

269. Walter Ried und Heinz Bender: Synthesen heterocyclischer Aldehyde mit Hilfe von Pyridiniumsalzen¹⁾

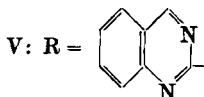
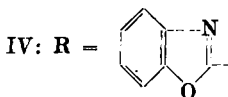
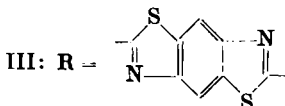
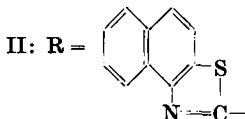
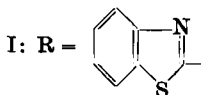
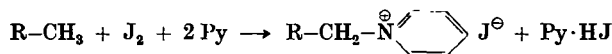
[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 9. Mai 1956)

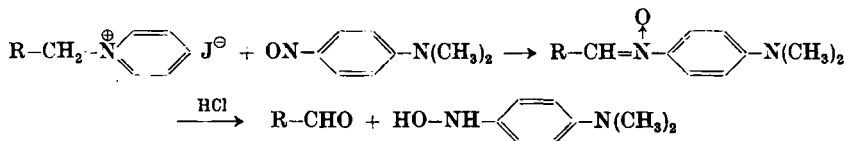
Aktive Methylgruppen heterocyclischer Systeme setzen sich mit Jod und Pyridin zu Pyridiniumjodiden um, die mit *p*-Nitroso-dimethylanilin Nitrone liefern, aus denen durch Zersetzung mit Säuren die Aldehyde in z. T. guter Ausbeute zugänglich sind.

Wir stellten so den Benzthiazol-aldehyd-(2), den β -Naphthothiazol-aldehyd-(2), den β -Benzbisthiazol-dialdehyd-(2.6) und Derivate des Benzoxazol-aldehyds-(2) dar.

Das von L. C. King²⁾ beschriebene Verfahren, α -Methyl- bzw. Methylengruppen von Ketonen mit Jod und Pyridin in die Pyridiniumjodide zu überführen, läßt sich, wie wir fanden, auf hinreichend aktivierte Methylgruppen heterocyclischer Systeme übertragen. Besonders leicht sind dieser Reaktion die Methylgruppen des 2-Methyl-benzthiazols(I), des 2-Methyl-[naphtho-1'.2':4.5-thiazols] – im folgenden 2-Methyl- β -naphthothiazol genannt – (II), des 2.6-Dimethyl- β -benzbisthiazols(III) und des 2-Methyl-benzoxazols(IV) zugänglich. Selbst die mäßig aktive Methylgruppe des 2-Methyl-chinazolins(V) liefert das Pyridiniumjodid.



In Pyridin als Lösungsmittel kondensieren diese Pyridiniumjodide bzw. die daraus gewonnenen Perchlorate (mit Ausnahme derjenigen des 2-Methyl-chinazolins) mit *p*-Nitroso-dimethylanilin zu Nitronen, die sich mit Säuren zu den Aldehyden zersetzen lassen. (Verfahren von F. Kröhnke³⁾.)



Nur das Nitron des Benzoxazol-aldehyds-(2) liefert keinen Aldehyd. Mit einer schwach sauren Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin bzw. einer ge-

¹⁾ Teil der Dissertat. H. Bender, Frankfurt a. M. 1956.

²⁾ J. Amer. chem. Soc. **66**, 894 u. 1612 [1944]. ³⁾ Angew. Chem. **65**, 605 [1953].

pufferten Lösung von Semicarbazid-hydrochlorid entsteht jedoch das 2.4-Dinitrophenylhydrazon bzw. das Semicarbazon des Benzoxazol-aldehyds-(2).

Versuche, hieraus den Aldehyd selbst zu gewinnen, scheiterten. Mit Ausnahme des Benzthiazol-aldehyds-(2) wurden die hier beschriebenen Aldehyde erstmals dargestellt.

