige Mechanismen:

a) *Art der Produkte*. Bei S_N2-Reaktionen ergeben Nitroalkan-Anionen generell *O*- und keine *C*-Alkylierungsprodukte^[58].

b) *Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom N-Substituenten*. Bei S_N2-Reaktionen fällt die Reaktionsgeschwindigkeit in der Reihenfolge Benzyl > Methyl > *prim*-Alkyl und *sec*-Alkyl. Bei den hier betrachteten radikalartigen Reaktionen findet man jedoch für *sec*-Alkylderivate beträchtlich höhere Reaktionsgeschwindigkeiten als für Methyl- und *prim*-Alkylderivate.

c) *Einfluß von p-Substituenten im Benzylrest*. Auch in diesem Punkt weichen die hier genannten Alkylierungen von dem Muster ab, das man bei „normalen“ S_N2-Reaktionen mit Piperidin als Nucleophil findet. Bei Umsetzungen von Piperidin mit *p*-substituierten Benzylderivaten fällt die Reaktionsgeschwindigkeit in der Reihenfolge Methoxy > Methyl > Wasserstoff > Nitro. Im Gegensatz dazu setzt sich bei der radikalartigen Reaktion das Nitroderivat am schnellsten um, gefolgt von der Methoxyverbindung. Methyl- und unsubstituierte Derivate weisen die niedrigsten Geschwindigkeiten auf. Dies ist die Reihenfolge, die für die Stabilisierung von Radikalen erwartet wird.

d) *Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Nucleophil.* Die Geschwindigkeit der Bildung eines intermediären Charge-Transfer-Komplexes wird von der Struktur des Nucleophils beeinflusst.

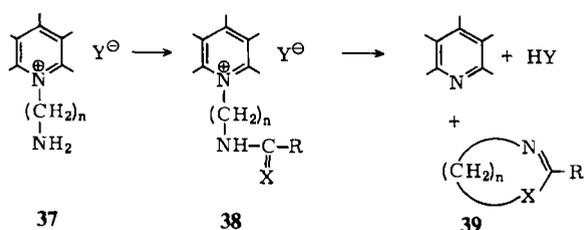
e) *Absolutwerte von Reaktionsgeschwindigkeit und Aktivierungsparametern.* Die absoluten Reaktionsgeschwindigkeiten des 2-Nitropropan-Anions sind viel größer als diejenigen von Piperidin. Die Aktivierungsentropien für die radikalartige Reaktion sind groß und negativ.

f) *ESR-Befunde.* Aus den ESR-Spektren geht hervor, daß der Charge-Transfer-Komplex **35** gebildet wird^[59].

Gegen einen Kettenmechanismus spricht zuallererst die einheitliche Kinetik, die man bei dieser Reaktion findet. Bezeichnenderweise haben auch Radikalstarter und -inhibitoren kaum Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeiten^{[59][*]}. Auch die Polarographie von Pyridinium-Ionen stützt den vorgeschlagenen Mechanismus^[61].

8. Intramolekulare Reaktionen unter Beteiligung der *N*-Alkylsubstituenten von Pyridiniumsalzen

Das Pyridinium-Ion **12b**, R = 5-Hydroxypentyl, das sich von 5-Aminopentanol ableitet, wurde in 78% Ausbeute zu Tetrahydropyran cyclisiert^[62]. Während aus **6b**, R = 2-Hydroxyethyl, Ethylenoxid erhalten wurde^[63], ergaben Pyridiniumsalze (**6b**, **12b**), die sich auf andere 2-Hydroxyaminoverbindungen zurückführen lassen, unter 1,2-Verschiebung eines Protons oder einer Methylgruppe Aldehyde oder Ketone^[62]. Die aus Diaminen zugänglichen ω -Aminoalkylpyridiniumsalze **37** können acyliert und in Harnstoffe oder Thioharnstoffe **38** umgewandelt werden. Beim Erwärmen in Lösung cyclisieren diese Produkte zu 4,5-Dihydrothiazolen, 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-thiazinen, 4,5-Dihydro-1,3-oxazolen, 5,6-Dihydro-4*H*-1,3-oxazinen oder 4,5,6,7-Tetrahydro-1,3-thiazepinen **39** (Schema 9)^[62].

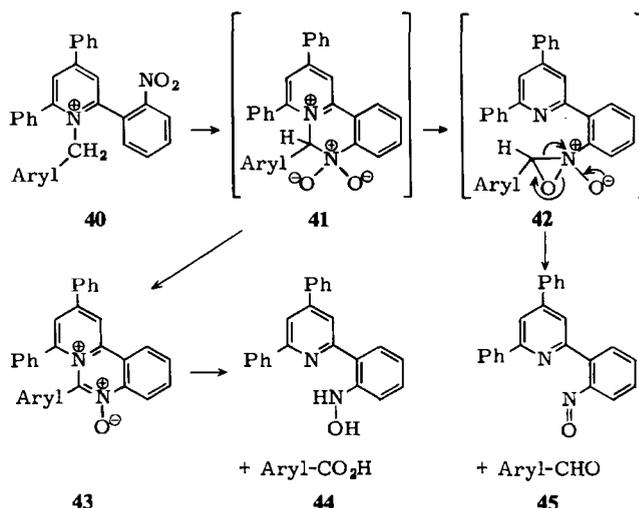


X = O, S

Schema 9. Intramolekulare Reaktionen von *N*-(ω -Aminoalkyl)pyridiniumsalzen **37**.

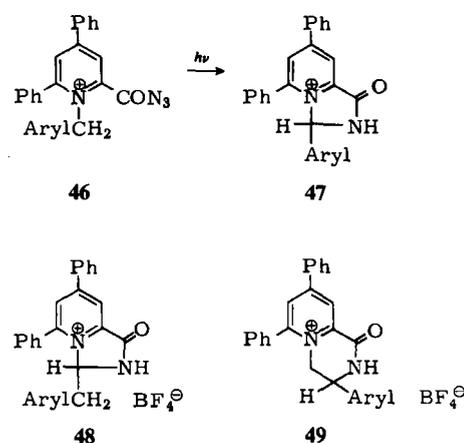
Intramolekulare Cyclisierungen zwischen dem *N*-Substituenten und einem α -Substituenten am Pyridinring können sowohl ionisch als auch radikalisch verlaufen. Für beide Wege sind Beispiele bekannt. Pyridiniumverbindungen **40**, die sich vom 2-(2-Nitrophenyl)-4,6-diphenylpyridinium-Ion und Benzylaminen ableiten, reagieren nach Schema 10 unter intramolekularer Redoxreaktion zu Mischungen aus

Benzaldehyden (**41** → **42** → **45**) und Benzoesäuren (**41** → **43** → **44**)^[64].



