

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

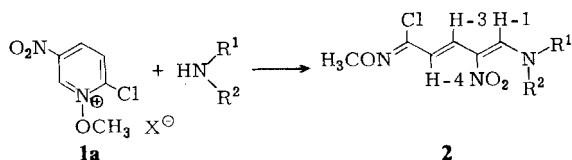
Umsetzungen von 2-Chlor-*N*-methoxy-5-nitropyridiniumperchlorat (**1c**) mit primären und sekundären Aminen zeigen eine deutliche Abhängigkeit des Reaktionsweges von der Basizität der eingesetzten Reagenzien. So sind Reaktionen mit aliphatischen Aminen analog **1a**¹⁾ in der Regel gekennzeichnet durch 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

bei niedrigen Temperaturen analog **1a** und führen durch Angriff an C-6 des Pyridinrings und anschließende Ringöffnung zu Pentadieniminderivaten **2**. Dabei spielen sterische Faktoren offenbar keine oder höchstens eine untergeordnete Rolle, da auch Reaktionen mit 1-Adamantylamin und tert.-Butylamin Pentadieniminderivate in guter Ausbeute liefern.



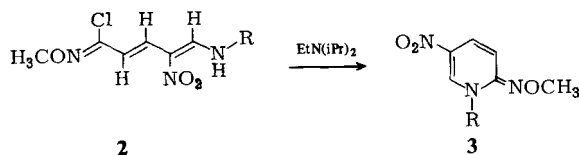
Tab. 1: Verbindungen **2**

2	R¹	R²	Ausb. %	Schmp. °
a	-(CH ₂) ₄ -(Pyrrolidin)		52	125
b	-(CH ₂) ₅ -(Piperidin)		32	106
d	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	46	97
e	CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	40	104
k	H	1-Adamantyl	81	132,5
l	H	tert. Butyl	75	89
m	H	n-Butyl	70	77

Tab. 2: ¹H-NMR-Signale (δ (ppm) rel. zu TMS) und Kopplungskonstanten der Verb. **2a-m**

Verbindung	Solvens	NH	H-1	H-3	H-4	OCH ₃	J _{1/NH}	J _{3,4}
2a	CD ₃ CN	—	8,6	7,35	6,72	3,96	—	16
2b	CD ₃ CN	—	8,4	7,2	6,55	4,00	—	15
2d	CD ₃ CN	10,1	7,98	6,76	5,82	3,90	14	13
2e	CD ₃ CN	—	8,63	7,23	6,64	4,00	—	16
2k	CDCl ₃	10,15	7,75	6,87	5,78	4,03	15	13
2l	CD ₃ CN	10,2	7,76	6,77	5,85	4,0	15	12,5
2m	CD ₃ CN	—	7,90	6,75	5,82	4,00	—	13

Während bei Umsetzungen mit sekundären Aminen keine Folgereaktionen zu beobachten sind, setzen sich die aus primären Aminen und **1c** gebildeten Pentadienimine besonders bei Gegenwart von Hilfsbasen durch Cyclisierung unter Substitution des C-1-Atoms quantitativ zu den entsprechenden 1-substituierten 2-Pyridon-methoxyiminen **3** um. Dagegen konnte eine nucleophile Substitution des Chloratoms analog Schema 1B¹⁾ nicht festgestellt werden. Die Bildung von **3** aus **2** läßt sich auf einfache Weise bestätigen, wenn eine Lösung der isolierten Pentadienimine **2** in Acetonitril mit Ethyldiisopropylamin als Hilfsbase versetzt wird.

