

REAKTIONEN VON N-ALKOXYCYCLIMONIUMSALZEN—V

VINYLOGE PHOSPHORANE AUS N-METHOXYPYRIDINIUMSALZEN

J. SCHNEKENBURGER,* D. HEBER und E. HEBER-BRUNSCHWEIGER
Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, D 2300 Kiel, Gutenbergstrasse 76/78, Deutschland

(Received in Germany 4 June 1976; Received in the UK for publication)

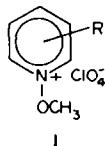
Zusammenfassung—Die cyansubstituierten N-Methoxypyridiniumsalze **1** reagieren mit Aethoxycarbonylmethylene(triphenyl)phosphoran in dipolar aprotischen Lösungsmitteln (DMF, HMPT u.a.) unter Spaltung des Pyridinringes zu vinylogen Phosphorananen **6**. Nach den ¹H-NMR-Spektren der ringoffenen Verbindungen besitzen die konjugierten Doppelbindungen all-trans-Konfiguration.

Abstract—In dipolar aprotic solvents (DMF, HMPT a.o.) cyano substituted N-methoxypyridinium salts **1** undergo ring cleavage by ethoxycarbonylmethylene(triphenyl)phosphoran to form vinylogous phosphoranes **6**. All-trans-conformation of the conjugated double bonds is derived from NMR spectra of the ring opened compounds.

Bei der Untersuchung der Reaktivität elektronegativ substituierter N-Methoxypyridiniumsalze gegenüber nucleophilen Verbindungen^{1–3} erwiesen sich auch Phosphinalkylene als geeignete Reaktionspartner.⁴ Deren Umsetzung mit heterocyclischen Salzen ist in der Literatur gelegentlich beschrieben worden. So reagieren Pyryliumsalze nach Märkl⁵ unter Ringöffnung zu vinylogen Acylalkylen-(triphenyl)phosphorananen, die je nach Art des Substituenten isoliert werden oder unter innermolekularer Wittig-Olefinierung direkt in Benzolderivate übergehen können. Dimroth⁶ beschreibt eine auf diesem Wege mögliche elegante Azulensynthese.

Darstellung von **6** aus **1**

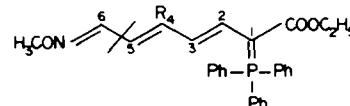
Versetzt man bei Raumtemp. Aethoxycarbonylmethylene(triphenyl)phosphoran⁷ in Aceton, DMF oder HMPT mit **1**, so färbt sich diese Lösung intensiv gelb und fluoresziert.



	1	a	b	c
R	2-CN	3-CN	4-CN	

Dieses Ergebnis wird durch die Untersuchungen von Bogdanovic und Mitarbeiter^{8,9} über die Bildung von *cis-trans*-Stereoisomeren der Allylidene(triphenyl)phosphorane gestützt. Danach entsteht bei Alkylidengruppen mit geringer Raumbeanspruchung im allgemeinen die

Tabelle 1. 1 - Aethoxycarbonyl - 6 - methoxyimino - 2,4 - hexadienyliden(triphenyl)phosphorane **6** aus N - Methoxypyridiniumsalzen **1**



	Ausb. (%)	variente	Schmp. (°C)	Analyse†				
				A	B	C		
6a	6-CN	38	28	176	Ber. Gef.	72.22 71.14	5.60 5.64	5.81 5.81
6b	5-CN	27	27	201	Ber. Gef.	72.22 71.48	5.60 5.60	5.81 5.76
6c	4-CN	51	29	176	Ber. Gef.	72.22 71.50	5.60 5.42	5.81 5.73

†Bruttoformel (Mol.-Masse): C₂₉H₂₇N₂PO₃ (482.3).

