

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

118. JAHRGANG · HEFT 9 · SEITE 3429–3860

Dieses Heft wurde am 4. September 1985 ausgegeben.



Reaktionsprodukte der Decker-Oxidation von 2,3-Cycloalkenopyridiniumsalzen mit 2- α -Methylenfunktion¹⁾

*Gotelind von der Lippe^{1a)} und Horst Weber**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf,
Universitätsstr. 1, D-4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 21. September 1984

2,3-Cycloalkenopyridiniumsalze **2** mit unterschiedlich großem Carbocyclus wurden mit alkalischer Hexacyanoferrat(III)-Lösung oxidiert. Die niederen Homologen **2** ($n = 2, 3$) liefern Dimere **5**, anellierte Pyridone **3** und ein Gemisch isomerer Carbonsäuren **1** und **4**, wobei **1** deutlich überwiegt. Die Ausbildung von **4** unterbleibt im Fall höherer Homologer **2** ($n > 3$). Außer **1** lassen sich hier die Cycloalkenopyridone **6** sowie ringoffene Produkte **7** und **8** nachweisen. Die Oxidation von **9** führt neben **10** ausschließlich zur Carbonsäure **12**.

Decker Oxidation Products of 2,3-Cycloalkenopyridinium Salts with a 2- α -Methylene Function¹⁾

2,3-Cycloalkenopyridinium salts **2** with varying sizes of the carbocycle were oxidized with alkaline hexacyanoferrate(III) solution. The lower homologues **2** ($n = 2, 3$) yield dimers **5**, anellated pyridones **3**, and a mixture of isomeric carboxylic acids **1** and **4**, with **1** clearly dominating. The formation of **4** does not take place in the case of higher homologues **2** ($n > 3$). Here, besides **1**, the cycloalkenopyridones **6** as well as ring-opened products **7** and **8** are formed. Apart from **10** the oxidation of **9** leads to the carboxylic acid **12** exclusively.

2-Alkylierte *N*-Methylpyridiniumsalze werden mit Hexacyanoferrat(III) in alkalischer Lösung (Decker-Oxidation) in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entweder zu 1,6-disubstituierten 2-Pyridonen oder unter Abspaltung des 2-Substituenten zu 1-Methyl-2-pyridon oxidiert^{2,3)}. Für die oxidative Ablösung von 2-Alkylsubstituenten wurden in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad des 2- α -C-Atoms unterschiedliche Reaktionswege vorgeschlagen.

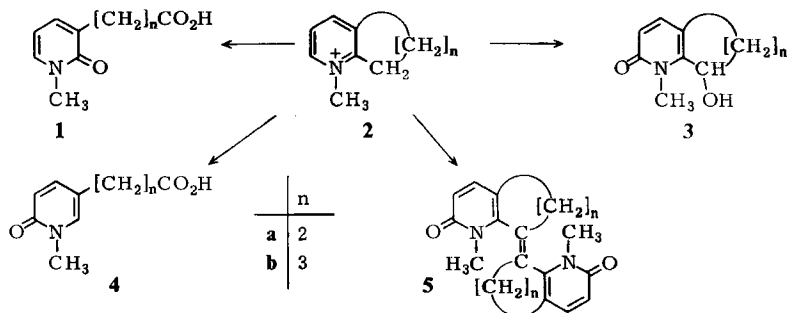
Chem. Ber. **118**, 3429–3437 (1985)

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1985

0009–2940/85/0909–3429 \$ 02.50/0

Die Frage, ob die dabei formulierten und qualitativ nachgewiesenen Intermediate die einzig möglichen darstellen, haben wir am Reaktionsverhalten von 2,3-Cycloalkenopyridiniumsalzen untersucht, da hier die Aussicht bestand, Reaktionsprodukte zu erhalten, in denen der abgespaltene 2-Substituent an C-3 des Heterocyclus fixiert bleibt und so einwandfrei nachgewiesen werden kann.

Die Oxidation der Modellsubstanzen **2** verläuft im Fall eines fünf- bzw. sechsgliedrigen Carbocyclus (**2a, b**) weitgehend analog.



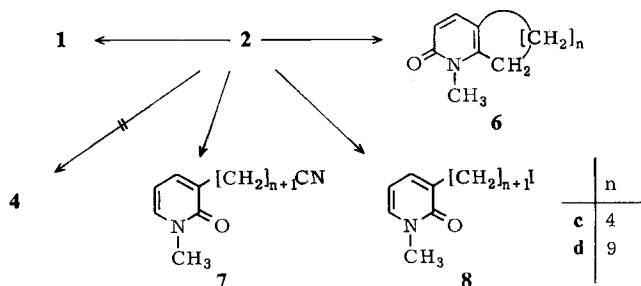
Als Neutralstoffe konnten unabhängig von der Oxidationsmethode die Dimeren **5** neben sehr geringen Mengen der 2- α -hydroxylierten Pyridone **3** erhalten werden.

