

WALTER RIED und RICHARD M. GROSS

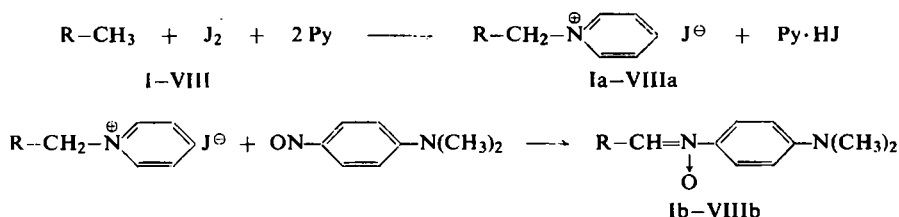
SYNTHESEN NEUER HETEROCYCLISCHER
MONO- UND DI-ALDEHYDE¹⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a. M.

(Eingegangen am 8. August 1957)

Aktiviert Methylgruppen heterocyclischer Systeme wurden nach den Methoden von KING-KRÖHNKE und F. M. HAMER in die entsprechenden Aldehyde übergeführt.

Aktiviert Methylgruppen heterocyclischer Systeme lassen sich mit Jod und Pyridin in die Pyridiniumjodide überführen²⁾, aus denen mit *p*-Nitroso-dimethylanilin im basischen Medium die Nitrone darstellbar sind³⁾.



Die Methylgruppen folgender Verbindungen sind dieser Reaktionsfolge zugänglich:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| I. 2-Methyl-[naphtho-2'.1':4.5-oxazol] | IV. 2-Methyl-5-methoxy-benzselenazol |
| (2-Methyl- α -naphthoxazol) | V. 4.6-Dimethyl-pyrimidin |
| II. 2-Methyl-[naphtho-1'.2':4.5-oxazol] | VI. 2.3-Dimethyl-pyrazin |
| (2-Methyl- β -naphthoxazol) | VII. 2.5-Dimethyl-pyrazin |
| III. 2-Methyl-benzselenazol | VIII. Tetramethyl-pyrazin |

Das Tetramethyl-pyrazin reagiert nur mit zwei seiner Methylgruppen. Aus sterischen Gründen nehmen wir an, daß es sich um *p*-ständige Methylgruppen handelt.

Durch Zersetzung der Nitrone von I, II und III mit Mineralsäuren lassen sich die entsprechenden Aldehyde gewinnen.

Aus den Nitronen von IV, V, VI, VII und VIII konnten die freien Aldehyde nicht erhalten werden; jedoch bilden sich ihre Phenylhydrazone bzw. 2.4-Dinitrophenylhydrazone beim Erwärmen der Nitrone mit einer salzsäuren, alkoholischen Phenylhydrazin- bzw. 2.4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung.

Durch Chlormethylierung von 6.7-Benzo-thionaphthen entsteht das 2.3-Bis-chlormethyl-6.7-benzo-thionaphthen, aus dem nach dem Verfahren von KRÖHNKE^{3,4)} der 6.7-Benzo-thionaphthen-dialdehyd-(2.3) (IX) erhalten wird. Er wurde als Bis-2.4-

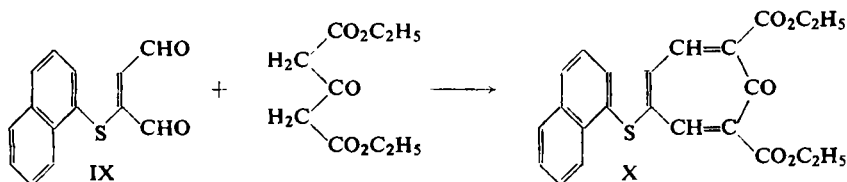
¹⁾ Teil der Dissertat. R. M. GROSS, Univ. Frankfurt a. M. 1957.

²⁾ L. C. KING, J. Amer. chem. Soc. 66, 894 und 1612 [1944]; W. RIED und H. BENDER, Chem. Ber. 89, 1893 [1956].

³⁾ F. KRÖHNKE, Angew. Chem. 65, 605 [1953].

