

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 817–825 (1982)

Reaktionen von N-Alkoxycycliminiumsalzen, 9. Mitt.¹⁾

Nucleophile Substitutionsreaktionen an halogensubstituierten N-Methoxypyridiniumsalzen

Jörg Schnekenburger*, Dieter Heber und Eva Heber-Brunschweiger

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel 1
Eingegangen am 30. September 1981

Die Chlor-N-methoxypyridiniumverbindungen **2a** und **2c** reagieren mit Nucleophilen unter Substitution des Halogenatoms. Andererseits führt die Reaktion von **2a** mit Pyridinderivaten unter Abspaltung der Methoxygruppe zu den N-(2-Pyridyl)-pyridiniumsalzen **7**. Aus **2a** und aromatischen Aminen werden in Abhängigkeit von deren Basizität die 1 : 1- bzw. 1 : 2-Produkte **16** und **13** erhalten, die nach ihren ¹H-NMR- und UV-Spektren eine 2-Pyridoniminium- bzw. 6-Amino-2-pyridoniminium-Struktur besitzen. Dagegen setzt sich **2b** mit Basen unter Ringöffnung zu den all-*trans*-konfigurierten Derivaten **21** und **22** des Glutacondialdehyds um.

Reactions of N-Alkoxycycliminium Salts, IX: Nucleophilic Substitutions of Halogeno-N-methoxypyridinium Salts

The chloro-N-methoxypyridinium compounds **2a** and **2c** react with nucleophiles by substitution of the halogen atom. With pyridine derivatives, **2a** yields the N-(2-pyridyl)pyridinium compounds **7**. With aromatic amines, the 1 : 1 products **16** or the 1 : 2 products **13** are formed, depending on the basicity of the amine. The 2-pyridoniminium or 6-amino-2-pyridoniminium structure of **16** or **13** follows from electronic and NMR spectra. In contrast, **2b** undergoes base induced ring cleavage yielding the derivatives **21** and **22** of glutamic dialdehyde with all-*trans* configuration.

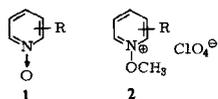
In vorausgegangenen Mitt.²⁻⁴⁾ haben wir über elektronegativ substituierte N-Methoxypyridiniumverbindungen berichtet, die als Ausgangsmaterial für die Darstellung von 1-Methoxyiminopentadienen dienen. Wir haben nun die entsprechenden chlosubstituierten Salze **2a–2c** in diese Untersuchungen einbezogen. Ob hierbei wieder die weitgehend einheitliche Reaktionsweise der Pyridincarbonsäurederivate – nämlich Spaltung des Pyridinringes – auftreten würde, konnte aufgrund der bisher bekannten experimentellen Ergebnisse nicht ohne weiteres entschieden werden.

Die Bereitschaft chlosubstituierter Pyridine zu nucleophilen Substitutionsreaktionen läßt sich durch die Einführung der N-O-Funktion und noch weiter durch Quaternisierung des Ringstickstoffs steigern. Wie u. a. aus den umfassenden vergleichenden Untersuchun-

gen von *Liveris* und *Miller*⁵⁾ hervorgeht, nimmt die Reaktivität für alle Ringpositionen in der Reihenfolge $N < N^{\oplus} - O^{\ominus} < N^{\oplus} - Me$ zu. Dabei verschiebt sich die Reihenfolge der freien Energie an den einzelnen Ringpositionen von $4 > 2 > 3$ für Pyridine und Pyridin-N-oxide auf $2 > 4 > 3$ für Pyridiniumsalze. Wegen der hohen Reaktivität dieser Verbindungen gibt es eine Fülle von Literatur⁵⁻¹¹⁾, insbesondere über Umsetzungen halogensubstituierter N-Alkylpyridiniumsalze^{5,9-11)}. Dagegen sind nucleophile Substitutionsreaktionen an entsprechenden N-Alkoxyderivaten bisher kaum durchgeführt worden¹²⁻¹⁴⁾. *Tani*¹²⁾ erhielt cyansubstituierte Chlorpyridine aus Chlor-N-methoxypyridinium-methylsulfaten und Kaliumcyanid. Besser untersucht sind allerdings N-Alkoxypolyhalogenpyridiniumsalze^{13,14)}. Daß in diesen Verbindungen das Halogenatom in 2-Stellung besonders aktiviert ist, zeigen u.a. Untersuchungen von *Ager* und *Suschitzky*¹³⁾, denen zufolge 1-Methoxypentachlorpyridiniumsalz mit Wasser sehr schnell zum tetrachlorsubstituierten 1-Methoxypyridon reagiert.