5a und **b** sind gelbe kristalline Substanzen, deren Massenspektren intensive Molekülionen aufweisen. In den ^1H -NMR-Spektren von **5** fehlen die für 6 charakteristischen Resonanzen der 2- α -Methylenprotonen bei ca. 2.8 ppm, so daß die Dimerisierung an der ursprünglichen 2- α -Position von **2** erfolgt sein muß.

Als Hauptprodukt der Oxidation von **2a** und **b** entsteht das Gemisch der Carbonsäuren **1** und **4**, das säulenchromatographisch aufgetrennt werden konnte. Die IR-Absorptionsbanden der Pyridoncarbonylgruppen sowie das jeweilige Kopplungsmuster der aromatischen Protonen in den ^1H -NMR-Spektren von **1** und **4** entsprechen den Werten für 3-substituierte 2- und 6-Pyridone^{4,5}.

Aus der quantitativen Analyse des Isomerengemisches ergibt sich, daß die 2-Pyridone **1** mit einem Anteil von ca. 98% deutlich überwiegen.

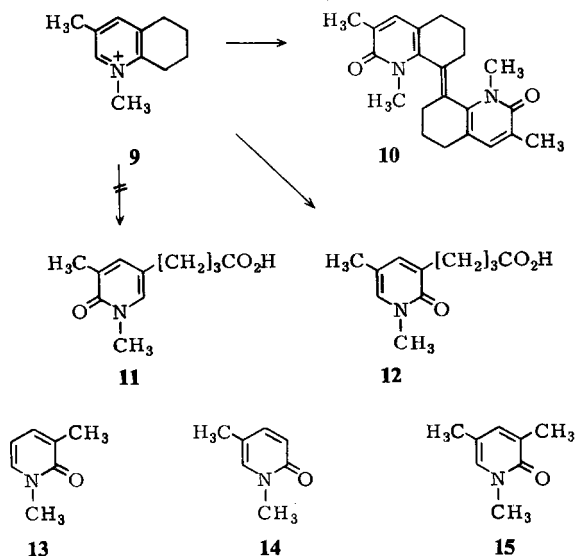
Um abzuklären, wie sich die Größe der 2,3-Methylenbrücke auf den Verlauf der Decker-Oxidation von **2** auswirkt, wurden auch die Pyridiniumsalze **2c** und **d** untersucht, bei denen sich gegenüber **2a** und **b** signifikante Unterschiede ergaben.



Als Carbonsäuren waren hier nur die 2-Pyridone **1** nachweisbar, während als Neutralstoffe die Pyridone **6** mit intaktem Carbocyclus erhalten wurden, deren Entstehung bei den niederen Homologen **1** ($n = 2, 3$) unter keinen Umständen zu erzwingen war. Als weitere Oxidationsprodukte resultierten die (ω -Cyanalkyl)pyridone **7c** und **d** mit charakteristischen IR-Absorptionsbanden bei ca. 2250 cm^{-1} . Im Fall von **2d** konnte **8d** als zusätzliches Reaktionsprodukt isoliert werden, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum durch die auffällige Tieffeldverschiebung eines Signals bei 3.18 ppm für die iodidierte Methylgruppe charakterisiert ist. Massenspektrum und Elementaranalyse bestätigten die Struktur von **8d**.

Daß das Produktspektrum der Decker-Oxidation von 2,3-Cycloalkenopyridiniumsalzen nicht nur von der Ringgröße des Carbocyclus abhängt, sondern auch durch eine Alkylsubstitution am Heterocyclus beeinflusst wird, konnte am Beispiel von **9** gezeigt werden, das sich von **2b** nur durch eine zusätzliche 5-Methylgruppe unterscheidet. Neben sehr wenig **10** erhält man hier im Gegensatz zu **2b** eine einheitliche Säurefraktion, aus der **12** als einziges Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 40% isoliert werden konnte. Auch nach sorgfältiger Analyse der Mutterlaugen von **12** ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer isomeren Carbonsäure **11**. Dieser unerwartete Befund stellte frühere Untersuchungen²⁾ in Frage, nach denen bei der Oxidation von **9** wesentlich mehr **11** neben **12** entstehen sollte⁴⁾, als dies für den Anteil von **4** (2%) neben **1** (98%) im Reaktionsgemisch von **2b** der Fall war.

Die strukturelle Einheitlichkeit der aus **9** erhaltenen Carbonsäure und die eindeutige Zuordnung zu **12** konnte mit Hilfe der NMR-Spektroskopie an Hand der Vergleichssubstanzen **13** – **15** sichergestellt werden.



