

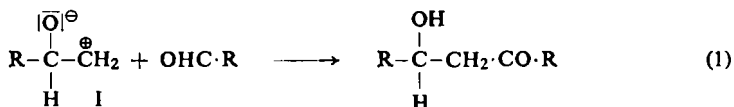
LILLY CAPUANO und FRANÇOIS JAMAIGNE<sup>1)</sup>**Über den Einfluß des Ringstickstoffs auf die Reaktion der Pyridinaldehyd mit Diazomethan, III<sup>2)</sup>**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken

(Eingegangen am 18. September 1962)

$\beta$ -Chinolinaldehyd wird durch Diazomethan in 3-Acetonyl-chinolin umgewandelt. — Bei der Einwirkung von Diazomethan auf 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) entsteht in Gegenwart von Methanol [6-Methyl-pyridyl-(2)]-äthylenoxyd. In Abwesenheit von Methanol dagegen bildet sich ausschließlich 6-Methyl-2-acetyl-pyridin. Setzt man 2 Mol 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) mit nur 1 Mol Diazomethan um, so entsteht 1.3-Bis-[6-methyl-pyridyl-(2)]-propanol-(3)-on-(1).

In einer früheren Mitteilung<sup>2a)</sup> wurde das „anomale“ Verhalten des  $\alpha$ -Chinolinaldehyds gegen Diazomethan — Bildung von Acetylchinolin an Stelle des auf Grund allgemeiner Betrachtungen<sup>3)</sup> wegen der Negativierung des Carbonylkohlenstoffs durch den Ringstickstoff erwarteten Epoxyds — eben auf diesen Effekt des Ringstickstoffs zurückgeführt. Man nahm an, daß der Aldehydwasserstoff nunmehr hinreichend mobil sei, um als Proton an das O im Zwischenprodukt I<sup>3)</sup> zu wandern, wobei die am Carbonyl-C verbleibende Bindung die Oktettlücke des CH<sub>2</sub> von I unter Bildung eines  $\beta$ -Ketols ausfüllen würde (1).



Das Ketol würde sich mit überschüssigem Diazomethan in Acetylchinolin und Chinolinaldehyd spalten.

Bereits F. SCHLOTTERBECK<sup>4)</sup> war bei der Umsetzung von Chloral mit Diazomethan die Isolierung von 1.1.1.5.5.5-Hexachlor-pentanol-(4)-on-(2) geglückt, dessen Entstehung er durch die „Bildung eines intermediären Produktes bei der Einwirkung von gleichen Molekülen Chloral und Diazomethan, das mit Chloral zu reagieren imstande ist“, erklärt. Im Falle des Chinolinaldehyds gelang es zwar nicht, das Ketol selbst zu fassen, wohl aber ein Produkt seiner oxydoreduktiven Disproportionierung.

<sup>1)</sup> Aus der Diplomarb. F. JAMAIGNE, Univ. Saarbrücken 1962.

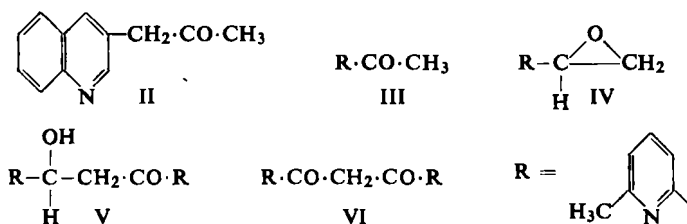
<sup>2)</sup> a) I. Mitteil.: L. CAPUANO, Chem. Ber. **92**, 2670 [1959]; b) II. Mitteil.: L. CAPUANO und U. HAHN-RIEHN, Chem. Ber. **94**, 302 [1961].

<sup>3)</sup> Vgl. F. ARNDT und B. EISTERT, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 196 [1935].