Beschreibung der Versuche*)

Benzthiazol-aldehyd-(2)

a) *N*-[Benzthiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat: 14.9 g (0.1 Mol) 2-Methyl-benzthiazol werden mit 50 ccm reinem trockenem Pyridin gemischt und mit 26 g (0.1 Mol) Jod versetzt. Hierbei ist solange umzurühren und gegebenenfalls leicht zu erwärmen, bis alles Jod in Lösung gegangen ist. Dann verschließt man den Kolben mit einem Calciumchlorid-Rohr, erwärmt auf dem Wasserbad, zunächst sehr vorsichtig, nach dem Abscheiden des Pyridiniumjodids intensiver ungefähr 5–6 Stdn., fügt 100–200 ccm Benzol hinzu, filtriert ab und wäscht noch einige Male mit Benzol. Das Rohprodukt wird in heißem Wasser gelöst, filtriert und mit einer Lösung von 20 g Natriumperchlorat versetzt. Im Eisschrank scheidet sich das Pyridiniumperchlorat vollständig ab. Es wird abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 129°. Ausb. 25 g (77% d. Th.).

$C_{13}H_{11}N_2S[ClO_4]$ (326.8) Ber. N 8.57 Gef. N 8.58

b) Benzthiazol-aldehyd-(2)-[*p*-dimethylamino-phenyl-nitron]: 3.26 g (0.01 Mol) *N*-[Benzthiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat und 1.5 g (0.01 Mol) reinstes *p*-Nitroso-dimethylanilin werden in 20 ccm Pyridin aufgeschwemmt und mit 10 ccm 2*N*NaOH versetzt. Unter leichter Erwärmung erstarrt das Reaktionsgemisch. Bis zu diesem Zeitpunkt ist durch dauerndes Umschütteln für gute Durchmischung zu sorgen. Nach 4–5 Stdn. wird abfiltriert und aus Alkohol umkristallisiert. Prachtvolle rote Nadeln vom Schmp. 204–205°. Ausb. 2.5 g (84% d. Th.).

$C_{16}H_{15}ON_3S$ (297.4) Ber. C 64.62 H 5.08 N 14.13 Gef. C 64.87 H 5.20 N 14.40

c) Benzthiazol-aldehyd-(2): 2.97 g (0.01 Mol) des Nitrons werden in einem Scheidetrichter mit 100 ccm 3*N*HCl übergossen und 4 mal 10–15 Min. mit je 50–100 ccm Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Es hinterbleiben 1 g Benzthiazol-aldehyd-(2) (61% d. Th.). Aus Petroläther umkristallisiert, weiße Nadeln vom Schmp. 71–72° *).

β-Naphthothiazol-aldehyd-(2)

a) *N*-[β-Naphthothiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumjodid: In einer Lösung von 40 g (0.2 Mol) 2-Methyl-β-naphthothiazol⁵⁾ in 90 ccm reinem trockenem Pyridin werden 60 g (etwas mehr als 0.2 Mol) Jod unter Umrühren und gelindem Erwärmen gelöst. Man erwärmt zunächst vorsichtig, dann 5 Stdn. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad an einem mit einem Calciumchlorid-Rohr verschlossenen Rückflußkühler, fügt 200–300 ccm Benzol hinzu und filtriert ab. Das Rohprodukt wird mit Benzol gewaschen und einmal aus Wasser umkristallisiert. Rötlichbraune Kristalle vom Schmp. 188°. Ausb. 60 g (74% d. Th.).

b) *N*-[β-Naphthothiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat: Zu einer wäßrigen Lösung von 4 g (0.01 Mol) des Pyridiniumjodids fügt man 2 g Natriumperchlorat, ebenfalls in Wasser gelöst, hinzu. Das Pyridiniumperchlorat wird aus Alkohol umkristallisiert. Schmp. 184.5–185°.

$C_{17}H_{13}N_2S[ClO_4]$ (376.8) Ber. N 7.43 Gef. N 7.51

*) Schmelzpunkte unkorrigiert.

