

Synthesen mit Nitrilen, 8. Mitt.:

Ringschlüsse zu 1,2-Dihydropyridinen

Von

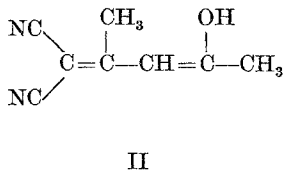
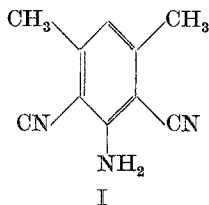
H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 27. März 1964)

2,4-Diketone reagieren mit 2-Amino-1,1,3-tricyan-propen-(1)
unter Abspaltung von H₂O zu 4,6-substituierten 1,2-Dihydro-2-
(dicyan-methylen)-3-cyan-pyridinen (XII—XX).

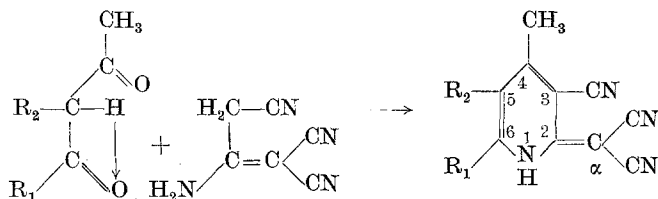
Im Jahre 1951 berichtete *R. Hull*¹ über die Umsetzung von Acetylaceton mit Malodinitril in alkalischer Lösung, wobei er zwei Produkte (I und II) erhielt. Zum selben Ergebnis führt die Kondensation von 2-Amino-penten-(2)-on-(3) (isomere Form des Acetylaceton-imins) mit Malodinitril ohne Alkalizusatz. Zur Bildung des 2,6-Dicyan-3,5-dimethylanilins I nimmt *R. Hull* an, daß es während der Reaktion zu einer Dimerisierung des eingesetzten Nitrils kommt, welches dann unter Eliminierung von Cyanamid mit Acetylaceton I ergibt.



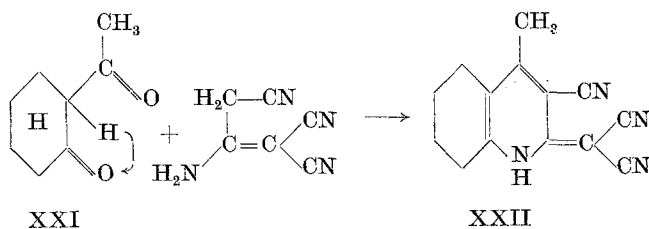
Es sollte deshalb versucht werden, durch direkte Umsetzung des Dimeren [2-Amino-1,1,3-tricyan-propen-(1)] mit 2,4-Diketonen zu entsprechend substituierten Derivaten von I zu gelangen. Dabei zeigt sich, daß keine Aniline entstehen, sondern durch Reaktion der Methylengruppe

¹ *R. Hull*, J. Chem. Soc. [London] 1951, 1136.

und der benachbarten Aminogruppe des Dimeren mit den Carbonylen des Diketons, bzw. dessen Enolform, unter Abspaltung von 2 Mol H_2O ein Pyridinring geschlossen wird.



III: $R_1 = CH_3, R_2 = H$	XII
IV: $R_1 = C_2H_5, R_2 = H$	XIII
V: $R_1 = R_2 = CH_3$	XIV
VI: $R_1 = C_6H_5, R_2 = H$	XV
VII: $R_1 = p\text{-Tolyl}, R_2 = H$	XVI
VIII: $R_1 = n\text{-Butyl}, R_2 = H$	XVII
IX: $R_1 = \text{sec. Butyl-}, R_2 = H,$	XVIII
X: $R_1 = \text{Isobutyl-}, R_2 = H,$	XIX
XI: $R_1 = n\text{-Amyl-}, R_2 = H,$	XX



Als Kondensationsmittel kommen Na-Äthylat oder Piperidin in Alkohol, wäßrige Natronlauge oder Dimethylsulfoxyd in Frage. Gegenüber dem Verhalten des dimeren Malonitrils bei der Umsetzung mit 2-Hydroxy- bzw. 2-Amino-aryl-aldehyden und 2-Hydroxy-arylketonen², wo die Bindung des Dimeren stets durch die Methylengruppe und das benachbarte Nitril erfolgt, liegt hier also ein neuer Reaktionstyp dieser Verbindung vor. Auf diese Weise sind die Diketone III bis XI zu den Dihydropyridinen XII bis XX umgesetzt worden. Auch cyclische Ketone sind zum Ringschluß befähigt; so wird aus o-Acetyl-cyclohexanon XXI das Hexahydrochinolinderivat XXII gebildet. Nach A. Dornow und E. Heuse³ entstehen bei solchen Kondensationen keine isomeren Isochinoline.