Schema 10. Umwandlung von *N*-Benzyl-2-(2-nitrophenyl)-4,6-diphenylpyridinium-Ionen **40** in Benzaldehyde **45** und Benzoesäuren **44**.

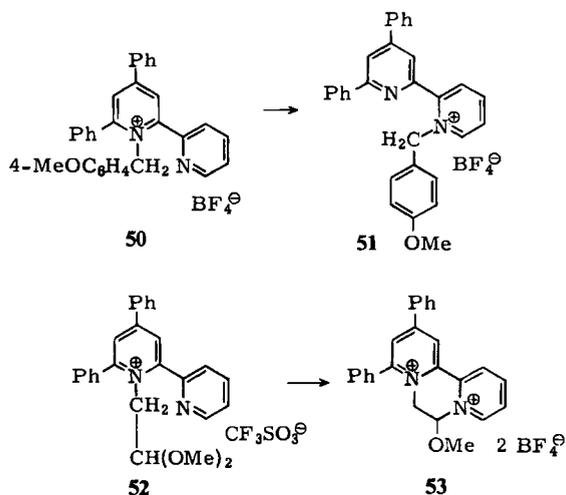
Bei der Photolyse setzen sich die 2-Azidocarbonyl-*N*-benzylpyridinium-Ionen **46** über Imidazolderivate **47** zu Benzaldehyden um. Die analogen *N*-Phenethyl-derivate ergeben unter gleichen Bedingungen Gemische aus Phenylacetaldehyden (über **48**) und Benzaldehyden (über **49**)^[65].



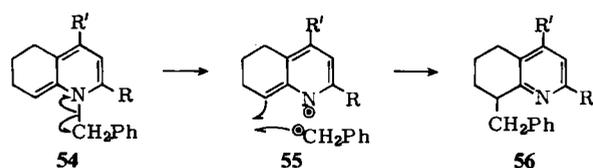
Als weitere Umlagerung wurde die Reaktion **50** → **51** gefunden, bei der eine 4-Methoxybenzylgruppe vom Pyridiniumring zum Stickstoffatom eines α -(2-Pyridyl)substituenten wandert^[66]. Diese Reaktion ist wahrscheinlich ein S_N1 -Prozeß, in dem das Benzyl-Kation vom zweiten Stickstoffatom abgefangen wird. Angesichts der geometrischen Verhältnisse ist eine synchrone intramolekulare S_N2 -Reaktion unwahrscheinlich. Die Cyclisierung **52** → **53** ist ebenfalls beobachtet worden^[66].

Zahlreiche Arbeiten beschäftigen sich mit „Pyridinium-Anhydrobasen“ wie den 2,4-disubstituierten 1-Benzyl-1,5,6,7-tetrahydrochinolinen **54**^[67]: Bei der Thermolyse dieser Verbindungen wandern *N*-Benzyl- und *N*-Ethylgruppen zum benachbarten Methin-Kohlenstoffatom C-8. Kreuzungsexperimente legen einen intermolekularen Me-

[*] In einer ersten Veröffentlichung [30] hatten wir diesen Mechanismus „ $S_{RN}2$ “ genannt; der Ausdruck war damals noch nicht von anderen Autoren verwendet worden. Nach dem Einreichen, aber vor der Veröffentlichung unseres Manuskripts hat *Bunnett* [60] ihn in anderem Sinn gebraucht. Deshalb haben wir diesen Ausdruck nicht weiter verwendet [59].



chanismus nahe, der wahrscheinlich über die in Schema 11 dargestellte Homolyse abläuft^[68].

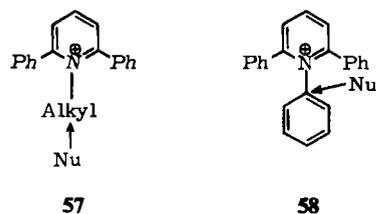


Schema 11. Umlagerung von „Pyridinium-Anhydrobasen“ wie 54.

9. Umwandlung der NH₂-Gruppe von Aryl- und Heteroarylaminen in andere funktionelle Gruppen

In unserer ersten Übersicht hatten wir gezeigt, daß *N*-Arylpyridiniumsalze normalerweise keine nucleophilen Substitutionen eingehen^[1]. Ausnahmen waren die Pyrolysereaktionen des Iodids von 6b (R = Aryl) oberhalb von 200°C^[51] und die Thermolyse des Thiocyanats von 10b (R = Aryl) bei mehr als 220°C^[39].

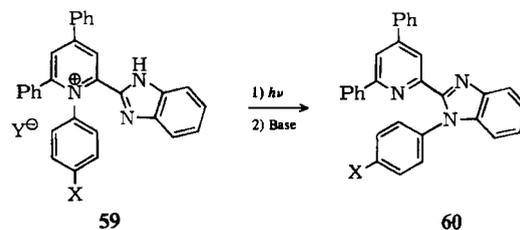
Die stereoelektronischen Voraussetzungen für die intermolekulare nucleophile Substitution von *N*-Arylgruppen sind nicht günstig, wie der Vergleich von 58 mit 57 lehrt (Schema 12). Im Gegensatz dazu sollte die intramolekulare



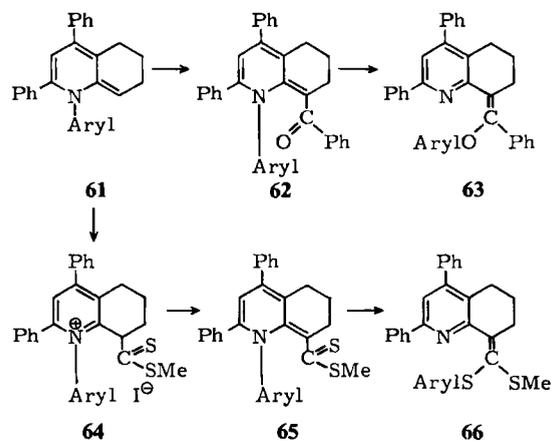
Schema 12. Die unterschiedliche sterische Situation beim Angriff von Nucleophilen an *N*-Alkyl- und *N*-Arylpyridinium-Ionen.

Verschiebung eines Arylrestes hin zu einem geeigneten α -Substituenten des Pyridinrings möglich sein. Das erste Beispiel dieser Art ist die photochemische Umlagerung 59 → 60^[69].