⁴⁾ W. RIED und H. BENDER, Chem. Ber. 89, 1574 [1956].

dinitrophenylhydrazon charakterisiert. Mit Acetondicarbonsäure-diäthylester kondensiert er zum Ester X.



Aus dem 2-Methyl-6-äthoxy-benzthiazol erhält man den Aldehyd nach der von F. M. HAMER⁵⁾ modifizierten Chloralmethod. Die beschriebenen Aldehyde sind, mit Ausnahme des Benzselenaazol-aldehyds-(2)⁵⁾, bisher unbekannt.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Pyridiniumperchlorate: Das Gemisch äquivalenter Mengen *Jod* und der Verbindungen I–VIII wird in trockenem Pyridin 15–20 Std. auf dem Wasserbad erhitzt, danach mit Benzol gekocht, abgesaugt und mit Benzol gewaschen. Das entstandene Pyridiniumjodid wird in heißem Wasser gelöst, abfiltriert und zum Filtrat ein Überschuß von Natriumperchlorat hinzugefügt. Beim Abkühlen fällt das *Pyridiniumperchlorat* aus. Umkrist. aus Wasser.

***p*-Dimethylamino-phenyl-nitrone:** Äquivalente Mengen von *Pyridiniumperchlorat* und reinem *p*-Nitroso-dimethylanilin werden in Pyridin aufgeschlämmt und mit 2*n* NaOH alkalisch gemacht. Nach 2 Std. wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Umkrist. aus Äthanol, Dimethylformamid oder Isoamylalkohol.

Aldehyde: Das *p*-Dimethylamino-phenyl-nitron wird mit 6*n* HCl unter Äther zersetzt. Der Ätherextrakt wird mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. der Äther abgezogen und der hinterbleibende Aldehyd aus Petroläther umkristallisiert.

Phenylhydrazone (2,4-Dinitrophenylhydrazone): Die *p*-Dimethylamino-phenyl-nitrone lassen sich wie die freien Aldehyde mit einer salzsauren, alkoholischen Lösung von *Phenylhydrazin* (2,4-Dinitrophenylhydrazin) umsetzen.

Die in der Tabelle (S. 2648) angeführten Verbindungen wurden gemäß vorstehender, allgemeiner Vorschrift dargestellt.

2,3-Bis-chlormethyl-6,7-benzo-thionaphthen: 2,4 g (0,08 Mol) *Paraformaldehyd* werden in 10 ccm Eisessig suspendiert, und unter Schütteln und Wasserausschluß wird mit Schwefelsäure gereinigter *Chlorwasserstoff* eingeleitet. Nach etwa 30 Min. ist der Paraldehyd in Lösung gegangen. 3,7 g (0,02 Mol) 6,7-Benzo-thionaphthen werden zugegeben und das Reaktionsgemisch unter öfterem Schütteln auf 40–50° erwärmt. Nach 2 Std. ist die Reaktion beendet. Nach dem Absaugen wird i. Vak. über Calciumchlorid getrocknet und aus Ligroin (120–140°) umkristallisiert: Weiße Kristalle vom Schmp. 158–160°. Ausb. 5 g (89 % d. Th.).

C₁₄H₁₀Cl₂S (281,2) Ber. C 59,79 H 3,59 Gef. C 60,15 H 3,72

6,7-Benzo-thionaphthen-2,3-bis-[methyl-pyridiniumchlorid]: 2,8 g (0,01 Mol) des *Bis-chlormethyl-Derivats* werden in 5 ccm trockenem Pyridin unter Wasserausschluß gelöst. Das diquartäre Salz scheidet sich alsbald ab. Man erhitzt 1–2 Std. auf dem Wasserbad, läßt dann 12 Std. stehen, saugt vom überschüss. Pyridin ab und wäscht mit Benzol und Äther.

⁵⁾ J. chem. Soc. [London] 1952, 3197.

*) Schmelzpunkte unkorrigiert.

