

- 4 D. Perlman in Ref. 2, p. 323.
- 5 C.C. Wang and M.H. Fischer in Ann. Rep. on Medicinal Chemistry, Vol. 12, p. 142, Ed. F.H. Clarke, Academic Press, New York 1977.
- 6 Part I: M.V. Kulkarni and V.D. Patil, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 708 (1981).
- 7 Y.S. Agasimundin and S. Siddappa, J. Karnatak Univ. 15, 1 (1970).
- 8 A. Burger and G.E. Ulliot, J. Org. Chem. 12, 346 (1947).
- 9 B.S. Thyagarajan, K.K. Balasubramaniam and R. Bheemrao, Tetrahedron 23, 1892 (1967).
- 10 E.D. Becker in High Resolution NMR, p. 103, Academic Press, New York 1969.
- 11 E.W. Garbisch, Jr., J. Am. Chem. Soc. 86, 5561 (1964).
- 12 C.S. Barnes and J.L. Occolowitz, Aust. J. Chem. 17, 975 (1964).

[Ph 538]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 021–027 (1983)

Reaktionen von N-Alkoxycycliminiumsalzen, 11. Mitt.¹⁾

Reaktionen von 2-Chlor-N-methoxy-3-(-4)-nitropyridinium-(perchlorat) mit Aminen

Jörg Schnekenburger* und Heinz Riedel

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel 1
Eingegangen am 18. Dezember 1981

Vergleichende Untersuchungen zum Reaktionsverhalten 3-, 4- und 5-nitrosubstituierter 2-Chlor-N-methoxypyridiniumsalze gegenüber aromatischen und aliphatischen Aminen ergaben eine deutliche Abhängigkeit der Reaktivität sowie der Reaktionswege von der Stellung der Nitrogruppe im Pyridinring.

Während Umsetzungen des 3-Nitroderivates **1a** durch Angriff an C-6 und anschließende Ringöffnung zu 1-Methoxyimino-2,4-pentadienderivaten gekennzeichnet sind, ist das 4-Nitroderivat **1b** charakterisiert durch eine deutlich geringere Reaktivität sowie ein komplexeres Reaktionsverhalten und ein zusätzliches reaktives Zentrum an der 4-Position des Pyridinringes.

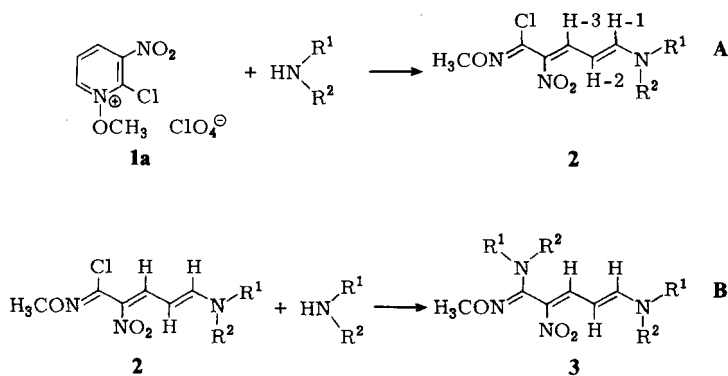
Reactions of N-Alkoxycycliminium Salts, XI: Reactions of 2-Chloro-N-methoxy-3-or-4-nitropyridinium Perchlorate with Amines

Reactions of 3-, 4- and 5-nitro-2-chloro-N-methoxypyridinium salts with aromatic and aliphatic amines show a remarkable dependence with regard to reactivity and pathway on the position of the nitro group. While reactions of the 3-nitro derivative **1a** are characterized by attack at position 6 of the pyridine ring followed by ring cleavage yielding stable 1-methoxyimino-2,4-pentadiene derivatives, reactions of the 4-nitro compound **1b** are more complex and the reactivity is remarkably decreased.

In der vorausgehenden Mitt.¹⁾ wurden die Synthesen der 2-Chlor-nitropyridiniumsalze **1a**, **1b** und **1c**²⁾ sowie ihr Verhalten gegenüber polaren Solventien beschrieben. Die bereits bei Raumtemperatur spontan einsetzenden Reaktionen, die überwiegend zu den 2-Pyridonen führten, ließen eine entsprechend hohe Reaktivität gegenüber nucleophilen Reagenzien, wie z.B. N-Basen oder C-H-aciden Verbindungen, erwarten. So erhielten wir bei Reaktionen dieser Pyridiniumsalze mit aliphatischen und aromatischen Aminen, die überwiegend in absol. Acetonitril durchgeführt wurden, bereits bei 0° bis 20° ohne Zusatz von Hilfsbasen spontane Umsetzungen, die hinsichtlich Reaktivität und Reaktionsweg eine deutliche Abhängigkeit von der Stellung der Nitrogruppe im Pyridinring erkennen ließen.