In jüngerer Zeit haben wir mehrere thermische Umlagerungen des gleichen Typs gefunden. Solche Reaktionen sind mit der wohlbekannten Smiles-Umlagerung^[70] ver-



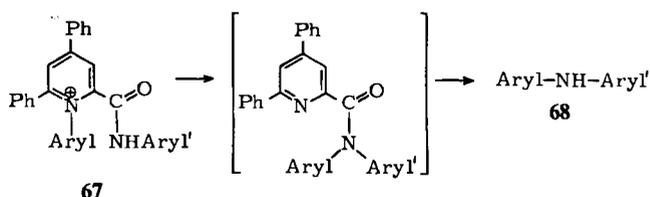
wand, laufen jedoch bei milderen Bedingungen ab und benötigen keine aktivierenden Substituenten im wandern- den Arylring.

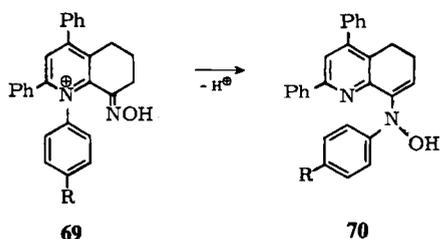


Schema 13. Umlagerung von *N*-Aryldihydropyridinen wie 62 und 65.

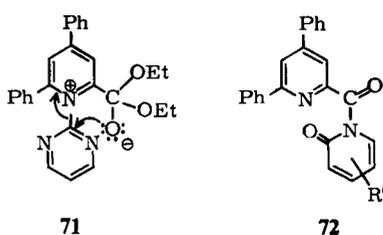
So lagern sich die Anhydrobasen 62 (aus 14b über 61 erhalten) bei 150°C in die isomeren Arylenoether 63 um, welche leicht zu den Phenolen hydrolysiert werden können^[71]. Wahlweise lassen sich die Verbindungen 61 auch mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid in die Thioderivate 64 umwandeln, welche ihrerseits die neuen Anhydrobasen 65 liefern. Diese lagern sich thermisch zu Keten-*S,S*-dithioacetaten 66 um (Schema 13)^[72].

Aus 2-Ethoxycarbonyl-4,6-diphenylpyrylium-Ionen 8a und ringsubstituierten Anilinen erhält man über Pyridinium-Ionen 8b die Carboxamide 67, die mit Natriumhydrid in siedendem Toluol Diarylamine 68 in Gesamtausbeuten von ca. 30% ergeben – im Vergleich mit anderen Diarylamin-Synthesen aus nicht aktivierten Vorläufern ein gutes Ergebnis^[73]. Das zweite Amin, mit dem das Carboxamid 67 hergestellt wird, kann auch *tert*-Butyl- oder Neopentylamin sein^[74]. Eine andere Reaktion, bei der ein Molekülfragment auf Stickstoff übertragen wird, ist die Umsetzung von *N*-Aryl-8-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydrochinolinium-Ionen 69 zu 70^[74]. An der Übertragung von *N*-Arylresten auf Kohlenstoffatome wird derzeit gearbeitet^[75].





Eine intermolekulare nucleophile Substitution des 2-Pyridylrestes in 2,4,6-Triphenyl-, 2,4-Diphenyl- oder 4-Phenyl-*N*-(2-pyridyl)pyridiniumsalzen unter milden Bedingungen ist bisher nicht beobachtet worden^[76]. Hingegen lagert sich das 2-Ethoxycarbonyl-4,6-diphenyl-*N*-(2-pyrimidinyl)pyridinium-Ion **8b** mit ethanolischem Natriumethoxid nach einem intermolekularen Mechanismus (vgl. Formel **71**) glatt zu 2(1*H*)-Pyrimidinon um^[76].



Weiterhin ergaben diese Arbeiten, daß die aus substituiertem 2-Aminopyridin einfach zugänglichen Ionen **8b** durch verdünnte Natronlauge bei 25°C in die *N*-Pyridylcarbonyl-2-pyridone **72** umgewandelt werden, die ihrerseits leicht zu 2-Pyridonen hydrolysieren^[77].

10. Biologische Anwendungen: Reaktionen in wäßriger Lösung

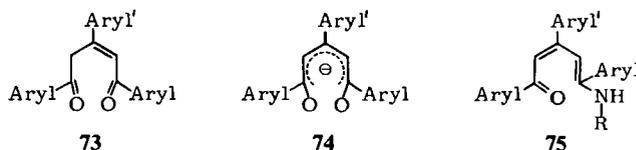
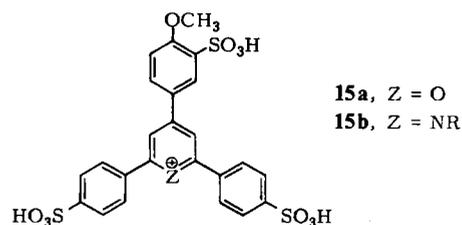
Pyryliumsalze haben Eigenschaften, die möglicherweise für die Umwandlung von NH₂-Gruppen von Naturstoffen in Gegenwart anderer funktioneller Gruppen vorteilhaft sind.

So reagieren Pyrylium-Ionen spezifisch mit Aminen vom Typ RCH₂NH₂; mit Verbindungen der folgenden Typen tritt dagegen keine irreversible Reaktion auf: RCO₂H, ROH, RCHO, RSH, R₂NH, RCONHR', RCONH₂, RSR' usw. *prim*-Alkyl-gebundene Aminogruppen setzen sich je nach chemischer Umgebung mit demselben Pyryliumderivat unterschiedlich schnell um. Somit ist die Methode für halb-präparative Umwandlungen geeignet, wenn die Reaktion zum Pyridiniumsalz in Gegenwart von Wasser gelingt und wenn sich der Pyridiniumrest unter milden Bedingungen durch andere Substituenten ersetzen läßt.

In orientierenden Versuchen ist es bisher nicht gelungen, Aminosäuren mit Triphenylpyryliumsalzen umzusetzen. Entweder bilden sich in Wasser unlösliche Endion-Pseudobasen, oder die Aminosäuren sind in den gebräuchlichen organischen Solventien für die Herstellung der Pyridiniumsalze unlöslich (z. B. Dichlormethan oder wasserfreies Ethanol). Lösungsmittel hoher Polarität (z. B. Phenole oder Mischungen aus Triethylamin und Carbonsäu-

ren) sind ebenfalls unbrauchbar, weil α -Aminosäuren unter diesen Bedingungen spontan zu *N*-Alkylpyridiniumsalzen decarboxylieren. Mit den endständigen Aminogruppen von Lysin und Glycylglycin, die als Modelle für Seitenketten mit Aminogruppen in Peptiden dienen, bilden sich die Pyridiniumsalze ohne Zersetzung^[78].