Hier überraschte, daß die chemische Verschiebung der C-Methylkohlenstoffe in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (s. Tab. 1) von der Position der Lactamcarbonylfunktion kaum beeinflusst wird, so daß bei **15** sogar nur ein einziges Signal für die beiden Methylgrup-

Tab. 1. 20-MHz- ^{13}C - und 80-MHz- ^1H -NMR-Daten δ (ppm) der C-Methylsubstituenten in **12** und **13** – **15**^{a)}

C-CH ₃	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$
12	17.08	2.06/2.07 „d“
13	17.15	2.14 „s“
14	16.90	2.06/2.07 „d“
15	17.03	2.12 „s“; 2.02, 2.04 „d“

a) In CDCl_3 .

pen registriert wird. Eine Differenzierung der Methylsubstituenten ist jedoch mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektren möglich. Die Daten der Tab. 1 stehen im Einklang mit Literaturangaben⁶⁾, daß 3-Alkylprotonen in N-alkylierten 2-Pyridonen durch den entschirmenden Effekt der benachbarten Pyridoncarbonylgruppe eine Tieffeldverschiebung gegenüber analogen 6-Pyridonen erfahren, was sich im Erscheinen zweier getrennter Signale im Fall von **15** widerspiegelt. Deshalb müßte im Spektrum eines Gemisches aus **11** und **12** wenigstens für die am Heterocyclus stehenden Methylgruppen und die α -ständigen Methylenprotonen eine Signalverdopplung zu erkennen sein. Die vergleichende Betrachtung der Resonanzlage und Multiplizität des einzigen C-Methylsignals im ^1H -NMR-Spektrum des Oxidationsproduktes von **9** läßt daher den Schluß auf ein einheitliches Pyridon der Struktur **12** zu.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit und der *Degussa AG*, Hanau, für die Überlassung von Cycloalkenopyridinen.

Experimenteller Teil

DC: Alufolien Kieselgel 60 F_{254} Merck; PSC-Fertigplatten Kieselgel F_{254} Merck; Detektion: UV-Löschung, Dragendorffs Reagenz⁷⁾; Fließmittel (FM) I: Chloroform/Toluol/Ethanol (50:30:20); II: Chloroform/Ethylacetat/Methanol (80:15:5); III: Toluol/Methanol/Aceton/Essigsäure (70:20:5:5); IV: Toluol/Aceton/Ameisensäure (60:39:1). – Dünnschicht-Densitometrie: Zeiss KM 3, Deuteriumlampe, Remissionsmessung, Minigrator Spectra-Physics; HPTLC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} Merck. – SC: Kieselgel 60 Merck 0.063–0.2 mm. – Schmpp.: Büchi SMP 20 (nicht korrigiert). – IR-Spektren: Perkin-Elmer 177. – MS: Finnigan 3500, 70 eV. – ^1H -NMR-Spektren: Hitachi-Perkin-Elmer R-24B und Varian CFT 20; int. Standard TMS. – Elementaranalysen: Perkin-Elmer 240 und Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach.

Darstellung der N-Methylpyridiniumsalze 2: Die Lösung von 10 mmol der jeweiligen Pyridinbase (Aldrich) in 50 ml Aceton wird mit 20 mmol Methyljodid versetzt. Man erhitzt unter Rückfluß, bis durch DC keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar ist. Die nach dem Abkühlen oder Etherzusatz ausfallenden Salze werden umkristallisiert.

6,7-Dihydro-1-methyl-5H-1-pyridiniumiodid (2a): Weißgrüne Nadeln, Ausb. 85%, Schmp. 158–160 °C (aus Methanol/Ethylacetat) (Lit.⁸⁾ 160–162 °C). – ^1H -NMR (CDCl_3 + $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 9.0 (d, 1 H, 2-H), 8.36 (d, 1 H, 4-H), 7.86 (t, 1 H, 3-H), 4.5 (s, 3 H, CH_3), 3.45 („quint“, 4 H, Ar- CH_2), 2.45 (m, 2 H, 6-H).

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{IN}$ (261.1) Ber. C 41.4 H 4.63 N 5.4 Gef. C 41.5 H 4.61 N 5.4

5,6,7,8-Tetrahydro-1-methylchinoliniumiodid (2b): Gelbe Plättchen, Ausb. 98%, Schmp. 142–144 °C (aus Methanol/Ether) (Zers. ab 106 °C) (Lit.⁹⁾ 143–145 °C, Lit.¹⁰⁾ 106–109 °C). –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.2 (d, 1 H, 2-H), 8.2 (d, 1 H, 4-H), 7.8 (t, 1 H, 3-H), 4.47 (s, 3 H, CH_3), 3.4–2.68 (m, 4 H, Ar- CH_2), 2.02 (m, 4 H, 6-, 7-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{IN}$ (275.1) Ber. C 43.6 H 5.13 N 5.1 Gef. C 43.4 H 5.17 N 5.0

6,7,8,9-Tetrahydro-1-methyl-5H-cyclohepta[b]pyridiniumiodid (2c): Weißgelbe Nadeln, Ausb. 87%, Schmp. 154–155 °C (aus Aceton). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8.86 (d, 1 H, 2-H), 8.41 (d, 1 H, 4-H), 7.87 (q, 1 H, 3-H), 4.38 (s, 3 H, CH_3), 3.24 (m, 4 H, Ar- CH_2), 1.82 („s“, 6H, 6-, 7-, 8-H).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{IN}$ (289.2) Ber. C 45.7 H 5.58 N 4.8 Gef. C 45.7 H 5.65 N 4.7

