

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 307–310 (1980)

Sterisch gehinderte Pyridiniumsalze, 1. Mitt.

Die basenkatalysierte C-Alkylierung von 2,6-Lutidin-Methojodid**

Horst Weber* und Johannes Pant

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

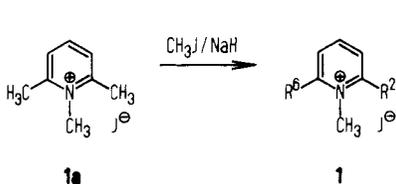
Eingegangen am 22. Juni 1979

Die Natriumhydrid-katalysierte Methyljodid-Alkylierung von 2,6-Lutidin-Methojodid (**1a**) führt in höherer Ausbeute zum 2-tert.-Butyl-6-isopropyl-1-methyl-pyridiniumsalz (**1e**) als die Quaternisierung des entsprechenden Pyridins **2e** mit Fluorsulfonsäuremethylester. Über die Darstellung der sterisch gehinderten 2,6-dialkylierten Pyridiniumsalze **1b–1e** wird berichtet.

Steric Hindered Pyridinium Salts, I**Base Catalysed C-Alkylation of 2,6-Lutidine Methiodide**

Sodium hydride catalysed alkylation of 1,2,3-trimethylpyridinium iodide (**1a**) with methyl iodide leads to the pyridinium salt **1e** with much higher yield than the quaternisation of the pyridine **2e** with methyl fluorosulfonate. The preparation of the hindered pyridinium salts **1b–1e** is reported.

Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Decker-Oxidation 2-substituierter N-Alkylpyridiniumverbindungen¹⁾ benötigten wir die 2,6-dialkylierten N-Methylpyridiniumsalze **1** in genügender Menge. Eine kürzlich erschienene Arbeit von Hart und Mitarb.²⁾ veranlaßt uns jetzt zu einer ausführlicheren Mitteilung über unsere Ergebnisse.



1	R ²	R ⁶	% Ausb.
a	Me	Me	—
b	Et	Et	—
c	Et	iPr	2,2
d	iPr	iPr	59,7
e	iPr	tBu	36,5
f	tBu	tBu	1,6

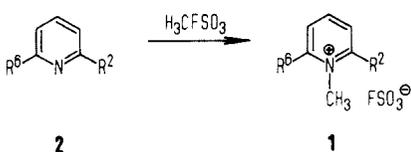
Wir führten die Alkylierung von **1a** mit Methyljodid und Natriumhydrid in siedendem Dioxan durch und erzielten so die besten Ergebnisse. Die Verwendung von Natriumamid oder Fluorsulfonsäuremethylester erwies sich als ungünstiger, sowohl für die Gesamtausbeute als auch im Hinblick auf einen hohen Alkylierungsgrad der α -Substituenten.

0365-6233/80/0404-0307 \$ 02.50/0

© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1980

Chloroform-Extraktion des Alkylierungsgemisches ergab ein Gemisch der Pyridiniumsalze **1c–1f**. Hieraus ließ sich das Hauptprodukt **1d** durch fraktionierte Kristallisation in reiner Form isolieren, während die übrigen Salze jeweils nur als Gemische erhalten werden konnten. Aus diesem Grunde wurde das Reaktionsgemisch einer Thermolyse unterworfen ($> 250^\circ$), wobei unter Dequaternisierung das Gemisch der Pyridine **2c–2f** entsteht, das durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgetrennt wurde. 2,6-Diethylpyridin (**2b**) wurde durch Huang-Minlon-Reduktion von 2,6-Diacetylpyridin dargestellt, da es auf dem vorher geschilderten Weg nur in sehr geringer Menge entsteht.

Die einheitlichen Pyridine **2** wurden anschließend mit Fluorsulfonsäuremethylester in absol. Chlorbenzol quaternisiert.



I	R ²	R ⁶	% Ausb.
b	Et	Et	100
c	Et	iPr	100
d	iPr	iPr	95
e	iPr	tBu	18
f	tBu	tBu	Spur

Das 2,6-Ditert.-butylpyridiniumsalz **1f** konnte nach dieser Methode jedoch nur in Spuren erhalten werden³⁾. Über eine befriedigende Darstellungsmethode für **1f** werden wir später berichten. Aus den z. T. hygroskopischen Fluorsulfonaten von **1** wurden die entsprechenden Jodide bzw. Perchlorate hergestellt. Während sich letztere beim Erhitzen bis über 250° als stabil erweisen, gehen die Jodide von **1** oberhalb der Schmelzpunkte unter Abspaltung von Methyljodid in die Pyridinbasen **2** über. Die höher substituierten Jodide **2d–2f** sind in Chloroform gut löslich und lassen sich hiermit aus 20proz. wäßriger KJ-Lösung glatt extrahieren.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Elementaranalysen: Perkin-Elmer 240. *Schmp.:* Linström (unkorr.). *¹H-NMR-Spektren:* Varian CFT 20. Chem. Versch. in δ (ppm) gegen TMS. *DC:* Alufolien: Kieselgel F₂₅₄ (Merck 5554). Flm. I: Petrolether (60–80°)-Ethylacetat 9 + 1; Flm. II: Petrolether (60–80°); Die Folien werden nacheinander in Flm. I und II je 10 cm hoch entwickelt. *GC:* Siemens L 350. Säule: Silicon OV 101 Glaskapillare 25 m. Trägergas: Stickstoff 5 ml/min. FID. Temp.-programm 60–90°; 2°/min.