<sup>4)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. **42**, 2559 [1909]. Weitere Beobachtungen von  $\beta$ -Ketolen wurden von H. MEERWEIN und P. PÖHLS, Dissertat. P. PÖHLS, Univ. Marburg 1931, zit. nach W. FOERST, Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, 3. Aufl., Bd. I, S. 404 (Verl. Chemie, Weinheim/Bergstr.) sowie von B. EISTERT und E. KOSCH, Diplomarb. E. KOSCH, Techn. Hochschule Darmstadt 1956, gemacht.

Vom  $\beta$ -Chinolinaldehyd war im Sinne der „Theorie der abwechselnden induzierten Polarität<sup>3)</sup>“ Positivierung des Carbonyl-C durch den Ring-N zu erwarten. Durchaus entsprechend den theoretischen Erwartungen liefert  $\beta$ -Chinolinaldehyd mit Diazomethan das nächsthöhere Homologe des 3-Acetyl-chinolins, dem auf Grund seiner Identität mit dem Reaktionsprodukt von fertigem 3-Acetyl-chinolin mit Diazomethan, aber Verschiedenheit von 3-Propionyl-chinolin von den möglichen isomeren Strukturen die des 3-Acetyl-chinolins (II) zukommt.

In vollständiger Analogie zum  $\alpha$ -Chinolinaldehyd liefert 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2)<sup>1)</sup> bei der Umsetzung mit überschüssigem Diazomethan in Abwesenheit von Methanol ausschließlich 6-Methyl-2-acetyl-pyridin (III). In Gegenwart von Methanol dagegen entsteht [6-Methyl-pyridyl-(2)]-äthylenoxyd (IV). Dies ist umso auffälliger, als ja Methanol im allgemeinen die Wanderung der Gruppe R des Aldehyds begünstigt. Setzt man schließlich bei Abwesenheit von Methanol 2 Mol 6-Methyl-pyridin-aldehyd mit nur 1 Mol Diazomethan um<sup>5)</sup>, so entsteht ein Gemisch von ca. 2 Teilen III und 1 Teil des  $\beta$ -Ketols V, das durch Oxydation zu dem aus III und 6-Methyl-pyridin-carbonsäure-(2)-methylester mit Hilfe von Na-Amid hergestellten Diketon VI identifiziert wurde.



Die Entstehung eines  $\beta$ -Ketols bei der Reaktion von 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) mit Diazomethan läßt sich ebenso wenig wie beim  $\alpha$ -Chinolinaldehyd auf eine Aldolkondensation zwischen dem Aldehyd und primär gebildetem III zurückführen: einerseits, weil die Bildung von III aus I durch anionotrope H-Wanderung in Abwesenheit von Methanol wenig wahrscheinlich ist (nachdem sie sogar in Gegenwart von Methanol nicht stattfindet), andererseits aber, weil die Aldolkondensation zwischen fertigem III und Aldehyd selbst bei Gegenwart der üblichen Kondensationsmittel KCN und NaOH nicht verwirklicht werden konnte. Dagegen lassen sich die Versuchsergebnisse gut durch den für die Umsetzung von  $\alpha$ -Chinolinaldehyd mit Diazomethan vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus erklären, wenn man annimmt, daß aus I und einem zweiten Molekül Aldehyd zuerst V entsteht (1), und dieses sich mit der genügenden Menge Diazomethan in III und Aldehyd spaltet. Die Rolle des Methanols bestünde darin, daß dieses die Bildung von V erschwert.

Die Analogie zwischen Chloral und den Pyridinaldehyden der  $\alpha$ -Reihe als Aldehyden mit „positivem“ R ist offensichtlich. Die Frage, ob bei der Umsetzung von Aldehyden mit Diazomethan Ketolbildung bei hinreichender Positivierung des  $\alpha$ -C stets eintritt, soll durch weitere Versuche geklärt werden.

<sup>5)</sup> In Analogie zur Darstellung von 1.1.1.5.5.5-Hexachlor-pentanol-(4)-on-(2) nach SCHLOTTERBECK, I. c.<sup>4)</sup>.