Alle Umsetzungen der 2-Chlor-3-nitro-N-methoxypyridiniumverbindung **1a** mit primären und sekundären Aminen sind gekennzeichnet durch primären Angriff an C-6 des Pyridinringes und anschließende Ringöffnung zu 1-Methoxyimino-2,4-pentadienderivaten²⁾. Dieses Reaktionsverhalten entspricht den von *Schnekenburger* und *Heber*³⁾ mit anderen elektronegativ substituierten N-Methoxypyridiniumverbindungen gemachten Erfahrungen, daß sowohl stärkere als auch schwächere Nucleophile am (sterisch weniger behinderten) C-6-Atom des Pyridinringes angreifen und entsprechend Reaktionsweg D nach *Katritzky*⁴⁾ Ringöffnung bewirken.

Werden die Umsetzungen bei ca. -10° durchgeführt, so können die spontan entstehenden Ringöffnungsprodukte durch sofortige Ausfällung (Schema 1, A) kristallin isoliert werden. Erfolgt die Isolierung nicht innerhalb weniger Minuten und erwärmt man den Reaktionsansatz auf Raumtemperatur, wird in zunehmendem Maße das Chloratom durch das im Überschuß vorhandene Amin nucleophil substituiert (Schema 1, B). Durch Zusatz von Hilfsbasen wie Ethyldiisopropylamin läßt sich diese Reaktion beschleunigen, so daß nach ca. 60 Minuten eine quantitative Isolierung der Endprodukte **3** erfolgen kann.



Schema 1

Auf diese Weise wurden die Verbindungen **2a-i** und **3a-i** in Ausbeuten zwischen 50 und 85 % isoliert. (Tab. 1 und 2).

Aufgrund der von *Talik*⁵⁾ durchgeführten Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von 2-Chlor-4-nitropyridin-N-oxid sollte angenommen werden, daß sich das durch O-Methylierung gewonnene Pyridiniumsalz **1b** wie ein ambidentes elektrophiles Reagens verhält.

Tab. 1: Verbindungen 2 und 3

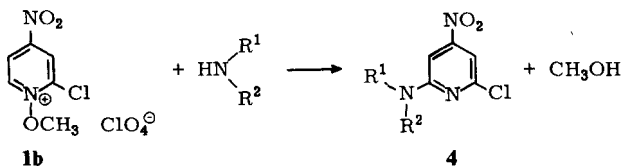
	R ¹	R ²	Ausb.	%	Schmp. °	
			2	3	2	3
a	-(CH ₂) ₄ -(Pyrrolidin)		67	52	155	181
b	-(CH ₂) ₅ -(Piperidin)		84	78	138,5	138
c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	63	—	83,5	—
f	H	CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	50	—	125	—
g	H	C ₆ H ₅	68	63	152	115
h	CH ₃	C ₆ H ₅	85	—	164	—
i	H	C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	39	68	149	160

Tab. 2: ¹H-NMR-Signale (δ (ppm) rel. zu TMS) und Kopplungskonstanten der Verbindungen 2a-i und 3a-i

Formel	Solvens	N ^α H	N ^β H	H-1	H-2	H-3	NOCH ₃	J ₁ /N ^α H	J _{1/2}	J _{2/3}
2a	CDCl ₃	—	—	7,46	5,31	8,07	4,03	—	13	13
2b	CDCl ₃	—	—	7,2	5,35	8,07	4,03	—	12	13
2c	CDCl ₃	—	—	7,25	5,35	8,10	4,05	—	13	13
2f	CDCl ₃	(7,1)	—	7,0	5,45	8,06	3,95	—	13	13
2g	Aceton-d ₆	9,9	—	8,25	5,92	8,37	4,04	12	13	13
2h	CDCl ₃	—	—	8,13	5,64	8,3	3,97	—	13	13
2j	CDCl ₃	9,85	—	8,26	5,88	8,26	4,05	12	13	13
3a	CDCl ₃	—	—	7,32	5,01	7,9	3,66	—	12,5	13
3b	CDCl ₃	—	—	7,03	5,27	8,03	3,65	—	13	13
3g	DMSO-d ₆	10,8	8,55	8,4	5,97	8,28	3,86	12	12,5	12,5
3i	DMSO-d ₆	10,31	8,35	8,35	5,91	8,21	3,83	12	12,5	12,5

Während Umsetzungen von **1b** mit N-Basen in Acetonitril jeweils zu einer Vielzahl verschiedener Produkte führten, ließ sich bei Verwendung von Methanol bzw. Dichlormethan als Lösungsmittel und geringeren Konzentrationen der Reaktanden die Zahl der Reaktionsprodukte stark reduzieren.