	Verbindung	Ausb. % d. Th.	Form und Schmp.	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse
Ia	N-[α -Naphthoxazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat	68	weiß-gelbe Nadeln 186 – 187°	$C_{17}H_{13}ON_2ClO_4$	(360.8)	Ber. C 56.00 H 5.03 Gef. C 57.05 H 5.72
Ib	α -Naphthoxazol-aldehyd-(2)-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	79	gelbe Nadeln 167°	$C_{20}H_{17}O_2N_3$	(331.4)	Ber. C 72.49 H 5.17 Gef. C 72.34 H 5.28
Ic	α -Naphthoxazol-aldehyd-(2)	61	gelbe Blättchen 112°	$C_{12}H_8O_2N$	(197.2)	Ber. C 73.09 H 3.58 Gef. C 72.86 H 3.43
Id	α -Naphthoxazol-aldehyd-(2)-2,4-dinitrophenylhydrazon		orange Krist. 270°	$C_{18}H_{11}O_5N_5$	(377.3)	Ber. C 57.30 H 2.94 Gef. C 57.25 H 3.15
IIa	N-[β -Naphthoxazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat	51	weiße Nadeln 169°	$C_{17}H_{13}ON_2ClO_4$	(360.8)	Ber. C 56.60 H 5.03 Gef. C 56.97 H 5.69
IIb	β -Naphthoxazol-aldehyd-(2)-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	73	rote Nadeln 157°	$C_{20}H_{17}O_2N_3$	(331.4)	Ber. C 72.49 H 5.17 Gef. C 72.34 H 5.38
IIc	3-Naphthoxazol-aldehyd-(2)	72	gelbe Nadeln 110°	$C_{12}H_8O_2N$	(197.2)	Ber. C 73.09 H 3.58 Gef. C 73.09 H 3.92
IId	3-Naphthoxazol-aldehyd-(2)-2,4-dinitrophenylhydrazon		gelbe Nadeln 274°	$C_{18}H_{11}O_5N_5$	(377.3)	Ber. C 57.30 H 2.94 Gef. C 57.09 H 3.17
IIIa	N-[Benzelenazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat	74	gelbe Nadeln 178°	$C_{13}H_{11}N_3SeClO_4$	(373.7)	Ber. — Gef. C 55.82 H 4.59
IIIb	Benzelenazol-aldehyd-(2)-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	78	gelbe Nadeln 194°	$C_{16}H_{15}ON_3Se$	(344.3)	Ber. C 55.98 H 4.87 Gef. C 45.73 H 2.40
IIIc	Benzelenazol-aldehyd-(2)	43	gelbe Nadeln 72°	C_8H_5ONSe	(210.1)	Ber. C 46.11 H 2.72 Gef. C 43.09 H 2.33
IIId	Benzelenazol-aldehyd-(2)-2,4-dinitrophenylhydrazon	82	gelb-orange Nadeln 259 – 261°	$C_{14}H_9O_4N_5Se$	(390.2)	Ber. C 43.06 H 2.69 Gef. C 41.65 H 3.25
IVa	N-[5-Methoxy-benzelenazolyl-(2)-methyl]-pyridiniumperchlorat	91	gelbe Nadeln 149°	$C_{17}H_{17}O_2N_3Se$	(403.7)	Ber. C 41.72 H 3.55 Gef. C 54.55 H 4.58