Alkylester von α -Aminosäuren lassen sich ebenfalls mit Pyryliumsalzen umsetzen; die dabei z. B. erhaltenen *N*-(α -Ethoxycarbonylalkyl)-2,4,6-triphenylpyridiniumsalze sind jedoch gegen nucleophile Substitution inert^[79]. Diese Reaktionsträgheit wird stereoelektronischen Gründen zugeschrieben: Die normalerweise beobachtete aktivierende Wirkung einer Carbonylgruppe beispielsweise auf den Ersatz eines Bromatoms beruht darauf, daß zwischen dem eintretenden Nucleophil und dem antbindenden Orbital der Carbonylgruppe eine Überlappung möglich ist. Nach Modellbetrachtungen ist dies bei den eben erwähnten Pyridiniumderivaten nicht der Fall^[79].



Aus diesen Gründen stellten wir wasserlösliche Pyryliumsalze her. Tris(sulfophenyl)pyrylium-Ionen wie **15a** liegen in wäßriger Lösung zusammen mit der löslichen Endion-Pseudobase **73** und dem Anion **74** vor. Kinetik und Gleichgewichte dieser Spezies sowie des entsprechenden 2*H*-Pyrans und Hydroxydienons innerhalb eines weiten pH-Bereiches sind aufgeklärt worden^[12]. Die Pyrylium-Ionen **15a** reagieren mit Aminen in wäßriger Lösung zu Gemischen aus dem doppelt vinylogem Carboxamid **75** und der Pseudobase **73**. Die in kinetisch kontrollierter Reaktion entstandenen Produkte äquilibrieren im Lauf der Umsetzung. **75** cyclisiert zu Pyridinium-Ionen **15b**; danach wird langsam weiteres Pyridinium-Ion aus der Pseudobase **73** gebildet. Für Lysin und andere charakteristische Amine mit CH₂NH₂-Gruppe hat man die Geschwindigkeitskonstanten dieser Reaktion bestimmt^[80].

Weitere wasserlösliche Triarylpyryliumsalze und Zwitterionen mit zwei oder drei Carbon- oder Sulfonsäuregruppen sowie 2,6-Diaryl-4-carboxypyridiniumverbindungen sind hergestellt worden^[81, 82].

Um die besten Bedingungen für die Synthese von Pyridiniumsalzen aus Pyryliumsalzen und Aminen zu ermitteln, wurden Gleichgewichte und kinetische Daten repräsentativer Pyrylium-Ionen in Wasser ermittelt und die konkurrierenden Reaktionen von Pyryliumsalzen mit Aminen, Wasser und dem Hydroxid-Ion aufgeklärt^[83].

Kinetische Messungen bei den Umsetzungen von Gelatine und Chymotrypsin mit 4-(4-Methoxy-3-sulfophenyl)-

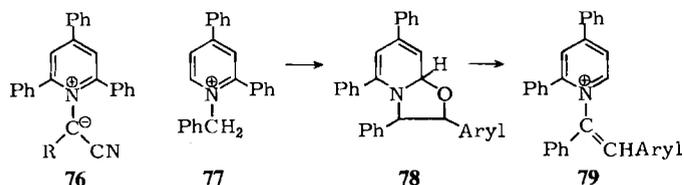
2,6-bis(4-sulfophenyl)pyrylium-Ionen **15a** in wäßriger Pufferlösung ergaben, daß die Cyclisierung der dabei gebildeten doppelt vinylogenen Carboxamide eine Reaktion erster Ordnung ist; sie verläuft mit ähnlicher Geschwindigkeit wie die Reaktion von **15a** mit Lysin^[84].

Kanamycin A und B setzen sich mit zahlreichen Pyrylium-Ionen in Wasser ausschließlich an der 6-Aminogruppe um; dabei werden die Pyridinium-Ionen in hohen Ausbeuten gebildet. Neomycin reagiert an der 1-Aminogruppe^[85].

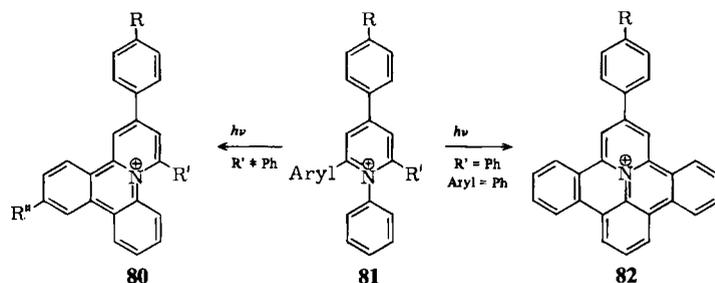
Durch zweistufige Reaktion in wäßrigen Lösungen und bei höchstens 75°C wurde die ω-Aminogruppe von Lysin über Zwischenstufen des Typs **16b** gegen PhS- und PhCH₂S-Gruppen ausgetauscht. Analog ließ sich die terminale Aminogruppe von Glycylglycin durch PhS ersetzen^[13]. Diese Reaktionen sind Modelle für die selektive Umwandlung der genannten Aminogruppen in Peptiden.

11. Andere Reaktionen der *N*-Substituenten von Pyridiniumsalzen

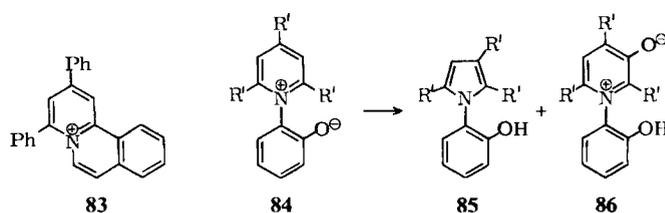
Pyridinio-methanide sind von Kröhnke^[86] häufig für Synthesen verwendet worden, und auch wir haben solche Ylide untersucht. Wenn ein weiterer elektronenziehender Substituent an den Ylid-Kohlenstoff gebunden ist, sind diese Spezies recht stabil, z. B. die Verbindungen **76**, die sich von *N*-(Cyanmethyl)pyridiniumsalzen ableiten^[87]. *N*-Benzyl-2,4-diphenylpyridinium-Ionen **77** reagieren mit Benzaldehyden zu den Oxazolopyridinen **78**, welche zu den *N*-(β-Styryl)abkömmlingen **79** dehydratisiert werden können^[9]. In einer Erweiterung der Kröhnke-Reaktion setzen sich (4,6-Diphenyl-2-pyridinio)formiate mit *p*-Nitroso-*N,N*-dimethylanilin zu Nitronen um^[88].