5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-Decahydro-1-methylcyclododeca[b]pyridiniumiodid (2d): Gelbe Kristalle, Ausb. quantit., Schmp. 151–153 °C (aus Aceton). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 8.93 (d, 1 H, 2-H), 8.54 (d, 1 H, 4-H), 7.93 (q, 1 H, 3-H), 4.38 (s, 3 H, CH_3), 3.4–2.6 (m, 4 H, Ar- CH_2), 2.0–1.25 (m, 16 H, $\text{CH}_2[\text{CH}_2]_8\text{CH}_2$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{IN}$ (359.3) Ber. C 53.5 H 7.29 N 3.9 Gef. C 53.5 H 7.42 N 3.8

Allgemeine Vorschrift zur Decker-Oxidation der Pyridiniumverbindungen

Methode A: Zur Lösung von je 10 mmol Pyridiniumsalz **2** in 100 ml eisgekühlter Natronlauge der angegebenen Konzentration werden unter Eiskühlung und Rühren langsam 150 ml einer Lösung von $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ in Natronlauge zutropft. Die Anzahl der Oxidationsäquivalente, berechnet auf die jeweils eingesetzte Substanz, ist im Einzelfall angegeben. Nach Zugabe des Oxidationsmittels wird unter Luftabschluß bei Raumtemp. weitergerührt. Sobald die Reaktion beendet ist, wird die wäßrige Lösung mit festem Ammoniumsulfat gesättigt und zunächst mit Ether, dann mit Chloroform erschöpfend extrahiert (Basenphase). Nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit verd. Schwefelsäure extrahiert man mit Ether bzw. Chloroform die saure Phase. Die Extraktionsmittel werden nach Trocknen über Natrium- oder Magnesiumsulfat i. Vak. abdestilliert und die Rückstände nach DC-Untersuchung aufgearbeitet.

Methode B: 10 mmol des in 20–30 ml Wasser, wenn nötig in wäßrigem DMSO, gelösten Pyridiniumsalzes **2** werden bei max. 0 °C unter kräftigem Rühren während ca. 1 h zu einer Lösung der jeweils angegebenen Menge $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ in 300 ml konz. Natronlauge getropft. Anschließend wird bei Raumtemp. weitergerührt, nach der Reaktion durch Zugabe von verd. Schwefelsäure unter Eiskühlung pH 9–10 eingestellt und wie bei Methode A beschrieben extrahiert.

Methode C: Variation zu Methode A: Die natronalkalische Lösung des Pyridiniumsalzes wird auf einmal der Lösung des Oxidationsmittels in der entsprechenden Alkalilauge zugesetzt. DC-identische Extrakte werden vereinigt und zusammen aufgearbeitet.

Oxidation von **2a**

Nach Methode A: 3.9 g (15 mmol) **2a**, 2 N NaOH, 8 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Aufarbeitung der Basenphase durch SC (Säule 1.8 × 30 cm), Elution mit Chloroform/Toluol/Methanol (50:40:10). Man erhält 0.015 g (0.34%) **5a** neben Spuren **3a**. Aus der eingengten sauren Phase werden durch Umkristallisieren aus Aceton/Petrolether (40–60 °C) 0.28 g (10%) **1a** erhalten. Die Mutterlauge zeigt im DC Spuren von **4a**, die durch PSC (FM IV) von restlichem **1a** abgetrennt werden.

Nach Methode B: 2.6 g (10 mmol) **2a**, 25proz. Natronlauge, 4 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Die Basenphase (Rohausb. 6%) ist nach DC identisch mit dem nach Methode A erhaltenen Extrakt. Aufarbeitung der sauren Phase wie bei Methode A; Ausb. 0.157 g **1a** (8.7%). Die dünnschichtdensitometrische Auswertung der sauren Extrakte ergibt für **4a** einen Anteil von 1.9% (Methode A) bzw. 2.2% (Methode B) am Gemisch aus **1a** und **4a** (λ = 300 nm, FM IV).

5,5',6,6'-Tetrahydro-1,1'-dimethyl[bi-7H-1-pyridin-7-yliden]-2,2'(1H,1'H)-dion (5a): Gelbe Kristalle, Schmp. 263–265 °C (aus Aceton/Petrolether, 40–60 °C) (Zers. ab 255 °C), R_F = 0.35

(FM I). – IR (KBr): 1645 br. cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.45 (d, 2H, 4-H), 6.38 (d, 2H, 3-H), 3.42 (s, 6H, CH_3), 2.67 („s“, 8H, Methylen-H). – MS: m/z = 294 (M^+ , 34%), 91 (100).