Unsere Arbeit wurde durch Mittel der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und des FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE unterstützt, wofür wir diesen Stellen und Herrn Prof. Dr. B. EISTERT herzlich danken. Ferner danken wir der Firma Dr. F. RASCHIG, Ludwigshafen a. Rh., für Chemikalien.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

### 3-Acetonyl-chinolin (II)

a) In die Lösung von 2.2 g  $\beta$ -Chinolinaldehyd in 50 ccm Äther wurde eine äther. Diazomethan-Lösung aus 20 g Nitrosomethylharnstoff eingetragen. Nach 4 Tagen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und der ölige Rückstand mit siedendem Ligroin extrahiert. Aus der Ligroinlösung kristallisierten beim Erkalten 1.4 g II in Rosetten vom Schmp. 94° (aus Petroläther). Mit 3-Propionyl-chinolin (Schmp. 79°) trat starke Schmp.-Depression ein.

$C_{12}H_{11}NO$  (185.2) Ber. C 77.82 H 5.99 N 7.56 Gef. C 77.72 H 6.01 N 7.56

Das Semicarbazon von II schmolz bei 213° (aus verd. Äthanol). Zur Analyse wurde es 2 Stdn. bei 80°/16 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_{13}H_{14}N_4O$  (242.3) Ber. C 64.44 H 5.83 N 23.13 Gef. C 64.30 H 5.97 N 23.10

Der in Ligroin unlösliche, harzige Rückstand der Extraktion wurde aus seiner Lösung in Chloroform mittels Petroläthers fraktioniert gefällt: nach einer ersten harzigen Fraktion fiel ein lilafarbener, amorpher Niederschlag aus, der nicht identifiziert wurde.

b) 0.6 g 3-Acetyl-chinolin wurde in einem Gemisch von 15 ccm Äther und 5 ccm Methanol gelöst und mit einer äther. Diazomethan-Lösung aus 10 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Nach 4tägigem Aufbewahren wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Der kristalline Rückstand erwies sich durch Schmp. und Misch-Schmp. (94°) als identisch mit dem oben beschriebenen II.

### Umsetzung von 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) mit Diazomethan<sup>1)</sup>

a) 6-Methyl-2-acetyl-pyridin (III): Eine Lösung von 5 g 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) in 30 ccm Äther wurde mit einer äther. Diazomethan-Lösung aus 30 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. Nach 7tägigem Aufbewahren und Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der ölige Rückstand in Äther gelöst und mit einer konz. wäßrigen  $NaHSO_3$ -Lösung ausgeschüttelt. Aus der äther. Phase wurden 2.5–2.65 g Öl vom Sdp.<sub>12</sub> 77° gewonnen. Das Produkt bildet ein Semicarbazon, das sich durch Schmp. und Misch-Schmp. 204–205° (aus Äthanol) mit dem noch nicht beschriebenen Semicarbazon von authent. III (Schmp. 24.2°; Sdp.<sub>14</sub> 88–90°<sup>6)</sup>) als identisch erwies. Zur Analyse wurde das Semicarbazon 2 Stdn. bei 140°/16 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_9H_{12}N_4O$  (192.2) Ber. C 56.24 H 6.29 N 29.15 Gef. C 56.70 H 6.19 N 29.20

Die Hydrogensulfit-Auszüge lieferten nach Zersetzen mit festem  $K_2CO_3$ , Ausäthern und Verjagen des Äthers eine geringe Menge Ausgangsstoff: Schmp. und Misch-Schmp. des Semicarbazons mit dem noch nicht beschriebenen Semicarbazon von authent. 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) 203–204° (aus Äthanol). Zur Analyse wurde das Semicarbazon 2 Stdn. bei 80°/20 Torr über  $P_2O_5$  getrocknet.

$C_8H_{10}N_4O$  (178.2) Ber. C 53.92 H 5.66 N 31.44 Gef. C 54.10 H 5.67 N 31.50

b) [6-Methyl-pyridyl-(2)]-äthylenoxyd (IV): In die Lösung von 5 g 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) in 30 ccm Methanol wurde eine äther. Diazomethan-Lösung aus 30 g Nitrosomethylharnstoff vorsichtig unter Kühlung eingetragen. Nach 1tägigem Aufbewahren und

<sup>6)</sup> Privatmitteil. der Firma Dr. F. RASCHIG GmbH, Ludwigshafen a. Rh.