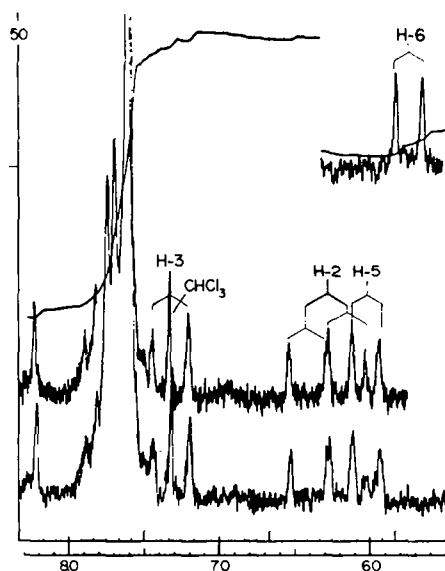
Tabelle 2. NMR-Signale (in ppm rel. zu TMS) der vinylogen Phosphorane **6**

Solvans	Chemische Verbindung δ				
	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H
6a†	CDCl ₃ , 6.03(dd)	6.59(dd)	6.96(dd)	6.17(d)	—
6b‡	CDCl ₃ , 6.52(dd)	6.35(t)	6.75(d)	—	7.87(s)
6c‡	CDCl ₃ , 6.28(dd)	7.32(d)	—	6.02(d)	8.32(d)

	Kopplungskonstanten J(Hz)			
	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
6a	14.0	11.0	15.0	—
6b	14.0	11.0	—	—
6c	14.0	—	—	11.0
				14.0

†Varian HA 100.

‡Varian A 60-A.

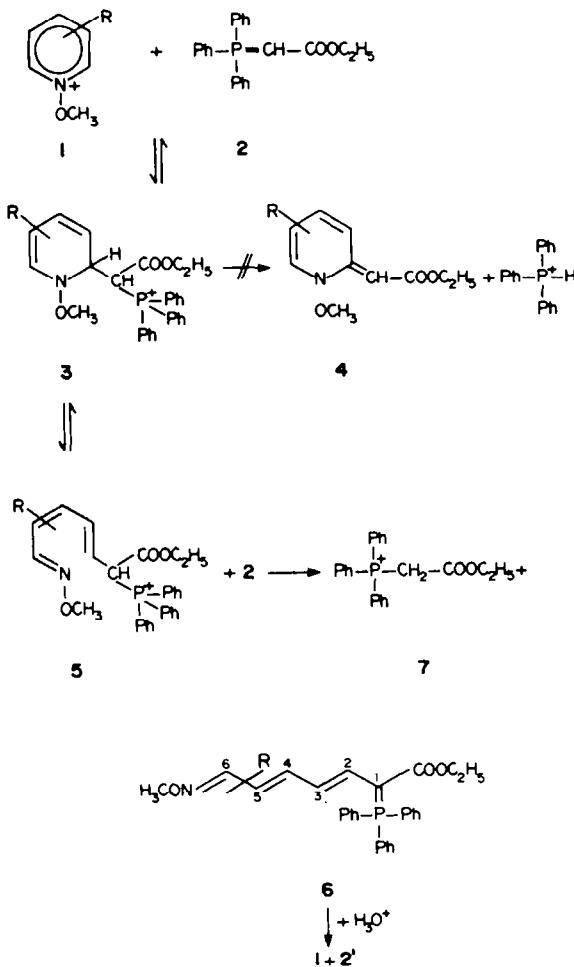
Abb. 1. Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von **6c** in CDCl_3 .

thermodynamisch instabilere *cis*-Form, während mit zunehmender Verzweigung des Substituenten infolge sterischer Hinderung nahezu ausschliesslich die *trans*-Form gebildet wird. Ferner ist die bei *cis*-Isomeren zu

beobachtende weitreichende Spin-Spin-Kopplung zwischen Phosphor und H-3 ($^4J_{3p} = 3.0\text{--}3.5\text{ Hz}$) bei den **5** nicht zu erkennen. Abb. 1 zeigt einen Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von **6c** in CDCl_3 , mit den Signalen der Vinylprotonen. Der Einfluss des Phosphoratoms auf die Vinylprotonen in seiner unmittelbaren Nachbarschaft zeigt sich ebenfalls in deren Kopplungskonstanten. Ihre Werte liegen mit 14–15 Hz um 2–3 Hz höher als die entsprechenden Werte vergleichbarer ringoffener Reaktionsprodukte.²

Diese neuartigen Phosphorane dürften nach einem ähnlichen Mechanismus (s. Schema 1) entstehen, wie er von Märkl⁵ bzw. Dimroth⁶ für die entsprechende Umsetzung mit Pyryliumsalzen beschrieben worden ist.