1,5,6,7-Tetrahydro-7-hydroxy-1-methyl-2H-1-pyridin-2-on (3a): Farblose Plättchen, Schmp. 153–154°C (aus Ether/Petrolether 40–60°C), R_F = 0.45 (FM I). – IR (KBr): 3400 br. (OH), 1660 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.19 (d, 1H, 4-H), 6.39 (d, 1H, 3-H), 5.15 (m, 1H, 7-H), ca. 3.8 (br., 1H, OH), 2.94–2.04 (m, 4H, $\text{Ar-}(\text{CH}_2)_2$). – MS: m/z = 165 (M^+ , 100%).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (165.2) Ber. C 65.4 H 6.71 N 8.5 Gef. C 65.5 H 6.79 N 8.5

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-pyridinpropansäure (1a): Farblose Plättchen, Schmp. 133 bis 134°C (aus Benzol), R_F = 0.34 (FM III), 0.15 (FM IV). – IR (KBr): 1745 (CO_2H), 1645 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 12.03 (s, 1H, CO_2H), 7.55 (dd, 1H, 6-H), 7.25 (dd, 1H, 4-H), 6.13 (t, 1H, 5-H), 3.43 (s, 3H, CH_3), 2.54 (m, 4H, Methylen-H). – MS: m/z = 181 (M^+ , 41%), 136 (100).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (181.2) Ber. C 59.7 H 6.12 N 7.7 1a: Gef. C 59.4 H 6.11 N 7.6

4a: Gef. C 59.6 H 6.25 N 7.7

1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridinpropansäure (4a): Farblose Plättchen, Schmp. 146 bis 147°C (aus Aceton/Petrolether 40–60°C), R_F = 0.29 (FM III), 0.10 (FM IV). – IR (KBr): 1710 (CO_2H), 1655 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 12.11 (br. s, 1H, CO_2H), 7.50 (d, 1H, 2-H), 7.34 (dd, 1H, 4-H), 6.32 (d, 1H, 5-H), 3.37 (s, 3H, CH_3), 2.5 („s“, 4H, Methylen-H). – MS: m/z = 181 (M^+ , 23%), 122 (100).

Oxidation von 2b

Nach Methode A: 1.37 g (5.0 mmol) 2b, 2 N NaOH, 8 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

Nach Methode B: 2.75 g (10 mmol) 2b, 25proz. Natronlauge, 8 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$.

Die nach beiden Methoden erhaltenen basischen und sauren Extrakte werden jeweils vereinigt, da sie nach DC gleich zu beurteilen sind. Reinigung der Basenphase durch SC (Säule 3 \times 45 cm, Elution mit Chloroform/Toluol/Methanol 50:40:10). Man erhält 0.050 g (1%) 5b neben Spuren 3b. Aus der eingeeengten sauren Phase werden wie bei 2a 0.16 g (5.5%) 1b und Spuren 4b isoliert. Durch Dünnschichtdensitometrie (FM IV, λ = 270 nm) wird für 4b ein Anteil von 2% am Gemisch aus 1b und 4b ermittelt.

Nach Methode C: 1.5 g (5.5 mmol) 2b, 2 N NaOH, 10 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Es wird zunächst 1 h bei 50°C erwärmt, dann 10 h bei Raumtemp. gerührt. Die Basenphase enthält nur 5b. Nach SC der sauren Phase (Säule 2 \times 28 cm, Elution mit Fließmittel IV) erhält man 0.53 g (50%) 1b und 0.010 g (0.9%) 4b.

1,1',5',5',6',6',7',7'-Octahydro-1,1'-dimethyl[8,8'(2H,2'H)-bicholinyliden]-2,2'-dion (5b): Intensiv gelbe Plättchen, Schmp. 267–270°C (aus Aceton/Petrolether 40–60°C) (Zers. ab 230°C), R_F = 0.36 (FM I). – IR (KBr): 1650, 1660 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.17 (d, 2H, 4-H), 6.54 (d, 2H, 3-H), 3.60 (s, 6H, CH_3), 2.68–2.15 (m, 8H, 5,7-H), 1.97–1.53 (m, 4H, 6-H). – MS: m/z = 322 (M^+ , 100%).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (322.1) Ber. C 74.5 H 8.69 N 6.9 Gef. C 74.2 H 8.34 N 7.0

5,6,7,8-Tetrahydro-8-hydroxy-1-methyl-2(1H)-chinolinon (3b): Farblose Kristalle, Schmp. 168°C (aus Methanol/Ether), R_F = 0.34 (FM I). – IR (KBr): 1650 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.03 (d, 1H, 4-H), 6.39 (d, 1H, 3-H), 4.68 („t“, 1H, 8-H), 3.63 (s, 3H, CH_3), 3.4–3.2 („s“, 1H, OH), 2.49 (m, 2H, Ar-CH_2), 2.19–1.73 (m, 4H, 6,7-H). – MS: m/z = 179 (M^+ , 89%), 164 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179.1) Ber. C 67.0 H 7.31 N 7.8 Gef. C 67.1 H 7.57 N 7.8

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-pyridinbutansäure (1b): Farblose Kristalle, Schmp. 94°C (aus Aceton/Petrolether 40–60°C), $R_F = 0.35$ (FM III), 0.18 (FM IV). – IR (KBr): 1715 br. (CO_2H), 1640 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = \text{ca. } 12-9$ (br., 1 H, CO_2H), 7.53 (dd, 1 H, 6-H), 7.22 (dd, 1 H, 4-H), 6.12 (t, 1 H, 5-H), 3.42 (s, 3 H, CH_3), 2.55–2.12 (m, 4 H, Ar- CH_2 und CH_2CO_2), 1.76 (q angespalten, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$). – MS: $m/z = 195$ (M^+ , 23%), 136 (100).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (195.2) Ber. C 61.5 H 6.71 N 7.2 1b: Gef. C 61.4 H 6.64 N 7.0