1.) Alkylierung von 2,6-Lutidin-Methojodid (**1a**)

10 g (0,04 mol) 2,6-Lutidin-Methojodid (**1a**) werden fein zerrieben und in 250 ml absol. Dioxan suspendiert. Nach Zusatz von 12 g (0,4 mol) 80proz. Natriumhydrid-Paraffin wird unter Stickstoffbe-gasung 1 h bei 80° gerührt. Danach tropft man unter kräftigem Rühren über einen Zeitraum von 3 h eine Lösung von 56,8 g (0,4 mol) Methyljodid in 250 ml absol. Dioxan zu und hält dabei die Temp. des

Ölbades bei 100°. Anschließend wird noch 2 h unter Stickstoff am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen gießt man auf 500 g zerstoßenes Eis und neutralisiert mit verd. Schwefelsäure. Nach dem Einengen i. Vak. auf 100 ml wird mit verd. Ammoniak alkalisiert und mit Ether extrahiert. Der wäßrige Rückstand wird i. Vak. zur Trockne eingedampft, getrocknet, pulverisiert und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. erhält man 12,7 g eines Gemisches der Jodide von **1c–1f**.

2.) Dequaternisierung der Methojodide **1**

Das Gemisch der Methojodide aus 1) wird unter Stickstoff solange bei 250–270° gehalten, bis kein Methyljodid mehr abdestilliert. Danach werden die entstandenen Pyridine **2** in Ether aufgenommen. Der Rückstand des Ether-Extraktes wird nach Zusatz von 5proz. Ammoniak ebenfalls mit Ether extrahiert. Beide Extrakte werden vereinigt, getrocknet und der Ether i. Vak. über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Es resultierten 7 g eines schwach gelb gefärbten Öls, das lt. DC und GC aus **2c, 2d, 2e** und **2f** besteht.

3.) Trennung der Pyridine **2**

Das Gemisch der Pyridine aus 2) wird sc getrennt. Säule: Ø 3 cm; Länge 50 cm. Sorbens: Kieselgel 0,06–0,2, Elution mit Petrolether (60–80°) + Ether 100 + 2. Es werden in dieser Reihenfolge eluiert: 0,11 g **2f**; 2,5 g **2e**; 4,09 g **2d** und 0,15 g **2c**. Die gc-reinen Pyridine werden in die kristallinen Perchlorate überführt (s. Tab. 1).

4.) Darstellung von 2,6-Diethylpyridin (**2b**)

Eine Mischung aus 16,3 g (0,1 mol) 2,6-Diacetylpyridin, 30 g Hydrazin-Hydrat, 30 g gepulvertem KOH, 500 g Triethylenglykol und 500 ml Toluol wird 1 h am Wasserabscheider gekocht (Ölbad 190°). Anschließend wird das Toluol weitgehend abdestilliert und der Rückstand 2 h unter Rückflußkühlung gekocht (Temp. des Kolbeninhaltes 220–230°). Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 1 l Wasser und extrahiert mit Ether. Das Toluol-Destillat wird mit dem Ether-Extrakt vereinigt und liefert nach üblicher Aufarbeitung 9,8 g (72,6 % d. Th.) **2b**.

5.) Tab. 1: Daten der 2,6-dialkylierten Pyridine **2**

2	Base		Perchlorat							
	R _f	T _R (s)	Lit.	Schmp. °	C		H		N	
					Ber.	Gef.	Ber.	Gef.	Ber.	Gef.
b	0,16	414	4)5)	123–124 ^{a)}	45,9	46,2	5,99	6,13	5,9	5,8
c	0,28	507	6)	107–109 ^{b)}	48,1	48,4	6,46	6,58	5,6	5,6
d	0,46	602	6)	165–167 ^{b)}	50,1	50,4	6,88	7,10	5,3	5,3
e	0,67	724	6)	130–132 ^{b)}	51,9	52,1	7,26	7,48	5,0	5,0
f	0,90	868	7)	228–230 ^{c)}	53,5	53,6	7,60	7,58	4,8	4,7