In aldolartigen Reaktionen addieren sich Pyridinio-methanide an Carbonylverbindungen, und mit aktivierten CC-Doppelbindungen sind Michael-Additionen möglich^[89]. Photochemisch cyclisieren 1,2,4-Triarylpyridinium-Ionen **81**, $R' \neq \text{Ph}$, zum anellierten Ringsystem **80**, und



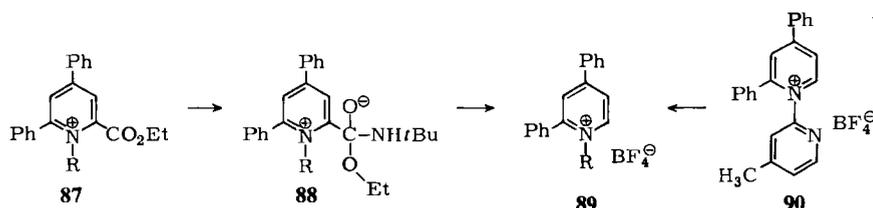
Ähnliche Ringsysteme, z. B. **83**, sind durch Cyclisierung von Pyridiniumsalzen erhalten worden, die sich von 2,2-Dimethoxyethylamin ableiten^[93].



2-(2,4,6-Triaryl-1-pyridinio)phenolate **84** (und die entsprechenden 1-substituierten 2-Naphtholate) werden von H₂O₂ oxidiert; dabei entstehen Gemische von Tetraarylpyrrolen **85** und 3-Pyridiniooxiden **86**. 2,4,6-Triaryl-*N*-phenylpyridiniumsalze ergeben mit H₂O₂ β-(Arylcarbonylamino)chalkone^[94]. *N*-(α-Methylallyl)pyridiniumsalze lagern sich zu den *N*-(γ-Methylallyl)analoga um.

12. Herstellung von Pyridiniumsalzen ohne α-Substituenten

Einige der Reaktionen, die in diesem Bericht beschrieben sind, erfordern Pyridiniumderivate mit unsubstituierten α-Positionen. Solche Verbindungen können nicht direkt aus Pyryliumvorstufen erhalten werden, da der Ringschluß zum Pyridiniumderivat in diesem Fall nicht leicht möglich ist. Wir fanden jedoch, daß α-Ethoxycarbonyl-Substituenten beim Erhitzen in siedendem *tert*-Butylamin vollständig entfernt werden (z. B. **87** → **88** → **89**). In anderen Aminen konkurrieren S_NANRORC-Reaktionen^[95]. Diese Methode ist zur Herstellung von 1,4-Diarylpyridiniumsalzen verwendet worden^[96]. Daneben läßt sich auch *N*-

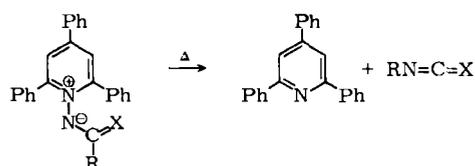


1,2,4,6-Tetraarylpyridinium-Ionen **81**, $R' = \text{Ph}$, gehen eine doppelte Photocyclisierung zu **82** ein^[90,91]. Aus diesen Verbindungen bilden sich sehr leicht die Pseudobasen^[92].

(4-Methyl-2-pyridyl)-2,4-diphenylpyridiniumtetrafluoroborat **90** mit zahlreichen Aminen direkt zu *N*-substituierten 2,4-Diphenylpyridiniumsalzen **89** umsetzen^[97].

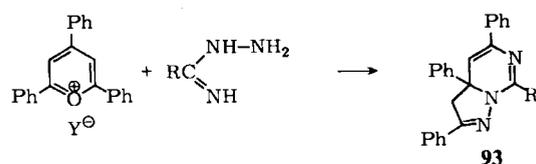
13. *N*-Amino-substituierte Pyridiniumderivate

Schema 14 zeigt die schon länger bekannte Umwandlung von *N*-(1-Pyridinio)carboxamidaten **91** in Isocyanate^[46] und von *N*-(1-Pyridinio)carboxamidinaten in Carbodiimide^[48]. (Einzelheiten siehe ^[1]). In jüngerer Zeit haben wir gefunden, daß die Verbindungen **92** aus *N*-Aminopyridiniumsalzen und Imidoylchloriden bequem zugänglich sind. *N*-Unsubstituierte Amidrazone bilden mit 2,4,6-Triphenylpyryliumsalzen jedoch unter Ringöffnung und anschließender Cyclisierung Dihydropyrazolo[1,5-*c*]pyrimidine **93**^[98].

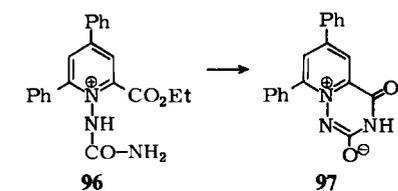
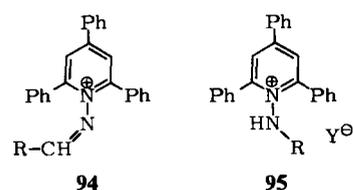


91, X = O
92, X = NR

Schema 14. Herstellung von Isocyanaten (X=O) und Carbodiimiden (X=NR) aus den Pyridiniocarboxamidaten **91** bzw. -amidinaten **92**.



N-Amino-2,4,6-triphenylpyridiniumtetrafluoroborat reagiert mit Aldehyden zu **94** und mit reaktiven Halogeniden^[99] sowie mit anderen Elektrophilen^[100] zu **95**.



Die umfangreichen und verstreut publizierten Arbeiten über die Reaktionen von Pyryliumsalzen mit Hydrazinen sind in einer Übersicht zusammengefaßt, die neben den Umsetzungen von Alkyl-, Dialkyl- und Arylhydrazinen auch die Chemie der Säurehydrazide und anderer elektronenziehend substituierter Hydrazine und Hydrazone behandelt^[101]. In geeigneten Fällen folgt diesen Reaktionen, bei denen zunächst eine große Vielfalt von *N*-Aminopyridiniumderivaten entsteht, auch eine Cyclisierung, z. B. **96** → **97**^[101].