4b: Gef. C 61.7 H 6.69 N 7.1

1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxo-3-pyridinbutansäure (4b): Farblose Kristalle, Schmp. 102°C (aus Aceton), $R_F = 0.32$ (FM III), 0.11 (FM IV). – IR (KBr): 1720 (CO_2H), 1660 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 12.0$ (s, 1 H, CO_2H), 7.46 (d, 1 H, 2-H), 7.30 (dd, 1 H, 4-H), 6.32 (d, 1 H, 5-H), 3.38 (s, 3 H, CH_3), 2.25 (m, 4 H, Ar- CH_2 und CH_2CO_2), 1.73 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$). – MS: $m/z = 195$ (M^+ , 16%), 122 (100).

Oxidation von 2c

Nach Methode A: 4.5 g (15.5 mmol) 2c, 2 N NaOH, 8 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Die SC-Auftrennung des Produktgemisches der Basenphase (Säule 1.8×16 cm; Elutionsmittel Chloroform/Ethylacetat/Methanol 90:15:2) liefert 6c und 7c. Aus der sauren Phase erhält man wie bei 2a durch Kristallisation 1c.

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-pyridinpentansäure (1c): Farblose Kristalle, Ausb. 0.50 g (16%), Schmp. 130–132°C (aus Aceton), $R_F = 0.19$ (FM IV). – IR (KBr): 1730 (CO_2H), 1645 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 11.97$ (s, 1 H, CO_2H), 7.53 (dd, 1 H, 6-H), 7.23 (dd, 1 H, 4-H), 6.12 (t, 1 H, 5-H), 3.41 (s, 3 H, CH_3), 2.35 (m, 4 H, Ar- CH_2 und CH_2CO_2), 1.33 (m, 4 H, $\text{CH}_2[\text{CH}_2]_2\text{CH}_2$). – MS: $m/z = 209$ (M^+ , 24%), 123 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (209.2) Ber. C 63.1 H 7.22 N 6.7 Gef. C 63.2 H 7.49 N 6.6

1,5,6,7,8,9-Hexahydro-1-methyl-2H-cyclohepta[b]pyridin-2-on (6c): Farblose Kristalle, Ausb. 0.040 g (1.5%), Schmp. 106–107°C (Ether/Petrolether 40–60°C), $R_F = 0.53$ (FM I). – IR (CHCl_3): 1655 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.10$ (d, 1 H, 4-H), 6.36 (d, 1 H, 3-H), 3.61 (s, 3 H, CH_3), 2.89 (m, 2 H, CH_2 -5), 2.58 (m, 2 H, CH_2 -9), 1.78–1.53 (m, 6 H, $\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2$). – MS: $m/z = 177$ (M^+ , 100%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$ (177.2) Ber. C 74.5 H 8.53 N 7.9 Gef. C 74.5 H 8.81 N 7.8

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-pyridinhexannitril (7c): Gelbbraune, harzige Substanz, die mit den erhaltenen Mengen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte; kein kristallines Perchlorat, Ausb. 0.020 g (0.7%), $R_F = 0.55$ (FM I). – IR (CHCl_3): 2250 (CN), 1650 cm^{-1} (C=O, Lactam). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.17$ (d, 2 H, 4- und 6-H), 6.10 (t, 1 H, 5-H), 3.54 (s, 3 H, CH_3), 2.45 (m, 4 H, Ar- CH_2 und CH_2CN), 1.67 (m, 6 H, $\text{CH}_2[\text{CH}_2]_3\text{CH}_2$). – MS: $m/z = 204$ (M^+ , 9%), 123 (100).

Oxidation von 2d

Nach Methode A: Zu einer Suspension von 6.0 g (16.5 mmol) 2d in 250 ml 2 N NaOH wird bei Raumtemp. langsam eine Lösung von 37 g $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (8 Äquivv.) in 120 ml 2 N NaOH getropft. Nach 4 h Rühren ist das Oxidans verbraucht und der Ansatz klar. Extraktion mit Ether bzw. nach Ansäuern mit Chloroform.

Nach Methode B: 5.0 g (14 mmol) 2d in 30 ml 50proz. wäßr. DMSO gelöst, 20proz. Natronlauge, 8 Äquivv. $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Extraktion wie bei Methode A.

Die eingeeengten basischen Etherphasen werden durch SC wie bei 2c in 6d, 7d und 8d aufgetrennt. Der Rückstand der sauren Phase von Methode A wird aus Ether umkristallisiert: 0.10 g (2.1%) 1d.

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-pyridindecansäure (1d): Bräunliche Kristalle, Schmp. 92 bis 94 °C (aus Ether), $R_F = 0.35$ (FM IV). – IR (KBr): 1715 (CO₂H), 1635 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ ca. 8.5–7.25 (br., 1 H, CO₂H), 7.16 (d, 2 H, 4- und 6-H), 6.11 (t, 1 H, 5-H), 3.55 (s, 3 H, CH₃), 2.44 (m, 4 H, Ar-CH₂ und CH₂CO₂), 1.73–1.30 (m, 14 H, CH₂[CH₂]₇-CH₂). – MS: $m/z = 279$ (M⁺, 2%), 123 (100).

