

H. J. Roth und H. Möhrle *)**)

Zur Spezifität der TTC-Reaktion

5. Mitt.: TTC-Reaktion von Pyridinium-carbinolen und -glykolen

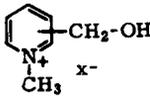
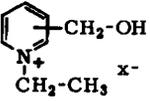
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig und dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 22. Juni 1965)

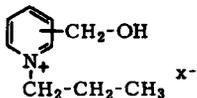
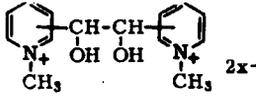
N-Alkylpyridiniumsalze, die in 2- oder 4-Stellung eine primäre oder sekundäre Carbinolgruppe besitzen, reduzieren in alkalischer Lösung TTC, N-Alkylpyridinium-3-carbinol-salze führen unter gleichen Bedingungen zu keiner Formazanbildung. Der positive Verlauf bei den 2- und 4-Carbinolen setzt eine Enol- bzw. vinyloge Dienolform voraus, die bei den 3-Carbinolen nicht denkbar ist.

Die als primäre Oxydationsprodukte der Pyridinium-2-carbinole zu erwartenden Pyridinium-2-aldehyde erleiden wahrscheinlich eine Disproportionierung in Säuren und Carbinole, die ihrerseits wiederum zu Aldehyden oxydiert werden und erneut disproportionieren, so daß als Endprodukte Pyridiniumbetaine entstehen müßten. Diese werden jedoch zu N-Alkylpyridiniumsalzen decarboxyliert.

Wie wir in einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ berichten konnten, reduzieren N-Alkylpyridinium-2-carbinole (Typ I) und N-Alkylpyridinium-4-carbinole (Typ III) unter den üblichen Versuchsbedingungen in wäßrig-alkalischer Lösung bei Raumtemperatur TTC momentan zum Formazan, während N-Alkylpyridinium-3-carbinole unter gleichen Versuchsbedingungen keine reduktiven Eigenschaften entfalten. Eine positive TTC-Reaktion zeigen auch 2,2'- und 4,4'-Bis(N-alkylpyridinium)-glykole (Typ IV und V). Quantitativ untersucht wurden die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen.

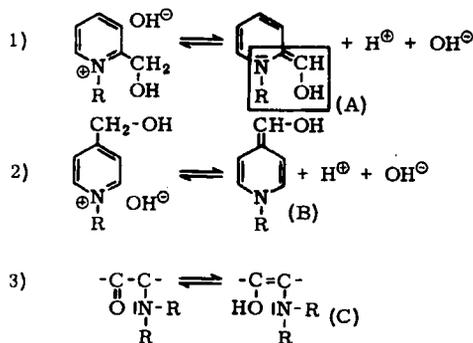
	Carbinolgruppe in Stellung	Verbindungstyp	TTC-Reaktion
	2	I	+
	3	II	—
	4	III	+
	2	I	+
	3	II	—
	4	III	+

*) Dem Gedenken an Professor *Friedrich von Bruchhausen* gewidmet. Februar 1966.**) Experimentell mitbearbeitet von *K. Jäger* und *S. Al Sarraj*.¹⁾ *H. J. Roth* und *H. Möhrle*, *Naturwissenschaften* 51, 107 (1954).

	Carbinolgruppe in Stellung	Verbindungstyp	TTC-Reaktion
	2	I	+
	3	II	-
	4	III	+
 x = I bzw. OH	2,2'	IV	+
	4,4'	V	+

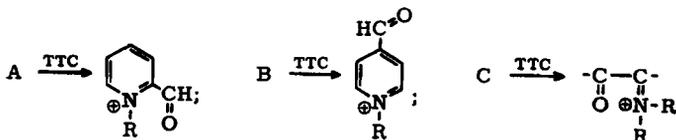
Wenn man Verbindungen vom Typ I und III im Molverhältnis 1 : 1, die Verbindungen vom Typ IV und V im Molverhältnis 1 : 2 mit TTC bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß im verschlossenen Gefäß rührt, liegt der TTC-Verbrauch, der an Hand des isolierten Formazans ermittelt wird, nach einer Reaktionsdauer von 60 Min. zwischen 90 und 100%. Bei Luftzutritt wird zur quantitativen Oxydation etwas weniger TTC verbraucht, bei Begasung mit Stickstoff werden zwischen 98 und 100% TTC benötigt. Daraus darf man schließen, daß Pyridiniumhydroxide vom Typ I, III, IV und V in wäßriger Lösung bereits durch Luftsauerstoff merklich oxydiert werden, eine Eigenschaft, die sie mit den Reduktionen, α -Ketolen oder isosteren Verbindungen und N-tertiären α -Aminoketonen teilen, die alle TTC-positiv sind. Der negative Ausfall der TTC-Reaktion bei N-Alkylpyridinium-3-carbinolen (Typ II) zeigt, daß die Stellung des pseudoquartären Stickstoffs und der Carbinolgruppe zueinander von entscheidender Bedeutung ist.