14. Physikalische Messungen

Man hat versucht, die Basestärke von Pyridiniumsalzen mit sperrigen α -Substituenten in Lösung und in der Gasphase und die Güte der entsprechenden Pyridine als nucleophile Fluchtgruppe zu korrelieren^[102,103]. – In hochsubstituierten Pyridinium-Ionen liegt keine freie Drehbarkeit vor^[104]. Diese Kationen werden derzeit massenspektroskopisch untersucht^[105].

15. Zusammenfassung und Ausblick

Nachdem wir uns bisher mit der besonderen Eignung der Pyryliumsalze für den Austausch von Aminogruppen gegen andere Substituenten befaßt haben, sollen nun auch kurz die Nachteile genannt werden. Da die Pyrylium-Reagentien recht große Moleküle sind, wird man sie wohl nur selten für Umsetzungen einfacher Amine heranziehen, wenn man die gewünschten Produkte auch bequem über die Halogenide R-Hal oder Tosylate R-OTos herstellen kann. Wahrscheinlich wird sich die Methode jedoch durchsetzen,

- wenn die entsprechenden Halogenide oder Tosylate nicht oder nur schlecht reagieren. Beispiele sind die C-Alkylierung von Nitroalkan-Anionen, die Herstellung von Alkyl- und Benzylfluoriden sowie die Umwandlung von Aminen in Olefine,
- wenn die Aminoverbindung viel besser zugänglich ist (z. B. aus natürlichen Quellen) als die entsprechenden Halogenide oder Tosylate,
- wenn Aminogruppen selektiv umgesetzt werden sollen. Pyryliumsalze sind gegenüber den meisten üblichen funktionellen Gruppen in Naturstoffen inert. Mit den neuen wasserlöslichen Pyryliumsalzen sollten sogar spezifische Umwandlungen an Protein-NH₂-Gruppen unter milden Bedingungen in wäßriger Lösung möglich sein. Hier dürften sich wichtige Konsequenzen für biochemische Untersuchungen ergeben,
- wenn die überaus nützliche Diazotierung von Arylaminen nicht anwendbar ist. So lassen sich CC-Bindungen zu anderen Substituenten als CN bei der Diazotierung nur schwierig knüpfen, und für viele Heteroarylamine ist die Methode überhaupt nicht geeignet. Ein mögliches Anwendungsbeispiel ist die Umwandlung von Nucleinsäure-NH₂-Gruppen in Oxogruppen (über tautomerisierende Hydroxygruppen); die Selektivität dürfte wesentlich größer als bei der Diazotierung mit salpetriger Säure sein.

Durch die kinetischen Studien war es möglich, optimale Bedingungen für die Umwandlungen von Aminogruppen festzulegen. Darüber hinaus haben diese Untersuchungen auch zur Kenntnis des Mechanismus beigetragen. Studien über die Solvolyse von Pyridinium-Ionen sind für die Theorie der nucleophilen Substitution aliphatischer und aromatischer Systeme von Bedeutung.

Die Reaktionen über radikalartige Zwischenstufen, hier am Beispiel von Nitroalkan-Anionen **34** diskutiert, werden weiter untersucht. Wir befassen uns besonders mit den Bedingungen, unter denen die Entstehung von σ -Addukten anstelle von Charge-Transfer-Komplexen begünstigt ist, sowie mit der Übertragung dieser Reaktion auf die Knüpfung von C_{Aryl}-C-Bindungen.

Die hier beschriebenen Befunde lassen die potentielle Bedeutung sowohl der sterischen Beschleunigung als auch der schnellen intramolekularen Umsetzung von normalerweise nicht reaktiven Substraten erkennen. Auf dieser Basis bieten sich beträchtliche Möglichkeiten für den Entwurf spezieller Moleküle: Das Pyrylium-Ion kann als Templat aufgefaßt werden, in das das Amin eingeführt wird; am Pyrylium-Ion lassen sich beliebige funktionelle Gruppen so anordnen, daß intramolekulare Reaktionen, die an Enzymreaktionen erinnern, erleichtert werden.

Eingegangen am 13. Februar 1984 [A 494]
Übersetzt von Dr. Karl Rösser, Hirschberg