Darstellung der Pyridiniumsalze 2a-2c

Die Pyridiniumsalze **2a-2c** erhält man bequem durch Oxidation der Pyridinderivate nach *Ochiai*¹⁵⁾ mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Wasser zu den entsprechenden N-Oxiden **1a-1c** und deren O-Methylierung mit Dimethylsulfat in Nitromethan. Die Verbindungen bilden gut kristallisierende Perchlorate. Zur Darstellung des 4-Chlorpyridin-N-oxids **1c** kam ein anderes Verfahren von *Ochiai*¹⁵⁾ zur Anwendung, das auf der Nitrierung von Pyridin-N-oxid und anschließender nucleophiler Substitution der Nitrogruppe durch Chlor bei Umsetzung mit Acetylchlorid beruht.



1, 2	a	b	c
R	2-Cl	3-Cl	4-Cl

Reaktionsverhalten von 2a in polaren Lösungsmitteln und wäßriger Natriumhydroxidlösung

Das Reaktionsvermögen des 2-Chlor-N-methoxypyridiniumsalzes **2a** hinsichtlich der nucleophilen Substitution des Halogenatoms ist bei weitem stärker ausgeprägt als bei den Salzen **2b** und **2c**. Im Gegensatz zu letzteren erfolgt bei **2a** die Solvolyse des Halogenatoms bereits beim Erwärmen in alkoholischen Lösungsmitteln. Natriumalkoholat und längeres Erhitzen unter Rückfluß ist dagegen z.B. zur Darstellung von 2-Alkoxy-pyridin-N-oxiden aus halogensubstituierten Pyridin-N-oxiden erforderlich^{15,16)}.

Die UV-Spektren wäßriger Lösungen von **2a** ($c = 1,65 \cdot 10^{-5}$ mol) bei pH 11, 12 und 13 zeigen zwei Maxima bei 310-320 bzw. 225 nm. Nach Ansäuern ist eine hypochrome Verschiebung nach 289 bzw. 220 nm zu beobachten. Dieser Befund deutet auf die Bildung des 1-Methoxy-2-pyridons **4** aus **2a** hin, wie ein Vergleich mit den von *Katritzky*¹⁷⁾ angegebenen UV-Daten von **4** ergibt.

Reaktionen von 2a mit N-Nucleophilen

Nach *Katritzky*^{18,19)} greifen tertiäre heterocyclische Basen, wie z.B. Pyridin oder Chinolin, am N-Substituenten von N-Alkoxypyridiniumverbindungen unter Spaltung der O-C-Bindung an. Ein hiervon abweichendes Verhalten haben wir bei der Umsetzung von **2a** mit Pyridinderivaten beobachtet, die über das nicht isolierbare Dihydroprodukt **6** zu den N-(2-Pyridyl)-pyridiniumperchloraten **7** sowie Formaldehyd führt. Diese Verbindungen zeigen die bei zahlreichen elektronegativ substituierten quartären Pyridinderivaten bekannte Tendenz zur basenkatalysierten Ringöffnung, speziell im wässrig-alkalischen Milieu. Diese Ringöffnung bewies schon *Baumgarten*²⁰⁾ an dem von ihm auf anderem Wege dargestellten **7a**. Aus den UV-Spektren von **7a** und **7b** in wässrig-alkalischer Lösung geht allerdings hervor, daß sich an die Ringöffnung eine Folgereaktion anschließt.