C₁₆H₂₅NO₃ (279.4) Ber. C 68.8 H 9.02 N 5.0 Gef. C 69.0 H 9.34 N 5.1

5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-Decahydro-1-methylcyclododeca[b]pyridin-2(1H)-on (6d): Farblose, hygroskopische Kristalle, Ausb. 0.225 g (3%), Schmp. 66–69 °C (aus Petrolether 40–60 °C), Schmp. Perchlorat 132–134 °C (aus Ethanol/Ether), $R_F = 0.18$ (FM II). – IR (KBr): 1660 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 7.18 (d, 1 H, 4-H), 6.45 (d, 1 H, 3-H), 3.58 (s, 3 H, CH₃), 2.73 (t, 2 H, CH₂-5), 2.42 („t“, 2 H, CH₂-14), 1.80–1.47 (m, 16 H, CH₂[CH₂]₈CH₂). – MS: $m/z = 247$ (M⁺, 60%), 123 (100).

C₁₆H₂₅NO · 1/2 HClO₄ (297.6) Ber. C 64.6 H 8.64 N 4.7 Gef. C 63.8 H 8.82 N 4.4

1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-3-pyridinundecannitril (7d): Farblose Kristalle, Ausb. 0.134 g (1.6%), Schmp. 47 °C (aus Petrolether 40–60 °C), $R_F = 0.29$ (FM II). – IR (KBr): 2245 (CN), 1655 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 7.14 (d, 2 H, 4- und 6-H), 6.07 (t, 1 H, 5-H), 3.53 (s, 3 H, CH₃), 2.43 (m, 4 H, Ar-CH₂ und CH₂CN), 1.74–1.30 (m, 16 H, CH₂[CH₂]₈CH₂). – MS: $m/z = 274$ (M⁺, 2%), 123 (100).

C₁₇H₂₆N₂O (274.4) Ber. C 74.4 H 9.55 N 10.2 Gef. C 74.4 H 9.51 N 10.2

3-(10-Ioddecyl)-1-methyl-2(1H)-pyridinon (8d): Weiße Substanz von wachsartiger Konsistenz, Ausb. 0.207 g (1.8%), Schmp. 42–44 °C (aus Petrolether 40–60 °C), $R_F = 0.35$ (FM II). – IR (KBr): 1650 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 7.14 (d, 2 H, 4- und 6-H), 6.07 (t, 1 H, 5-H), 3.53 (s, 3 H, CH₃), 3.18 (t, 2 H, CH₂I; ³J = 7 Hz), 2.53 („t“, 2 H, Ar-CH₂), 1.91–1.28 (m, 16 H, CH₂[CH₂]₈CH₂). – MS: $m/z = 375$ (M⁺, 0.5%), 248 (M⁺ – I, 4), 123 (100).

C₁₆H₂₆INO (375.3) Ber. C 51.2 H 6.98 N 3.7 Gef. C 51.1 H 7.03 N 3.8

Nachweis der Iodsubstitution: Eine natronalkalische Lösung von **8d** wird ca. 3 min mit H₂O₂ zum Sieden erhitzt. Nach Ansäuern und Chloroformextraktion färbt sich die organische Phase violett.

5,6,7,8-Tetrahydro-1,3-dimethylcholiniumiodid (9): Braungelbe Nadeln, Ausb. 96%, Schmp. 164–166 °C (aus Aceton/Methanol). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta =$ 8.81 (s, 1 H, 2-H), 8.18 (s, 1 H, 4-H), 4.16 (s, 3 H, NCH₃), 2.97 („quint“, 4 H, Ar-CH₂), 2.40 (s, 3 H, 3-CH₃), 1.79 (m, 4 H, 6-, 7-H).

C₁₁H₁₆IN (289.2) Ber. C 45.7 H 5.57 N 4.8 Gef. C 45.8 H 5.68 N 4.7

Oxidation von 9

Nach Methode A: 4.33 g (15 mmol) **9**, 2 N NaOH, 8 Äquivv. K₃[Fe(CN)₆]. Die in einer Rohausb. von 5% erhaltene Basenphase wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in eiskaltem Aceton aufgenommen. Dabei erhält man einen gelben Rückstand, der aus heißem Aceton umkristallisiert wird: intensiv gelbe Kristalle von **10**. Das Filtrat zeigt im DC zahlreiche Flecke, die nicht auftrennbar sind. Die eingeengte saure Etherphase wird aus Aceton/Petrolether (40–60 °C) mehrmals umkristallisiert; farblose Kristalle von **12**.