Verjagen des Lösungsmittels i. Vak. hinterblieb ein Öl, das keine Carbonylreaktion mehr zeigte. Die Destillation ergab 3.6–4.2 g eines hellgelben, sehr unbeständigen Öls vom Sdp.<sub>13</sub> 95°. Das Destillat war nicht analysenrein, bildete aber ein kristallines Derivat mit 2.4-Dinitrothiophenol<sup>7)</sup> vom Schmp. 178° (aus Methanol).

$C_{14}H_{13}N_3O_5S$  (335.3) Ber. C 50.14 H 3.91 N 12.53 S 9.56

Gef. C 49.70 H 3.86 N 12.50 S 9.76

c) 1.3-Bis-[6-methyl-pyridyl-(2)]-propanol-(3)-on-(1) (V)<sup>5)</sup>: 5 g 6-Methyl-pyridin-aldehyd-(2) wurden in 30 ccm Äther gelöst und die Hälfte dieser Lösung unter Eiskühlung mit einer äther. Diazomethan-Lösung aus 3.5 g Nitrosomethylharnstoff versetzt. In diese Mischung wurde die andere Hälfte der Lösung tropfenweise eingetragen, wobei nach jeder Zugabe die Beendigung der Stickstoffentwicklung abgewartet wurde, bevor man den nächsten Tropfen zugab. Nach Abfiltrieren eines rötlichen flockigen Niederschlags wurde das Reaktionsgemisch 4 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Es hatten sich dann 0.9 g V ausgeschieden. Farblose Nadeln, die aus Äthanol/Äther bei 110° schmolzen.

$C_{15}H_{16}N_2O_2$  (256.3) Ber. C 70.29 H 6.29 N 10.93 Gef. C 70.00 H 5.90 N 10.70

Die Substanz ist in Äthanol und Chloroform leicht löslich, schwerer in Äther, sehr schwer in Petroläther. Oxydation s. unten.

Die nach Absaugen von V verbliebene äther. Lösung hinterließ nach Verjagen des Äthers ein hellgelbes Öl, aus dem durch Destillation 2.25 g III gewonnen wurden (Sdp.<sub>14</sub> 75–80°). (Schmp. und Misch-Schmp. des Semicarbazons 204°).

#### 1.3-Bis-[6-methyl-pyridyl-(2)]-propan-dion-(1.3) (VI)

a) In eine Mischung von 6.4 g III und 7.8 g 6-Methyl-pyridin-2-carbonsäure-methylester in 20 ccm absol. Äther wurden unter Kühlung im Eis/Kochsalz-Gemisch und ständigem Rühren 4.3 g  $NaNH_2$  in kleinen Anteilen eingetragen. Das Gemisch wurde noch eine Stde. bei 0° weitergerührt und über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das ausgeschiedene Na-Salz wurde abgesaugt und in 1 l Eiswasser gelöst. Beim Ansäuern mit verd. Essigsäure schieden sich 7.9 g (65% d. Th.) VI aus. Cremefarbene Nadeln vom Schmp. 138–139° (aus Alkohol).

$C_{15}H_{14}N_2O_2$  (254.3) Ber. C 70.84 H 5.55 N 11.02 Gef. C 71.10 H 5.43 N 11.00

Die alkoholische Lösung von VI gibt mit  $FeCl_3$  blutrote Färbung.

b) Oxydation von V: 0.1 g V wurde in Chloroform mit einer Spatelspitze aktivem  $MnO_2$  3 Stdn. geschüttelt. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels hinterblieb ein kristalliner Rückstand, der in Äther gelöst und mit 2n  $NH_3$  ausgezogen wurde. Aus den ammoniakalischen Auszügen fielen bei Neutralisation mit verd. Essigsäure ca. 0.05 g VI aus. Schmp. und Misch-Schmp. mit dem oben beschriebenen VI 138°.

<sup>7)</sup> Allg. Arbeitsvorschrift nach Methoden d. organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. II, S. 429, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1953.