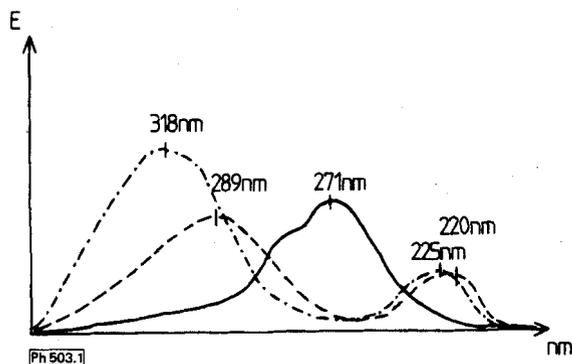
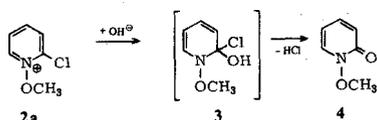
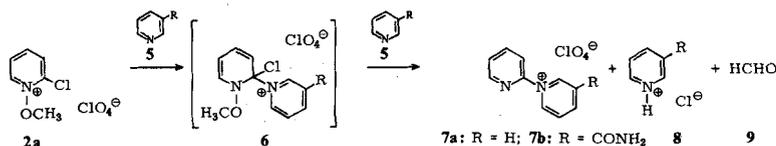
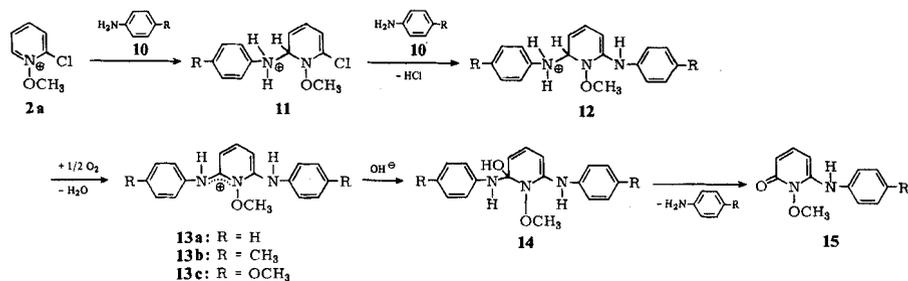


Abb. 1: UV-Spektren von **2a** ($c = 1,65 \cdot 10^{-5}$ mol) bei verschiedenen pH-Werten pH 1,5 (nach pH 11,5) (—), pH 7 (---), pH 11,5 (-·-·-).

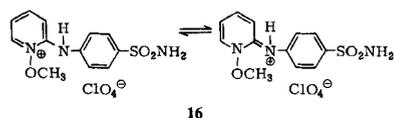


Mit den primären aromatischen Aminen **10** setzt sich **2a** im Molverhältnis 1 : 2 zu den 2,6-Diphenylamino-N-methoxyperchloraten **13** um, die nach den UV- und ¹H-NMR-Spektren eine 2-Pyridoniminium-Struktur besitzen. Das intermediär gebildete Dihydropyridin **12** stabilisiert sich hier nicht – wie im Falle der Pyridinderivate – durch Abspaltung des Methoxysubstituenten, sondern durch Oxidation mit Luftsauerstoff. Die

1:2-Produkte **13** enthalten keine gleichwertige, symmetrische Anordnung der beiden Anilinreste; ihre Aromatenprotonen bilden im 60 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum z.B. bei **13a** je ein Singulett im Abstand von 4 Hz, die erst nach D_2O -Austausch der NH-Protonen zu einem 10 Protonen entsprechenden Singulett zusammenfallen. Das Signal für die Methoxyprotonen ist im Vergleich zu N-Methoxypyridiniumsalzen um 6 Hz diamagnetisch verschoben. Im UV-Spektrum sind die beiden Absorptionsbanden bei 315 nm und 230–240 nm (Wasser) charakteristisch für eine Pyridonstruktur. Aus diesen Befunden ist zu folgern, daß die positive Ladung vorwiegend exocyclisch liegt. Ein weiteres Indiz hierfür stellt ihr Verhalten gegenüber Alkalihydroxid dar. Versetzt man z.B. eine Lösung von **13c** in Wasser oder Dimethylformamid mit NaOH im Überschuß, so erhält man das 1-Methoxy-6-(4-methoxyphenyl-amino)-2-pyridon (**15c**); im Filtrat ist abgespaltenes p-Anisidin nachzuweisen. Ein analoges Verhalten ist schon bei quartären 2-Dimethylaminopyridiniumverbindungen beschrieben worden¹⁰.