⁴⁾ W. Borsche u. W. Doeller, Liebigs Ann. Chem. **587**, 61 [1939]; M. Seyhan, Dissertat. Basel 1949.

⁵⁾ P. Jacobson, Ber. dtsch. chem. Ges. **20**, 1896 [1887].

c) β -Naphthothiazol-aldehyd-(2)-[*p*-dimethylamino-phenyl-nitron]: 40 g (0.1 Mol) *N*-[β -Naphthothiazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumjodid werden in 150 ccm Pyridin aufgeschwemmt, 15 g (0.1 Mol) reinstes *p*-Nitroso-dimethylanilin hinzugefügt und mit 50 ccm 2*n*NaOH versetzt. Unter leichter Erwärmung scheidet sich das Nitron ab. Bis zu diesem Zeitpunkt ist gut durchzuschütteln. Nach 5–6 Stdn. wird abfiltriert und, wenn notwendig, aus Dimethylformamid umkristallisiert. Goldgelbe, beim Trocknen rot werdende Kristalle vom Schmp. 236°. Ausb. 30 g (86% d. Th.).

$C_{20}H_{17}ON_3S$ (347.4) Ber. C 69.14 H 4.93 N 12.10 Gef. C 69.25 H 5.36 N 12.31

d) β -Naphthothiazol-aldehyd-(2): 10 g (0.03 Mol) des Nitrons werden in einem Scheidetrichter in der beim Nitron des Benzthiazol-aldehyds beschriebenen Art zersetzt. Gegebenenfalls wird vor der letzten Extraktion mit Äther noch etwas konz. Salzsäure zugegeben, um die Zersetzung des Nitrons zu vervollständigen. Der nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Aldehyd wird aus Petroläther (Sdp. 80°) umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 117–120°. Ausb. 5 g (78% d. Th.).

$C_{12}H_7ONS$ (213.3) Ber. C 67.57 H 3.31 Gef. C 67.47 H 3.13

e) β -Naphthothiazol-aldehyd-(2)-phenylhydrazon: Gelbe Kristalle vom Schmp. 175°.

$C_{16}H_{13}N_3S$ (303.4) Ber. N 13.84 Gef. N 14.15

f) β -Naphthothiazol-aldehyd-(2)-2.4-dinitrophenylhydrazon: Aus kochendem Dimethylformamid umkristallisiert, Kristalle vom Schmp. 298–299° (Zers.).

$C_{18}H_{11}O_4N_6S$ (393.4) Ber. N 17.80 Gef. N 17.80

β -Benzbisthiazol-dialdehyd-(2.6)

a) β -Benzbisthiazol-2.6-bis-[methyl-pyridiniumperchlorat]: 22 g (0.1 Mol) 2.6-Dimethyl- β -benzbisthiazol^{a)} werden in 75 ccm reinem trockenem Pyridin gelöst, 60 g, etwas mehr als 0.2 Mol, Jod hinzugefügt und unter leichtem Erwärmen gelöst, der Kolben mit einem Calciumchlorid-Rohr verschlossen, 5–6 Stdn. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt, mit Benzol versetzt, abfiltriert und mit Benzol gewaschen, in Wasser gelöst und das entstandene Pyridiniumjodid mit 35 g Natriumperchlorat als Perchlorat ausgefällt. Schmp. des Rohproduktes 250–260°. Es läßt sich nur umständlich reinigen und wird aus diesem Grunde als Rohprodukt weiter verarbeitet. Ausb. 48 g (84% d. Th.). Zur Analyse wurde eine kleine Probe des Pyridiniumperchlorats in 90-proz. Alkohol gelöst und durch Zusatz von Äther wieder ausgefällt.