So liefern Umsetzungen von **1b** mit sekundären aliphatischen Aminen in Dichlormethan durch Angriff des Nucleophils an C-6 des Pyridinringes und anschließende Eliminierung von Methanol (entsprechend Reaktionsweg B nach Katritzky⁴) C-6-Substitutionsprodukte **4** des 2-Chlor-4-nitropyridins.

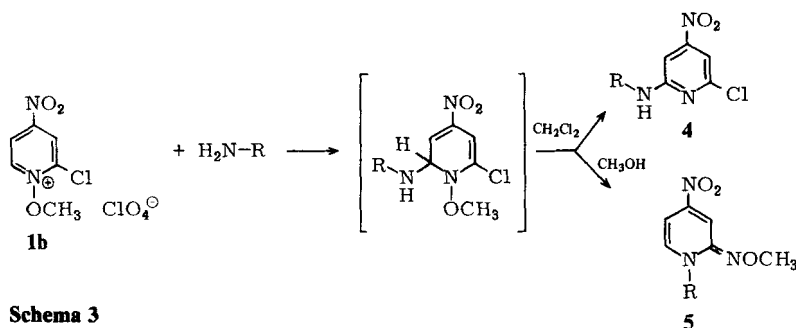


Schema 2

Tab. 3: Verbindungen 4 und 5

	R ¹	R ²	Ausb. %	Schmp. °
4b	-(CH ₂) ₅ -	(Piperidin)	19	70
4d	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	17	117
4e	CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	14	65
4f	H	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	19,5	124
5d	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	21	78

Bei Einsatz *primärer* aliphatischer Amine entsteht jeweils ein Gemisch zweier Substanzen, wobei das Verhältnis der Reaktionsprodukte deutlich lösungsmittelabhängig ist. So bilden sich bei Raumtemperatur in Dichlormethan überwiegend 6-substituierte Pyridine 4, in Methanol jedoch 2-Pyridon-methoxyimine 5, deren Bildung vermutlich über eine Ringöffnung des intermediär entstehenden C-6-Additionsproduktes mit anschließender Recyclisierung unter Substitution des Halogenatoms zu erklären ist.



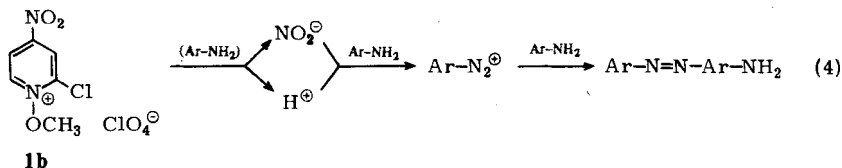
Im Gegensatz zu entsprechenden Reaktionen von 1a und 1c (s. 12. Mitt.), bei denen Ringöffnungsprodukte isoliert werden konnten, treten diese bei 1b nur als kurzlebige Zwischenprodukte auf, die spontan zu 5 weiterreagieren. Eine Erklärung für dieses Verhalten mag in der geringeren Resonanzstabilisierung der Pentadienimine durch die Nitrogruppe liegen, wenn sich diese an C-4 befindet.

Tab. 4: ¹H-NMR-Signale der Verbindungen 4 (CD₃CN)

Verb.	H-3	H-5	NH	Verb.	H-3	H-5	NH
4b	7,33	7,16	N	4e	7,27	7,27	—
4d	7,22	7,15	6,5	4f	7,20	7,15	6,5

Reaktionen von 1b mit aromatischen Aminen führen ebenfalls zu mehreren Endprodukten, sind jedoch noch weniger ergiebig. Einen Hinweis auf den bzw. die Angriffsorte am Pyridinring liefert der Befund, daß in deutlicher Menge Azobenzolderivate isoliert

werden konnten, deren Bildung nur durch Annahme einer nucleophilen Substitution der Nitrogruppe einerseits und der Abspaltung von Protonen andererseits zu verstehen ist.