Das im Vergleich zu den o.a. Anilinderivaten wesentlich schwächer basische Sulfanilamid reagiert mit **2a** im Molverhältnis 1 : 1 und erst nach längerem Erwärmen im Wasserbad. Da das UV-Spektrum von **16** (in Wasser) ebenfalls den für ein 2-Pyridon typischen Verlauf (zwei Absorptionsbanden bei 318 und 270 nm) zeigt, dürfte auch **16** 2-Pyridoniminium-Struktur besitzen.



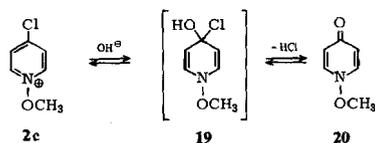
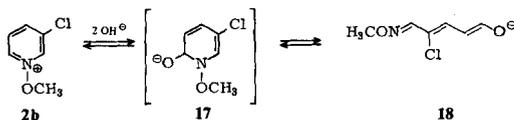
Tab. 1: UV-Maxima der Pyridinderivate **7**, **13**, **15c** und **16** (H_2O , 0,1 N-NaOH und CH_3OH ; Zeiss RPQ 20 A)

Verb.	in H_2O	in 0,1 N-NaOH	in CH_3OH
7a	253 (12433)		
7b	253 (9140)		
13a	230 (11730)	351 (6172)	274 (9173) 348 (4437)
13b	235 (6774)	316 (3870)	274 (9748) 349 (4716)
13c	239 (10000)	316 (6900)	
15c			258 (9744) 319 (7436)
16	270 (12000)	318 (13500)	

Zu einem ganz anderen Ergebnis führt die Umsetzung mit primären und sekundären aliphatischen Aminen. Hier verhält sich **2a** in erster Linie als methylierendes Agens – ein bekannter Reaktionstyp, den *Katritzky*^{17,18)} bereits beschrieben hat. Insgesamt verläuft die Reaktion jedoch uneinheitlich; neben viel methyliertem Amin und 2-Chlor-pyridin-N-oxid entsteht auch etwas Pyridoniminiumsalz.

Reaktionen von **2b** und **2c** mit Nucleophilen

Während **2a** durch eine so hohe Reaktivität des Halogens charakterisiert ist, daß bereits Erwärmen in alkoholischer Lösung zu einem nucleophilen Austausch führt, sind analoge Umsetzungen bei den Isomeren **2b** und **2c** nicht zu beobachten. Letztere unterscheiden sich aber grundsätzlich in ihren Reaktionen gegenüber Nucleophilen; **2c** verhält sich bei vergleichsweise höherer Stabilität wie **2a**, während **2b** analog den Pyridincarbonsäurederivaten²⁻⁴⁾ reagiert. So zeigt das in Natriumhydroxidlösung (pH 12) aufgenommene UV-Spektrum von **2b** neben einem isobestischen Punkt bei 284 nm die für eine Ringspaltung typische Absorptionskurve bei 343 nm (s. Abb. 2). Neben der Bildung des Enolat-Ions **18** laufen in alkalischer Lösung aber offenbar keine anderen Reaktionen ab. In dem ebenfalls bei pH 12 aufgenommenen UV-Spektrum von **2c** fehlt die etwa 80 nm betragende bathochrome Verschiebung aufgrund der Öffnung des Pyridinringes. Die Maxima der Ausgangsverbindung bei 266, 259 und 237 nm verschwinden langsam unter Ausbildung einer neuen Bande bei 267 nm. Auch hier liegt (isobestischer Punkt bei 249 nm) vermutlich eine einheitliche Reaktion vor. Das neue Absorptionsmaximum weist auf die Bildung von 1-Methoxy-4-pyridon (**20**) hin, wie ein Vergleich mit dessen UV-Spektrum zeigt¹⁹⁾.