$C_{20}H_{16}N_4S_2 \cdot 2ClO_4$ (575.5) Ber. N 9.73 Gef. N 9.84

b) β -Benzbisthiazol-dialdehyd-(2.6)-bis-[*p*-dimethylamino-phenyl-nitron]: 5.75 g (0.01 Mol) β -Benzbisthiazol-2.6-bis-[methyl-pyridiniumperchlorat] werden in 20–30 ccm Pyridin aufgeschwemmt, 3 g (0.02 Mol) reines *p*-Nitroso-dimethylanilin zugefügt und langsam mit 20 ccm 2*n*NaOH versetzt. Man schüttelt gut durch, bis sich das Nitron abscheidet. Es wird nach 5–6 Stdn. abfiltriert und auf dem Wasserbad mit wenigen ccm heißem Dimethylformamid ausgezogen. Das hierbei zurückbleibende Rohprodukt schmilzt bei 250–260° und kann so weiterverarbeitet werden. Ausb. 4 g (78.5% d. Th.). Zur Analyse wird das Nitron mehrmals aus 120° heißem Dimethylformamid umkristallisiert. Schmp. 273°.

$C_{26}H_{24}O_2N_6S_2$ (516.6) Ber. C 60.45 H 4.68 N 16.27 Gef. C 60.33 H 5.01 N 16.54

c) β -Benzbisthiazol-dialdehyd-(2.6): 5.16 g (0.01 Mol) des Nitrons werden in einem Scheidetrichter mit 100 ccm halbkonz. Salzsäure versetzt und dreimal 10–15 Min. mit je 100 ccm Äther geschüttelt. Zur Vervollständigung der Zersetzung des Nitrons fügt man zu der Auflösung desselben nochmals 100 ccm konz. Salzsäure hinzu und schüttelt erneut 2mal 10–15 Min. mit je 80 ccm Äther.

Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Wasser einigermaßen säurefrei gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Äthers i. Vak. zurückbleibende Aldehyd läßt sich aus keinem Lösungsmittel umkristallisieren und zeigt auch keinen definierten Schmelzpunkt. Er muß aus diesem Grunde zu allen weiteren Operationen als Rohprodukt eingesetzt werden. In diesem Rohprodukt befinden sich ungefähr 350 mg Dialdehyd, was einer Ausbeute von 20% d. Th. entspricht.

^{a)} A. G. Green u. A. G. Perkin, J. chem. Soc. [London] 88, 1207 [1903].

d) β -Benzbisthiazol-dialdehyd-(2.6)-bis-phenylhydrazon: 216 mg (0.001 Mol) β -Benzbisthiazol-dialdehyd-(2.6) (Rohprodukt) werden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 0.5 ccm einer Mischung aus gleichen Raumteilen Phenylhydrazin und 50% Essigsäure versetzt, 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt, das ausgefallene Hydrazon abfiltriert und aus Eisessig, Dimethylformamid oder Pyridin umkristallisiert. Schmp. 250° (Zers.), Ausb. quantitativ.

$C_{22}H_{16}N_6S_2$ (428.5) Ber. N 19.63 Gef. N 19.69

Benzoxazol-aldehyd-(2)

a) *N*-[Benzoxazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat: In einem Gemisch aus 26.6 g (0.2 Mol) 2-Methyl-benzoxazol und 30 ccm reinem trockenem Pyridin löst man unter Umrühren und evtl. sehr gelindem Erwärmen 60 g Jod (etwas mehr als 0.2 Mol) und verschließt den Kühler mit einem Calciumchlorid-Rohr. Erst wenn alles Jod in Lösung gegangen ist, kann die Temperatur langsam gesteigert werden. Gegen 40 bis 70° wartet man das Einsetzen der Reaktion ab. Auf keinen Fall darf sich das Reaktionsgemisch soweit erwärmen, daß das Pyridin ins Sieden gerät. Man hält eine Schale mit Eiswasser bereit, um gegebenenfalls zu kühlen. Erst nachdem die Reaktion abgeklungen ist, erwärmt man noch 4–5 Stdn. auf dem lebhaft siedenden Wasserbad, fügt dann 200 ccm Benzol hinzu, filtriert ab und wäscht mit Benzol nach. Das Rohprodukt wird in heißem Wasser gelöst, von öligen und schmierigen Bestandteilen abdekantiert und filtriert. Auf Zusatz einer wäßrigen Lösung von 35 g Natriumperchlorat fällt das *N*-[Benzoxazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat in Form brauner Kristalle, die aus Alkohol umkristallisiert werden. Schmp. 158–159°. Ausb. 39 g (62% d. Th.).