Da 2- und 4-Methylpyridine eine deutliche CH-Acidität besitzen (sich beispielsweise aminomethylieren lassen²⁾), die durch Quarternisierung des Pyridinstickstoffs noch verstärkt wird, ist auch bei Pyridinium-2- oder 4-carbinolen mit einer ausreichenden CH-Acidität zu rechnen. Danach sind in alkalischer Lösung die Gleichgewichte 1) und 2) möglich:



²⁾ Heou-Feo Tseou, Compt. rend. 192, 1242 (1931).

Der umrandete Teil der Formel A aus Gleichung 1) entspricht einem enolisierten N-tertiären α -Aminoketon, d. h. der Formel C aus Gleichung 3). In B liegt eine vinyloge Gruppierung von A und C vor. Bei der TTC-Oxydation von Pyridinium-2- oder 4-carbinolen ist deshalb an den gleichen Mechanismus zu denken wie bei der TTC-Oxydation von N-tertiären α -Aminoketonen³⁾. C geht dabei in ein hydrolyseempfindliches Carbonium-Imonium-Ion über, A und B in je ein stabiles Pyridinium-Ion:

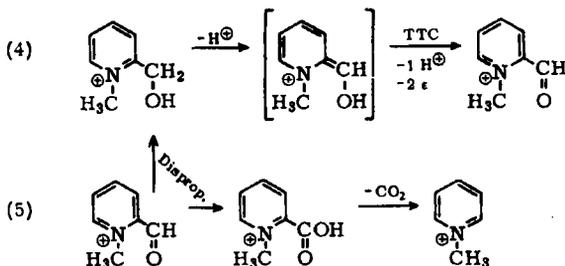


Bei Pyridinium-3-carbinolen sind — übereinstimmend mit dem Experiment — keine vergleichbaren Mechanismen denkbar. Die wesentliche Frage bei der Diskussion des Oxydationsverlaufs ist die nach der Existenz des Enolamins A und des Dienolamins B bzw. der Gleichgewichtsreaktionen 1) und 2). Über Versuche, A und B mit dem stark elektroaffinen Reagens Triphenylbor abzufangen, soll später an gleicher Stelle berichtet werden.

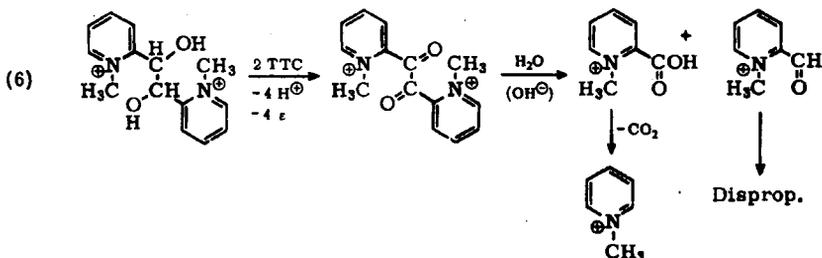
Nach den angestellten Überlegungen müßten N-Methyl-pyridinium-2-carbinoljodid, das als einfachste Verbindung der genannten TTC-positiven Pyridiniumsalze näher untersucht werden soll, in alkalischer Lösung durch TTC zum N-Methylpyridinium-2-aldehyd oxydiert werden, der jedoch als Reaktionsprodukt nicht nachzuweisen ist. Unter den herrschenden Bedingungen tritt Disproportionierung in die entsprechende Carbonsäure und das Carbinol ein. Das durch die Cannizzaro-Reaktion zurückgebildete Carbinol kann dann erneut zum Aldehyd oxydiert werden. Demnach ist als sekundäres TTC-Oxydationsprodukt des N-Methyl-pyridinium-2-carbinols N-Methyl-picolinsäurebetain zu erwarten. Filtriert man aber den im Molverhältnis 1 : 1 bereiteten TTC-Ansatz von ausgeschiedenen Formazan ab, wäscht mit Chloroform nach und stumpft die stark alkalisch reagierende wäßrige Lösung ab, so läßt sich als einziges Reaktionsprodukt das N-Methylpyridinium-Ion als Tetraphenylborat in einer Ausbeute von rund 94% isolieren. Es muß also außer der Oxydation und Disproportionierung eine Decarboxylierung eingetreten sein. Der Gesamtvorgang ist in den Gleichungen 4) und 5) wiedergegeben.