Die Umsetzung von **2b** mit Aminen und CH-aciden Verbindungen verläuft nach bekanntem Schema unter Aufspaltung des Pyridinringes²⁻⁴⁾. Zwei Beispiele seien genannt: Aus einer wäßrigen Lösung von **2b** und Pyrrolidin fallen gelbe Kristalle von 2-Chlor-1-methoxyimino-5-pyrrolidino-penta-2,4-dien (**21**) aus. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheinen die typischen Dubletts der Vinylprotonen mit Kopplungskonstanten von $J_{3,4} = 12 \text{ Hz}$ bzw. $J_{4,5} = 14 \text{ Hz}$, die einem all-*trans*-konfigurierten ringoffenen System entsprechen. Das Carbanion des 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolin-5-ons greift an C-6 des Pyridinringes unter Ringöffnung und Bildung des Glutacondialdehydderivates **22** an. Solche ringoffenen

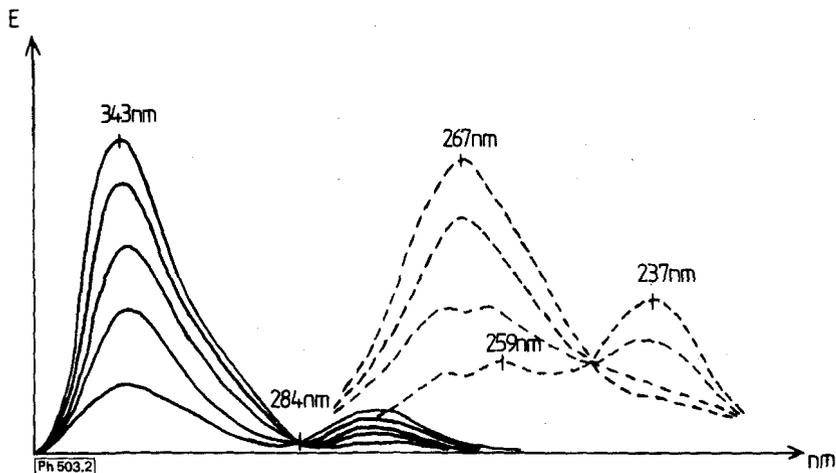
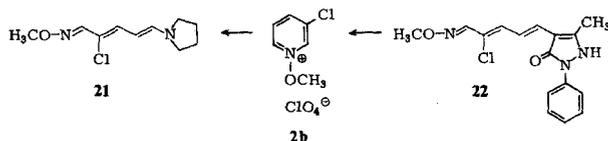


Abb. 2: UV-Spektren von **2b** (—, $c = 1,58 \cdot 10^{-5}$ mol) und von **2c** (---, $c = 1,87 \cdot 10^{-5}$ mol) in 0,01 N-NaOH

2b: 1) nach 0,5 min; 2) nach 2,5 min; 3) nach 6,5 min; 4) nach 8 min; 5) nach 25 min;
2c: nach 0,5; 6,5; 12,5 min und 3,5 h.

Produkte sind aus **2c** und N- bzw. C-Nucleophilen nicht darstellbar; das Verhalten von **2c** ist mit dem von **2a** bei allerdings geringerer Reaktionsfähigkeit vergleichbar.



Experimenteller Teil

NMR-Daten: Varian-A 60-A (TMS als inn. Stand.), δ (ppm). **IR-Spektren:** Perkin-Elmer Infracord 237. **Schmp.:** Mettler-Gerät FP1. **UV-Spektren:** Zeiss-Spektralphotometer RPQ 20 A. **Elementaranalysen:** Fa. Ilse Beetz, 8640 Kronach.

Pyridin-N-oxide **1** und N-Methoxypyridiniumperchlorate **2**

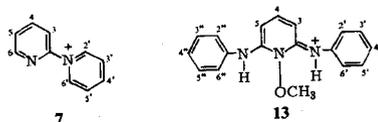
Die Darstellung der Pyridin-N-oxide erfolgte nach Lit.¹⁵⁾ und deren O-Methylierung nach Lit.²¹⁾. Die Methylsulfate der Salze **2** wurden in die Perchlorate überführt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyridiniumsalze **7**, **13** und **16**

Eine eisgekühlte Lösung von 1 mmol **2a** in 2 ml DMF wird mit 2 mmol Pyridin- bzw. Anilinderivat versetzt. Nach 10 min werden aus der roten Lösung mit 10 ml Ether weiß-gelbe Kristalle ausgefällt.