$C_{13}H_{11}ON_2ClO_4$ (310.7) Ber. C 50.25 H 3.57 N 9.02 Gef. C 50.83 H 3.82 N 9.31

b) Benzoxazol-aldehyd-(2)-[*p*-dimethylamino-phenyl-nitron]: 9.3 g (0.03 Mol) *N*-[Benzoxazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat werden in 30 ccm Pyridin aufgeschwemmt, 4.5 g (0.03 Mol) reinstes *p*-Nitroso-dimethylanilin und dann 20 ccm 2*N*NaOH langsam zugesetzt. Unter leichter Erwärmung fällt das Nitron aus. Bis zu diesem Zeitpunkt ist gut umzuschütteln. Nach 3–4 Stdn. wird abfiltriert und, wenn notwendig, aus Alkohol umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 169 bis 170°. Ausb. 5.5 g (65% d. Th.).

$C_{16}H_{15}O_2N_3$ (281.3) Ber. C 68.31 H 5.37 N 14.94 Gef. C 68.16 H 5.33 N 15.04

c) Benzoxazol-aldehyd-(2)-2.4-dinitrophenylhydrazon: 2.81 g (0.01 Mol) Benzoxazol-aldehyd-(2)-[*p*-dimethylamino-phenyl-nitron] werden in einer Lösung von 2.1 g (etwas mehr als 0.01 Mol) 2.4-Dinitrophenylhydrazin in 200 ccm Methanol und 2 ccm konz. Salzsäure 15–20 Min. rückfließend gekocht. Das sich hierbei abscheidende Benzoxazol-aldehyd-(2)-2.4-dinitrophenylhydrazon wird abgesaugt und aus Dimethylformamid oder einem Gemisch aus Pyridin und Alkohol umkristallisiert. Schmp. 230°.

$C_{14}H_9O_5N_5$ (327.3) Ber. C 51.38 H 2.77 N 21.40 Gef. C 51.08 H 2.87 N 21.37

d) Benzoxazol-aldehyd-(2)-semicarbazon: 8.4 g (0.03 Mol) Benzoxazol-aldehyd-(2)-[*p*-dimethylamino-phenyl-nitron] werden mit 3.3 g (0.03 Mol) Semicarbazid-hydrochlorid und 4 g wasserfreiem Natriumacetat in einem Gemisch von 40 ccm Alkohol und 20 ccm Wasser 15 Min. rückfließend gekocht, das entstandene Semicarbazon nach einigem Stehenlassen im Eisschrank abfiltriert und 2–3 mal aus 50-proz. Alkohol umkristallisiert. Schneeweiße Nadelchen vom Schmp. 225–226°.

$C_9H_9O_2N_4$ (204.2) Ber. C 52.94 H 3.95 N 27.44 Gef. C 52.80 H 4.18 N 27.70

N-[Chinazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat: Zu einer Lösung von 13.2 g (0.1 Mol) 2-Methyl-chinazolin in 30 ccm reinem trockenem Pyridin fügt man 25.4 g (0.1 Mol) Jod, löst dieses zunächst unter gelindem Erwärmen und Umrühren auf, verschließt den Kolben mit einem Calciumchlorid-Rohr und erhitzt 6–8 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad. Man arbeitet, wie oben beschrieben, auf und fällt das anfallende Rohprodukt nach dem Auflösen in heißem Wasser mit einer Lösung von 20 g Natriumperchlorat als Pyridiniumperchlorat aus. Dieses wird aus Alkohol umkristallisiert und schmilzt nach gutem Trocknen bei 143–144°. Ausb. 25 g (78% d. Th.).

$C_{14}H_{12}N_3ClO_4$ (321.7) Ber. N 13.07 Gef. N 13.32