Schema 4

Den Fonds der chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparat nach Tottoli, nicht korr. ¹H-NMR-Spektren: Spektrometersystem EM 360-A (Varian, Palo Alto) in CDCl₃, CD₃CN und DMSO-d₆ gegen TMS als inn. Stand.; IR-Spektren: Gitterspektrometer 237 (Perkin Elmer, Überlingen).

N-(5-Chlor-5-methoxyimino-4-nitro-1,3-pentadien-1-yl)-pyrrolidin (**2a**)

290 mg (1 mmol) **1a** werden in 5 ml absol. Acetonitril gelöst und auf ca. -10° abgekühlt. Nach Zusatz von 142 mg (2 mmol) Pyrrolidin wird das spontan gebildete Pentadienimin sofort durch Zusatz von Eiswasser ausgefällt. Die Kristalle werden mit Wasser gewaschen, in wenig Acetonitril aufgenommen, mit Aktivkohle durchgeschüttelt und nach Filtration erneut mit Eiswasser ausgefällt. Schmp.: 155°; Ausb. 174 mg (67 % d.Th.); IR (KBr): 1570, 1300 cm⁻¹ (NO₂). Analog wurden **2b-i** dargestellt.

N-(1,5-Dipyrrolidino-2-nitro-2,4-pentadienyl)-*N*-methoxyimin (**3a**)

290 mg (1 mmol) **1a** werden in 40 ml absol. Acetonitril gelöst, mit 427 mg (6 mmol) Pyrrolidin versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert, der ölige, dunkelrote Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der Rückstand in Isopropanol aufgenommen und durch Zusatz von Petrolether zur Kristallisation gebracht. Die Kristalle werden in Aceton aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle gereinigt und erneut mit Eiswasser ausgefällt. Schmp.: 181°; Ausb.: 153 mg (52 % d.Th.); IR (KBr): 1585, 1300 cm⁻¹ (NO₂).

5-Methoxyimino-4-nitro-1,3-pentadien-*N,N*-diphenyl-1,5-diamin (**3g**)

290 mg (1 mmol) **1a** werden in 8 ml absol. Acetonitril gelöst und mit 374 mg (4 mmol) Anilin versetzt. Nach Zusatz von 259 mg (2 mmol) Ethyl-diisopropylamin und ca. 2 h Reaktionszeit bei Raumtemp. wird **3g** mit Eiswasser ausgefällt. Die Kristalle werden mit Wasser gewaschen und getrocknet, erneut in Acetonitril aufgenommen und nach Reinigung der Lösung mit Aktivkohle mit Eiswasser ausgefällt. Schmp.: 115°; Ausb.: 213 mg (63 % d.Th.); IR (KBr): 1570, 1280 cm⁻¹ (NO₂). **3i** wurde analog dargestellt.

2-Chlor-4-nitro-6-piperidino-pyridin (**4b**)

510 mg (6 mmol) Piperidin werden in 40 ml absol. Dichlormethan gelöst und auf 0° abgekühlt. Das Gemisch wird mit einer Lösung von 290 mg (1 mmol) **1b** in 4 ml absol. Acetonitril versetzt und 30 min

Tab. 5: Analysen der Verbindungen 2 und 3

Verb.	Summenformel (Mol.-Gew.)	Ber. Gef.	H	N	O	Cl
		C				
2a	C ₁₀ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ (259,7)	46,2	5,43	16,2	18,5	13,7
		46,7	5,61	16,0	18,2	13,5
2b	C ₁₁ H ₁₆ ClN ₃ O ₃ (273,7)	48,3	5,89	15,4	17,5	13,0
		48,3	5,82	15,3	17,4	12,9
2h	C ₁₃ H ₁₄ ClN ₃ O ₃ (295,73)	52,8	4,77	— 16	16,2	12,0
		52,8	4,87		16,6	12,3
3b	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₃ (322,41)	59,6	8,13	17,4	14,9	—
		59,6	8,13	17,4	14,9	—
3i	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ (366,42)	65,6	6,05	15,3	13,1	—
		65,4	6,17	15,4	13,0	—

stehengelassen. Nach dem vorsichtigen Einengen der Lösung i. Vak. wird **4b** sc (CHCl₃) abgetrennt und aus Aceton/Wasser (8/2) umkristallisiert. Schmp.: 117°; Ausb.: 46 mg (19 % d.Th.); IR (KBr): 1530, 1290 cm⁻¹ (NO₂).