Man kristallisiert aus Methanol/Aktivkohle um. Nach Abfiltrieren der Aktivkohle wird bis zur Vervollständigung der Fällung mit Ether versetzt. Zur Darstellung von **7b** wird die Reaktionslösung erst 15 min im siedenden Wasserbad erwärmt und anschließend 16 h bei Raumtemp. stehengelassen. Bei der Darstellung von **16** wird zur Entfernung überschüssigen Sulfanilamids das Reaktionsprodukt 3 mal mit je 5 ml Aceton gewaschen. Die CHNCl-Elementaranalysen der Verbindungen **7**, **13** und **16** waren zufriedenstellend. **7a** ist bereits beschrieben²⁰⁾.

Tab. 2: Pyridiniumsalze **7**, **13** und **16**



Verb.	Schmp.° (Methanol)	Ausb. (%)	Summenformel (MOL.,Gew.)	¹ H-NMR-Daten (DMSO-d ₆) δ (ppm) =
7a	210	67	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ Cl (256,64)	7,79–8,14 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 8,19–8,52 (m, 2H, H-3', H-5'), 8,52–8,80 (m, 1H, H-4'), 8,87 (d, 1H, H-6, J _{5,6} = 6Hz), 9,09 (d, 2H, H-2', H-6', J _{2',3'} = 6,8Hz).
7b	209	70	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₅ Cl (299,67)	7,75–7,79 (m, 2H, H-4, H-5), 8,12–8,35 (m, 2H, H-3, H-5'), 8,49–8,83 (m, 3H, H-6, CONH ₂), 9,36 (m, 1H, H-4', J _{4',5'} = 8,5Hz), 9,59 (d, 1H, H-6', J _{5',6'} = 6Hz), 9,84 (d, 1H, H-2').
13a	119	64	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₅ Cl (391,80)	4,42 (s, 3H, OCH ₃), 7,22–7,45 (m, 2H, H-3, NH, J _{3,4} = 8Hz), 7,53–7,62 (m, 1H, =NH), 7,67 (s, 5H, H-2''-H-6''), 7,75 (s, 5H, H-2'-H-6'), 8,17 (t, 1H, H-4, J _{4,5} = 8Hz), 9,09 (d, 1H, H-5).
13b	126	75	C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₅ Cl (419,86)	2,33 (s, 3H, CH ₃), 2,39 (s, 3H, CH ₃), 4,32 (s, 3H, OCH ₃), 7,12 (d, 1H, H-3, J _{3,4} = 8Hz), 7,12–7,37 (m, 2H, NH, =NH), 7,37 (s, 4H, H-2''-H-6''), 7,45 (s, 4H, H-2'-H-6'), 8,03 (t, 1H, H-4, J _{4,5} = 9Hz), 9,02 (d, 1H, H-5).
13c	145	85	C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₇ Cl (451,85)	4,02 (s, 3H, OCH ₃), 4,08 (s, 3H, OCH ₃), 4,55 (s, 3H, NOCH ₃), 7,27–7,46 (m, 2H, NH, H-3, J _{3,4} = 8Hz), 7,49 (s, 2H, H-3'', H-5''), 7,55 (s, 2H, H-2'', H-6''), 7,68 (s, 2H, H-3', H-5'), 7,74 (s, 2H, H-2', H-6'), 8,47 (t, 1H, H-4, J _{4,5} = 7Hz), 9,32 (d, 1H, H-5).
16	167	55	C ₁₂ H ₁₄ N ₃ O ₇ SCl (379,77)	4,38 (s, 3H, OCH ₃), 7,18–7,63 (m, 6H, H-3, H-4, H-5, SO ₂ NH ₂ , =NH), 7,78 (d, 2H, H-3', H-5'), 8,13 (d, 2H, H-2', H-6'), 9,02 (d, 1H, H-6).