IVb	5-Methoxy-benzelenazol-aldehyd-(2)-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	91	orange-rote Nadeln 198°	$C_{15}H_{11}O_3N_5Se$	(374.3)	Ber. C 54.48 H 4.75 Gef. C 42.87 H 2.64
IVc	5-Methoxy-benzelenazol-aldehyd-(2)-2,4-dinitrophenylhydrazon	72	ockerfarbene Krist. 249°	$C_{16}H_{16}N_4Cl_2O_4$	(420.2)	Ber. C 42.54 H 2.82 Gef. C 41.48 H 3.48
Va	Pyrimidin-4,6-bis-(methyl)-pyridiniumperchlorat	47	weiße Nadeln 216°	$C_{22}H_{24}O_2N_6$	(463.3)	Ber. C 41.21 H 3.43 Gef. C 65.33 H 5.98
Vb	Pyrimidin-dialdehyd-(4,6)-bis-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	47	rote Krist. 198°	$C_{18}H_{16}N_6$	(404.5)	Ber. C 65.62 H 5.71 Gef. C 68.34 H 5.10
Vc	Pyrimidin-dialdehyd-(4,6)-bis-phenylhydrazon		rotbraune Verb. an 184°	$C_{16}H_{16}N_4Cl_2O_4$	(316.4)	Ber. C 68.74 H 5.39 Gef. C 41.48 H 3.48
VIa	Pyrazin-2,3-bis-(methyl)-pyridiniumperchlorat	45	weiße Nadeln 262°	$C_{22}H_{24}O_2N_6$	(463.3)	Ber. C 41.77 H 3.43 Gef. —
VIb	Pyrazin-dialdehyd-(2,3)-bis-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	12	gelbe Nadeln 255°	$C_{16}H_{16}N_4Cl_2O_4$	(404.5)	Ber. C 41.48 H 3.48 Gef. —
VIIa	Pyrazin-2,5-bis-(methyl)-pyridiniumperchlorat	64	weiße Nadeln 284°	$C_{22}H_{24}O_2N_6$	(463.3)	Ber. C 41.77 H 3.48 Gef. C 41.48 H 3.48
VIIb	Pyrazin-dialdehyd-(2,5)-bis-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	74	rote Nadeln 245°	$C_{16}H_{16}N_4Cl_2O_4$	(463.3)	Ber. C 41.48 H 3.48 Gef. C 41.77 H 3.48
VIIc	Pyrazin-dialdehyd-(2,5)-bis-phenylhydrazon		orange-rote Krist. 266°	$C_{18}H_{16}N_6$	(404.5)	Ber. C 64.96 H 6.37 Gef. C 68.34 H 5.10
VIIIa	3,6-Dimethyl-pyrazin-2,5-bis-[methyl-pyridiniumperchlorat]	86	farblose Nadeln 282°	$C_{18}H_{20}N_4Cl_2O_4$	(316.4)	Ber. C 67.98 H 5.39 Gef. C 44.01 H 4.10
VIIIb	3,6-Dimethyl-pyrazin-dialdehyd-(2,5)-bis-[<i>p</i> -dimethyl-amino-phenyl-nitron]	69	rote Krist. 256°	$C_{24}H_{20}O_2N_6$	(491.3)	Ber. C 43.82 H 4.49 Gef. C 66.64 H 6.53
VIIIc	3,6-Dimethyl-pyrazin-dialdehyd-(2,5)-bis-2,4-dinitrophenylhydrazon		orange-rote Krist. 300° Schwarzfärbung	$C_{20}H_{16}O_4N_{10}$	(432.5)	Ber. C 70.09 H 7.92 Gef. C 45.81 H 3.08
					(524.4)	Gef. C 45.23 H 3.39