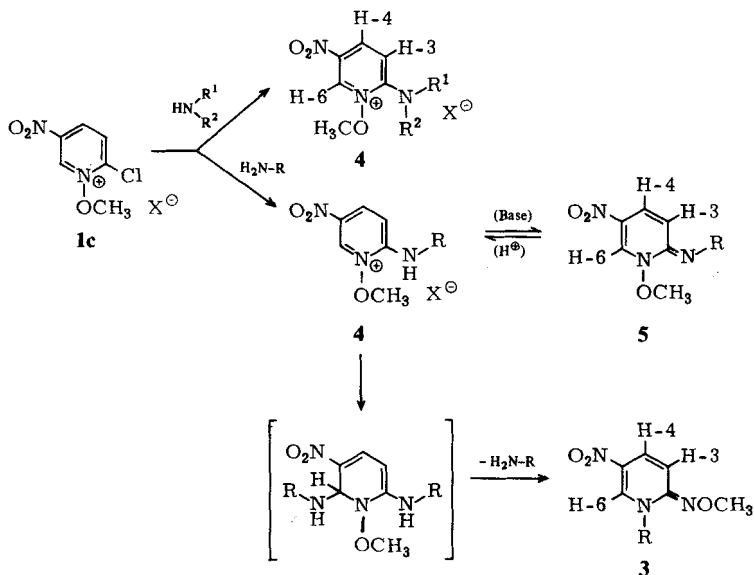


Tab. 3: Verbindungen 3

3	R	Ausb. %	Schmp. °
3d	-CH ₂ -C ₆ H ₅	74	126
3k	1-Adamantyl	28	194
3m	-n-Butyl	77	81

Setzt man nun anstelle der relativ stark basischen aliphatischen Amine schwächere Nucleophile, wie z.B. aromatische Amine, als Reagenzien ein, ist das Reaktionsverhalten durch Angriff an C-2 mit Substitution des Chloratoms gekennzeichnet. Die Umsetzung mit 4-Chlorbenzyloxyamin, einem schwach basischen, aber sterisch weniger aufwendigen Nucleophil als Aryl- oder auch Benzylamine, sollte die Annahme bestätigen, daß die Basizität bzw. Nucleophilie der Amine über den Angriff an C-6 bzw. C-2 entscheiden. In der Tat greift dieses Reagens ausschließlich C-2 an (s. Schema 5). Bei Verwendung von *N*-Benzyl-*N*-methyamin, das bezüglich seiner Basizität eine Mittelstellung zwischen beiden Gruppen einnimmt, laufen beide Reaktionen parallel ab, so daß man ein Gemisch der möglichen Produkte **2e** und **4e** beider Reaktionswege erhält (s. Schema 2 und 3). Zur Darstellung der in 2-Stellung substituierten Pyridiniumsalze **4** wird eine Lösung des Nucleophils in Dichlormethan mit einer Lösung von **1b** in wenig absol. Acetonitril unter Kühlung versetzt, wobei die Reaktionsprodukte in der Regel spontan ausfallen. Wird die gleiche Reaktion mit überschüssigem nucleophilem Reagens bei Raumtemperatur und in Acetonitril durchgeführt, so kommt es bei Einsatz von prim. Aminen unter Deprotonierung zur schnellen Weiterreaktion zu den entsprechenden Pyridonimininen **5**. Diese sind jedoch unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nicht Endprodukt, sondern es kommt bei längerer Reaktionsdauer zur Bildung der isomeren 2-Pyridonmethoxyimine **3**. Da im NMR-Versuch gezeigt werden kann, daß die Reaktion von **4** nach **5** vollständig reversibel ist, während die 2-Methoxyiminoderivate **3** durch Säurezusatz nicht wieder in die Pyridiniumsalze **4** zu überführen sind, kann für den Gesamtverlauf der Reaktion angenommen werden, daß die Bildung der Pyridonimine **5** kinetisch kontrolliert ist, jedoch bei längerer Reaktionsdauer die thermodynamisch begünstigten 2-Pyridonmethoxyiminoderivate **3**, und zwar über eine Ringöffnungsreaktion von **4** mit anschließender Recyclisierung, gebildet werden.

Für diesen Reaktionsverlauf sprechen folgende Befunde: Wird eine Lösung des 2-(4-Tolyl)-iminoderivates **5i** in CD₃CN mit Ethyldiisopropylamin und Ethyldiisopropylammoniumperchlorat versetzt, so läßt sich im NMR-Spektrum in beiden Fällen keine Umsetzung erkennen. Setzt man jedoch anstelle von Ethyldiisopropylammoniumperchlorat



Tab. 4: Verbindungen 3, 4 und 5

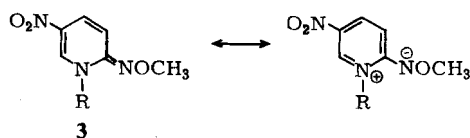
Verbindung	R ¹ (R)	R ²	Ausb. %	Schmp. °
3g	C ₆ H ₅	—	40	161
3i	C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	—	89	186
4e	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	36	178
4g	C ₆ H ₅	H	85	219
4h	C ₆ H ₅	CH ₃	70	185
4i	C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	H	70	239
5g	C ₆ H ₅	—	45	*)*)
5i	C ₆ H ₄ -CH ₃ (4)	—	60	99,5
5o	OCH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl (4)	—	51	95

*) besitzt bei Raumtemp. gallertartige Konsistenz

rat 4-Tolylammoniumperchlorat ein bzw. fügt man obigem Reaktionsgemisch p-Toluidin hinzu, so bildet sich zunehmend das Isomer 3. Wenn auch ein Ringöffnungsmechanismus nicht direkt nachgewiesen werden kann, so stellt doch dieser Befund einen Hinweis darauf dar, daß die oben beschriebene Reaktion über eine Addition der überschüssigen Base an den Pyridinring erfolgen sollte, wenn man voraussetzt, daß diese Reaktion für Ethyldiisopropylamin aus sterischen Gründen ausgeschlossen werden kann.