a) aus Ethanol/Ether; b) aus Isopropanol/Ether; c) aus Isopropanol

6.) Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridiniumsalze 1

1 mmol des 2,6-dialkylierten Pyridins **2** wird mit 1,1 mmol Fluorsulfonsäuremethylester in 25 ml absol. Chlorbenzol 2 h am Rückfluß gekocht. Die nach dem Abkühlen und Etherzusatz ausfallenden 1-Fluorsulfonate werden abgetrennt und in Wasser gelöst. Nach einer Ether-Extraktion wird die Wasserphase über einen OH-beladenen stark basischen Anionenaustauscher gegeben und das Eluat mit verd. HJ oder HClO₄ neutralisiert. Das Wasser wird i.Vak. verdampft und der getrocknete Rückstand umkristallisiert.

1,2,6-Trimethyl-pyridinium-perchlorat (**1a**)

Schmp. 230° (Ethanol). C₈H₁₂N ClO₄ (221,65) Ber.: C 43,4 H 5,46 N 6,3; Gef.: C 43,5 H 5,49 N 6,2. NMR (DMSO-d₆): 8,31 t (H-4); 7,85 d (H-3 und H-5); 4,03 s (N-CH₃); 2,79 s (2 × CH₃).

2,6-Diethyl-1-methyl-pyridinium-perchlorat (**1b**)

Schmp. 134–136° (Aceton-Ether). Schmp. des Jodids⁵⁸⁾ 141–142° (Aceton-Petrolether). C₁₀H₁₆N ClO₄ (249,70) Ber.: C 48,1 H 6,46 N 5,6; Gef.: C 48,2 H 6,53 N 5,7. NMR (DMSO-d₆): 8,40 t (H-4); 7,85 d (H-3 und H-5); 4,11 s (N-CH₃); 3,14 q (2 × CH₂-CH₃); 1,32 t (2 × CH₂-CH₃).

2-Ethyl-1-methyl-6-(1-methyl-ethyl)-pyridinium-perchlorat (**1c**)

Schmp. 133–135° (Aceton-Ether). C₁₁H₁₈N ClO₄ (263,73) Ber.: C 50,1 H 6,88 N 5,3; Gef.: C 50,2 H 6,90 N 5,3. NMR (DMSO-d₆): 8,45 t (H-4); 7,9 m (H-3 und H-5); 4,19 s (N-CH₃); 3,7 m (CH-(CH₃)₂); 1,35 d (CH-(CH₃)₂); 3,18 q (CH₂-CH₃); 1,32 t (CH₂-CH₃).

1-Methyl-2,6-bis(1-methyl-ethyl)-pyridinium-perchlorat (**1d**)

Schmp. 169–170° (Ethanol). Schmp. des Jodids⁵⁸⁾ 165–167° (Aceton-Ether). C₁₂H₂₀N ClO₄ (277,76) Ber.: C 51,9 H 7,26 N 5,0; Gef.: C 51,9 H 7,42 N 4,9. NMR (DMSO-d₆): 8,41 t (H-4); 7,91 d (H-3 und H-5); 4,20 s (N-CH₃); 3,6 m (2 × CH-(CH₃)₂); 1,35 d (2 × CH-(CH₃)₂).

2-(1,1-Dimethyl-ethyl)-1-methyl-6-(1-methyl-ethyl)-pyridinium-perchlorat (**1e**)

Schmp. 136–137° (Isopropanol-Ether). C₁₃H₂₂N ClO₄ (291,78) Ber.: C 53,5 H 7,60 N 4,8; Gef.: C 53,7 H 7,73 N 4,7. NMR (DMSO-d₆): 8,43 t (H-4); 8,0 m (H-3 und H-5); 4,33 s (N-CH₃); 3,6 m (CH-(CH₃)₂); 1,36 d (CH-(CH₃)₂); 1,59 s (C(CH₃)₃).

Literatur

**Teilergebnisse der geplanten Dissertation *J. Pant*, Düsseldorf. Auszugsweise vorgetragen auf der Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft am 29. 9. 1978 in Tübingen.

- 1 H. Weber, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 396 (1976).
- 2 L. S. Hart, C. R. J. Killen und K. D. Saunders, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1979, 24.
- 3 Y. Okamoto und K. I. Lee, J. Am. Chem. Soc. 97, 4015 (1975).
- 4 H. L. Lochte und T. M. Cheavens, J. Am. Chem. Soc. 79, 1667 (1957).
- 5 W. J. Le Noble und T. Asano, J. Org. Chem. 40, 1179 (1975).
- 6 H. C. Brown und B. Kanner, J. Am. Chem. Soc. 88, 986 (1966).
- 7 H. C. Brown und B. Kanner, J. Am. Chem. Soc. 75, 3895 (1953).
- 8 R. Lukes und M. Pergal, Chem. Listy 52, 68 (1958).

[Ph 137]