6-(4-Methoxyanilino)-1-methoxy-2-pyridon (15c)

0,45 g (1 mmol) **13c** werden in 3 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 2 N-NaOH im Überschuß versetzt. Gelbe Kristalle, die mit Wasser gewaschen werden. Umkristallisation ist wegen ihrer Thermolabilität nicht möglich. Da die Substanz nicht vollständig rein zu erhalten war, konnte keine Elementaranalyse angefertigt werden. Schmp. 109°, Ausb. 189 mg (49 %). IR: 3267 (NH); 1635 cm⁻¹ (CO). NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,07 (s, 3H, NOCH₃); 5,93 (t, 1H, H-4, J_{3,4} = 7 Hz); 6,52 (d, 1H, H-3); 6,75–7,15 (m, 4H_{arom}); 7,00–7,19 (m, 1H, NH); 7,87 (d, 1H, H-5, J_{4,5} = 7 Hz).

2-Chlor-1-methoxyimino-5-pyrrolidino-2,4-pentadien (21)

0,244 g (1 mmol) **2b** werden in 2 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung mit 2–3 mmol Pyrrolidin versetzt. Durch Zusatz von 10 ml Eiswasser gelbe Kristalle. Zur Reinigung stellt man eine konzentrierte Lösung in einer Mischung gleicher Vol. DMF und Aceton her, schüttelt mit Aktivkohle durch und fällt nach dem Filtrieren erneut mit Eiswasser aus. Schmp. 80°, Ausb. 90,5 mg (42 %). C₁₀H₁₅N₂OCl (214,70) Ber.: C 56,0 H 7,04 N 13,1 Cl 16,5; Gef.: C 55,9 H 7,18 N 12,9 Cl 16,5. IR: 958 (CH-trans), 1625 cm⁻¹ (C=C). UV/Vis: (CH₃OH): λ_{max} (ε) = 360 nm (47435). NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1,82–2,03 (m, 4H, 2CH₂), 3,15–3,37 (m, 4H, N (CH₂)₂), 3,99 (s, 3H, NOCH₃), 5,25 (t, 1H, H-4, J_{4,5} = 13 Hz), 6,73 (d, 1H, H-3, J_{3,4} = 12 Hz), 6,89 (d, 1H, H-5), 8,34 (s, 1H, H-1).

3-Methyl-4-(4-chlor-5-methoxyimino-penta-1,3-dien-1-yl)-1-phenylpyrazolin-5-on (22)

0,366 g (1,5 mmol) **2b** und 0,2 g (1,23 mmol) 3-Methyl-1-phenyl-pyrazolin-5-on werden in 2 ml DMF analog **21** umgesetzt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt ebenfalls analog **21**. Schmp. 139°, Ausb. 0,129 g (33 %). C₁₆H₁₆N₃O₂Cl (317,77) Ber.: C 60,5 H 5,08 N 13,2 Cl 11,2; Gef.: C 60,8 H 5,18 N 13,1 Cl 11,2. IR: 977 (CH trans), 1630 cm⁻¹ (C=C). UV/Vis: (Methanol) λ_{max} (ε) = 401,5 nm (35115). NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 2,33 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 6,86 (t, 1H, H-4, J_{4,5} = 14 Hz), 7,29–7,91 (m, 7H, H-3, H-5, 5H_{arom}, J_{3,4} = 10 Hz), 8,15 (s, 1H, H-1).

Literatur

8. Mitt.: J. Schnekenburger, D. Heber und E. Heber-Brunschweiger, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 433 (1978).
- J. Schnekenburger und D. Heber, Chem. Ber. 107, 3408 (1974).
- J. Schnekenburger, D. Heber und E. Heber-Brunschweiger, Tetrahedron 33, 457 (1977).
- J. Schnekenburger, D. Heber und E. Heber-Brunschweiger, Justus Liebigs Ann. Chem. 1976, 1799.
- M. Liveris und J. Miller, J. Chem. Soc. 1963, 3486.
- M. Liveris und J. Miller, Aust. J. Chem. 11, 279 (1958).
- H.H. Jaffé, J. Am. Chem. Soc. 76, 3527 (1954).
- N.B. Chapman und D.Q. Russel-Hill, J. Chem. Soc. 1956, 1563.
- J.B. Barlin und J.A. Benbow, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 1974, 790.
- L. Satoda, M. Murayana, T. Omo und M. Kawamata, J. Pharm. Soc. Jpn. 80, 1076 (1960).
- Th. Severin, D. Bätz und H. Lerche, Chem. Ber. 103, 1 (1970).
- D. Jerchel und W. Jacobs, Angew. Chem. 66, 298 (1934).
- E. Ager und H. Suschitzky, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1973, 2839.
- D.E. Bublitz, J. Heterocycl. Chem. 9, 471 (1972).
- E. Ochiai, J. Org. Chem. 18, 543 (1953).
- E. Ochiai, T. Tesigawara, K. Oda und T. Naito, J. Pharm. Soc. Jpn. 64, 5/6 A (1944).