4d, **4e** und **4f** wurden analog dargestellt (**4d** und **4f**: 5 min Reaktionszeit; **4e**: 3–4 h Reaktionszeit bei Raumtemp.).

Tab. 6: Verbindungen 4

Verb.	Schmp. ^o	Summenformel	Ber. Gef.	H	O	Cl
			C			
4e	65	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (277,7)	56,2	4,36	11,5	12,8
			56,2	4,45	11,6	12,6
4f	124	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ (277,7)	56,2	4,36	11,5	12,8
			56,4	4,44	11,5	12,7

N-(1-Benzyl-4-nitro-1,2-dihydro-2-pyridyl)-*N*-methoxyimin (**5d**)

640 mg (6 mmol) Benzylamin werden in 40 ml Methanol gelöst und mit einer Lösung von 290 mg (1 mmol) **1b** in 4 ml absol. Acetonitril versetzt. Nach 30 min Reaktionszeit wird die Lösung vorsichtig i. Vak. eingengt und **5d** sc abgetrennt (Kieselgel, Chloroform). Der vom Lösungsmittel i. Vak. befreite Rückstand wird aus Aceton/Wasser (5/5) umkristallisiert. Schmp.: 78°; Ausb.: 54 mg (21 % d.Th.); IR (KBr): 1560, 1350 cm⁻¹ (NO₂); ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 3,7 (s, 3H, OCH₃), 4,85 (s, 2H, CH₂), 6,15 (d, 1H, H-5), 7,3 (d, 1H, H-6), 7,4 (s, 5H, Phenyl), 7,5 (s, 1H, H-3).

Literatur

- 1 10. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 825 (1982).
- 2 12. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 27 (1983).
- 3 J. Schnekenburger und D. Heber, Chem. Ber. 107, 3408 (1974).
- 4 A.R. Katritzky und E. Lunt, Tetrahedron 25, 4291 (1969).
- 5 Z. Talik und T. Talik, Roczn. Chem. 35, 475 (1961); C.A. 57, 12421 a (1962).

[Ph 539]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 027–033 (1983)

Reaktionen von *N*-Alkoxycycliminiumsalzen, 12. Mitt.¹⁾**Reaktionen von 2-Chlor-*N*-methoxy-5-nitropyridinium-(-perchlorat) mit aliphatischen und aromatischen Aminen**

Jörg Schnekenburger* und Heinz Riedel

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel
Eingegangen am 18. Dezember 1981

Umsetzungen von 2-Chlor-*N*-methoxy-5-nitropyridiniumperchlorat (**1c**) mit primären und sekundären Aminen zeigen eine deutliche Abhängigkeit des Reaktionsweges von der Basizität der eingesetzten Reagenzien. So sind Reaktionen mit aliphatischen Aminen analog **1a**¹⁾ in der Regel gekennzeichnet durch Angriff an C-6 des Pyridinrings und anschließende Ringöffnung zu 1-Methoxyimino-2,4-pentadienderivaten, während Reaktionen mit schwach basischen Aminen, wie z.B. Anilinderivaten, durch Angriff an der 2-Position zu 2-substituierten Pyridinderivaten führen.

Reactions of *N*-Alkoxycycliminium Salts, XII: Reactions of 2-Chloro-*N*-methoxy-5-nitropyridinium Perchlorate with Aliphatic and Aromatic Amines

Reactions of the 2-chloro-*N*-methoxy-5-nitropyridinium compound **1c** with primary and secondary amines show a remarkable dependence on the basicity of the applied reagents. Reactions with aliphatic amines are characterized by attack at position 6 of the pyridine ring followed by ring cleavage to yield 1-methoxyimino-2,4-pentadiene derivatives, whereas reactions with less basic amines, e.g. aniline derivatives, lead to 2-substituted pyridine derivatives.

In der vorausgehenden Mitt.¹⁾ wurde das Reaktionsverhalten der 3- und 4-nitrosubstituierten 2-Chlor-*N*-methoxypyridinium-Verbindungen **1a** und **1b** beschrieben. Bei analogen Umsetzungen des 5-Nitroderivates **1c** ließ sich, verglichen mit **1a**, ein erheblich differenzierteres Reaktionsverhalten erkennen, das im wesentlichen durch die Basizität des eingesetzten Amins bestimmt wird. Umsetzungen mit aliphatischen Aminen verlaufen