- [1] A. R. Katritzky, *Tetrahedron* 36 (1980) 679.
- [2] A. T. Balaban, A. Dinulescu, G. N. Dorofeenko, G. W. Fischer, A. V. Koblik, V. V. Mezheritskii, W. Schroth: „Pyrylium Salts: Syntheses, Reactions, and Physical Properties“, *Adv. Heterocycl. Chem., Suppl. 2*, Academic Press, New York 1982.
- [3] R. Lombard, J.-P. Stephan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1958, 1458.
- [4] A. R. Katritzky, K. Horvath, B. Plau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 300.
- [5] A. R. Katritzky, A. Chermprapai, R. C. Patel, A. Tarraga-Tomas, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 492.
- [6] A. R. Katritzky, M. C. Rezende, *J. Chem. Res. (S)* 1980, 312.
- [7] A. R. Katritzky, S. S. Thind, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1895.
- [8] A. R. Katritzky, C. M. Marson, S. S. Thind, J. Ellison, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 487.
- [9] A. R. Katritzky, F. Al-Omran, R. C. Patel, S. S. Thind, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1890.
- [10] A. R. Katritzky, C. Marson, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3279.
- [11] V. G. Kharchenko, S. K. Khinenko, M. N. Berezhnaya, E. Ya. Ertushenko, *Zh. Org. Khim.* 10 (1974) 1302.
- [12] A. R. Katritzky, M. De Rosa, N. E. Grzeskowiak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [13] A. R. Katritzky, Y.-K. Yang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [14] A. R. Katritzky, J. M. Lloyd, R. C. Patel, *Chem. Scr.* 18 (1981) 256.
- [15] A. R. Katritzky, R. T. C. Brownlee, G. Musumarra, *Tetrahedron* 36 (1980) 1643.
- [16] A. R. Katritzky, R. H. Manzo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1981, 571.
- [17] A. R. Katritzky, D. E. Leahy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [18] A. R. Katritzky, R. H. Manzo, J. M. Lloyd, R. C. Patel, *Angew. Chem.* 92 (1980) 315; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 306.
- [19] A. R. Katritzky, J. M. Lloyd, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 117.
- [20] A. R. Katritzky, G. Musumarra, *Chem. Soc. Rev.* 1984, 47.
- [21] A. R. Katritzky, G. Musumarra, noch unveröffentlicht.
- [22] A. R. Katritzky, A. Saba, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 1492.
- [23] A. R. Katritzky, L. Marzorati, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2515.
- [24] A. R. Katritzky, S. S. Thind, *J. Chem. Soc. Pak.* 2 (1980) 51.
- [25] A. R. Katritzky, A. J. Cozens, A. Saba, *Chem. Scr.*, im Druck.
- [26] A. R. Katritzky, J. N. Singh, *Indian J. Chem.* 22B (1983) 421.
- [27] A. R. Katritzky, K. Burgess, R. C. Patel, *J. Heterocycl. Chem.* 19 (1982) 741.
- [28] A. R. Katritzky, J. Lewis, P.-L. Nie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 442.
- [29] A. R. Katritzky, K. Horvath, B. Plau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 2554.
- [30] A. R. Katritzky, G. Z. de Ville, R. C. Patel, *Tetrahedron* 21 (1980) 1723.
- [31] A. R. Katritzky, M. Kashmiri, D. Wittmann, *Tetrahedron*, im Druck.
- [32] A. R. Katritzky, G. Liso, E. Lunt, R. C. Patel, S. S. Thind, A. Zia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 849.
- [33] A. R. Katritzky, J. B. Bapat, R. J. Blade, B. P. Leddy, P.-L. Nie, C. A. Ramsden, S. S. Thind, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 418.
- [34] A. R. Katritzky, U. Gruntz, D. H. Kenny, M. C. Rezende, H. Sheikh, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 430.
- [35] A. R. Katritzky, A. Chermprapai, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1980, 2901.
- [36] A. R. Katritzky, A. Chermprapai, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 238.
- [37] A. R. Katritzky, U. Gruntz, N. Mongelli, M. C. Rezende, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1953.
- [38] A. R. Katritzky, U. Gruntz, N. Mongelli, M. C. Rezende, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 133.
- [39] A. R. Katritzky, S. S. Thind, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 865.
- [40] A. R. Katritzky, U. Gruntz, A. A. Ikizler, D. H. Kenny, B. P. Leddy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 436.
- [41] A. R. Katritzky, K. Horvath, B. Plau, *Synthesis* 1979, 437.
- [42] A. R. Katritzky, A. M. El-Mowafy, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 96.
- [43] A. R. Katritzky, J. M. Lloyd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2347.
- [44] A. R. Katritzky, A. M. El-Mowafy, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3506.
- [45] A. R. Katritzky, J. B. Bapat, R. J. Blade, A. J. Boulton, J. Epszajn, J. Lewis, P. Molina-Buendia, P.-L. Nie, C. A. Ramsden, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2691.
- [46] A. R. Katritzky, J. Lewis, P.-L. Nie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 446.
- [47] A. R. Katritzky, P.-L. Nie, A. Dondoni, D. Tassi, *Synth. Commun.* 7 (1977) 634.
- [48] A. R. Katritzky, P.-L. Nie, A. Dondoni, D. Tassi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 1961.
- [49] Unveröffentlichte Resultate.
- [50] N. F. Eweiss, A. R. Katritzky, P.-L. Nie, C. A. Ramsden, *Synthesis* 1977, 635.
- [51] A. R. Katritzky, N. F. Eweiss, P.-L. Nie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1979, 433.
- [52] A. R. Katritzky, S. Bravo-Borja, A. M. El-Mowafy, M. L. Lopez-Rodriguez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, im Druck.
- [53] A. R. Katritzky, A. Chermprapai, S. Bravo, R. C. Patel, *Tetrahedron* 37 (1981) 3603.
- [54] A. R. Katritzky, A. M. El-Mowafy, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3506.
- [55] A. R. Katritzky, A. M. El-Mowafy, B. Leddy, *Arab. Gulf J. Sci. Res.* 1 (1983) 85.
- [56] A. R. Katritzky, G. Z. de Ville, R. C. Patel, *Tetrahedron* 37 (1981) 25.
- [57] A. R. Katritzky, E. M. Elisseou, G. Bashiardes, R. C. Patel, *J. Chem. Res. (S)* 1983, 27.
- [58] N. Kornblum, *Angew. Chem.* 87 (1975) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 734.
- [59] A. R. Katritzky, M. A. Kashmiri, G. Z. de Ville, R. C. Patel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 90.
- [60] J. F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6137.
- [61] A. R. Katritzky, G. Z. de Ville, R. C. Patel, unveröffentlicht.
- [62] A. R. Katritzky, R. T. Langthorne, R. C. Patel, G. Lhommet, *Tetrahedron* 37 (1981) 2383.
- [63] A. R. Katritzky, J. B. Bapat, R. M. Claramunt-Elguero, F. S. Yates, A. Dinulescu, A. T. Balaban, F. Chiraleu, *J. Chem. Res. (S)* 1978, 395.
- [64] A. R. Katritzky, R. C. Patel, A. Zia, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 137.
- [65] A. R. Katritzky, T. Siddiqui, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2953.
- [66] A. R. Katritzky, E. M. Elisseou, R. C. Patel, B. Plau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 125.
- [67] A. R. Katritzky, L. Urogdi, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 1349.
- [68] A. R. Katritzky, R. Awartani, *Tetrahedron* 38 (1982) 2505.
- [69] A. R. Katritzky, G. Z. de Ville, R. C. Patel, R. Harlow, *Tetrahedron* 23 (1982) 1241.
- [70] W. E. True, E. M. Kreider, W. W. Brand, *Org. React.* 18 (1970) 99.
- [71] A. R. Katritzky, R. T. Langthorne, H. A. Muathin, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2601.
- [72] A. R. Katritzky, R. T. Langthorne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2605.
- [73] A. R. Katritzky, A. J. Cozens, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2611.
- [74] A. R. Katritzky, W. K. Yeung, A. J. Cozens, A. Saba, O. Rubio, unveröffentlicht.
- [75] A. R. Katritzky, A. J. Cozens, O. Rubio, N. Dabbas, unveröffentlicht.
- [76] A. R. Katritzky, B. J. Agha, R. Awartani, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2617.
- [77] A. R. Katritzky, R. Awartani, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2623.
- [78] A. R. Katritzky, N. E. Grzeskowiak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 497.
- [79] A. R. Katritzky, W. K. Yeung, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1982, 2365.
- [80] A. R. Katritzky, J. L. Mokrosz, M. De Rosa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [81] A. R. Katritzky, Y.-K. Yang, B. Gabrielsen, J. Marquet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [82] A. R. Katritzky, S. J. Cato, B. Gabrielsen, R. C. Patel, *Chem. Scr.* 22 (1983) 236.
- [83] A. R. Katritzky, D. E. Leahy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [84] A. R. Katritzky, J. L. Mokrosz, M. L. Lopez-Rodriguez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.
- [85] A. R. Katritzky, Y.-K. Yang, J. Ellison, J. Marquet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, im Druck.