- 17 J.N. Gardner und A.R. Katritzky, *J. Chem. Soc.* 1957, 4375.
18 R. Eisenthal und A.R. Katritzky, *Tetrahedron* 21, 2205 (1965).
19 A.R. Katritzky und E. Lunt, *Tetrahedron* 25, 4291 (1969).
20 P. Baumgarten und E. Dammann, *Chem. Ber.* 66, 1633 (1933).
21 H. Tani, *Yakugaku Zasshi* 80, 1418 (1960); *C.A.* 55, 6477i (1961).

[Ph 503]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 825–831 (1982)

Reaktionen von *N*-Alkoxycycliminiumsalzen, 10. Mitt.¹⁾

Zur Stabilität von 2-Chlor-*N*-methoxy-nitropyridiniumsalzen in polaren Solventien

Jörg Schnekenburger* und Heinz Riedel

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel

Eingegangen am 30. September 1981

Durch die Einführung einer Nitrogruppe in den Pyridinring wird die elektrophile Reaktivität von 2-Chlor-*N*-methoxy-pyridinium-Verbindungen stark erhöht. In polaren sowie dipolar aprotischen Lösungsmitteln, wie DMF und DMSO, setzen sich die Pyridiniumsalze **2a** und **2c** bereits bei Raumtemperatur spontan zu den 2-Pyridonen **3a** und **3c** um. Entsprechende Umsetzungen des 4-Nitroderivates **2b** führen zu Gemischen von 2- und 4-Pyridonen; die Reaktivität ist verglichen mit **2a** und **2c** deutlich erniedrigt.

Reactions of *N*-Alkoxycycliminium Salts, X: Stability of 2-Chloro-*N*-methoxy-nitropyridinium Salts in Polar Solvents

Nitro substitution of the pyridine ring of 2-chloro-*N*-methoxy-pyridinium ions remarkably enhances the electrophilicity of these compounds. In polar and dipolar aprotic solvents, e.g. DMF and DMSO, the pyridinium salts **2a** and **2c** react spontaneously to yield the 2-pyridones **3a** and **3c**, even at room temperature. Similar reactions of the 4-nitro isomer **2b** yield mixtures of 2- and 4-pyridones but, compared with **2a** and **2c**, the reactivity is markedly decreased.

Die leichte Austauschbarkeit des Chloratoms in 2-Chlorpyridiniumsalzen ist vielfach beschrieben worden. *Pauls* und *Kröhnke*²⁾ fanden z.B., daß 1-Alkyl-, 1-Acylalkyl- und 1-Benzyl-2-chlorpyridiniumsalze in heißem Wasser zu den entsprechenden 2-Pyridonen reagieren. Untersuchungen von *Schnekenburger*, *Heber* und *Heber-Brunschweiler*¹⁾ zur Reaktivität von 2-Chlor-*N*-methoxy-pyridiniumsalzen ergaben eine noch stärkere Tendenz zur nucleophilen Substitution des Chloratoms. Durch die Einführung einer zum Chloratom ortho- bzw. para-ständigen Nitrogruppe wird die Elektrophilie des Pyridiniumions weiter erhöht.

Die Pyridiniumsalze **2a–c** wurden durch O-Methylierung der entsprechenden *N*-Oxide mit Fluorsulfonsäuremethylester³⁾ und anschließende Fällung mit Perchlorsäure gewon-