Die Ausbeute ist quantitativ. Das hellgelbe Rohprodukt wird ab 195° ölig. Zur Analyse wurde eine Probe in das *Perchlorat* übergeführt. Weiße Kristalle vom Schmp. 176–178°.

$C_{24}H_{20}N_2S$ 2 ClO_4 (567.4) Ber. N 4.94 Gef. N 5.29

6.7-Benzothionaphthen-dialdehyd-(2.3) (IX): 2.2 g (0.005 Mol) des diquartären Salzes werden mit 1.5 g (0.01 Mol) reinem *p*-Nitroso-dimethylanilin in 7–10 ccm Pyridin versetzt und unter Rühren 10 ccm 2*n* NaOH zugefügt, wobei sich das *Dinitron* als dickes, dunkelrotes Öl am Boden absetzt. Da dieses nicht fest zu erhalten ist, wird es mit 10–15 ccm 4*n* HCl angesäuert, wobei sich der *Dialdehyd IX* als graubraune Verbindung abscheidet. Schmp. des Rohproduktes 85–90°. Ausb. 620 mg (52 % d. Th., bezogen auf das *Dinitron*).

Da sich IX nicht umkristallisieren ließ, wurde es zur Analyse in das *Bis-2.4-dinitrophenylhydrazon* übergeführt, das sich aus Dimethylformamid umkristallisieren läßt. Die Verbindung ist bei 350° noch nicht geschmolzen.

$C_{26}H_{16}O_8N_8S$ (600.5) Ber. N 18.66 Gef. N 18.27

6.7-Benzothionaphtho-2.3:4.5-A^{2.4.6}-cycloheptatrien-on-(1)]-dicarbonsäure-(2.7)-diäthylester (X): 480 mg (0.002 Mol) IX werden mit 3 ccm *Acetondicarbonsäure-diäthylester* und 3 Tropfen Piperidin 2 Stdn. im Ölbad auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und aus Isoamylalkohol umkristallisiert. Weiße Kristalle vom Schmp. 240°. Ausb. 400 mg (49 % d. Th.).

$C_{23}H_{18}O_8S$ (406.5) Ber. C 67.96 H 4.46 Gef. C 68.48 H 4.84

2-[3.3.3-Trichlor-2-hydroxy-propyl]-6-äthoxy-benzthiazol: Das Gemisch von 19.3 g (0.1 Mol) *2-Methyl-6-äthoxy-benzthiazol*, 14.7 g (0.1 Mol) *Chloral*, 30 ccm trockenem Pyridin und 1 ccm Piperidin wird 24 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Darauf wird 12 Stdn. im Tiefkühlschrank bei –20° stengelassen. Die dunkelbraunen Kristalle werden abgesaugt und aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 170°. Ausb. 17.7 g (52 % d. Th.).

$C_{12}H_{12}O_2NCl_3S$ (340.7) Ber. N 4.11 Gef. N 3.89

6-Äthoxy-benzthiazol-acrylsäure-(2): 6.8 g (0.02 Mol) vorst. Verb. vom Schmp. 170° werden unter Rühren zu einer Lösung von 8 g Kaliumhydroxyd in 100 ccm Äthanol gegeben. Nach Abklingen der Reaktion wird noch 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen mit Eisessig angesäuert und mit 80–100 ccm Wasser versetzt, wobei die Acrylsäure als gelbe Verbindung ausfällt. Absaugen und Waschen mit Wasser. Umkrist. aus Eisessig/Wasser oder Dioxan/Wasser. Weiße Nadeln vom Schmp. 195°. Ausb. 4.2 g (84 % d. Th.).

$C_{12}H_{11}O_3NS$ (249.3) Ber. C 57.82 H 4.45 Gef. C 57.59 H 4.58

6-Äthoxy-benzthiazol-aldehyd-(2): 2.5 g (0.01 Mol) der Acrylsäure werden mit einer Lösung von 3.5 g (0.02 Mol) Kaliumcarbonat in 25 ccm Wasser und 50 ccm Chloroform auf dem Wasserbad erhitzt und unter Rühren innerhalb von 10 Min. mit einer heißen Lösung von 4 g (0.025 Mol) Kaliumpermanganat in 60 ccm Wasser versetzt. Man erhitzt weitere 5 Min., saugt heiß vom Mangandioxyd ab und wäscht dieses mit einem Gemisch von 40 ccm Wasser/Chloroform (1:1). Die Chloroformextrakte werden vereinigt, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abgedampft. Gelbe Nadeln (aus Petroläther, Sdp. 30–80°) vom Schmp. 127°. Ausb. 1.2 g (58 % d. Th.).

$C_{10}H_9O_2NS$ (207.3) Ber. C 57.95 H 4.38 Gef. C 58.21 H 4.48

6-Äthoxy-benzthiazol-aldehyd-(2)-2.4-dinitrophenylhydrazon: Gelbe, verfilzte Nadeln (aus Dimethylformamid), Schmp. 254°.

$C_{16}H_{13}O_5N_5S$ (387.4) Ber. C 49.61 H 3.38 N 18.08 Gef. C 49.92 H 3.21 N 17.87