Bei gleicher Behandlung des Bis(N-methyl-pyridinium-2,2')-glykols mit TTC im Molverhältnis 1 : 2 wird dasselbe Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von rund

³⁾ H. Möhrle und H. J. Roth, Arch. Pharmaz. 296, 811 (1963).



90% erhalten. Demnach kann in diesem Falle zusätzlich eine C—C-Spaltung des intermediär gebildeten Bis(N-methyl-2,2′)-pyridils angenommen werden:



Mit diesen Ergebnissen dürfte erwiesen sein, daß N-tertiäre α -Aminoketone und N-Pyridinium-2-carbinole durch TTC in vergleichbarer Weise oxydiert werden.

Für fördernde Sachbeihilfen danken wir dem Fonds der Chemischen Industrie.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der N-Alkyl-pyridinium-carbinol-jodide

N-Methyl-Derivate: 5 g Pyridincarbinol werden in 30 ml Aceton gelöst, mit 8 g CH_3J versetzt und 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionslösung wird notfalls eingengt und das Rohkristallisat aus Äthanol umkristallisiert.

N-Äthyl-Derivate: 5 g Pyridincarbinol und 9 g $\text{C}_2\text{H}_5\text{J}$ werden 40 Min. analog behandelt.

N-n-Propyl-Derivate: 5 g Pyridincarbinol und 9,5 g $\text{C}_3\text{H}_7\text{J}$ werden 50 Min. analog behandelt.

Die Ausbeuten sind in allen Fällen gut bis quantitativ. Sofern die Jodide nicht leicht zur Kristallisation zu bringen sind oder stark hygroscopische Salze darstellen, werden zur Charakterisierung Tetraphenylborate hergestellt, in dem der erhaltene Kristallbrei oder Sirup in wenig Methanol gelöst und mit einem Überschuß an konz. wäßriger Natriumtetraphenylboratlösung versetzt wird.

Verbindung (Formel, Mol.-Gew.)	Schmp.	Analyse
N-Methyl-pyridinium-2-carbinol-jodid (C ₇ H ₁₀ NOJ, 251,1)	154°	Ber.: J 50,55 Gef.: J 49,68
N-Äthyl-pyridinium-2-carbinol-jodid (C ₈ H ₁₂ NOJ, 265,9)	140°	Ber.: J 47,88 Gef.: J 47,20
N-Propyl-pyridinium-2-carbinol-jodid (C ₉ H ₁₄ NOJ, 279,1)	98—99°	Ber.: J 45,47 Gef.: J 46,20
N-Methyl-pyridinium-3-carbinol-jodid (C ₇ H ₁₀ NOJ, 251,1)	83—84°	Ber.: J 50,55 Gef.: J 49,74
N-Äthyl-pyridinium-3-carbinol-tetraphenylborat (C ₃₂ H ₃₂ BNO, 457,4)	140—141°	Ber.: N 3,06 Gef.: N 3,04
N-Propyl-pyridinium-3-carbinol-jodid (C ₉ H ₁₄ NOJ, 279,1)	99—100°	Ber.: J 45,47 Gef.: J 45,24
N-Methyl-pyridinium-4-carbinol-jodid (C ₇ H ₁₀ NOJ, 251,1)	106°	Ber.: J 50,55 Gef.: J 50,87
N-Äthyl-pyridinium-4-carbinol-jodid (C ₈ H ₁₂ NOJ, 265,9)	81—83°	Ber.: J 47,88 Gef.: J 48,03
N-Propyl-pyridinium-4-carbinol-jodid (C ₉ H ₁₄ NOJ, 279,1)	88°	Ber.: J 45,47 Gef.: J 46,09

Darstellung der Bis(N-alkyl-pyridinium)-glykol-bisjodide

5 g Bispyridin-glykol werden unter Erwärmen in so viel DMF gelöst, daß beim Abkühlen auf 30° keine Kristallisation eintritt, dann mit 16 g CH₃J versetzt und 60 Min. zum Rückfluß erhitzt.

Bis(N-methyl-pyridinium-2,2′)-glykol-bisjodid

Hellgelbe Nadeln, löslich in Wasser oder heißem DMF, sehr schwer löslich in Äthanol, Methanol, Aceton, unlöslich in Äther und Chloroform. Schmp. 241° (Zers., sintert ab 220°).

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ J ₂ (500,1)	Ber.: C 33,62	H 3,62	N 5,60
	Gef.: C 33,48	H 3,60	N 5,57

Bis(N-methyl-pyridinium-4,4′)-glykol-bisjodid-DL-Form

Eigenschaften wie bei 2,2′-Verbindung. Schmp. 245°.