Zunächst greift das α -C-Atom des Phosphinalkylen an der durch den Substituenten sterisch weniger behinderten C–N $^+$ -Bindung des Pyridiniumsalzes **1** unter Bildung der Phosphoniumsalze **3** und **5** an. Diese und nicht umgesetztes Phosphinalkylen sind als korrespondierende Säure-Base-Paare aufzufassen, und es stellt sich das Gleichgewicht ein, das auf Seiten der schwächeren Säure und der schwächeren Base liegt.¹⁰ So erfolgt aufgrund ihrer unterschiedlichen Basizität bzw. Acidität Umylidierung zu **6** und **7**. Dieser Befund steht in Einklang mit den Untersuchungen von Freyschlag und Mitarbeiter¹¹ über Bildung und Zerfall von Phosphoniumsalzen in der Vitamin-A-Reihe, wonach mit zunehmender Anzahl der Doppelbindungen die Acidität von Phosphoniumsalzen



Schema 1.

zu- und die Basizität ihrer zugehörigen Ylide abnimmt. Prinzipiell bestünde die Möglichkeit, dass sich unter Eliminierung eines Protons am C-6 des Dihydropyridins 3 das Pyridonmethid 4 und Triphenylphosphoniumperchlorat bilden könnte. Dass die Reaktion nicht in dieser Weise abläuft, geht einmal aus den spektralen Daten der isolierten Verbindungen hervor; zum anderen ist dies auch wegen der im Vergleich zum Proton am α -C-Atom geringeren Acidität verständlich. Diese Ueberlegung wird durch die Tatsache gestützt, dass eine Umsetzung mit α -Methyl-äthoxycarbonylmethylen(triphenyl)phosphoran zum vinylogen Phosphoran nicht stattfinden und auch kein Pyridonmethid dargestellt werden kann; zwar ist anzunehmen, dass sich wegen der intensiven Rotfärbung der Reaktionsmischung die entsprechenden Phosphoniumsalze 3 und 5 bilden, doch lassen sich nach Zusatz von Wasser nur die Ausgangsverbindungen isolieren. Gegenüber verdünnten Säuren verhalten sich die 6 äußerst labil, wie sich u.a. UV-spektroskopisch durch das rasche Verschwinden der bathochromen Bande des konjuguierten Doppelbindungssystems nachweisen lässt. Bereits in 3 n Essigsäure findet Spaltung zum Wittig-Reagenz, das aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Wasser leicht zu isolieren und identifizieren ist, und Recyclisierung zu 1 statt (s. Schema 1).

Die Bildung vinyloger Phosphorane aus N-Methoxy-pyridiniumsalzen ist an folgende Bedingungen geknüpft:

(1) Für die Reaktion müssen dipolar aprotische Lösungsmittel (DMF, HMPT u.a.) aufgrund ihrer Eigenschaft, die Solvatation von Lewis-Basen zu verringern und damit ihre Nucleophile zu erhöhen, verwendet werden.

(2) Die Art der Substitution sowohl des Phosphorans wie auch des Pyridiniumsalzes ist von Bedeutung. Beide müssen elektronegativ substituiert sein. Unsubstituierte, alkyl-, halogen- und nitrosubstituierte Pyridiniumsalze reagieren nicht. Im Gegensatz zu den quartären Pyridincarbonitriilen lassen sich mit den entsprechenden Carbonsäuren, Estern und Amiden keine oder nur sehr unbefriedigende Ausbeuten erzielen. Cyansubstituierte N-Alkylypyridiniumsalze reagieren ebenfalls nicht. Vinyloge Phosphorane durch PO-aktivierte Olefinierung¹² darzustellen, wurde unter Verwendung verschiedener Phosphonsäureester und Phosphinoxide versucht. Doch scheint diese Methode nicht geeignet zu sein, da meistens rot gefärbte, polymere Produkte zu isolieren waren.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Mettlergerät FP 1 bestimmt; die Elementaranalysen von der Fa. R. Glier, 8721

Röthlein, ausgeführt. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (60 MHz) wurden mit einem Varian-Gerät A 60-A bzw. HA 100 mit Tetramethylsilan als innerem Standard in Deuteriochloroform gemessen. Die UV-Spektren wurden mit dem Spektralphotometer RPQ 20 A (Fa. Zeiss, Oberkochen) und die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer 237-Infracord aufgenommen.