Eine Erklärung für die höhere Stabilität der 2-Pyridon-methoxyimine 3, verglichen mit den isomeren 2-Pyridonimininen 5, mag die günstigere Ladungsverteilung in 3 sein, die aufgrund des Elektronenzugs der exocyclischen NOCH₃-Gruppe zu einer partiell aromatischen Struktur führen kann, während eine analoge Verschiebung des freien

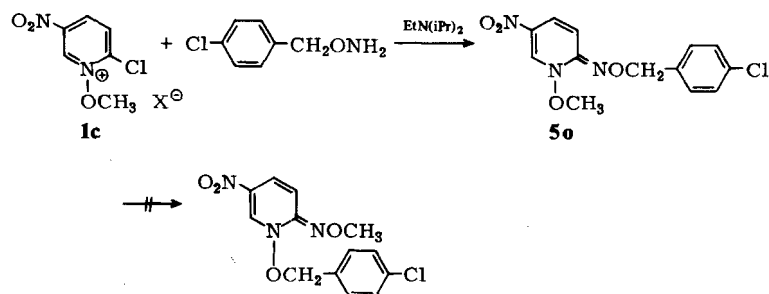
Elektronenpaares am Pyridinstickstoff bei Verbindung **5** wegen des Elektronenzugs der OCH_3 -Gruppe in sehr viel geringerem Maße zu erwarten ist (Schema 4).



Tab. 5: NMR-Daten von **3–5** [δ (ppm), TMS]

Verb.	Solvens	H-3	H-4	H-6	OCH_3	J 3/4
3d	CD_3CN	6,66	7,50	8,62	3,76	10,5
3g	CD_3CN	6,76	7,55	8,36	3,60	10,5
3i	DMSO-d_6	6,96	7,84	8,70	3,70	10,5
3k	CD_3CN	6,82	7,42	8,73	3,90	10,5
3m	CDCl_3	6,73	7,50	8,35	3,80	10,5
4e	DMSO-d_6	7,60	8,60	10,1	4,15	10,5
4g	CD_3CN	7,26	8,50	9,55	4,42	10,5
4h	CD_3CN	7,45	8,57	9,32	3,93	10,5
4i	CD_3CN	7,26	8,51	9,56	4,43	10,5
5g	CD_3CN	6,45	6,90	8,96	4,16	10,5
5i	CD_3CN	6,43	7,56	8,93	4,15	10,5
5o	CDCl_3	6,92	7,50	8,57	4,01	10,5

Die an obigem Beispiel dargestellte höhere Elektronendichte im Bereich der NOCH_3 -Gruppe von **3** läßt sich durch die Verschiebung der OCH_3 -Protonen-Signale im ^1H -NMR-Spektrum um ca. 0,3 ppm nach höherem Feld, verglichen mit den entsprechenden Signalen der isomeren Verbindungen **5**, eindeutig belegen (s. Tab. 5). Ein weiteres Indiz für eine thermodynamische Begründung dieses Reaktionsverlaufs liefern Umsetzungen von **1c** mit 4-Chlorbenzyloxyamin. Das durch Angriff an C-2 des Pyridinrings und anschließende Deprotonierung entstehende 2-Pyridonimin **5o** (s.u.) erweist sich als stabiles Endprodukt der Reaktion. Eine weitere Umlagerung, wie oben beschrieben, läßt sich hier selbst bei drastischer Verschärfung der Reaktionsbedingungen nicht erreichen, vermutlich, weil hier beide Stickstoffatome OR-Reste tragen (s. Schema 5).



Eine befriedigende Deutung für den bevorzugten Angriff stärker basischer Amine an C-6 und der schwach basischen an C-2 bei **1c** ist z.Zt. noch nicht zu geben. Sie müßte insbesondere den Umstand berücksichtigen, daß einmal sowohl die stärker basischen als auch die schwächer basischen Amine mit **1c** jeweils sehr schnell und zum anderen alle Amine mit der 3-Nitroverbindung **1a** sehr schnell unter Ringöffnung reagieren.

Den Fonds der chemischen Industrie sei für Sachbeihilfen herzlich gedankt.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparat nach *Tottoli*, ¹HNMR-Spektren: EM 360-A (Varian, Palo Alto), Lösungsmittel: CD₃CN, CDCl₃ und DMSO-d₆ gegen TMS als inn. Stand.; *IR-Spektren*: Gitterspektrometer 237 (Perkin Elmer, Überlingen).

Die Darstellung der 1-Methoxy-2,4-pentadienderivate **2a–m** erfolgt analog **2a**¹⁾.

N-(1-Benzyl-5-nitro-1,2-dihydro-2-pyridyl)-*N*-methoxyimin (**3d**)

296 mg (1 mmol) des Pentadienimins **2d** werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit 195 mg (1 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach ca. 5–10 min wird **3d** durch Zusatz von Eiswasser ausgefällt. Die Umkristallisation erfolgt aus Aceton/Wasser (5:5). *Schmp.*: 126°; *Ausb.* 219 mg (74 % d.Th.); *IR* (KBr): 1560, 1330 cm⁻¹ (NO₂).