1,1',5,5',6,6',7,7'-Octahydro-1,1',3,3'-tetramethyl[8,8'(2H,2'H)-bichinolinyliden]-2,2'-dion (10): Ausb. 20 mg (0.40%), Schmp. 288–290 °C (aus Aceton) (Zers. ab 260 °C), $R_F = 0.45$ (FM I). – IR (KBr): 1640 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta =$ 7.05 (br. s, 2 H, 4-H), 3.60 (s, 6 H, NCH₃), 2.17 (d, 6 H, 3-CH₃), 2.67–1.97 (m, 8 H, CH₂CH₂CH₂), 1.68 (m, 4 H, CH₂CH₂CH₂). – MS: $m/z = 350$ (M⁺, 100%).

1,2-Dihydro-1,5-dimethyl-2-oxo-3-pyridinbutansäure (12): Ausb. 1.25 g (40%), Schmp. 128–130 °C (aus Aceton/Petrolether 40–60 °C), $R_F = 0.14$ (FM IV). – IR (KBr): 1730 (CO₂H), 1660 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = ca. 10 (br. s, 1H, CO₂H), 7.14 („d“, 1H, 4-H), 6.99 („br. s“, 1H, 6-H), 3.54 (s, 3H, NCH₃), 2.50 (m, 4H, Ar-CH₂ und CH₂CO₂), 2.06/2.07 („d“, 3H, 5-CH₃; $J = 0.9$ Hz; s nach Einstrahlung der Resonanzfrequenzen von 4- und 6-H), 1.98 (m, 2H, CH₂CH₂CO₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 176.85 (s, CO₂H), 162.44 (s, C-2), 140.07 (d, C-4), 133.85 (d, C-6), 131.87 (s, C-3), 115.69 (s, C-5), 38.0 (q, NCH₃), 33.74 und 29.76 (2 t, CH₂CH₂CH₂), 23.84 (t, CH₂CH₂CH₂), 17.08 (q, 5-CH₃). – MS: m/z = 209 (M⁺, 14%), 150 (100%).

C₁₁H₁₅NO₃ (209.2) Ber. C 63.1 H 7.22 N 6.7 Gef. C 63.2 H 7.38 N 6.6

*Darstellung von 15 durch Decker-Oxidation von 1,3,5-Trimethylpyridiniumiodid*¹¹⁾ nach Methode A: 2.4 g (10 mmol) 1,3,5-Trimethylpyridiniumiodid, 2 N NaOH, 4 Äquivv. K₃[Fe(CN)₆]. Der mit verd. Schwefelsäure neutralisierte Ansatz wird mit Chloroform/Isopropylalkohol (9:1) erschöpfend extrahiert und die organische Phase nach Trocknen i. Vak. destilliert: farbloses Öl von 15, das im Kühlschrank zu weißgelben Kristallen erstarrt.

1,3,5-Trimethyl-2(1H)-pyridinon (15): Ausb. 1.23 g (90%), Schmp. 22–23 °C, Schmp. des Perchlorats 79–81 °C, $R_F = 0.55$ (FM I). – IR (CHCl₃): 1665 cm⁻¹ (C=O, Lactam). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.06 (s, 1H, 4-H), 6.96 (s, 1H, 6-H), 3.50 (s, 3H, NCH₃), 2.12 („s“, 3H, 3-CH₃), 2.03 (d, 3H, 5-CH₃; $J = 0.9$ Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 162.53 (s, C-2), 139.49 (d, C-4), 133.31 (d, C-6), 128.71 (s, C-3), 114.25 (s, C-5), 37.37 (q, NCH₃), 17.03 (q, C–CH₃). – MS: m/z = 137 (M⁺, 100%).

C₈H₁₁NO · 1/2 HClO₄ (187.4) Ber. C 51.3 H 6.18 N 7.5 Gef. C 51.4 H 6.37 N 7.6

- ¹⁾ 9. Mitteil. über die Decker-Oxidation 2-substituierter *N*-Alkylpyridiniumverbindungen; 8. Mitteil.: H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) **310**, 222 (1977).

^{1a)} Teil der Dissertation G. v. d. Lippe, Düsseldorf 1983.

²⁾ H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) **308**, 331 (1975).

³⁾ H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) **309**, 396 (1976).

⁴⁾ H. Möhrle und H. Weber, Chem. Ber. **104**, 1478 (1971).

⁵⁾ T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Yoshida, M. Ohba, S. Ikegami und M. Kirisawa, Chem. Pharm. Bull. **23**, 993 (1975).

⁶⁾ T. Fujii, S. Yoshifuji, K. Michishita, M. Mitsuchuki und K. Yoshida, Chem. Pharm. Bull. **21**, 2695 (1973).

⁷⁾ H. Thies und F. W. Reuther, Naturwissenschaften **41**, 230 (1954).

⁸⁾ J. A. Adamcik und R. J. Flores, J. Org. Chem. **29**, 572 (1964).

⁹⁾ N. P. Shusherina, R. Ya. Levina und Hua-Min Huang, Zh. Obshch. Khim. **31**, 3477 (1961) [Chem. Abstr. **57**, 2194 (1962)].

¹⁰⁾ M. Kothari, E. Reimann und F. Zymalkowski, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 1065.

¹¹⁾ B. Blank, N. W. Di Tullio, A. J. Krog und H. L. Saunders, J. Med. Chem. **22**, 840 (1979).

[282/84]