- [86] F. Kröhnke, *Angew. Chem.* 75 (1963) 181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 225.
- [87] A. R. Katritzky, W. K. Yeung, R. C. Patel, K. Burgess, *Heterocycles* 20 (1983) 623.
- [88] A. R. Katritzky, N. Dabbas, R. C. Patel, A. J. Cozens, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 102 (1983) 51.
- [89] A. R. Katritzky, O. Rubio, J. M. Aurrecochea, R. C. Patel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, im Druck.
- [90] A. R. Katritzky, Z. Zakaria, E. Lunt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1879.
- [91] A. R. Katritzky, B. J. Agha, G. Z. de Ville, E. Lunt, *Chem. Heterocycl. Compd. (USSR)*, im Druck.
- [92] A. R. Katritzky, B. Agha, G. Z. de Ville, E. Lunt, M. L. Podmore, *Org. Magn. Reson.* 21 (1983) 649.
- [93] A. R. Katritzky, K. Burgess, R. C. Patel, *Heterocycles* 15 (1981) 1175.
- [94] A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, Z. Zakaria, R. L. Harlow, S. H. Simonson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1980, 1870.
- [95] A. R. Katritzky, R. Awartani, R. C. Patel, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 498.
- [96] A. R. Katritzky, A. Prout, B. J. Agha, M. Alajarin-Ceron, *Synthesis* 1981, 959.
- [97] A. R. Katritzky, R. Awartani, *Synthesis* 1983, 507.
- [98] A. R. Katritzky, A. T. Tomas, *Heterocycles* 18 (1982) 21.
- [99] A. R. Katritzky, P. Ballesteros, *J. Chem. Res. (S)* 1981, 172.
- [100] A. R. Katritzky, N. E. Grzeskowiak, M. Alajarin-Ceron, Z. B. Bahari, H. A. Beltrami, J. G. Keay, *J. Chem. Res. (S)* 1982, 208.
- [101] A. R. Katritzky, P. Ballesteros, A. Tarraga-Tomas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 1495.
- [102] A. R. Katritzky, D. E. Leahy, A. Maquestiau, R. Flammang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1983, 45.
- [103] A. R. Katritzky, D. E. Leahy, *J. Chem. Res.*, im Druck.
- [104] A. R. Katritzky, S. N. Vassiliatos, M. Alajarin-Ceron, *Org. Magn. Reson.* 21 (1983) 587.
- [105] K. L. Busch, B.-H. Hsu, K. V. Wood, R. G. Cooks, A. R. Katritzky, C. G. Schwarz, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 764.

Synthese von entzündungshemmenden α -Arylalkansäuren durch 1,2-Arylverschiebung

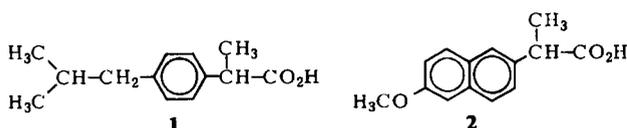
Von Claudio Giordano*, Graziano Castaldi und Fulvio Uggeri

Neue synthetische Methoden (42)

α -Arylalkansäuren haben als entzündungshemmende Wirkstoffe einen beträchtlichen Marktanteil erobert. Deshalb besteht ein Bedarf an praktikablen und preiswerten Verfahren für die Herstellung dieser Verbindungen im größeren Maßstab. Lange Zeit war der Zugang zu dieser Substanzklasse auf die Willgerodt- und die Darzens-Reaktion beschränkt. In jüngerer Zeit sind Methoden entwickelt worden, die auf der 1,2-Arylverschiebung in Acetalen α -funktionalisierter Alkylarylketone beruhen. Das neue Konzept ging von der Oxythallierung von Alkylarylketonen aus, die Taylor und McKillop 1971 beschrieben hatten. Auf dieser Grundlage sind auch asymmetrische Synthesen einiger wichtiger Arylalkansäuren gelungen. Die stark toxischen Thalliumsalze lassen sich unter anderem durch katalytisch wirkende Metallsalze ersetzen.

1. Einführung

Nahezu ein Jahrhundert lang hat Aspirin die führende Rolle unter den milden entzündungshemmenden, schmerzstillenden und fiebersenkenden Medikamenten gespielt. Während der letzten Jahrzehnte ist jedoch ein Bedarf an aspirinähnlichen Verbindungen mit höherer therapeutischer Wirkung und geringeren Nebenwirkungen entstanden. Es hat sich inzwischen erwiesen, daß α -Arylalkansäuren, und hier besonders die α -Arylpropionsäuren, diese Bedingungen erfüllen können^[1]. Beispielsweise werden Ibuprofen **1** und Naproxen (*S*)-**2** bereits weithin in der medizinischen Praxis verwendet^[1b].



Die meisten Synthesen von α -Arylalkansäuren gehen von Arylcarbonylverbindungen aus^[1], die durch selektive elektrophile Acylierung in guten Ausbeuten hergestellt werden können; die Umsetzung zu α -Arylalkansäuren gelingt auf vielen Wegen.

Zu Anfang war die Willgerodt-Kindler-Reaktion die Methode der Wahl^[2]. Ihr präparativer Nutzen ist jedoch begrenzt, und zwar durch a) die häufig erforderlichen hohen Temperaturen und den meist nötigen erhöhten Druck; b) die mühsame und komplizierte Aufarbeitung und c) die in vielen Fällen mäßige und schlecht reproduzierbare Ausbeute. Danach wandte sich die Aufmerksamkeit der Darzens-Reaktion zu^[3]; sie führt über die basische Kondensation eines Aldehyds oder Ketons mit einem α -Halogen-carbonsäureester zunächst zu einem α,β -Epoxyester, der in mehrstufiger Reaktion in die gewünschte Säure umgewandelt wird.

In der Folge wurden bequemere Synthesen für α -Arylalkansäuren **6** gefunden, die auf der Umlagerung von α -Halogen-, α -Thallio(III)-, α -Tosyl- oder α -Diazoalkyl-arylketonen **5** beruhen.

[*] Dr. C. Giordano, Dr. G. Castaldi, Dr. F. Uggeri
Zambon Chimica S.p.A.
Via Dovaro 26, I-36045 Lonigo (Vicenza) (Italien)