2,4 - Hexadienyldien(triphenyl)phosphoran 6. Variante A. Eine Lösung von 0.8 mmol Aethoxycarbonylmethylen(triphenyl)phosphoran in 3 ml Dimethylformamid (DMF) versetzt man bei Raumtemp. mit 240 mg (1 mmol) Pyridiniumsalz. Mit 10 ml Eiswasser werden anschliessend bei 0°C gelbe, fluoreszierende Kristalle ausgefällt, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Man löst sie in Aceton, schüttelt mit Aktivkohle durch und fällt nach Filtration mit Wasser wieder aus.

Variante B. Eine Lösung von 0.8 mmol Aethoxycarbonylmethylen(triphenyl)phosphoran und 240 mg (1 mmol) Pyridiniumsalz in 3 ml DMF versetzt man bei Raumtemp. tropfenweise mit Triäthylamin bis pH 12-13. Mit 10 ml Eiswasser werden anschliessend bei 0°C gelbe, fluoreszierende Kristalle ausgefällt, die abgesaugt und mit Wasser gewaschen werden. Zur Reinigung verfährt man analog Variante A mit Aceton/Aktivkohle. UV- und IR-Daten sind im folgenden angegeben:

1 - Aethoxycarbonyl - 6 - cyan - 6 - methoxyimino - 2,4 - hexadienyldien - (triphenyl)phosphoran (6a). IR (KBr): 2230 cm^{-1} (CN), 1655 cm^{-1} (C=O), 1648 cm^{-1} (C=C), 990 cm^{-1} (trans CH); UV (Lösungsmittel Methanol, λ in nm, e-Werte in Klammern): $\lambda_{\max} = 424$ (49380), 273 (7790) und 266 (9350).

1 - Aethoxycarbonyl - 5 - cyan - 6 - methoxyimino - 2,4 - hexadienyldien - (triphenyl)phosphoran (6b). IR (KBr): 2200 cm^{-1} (CN), 1665 cm^{-1} (C=C), 1650 cm^{-1} (C=C), 975 cm^{-1} (trans CH); UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 424$ (54300), 273 (9500) und 266 (11300).

1 - Aethoxycarbonyl - 4 - cyan - 6 - methoxyimino - 2,4 - hexadienyldien - (triphenyl)phosphoran (6c). IR (KBr): 2205 cm^{-1} (CN), 1655 cm^{-1} (C=C), 1650 cm^{-1} (C=C), 955 cm^{-1} (trans CH); UV (Methanol): $\lambda_{\max} = 420$ (40630), 273 (11810) und 266 (13110).

LITERATUR

- ¹J. Schnekenburger und D. Heber, *Arch. Pharm.* **308**, 594 (1975).
- ²J. Schnekenburger und D. Heber, *Chem. Ber.* **107**, 3408 (1974).
- ³J. Schnekenburger und D. Heber, *Tetrahedron* **30**, 4055 (1974).
- ⁴E. Heber-Brunschweiger, Dissertation Univ. Kiel (1975).
- ⁵G. Märkl, *Angew. Chem.* **74**, 696 (1962).
- ⁶K. Dimroth, K. H. Wolf und H. Wache, *Angew. Chem.* **75**, 860 (1963).
- ⁷O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser und P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1242 (1957).
- ⁸R. Bausch und B. Bogdanovic, *Liebigs Ann. Chem.* **1625** (1974).
- ⁹B. Bogdanovic und J. B. Koster, *Ibid.* **692** (1975).
- ¹⁰H. Bestmann, *Chem. Ber.* **95**, 58 (1962).
- ¹¹H. Freytag, H. Grassner, A. Nürenbach, H. Pommer, W. Reif und W. Sarnecki, *Angew. Chem.* **77**, 277 (1965).
- ¹²L. Horner, H. Hoffmann, W. Klink und V. G. Toscano, *Chem. Ber.* **95**, 581 (1958).