N-(1-Butyl-1,2-dihydro-5-nitro-2-pyridyl)-*N*-methoxyimin (**3m**)

225 mg (1 mmol) **2m** werden in 5 ml Acetonitril gelöst und mit ca. 195 mg (1 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 1 h wird der Ansatz mit Wasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknung und Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. wird der ölige Rückstand bis zur Kristallisation unter Kühlung stehengelassen. Die Umkristallisation erfolgt aus Aceton/Wasser (5:5). *Schmp.*: 81°; *Ausb.*: 199 mg (76,6 % d.Th.); *IR* (KBr): 1560, 1320 cm⁻¹ (NO₂).

N-(1-Adamantyl-1,2-dihydro-5-nitro-2-pyridyl)-*N*-methoxyimin (**3k**)

340 mg (1 mmol) **2k** werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 1,04 g (8 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Das Gemisch wird 15 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengung der Lösung auf wenige ml wird die Fällung durch Zusatz von Eiswasser vervollständigt. Umkristallisation aus Aceton/Wasser (5:5). *Schmp.*: 194°; *Ausb.*: 85 mg (28 % d.Th.); *IR* (KBr): 1570, 1310 cm⁻¹ (NO₂).

Tab. 6: Verbindungen **3** und **5**

Verb.	Schmp. ^o	Summenf. (Mol. Gew.)	Ber. Gef. C	H	N	O
3d	126	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ (259,3)	60,2	5,05	16,2	18,5
			60,3	5,03	16,1	18,6
3i	186	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ (259,3)	60,2	5,05	16,2	18,5
			60,3	5,04	16,2	18,5
5i	99,5	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ (259,3)	60,2	5,05	16,2	18,5
			60,3	5,17	16,3	18,5

1-Methoxy-2-phenylamino-5-nitro-pyridiniumperchlorat (4g)

561 mg (6 mmol) Anilin werden in 40 ml CH_2Cl_2 gelöst und mit einer Lösung von 290 mg **1c** (1 mmol) in 4 ml absol. Acetonitril versetzt. Die sofort einsetzende Fällung wird durch Etherzusatz vervollständigt. Gelbe Kristalle aus Methanol. Schmp.: 219°; Ausb.: 294 mg (85 % d.Th.); IR (KBr): 3220 (NH), 1590, 1360 (NO_2), 1100 cm^{-1} (ClO_4).

Die Verbindungen **4e**, **4i** und **4h** wurden analog hergestellt.

N-(1,2-Dihydro-1-methoxy-5-nitro-2-pyridyl)-N-phenylimin (5g)

246 mg (1 mmol) **4g** werden in 5 ml Acetonitril gelöst und im Eisbad auf 0° abgekühlt. Nach Zusatz von 130 mg (1 mmol) Ethyldiisopropylamin und kurzem Rühren wird das Gemisch sofort mit Eiswasser versetzt, wobei orangefarbene Kristalle ausfallen. Nach Reinigung mit Aktivkohle wird erneut mit Eiswasser ausgefällt. Ausb.: 110 mg (45 % d.Th.); IR (KBr): 1590, 1340 cm^{-1} (NO_2).

Die Verbindungen **5i** und **5o** wurden analog hergestellt.

N-(1,2-Dihydro-5-nitro-1-phenyl)-N-methoxyimin (3g)

246 mg (1 mmol) **4g** werden in 5 ml Acetonitril gelöst und bei Raumtemp. mit 260 mg (2 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 5–10 min ist die Umsetzung quantitativ und **3g** kann durch vorsichtigen Zusatz von Eiswasser als orangefarbene kristalline Substanz ausgefällt werden. Umkristallisation aus Aceton/Wasser (5:5). Schmp.: 161°; Ausb.: 98 mg (40 % d.Th.), IR (KBr): 1550, 1325 cm^{-1} (NO_2).

N-Methoxy-N-(5-nitro-1-(4)-tolyl-1,2-dihydro-2-pyridyl-imin (3i)

290 mg (1 mmol) **1c** werden in 4 ml absol. Acetonitril gelöst und mit 322 mg p-Toluidin (3 mmol) und 388 mg (3 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Nach 5–10 min wird **3i** durch vorsichtigen Eiswasserzusatz ausgefällt. Umkristallisation aus Aceton/Wasser (5:5). Schmp.: 186°; Ausb.: 230 mg (89 % d.Th.); IR (KBr): 1570 cm^{-1} (NO_2).

Literatur

- 1 11. Mitt.: J. Schnekenburger und H. Riedel, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 21 (1983).

[Ph 540]