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ J ₂ (500,1)	Ber.: C 33,62	H 3,62	N 5,60
	Gef.: C 33,70	H 3,69	N 5,48

Bis(N-methyl-pyridinium-4,4′)-glykol-bisjodid-meso-Form

Eigenschaften wie bei DL-Form. Schmp. 218°.

C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂ J ₂ (500,1)	Ber.: C 33,62	H 3,62	N 5,60
	Gef.: C 33,81	H 3,72	N 5,43

Quantitative Umsetzung mit TTC

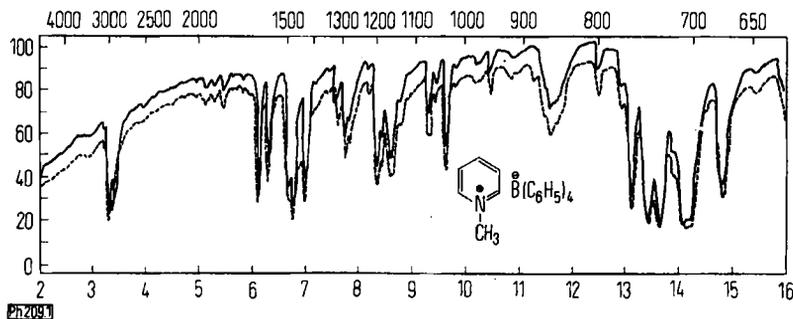
0,01 Mol N-Alkylpyridinium-carbinol-jodid oder 0,005 Mol Bis(N-methyl-pyridinium)-glykol-bisjodid werden in 50 ml 2 n NaOH gelöst, mit einer Lösung von 3,35 g TTC (0,01 Mol) in 20 ml Wasser versetzt und in verschlossenen Jodzählkolben unter Lichtausschluß 60 Min. magnetisch gerührt. Anschließend wird von ausgeschiedenem Formazan abgesaugt, das Formazan mit Wasser neutral gewaschen, quantitativ getrocknet und gewogen.

Isolierung des Oxydationsproduktes aus N-Methyl-pyridinium-2-carbinol-jodid

2,51 g N-Methyl-pyridinium-2-carbinol-jodid (0,01 Mol) und 3,35 g TTC (0,01 Mol) werden wie voranstehend beschrieben miteinander umgesetzt. Ausbeute an Formazan: 2,71 g = 94%. Die ersten Anteile des Formazan-Waschwassers, etwa 20 ml, werden dem wäßrigen Filtrat zugesetzt, die gesamte wäßrige Lösung mit 10 ml Äther gewaschen, die Ätherphase verworfen und die alkalische Lösung unter Eiskühlung mit verd. Mineralsäure neutralisiert. Dann setzt man eine konz. wäßrige Lösung von 3,42 g Natriumtetraphenylborat (0,01 Mol) zu und saugt nach kurzem Stehen vom gebildeten weißen Niederschlag ab, der mehrmals mit Wasser gewaschen und mit Äthanol ausgekocht wird. Die isolierte Verbindung ist identisch (Schmp., Mischschmp., IR-Spektrum) mit dem N-Methylpyridinium-tetraphenylborat. Ausbeute: 3,82 g = 91,3%. Weiße, amorphe Substanz, sehr schwer bis unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln, Schmp. 245°.

$C_{30}H_{29}BN$ (413,4)	Ber.: C 87,16	H 6,83	N 3,39
	Gef.: C 86,99	H 6,85	N 3,41

IR-Spektren von N-Methyl-pyridinium-tetraphenylborat ——— und Oxydationsprodukt aus N-Methyl-pyridinium-2-carbinol - - - - -, gemessen in KBr (Beckman IR 5).



Isolierung des Oxydationsproduktes aus Bis(N-methyl-pyridinium-2,2')-glykol-bisjodid

2,5 g Bis(N-methyl-pyridinium-2,2')-glykol-bisjodid (0,005 Mol) und 3,35 g TTC (0,01 Mol) werden wie unter „Quant. Umstz. mit TTC“ behandelt und analog der voranstehenden Vorschrift aufgearbeitet. Ausbeute an Formazan: 2,68 g = 92,5%. Ausbeute an N-Methyl-pyridinium-tetraphenylborat: 3,81 g = 89,2%.

Alle Schmp. sind mit dem Kofler-Schmelzpunktmikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26 und Priv.-Doz. Dr. H. Möhrle, 74 Tübingen, Wilhelmstr. 27.

[Ph 209]