² H. Junek, Mh. Chem. **94**, 192, 890 (1963); **95**, 234 (1964).

³ A. Dornow und E. Heuse, Arch. Pharmaz. **288**, 174 (1955).

Eine Aromatisierung der hier erwähnten Dihydropyridinkerne durch Verschiebung des Protons vom N zum α -C-Atom in der Seitenkette in Stellung 2 (XII) oder eine Verschiebung in Stellung 5 kann ausgeschlossen werden, da IR-, UV und NMR-Spektren eindeutig für die angenommene Struktur sprechen.

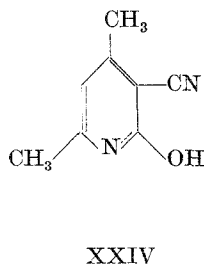
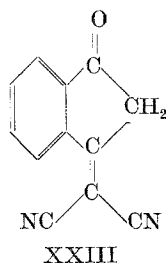
Das NMR-Spektrum von XII (10proz. in Dimethylsulfoxyd) zeigt ein breites Singulett $\tau = 2,20$ (1 H) für NH (verschwindet beim Schütteln mit D_2O), ein Singulett $\tau = 3,19$ (1 H) für $R_2 = H$ und zwei Singuletts $\tau = 7,49$ und $7,54$ (6 H) für $2 CH_3$.

Beim IR-Spektrum liegen die Banden (XII) bei $3,00 \mu$ für NH, $4,53$, $4,57$ und $4,65 \mu$ für CN (in CH_2Cl_2).

Das UV-Spektrum zeigt Maxima — in $m\mu$ ($\log \epsilon$) — bei 202 ($4,36$), 229 ($4,12$), 323 ($4,37$) und 395 ($4,67$)⁴.

Die erhaltenen Pyridine sind gelblich gefärbt und mit zunehmender Länge der aliphatischen Kohlenstoffkette R_1 tritt eine intensive gelbgrüne Fluoreszenz im UV-Licht auf. Über die verschiedenen Verseifungsprodukte soll getrennt berichtet werden. Eine Entstehung von Isomerenpaaren bei verschieden substituierten Diketonen, wie sie bei der Kondensation von Benzoylacetone mit Cyanessigsäurehydrazid⁵ oder Cyanacetamid⁶ beobachtet wurden, konnte nicht festgestellt werden. Bei der Kristallisation verbleiben in den Mutterlaugen nur geringe Substanzreste. Im Dünnschichtchromatogramm ($CHCl_3$ —Dimethylformamid 2:1) erscheinen einheitliche Flecke und die Schmelzpunkte sind scharf, so daß eventuelle Isomere nur in ganz untergeordnetem Maß vorhanden sein können. Daß das Auftreten von Isomeren bei unsymmetrisch substituierten Diketonen nicht die Regel sein muß, haben auch *M. A. Butt* und *J. A. Elvidge*⁷ zeigen können.

Unter den gegebenen Bedingungen war es nicht möglich, das Dimere mit 3-Acetyl-4-hydroxycumarin, Dehydracetsäure und Indandion-(1,3)



⁴ Die Anfertigung und Auswertung der Spektren geschah in dankenswerter Weise in den analytischen Abteilungen der I. R. Geigy AG., Basel.

⁵ *W. Ried*, Ber. dtsh. chem. Ges. **90**, 2841 (1957).

⁶ *J. Ch. Bardhan*, J. Chem. Soc. [London] **1929**, 2223.

⁷ *M. A. Butt* und *J. A. Elvidge*, J. Chem. Soc. [London] **1963**, 4483.

umzusetzen. Das letztere gibt nur mit dem monomeren Nitril eine Kondensation zu XXIII.

Anstelle der Diketone können, wie schon von *R. Hull*¹ angegeben, auch die entsprechenden Monoamine der enolisierten Ketone eingesetzt werden, die Umsetzung wird hier vorteilhaft in Eisessig durchgeführt. 2-Amino-penten-(2)-on-(3) gibt mit dem Dimeren ebenfalls XII, und 1-Amino-1-phenyl-buten-(1)-on-(3) reagiert zu XV. Dasselbe Produkt entsteht in besserer Ausbeute auch mit dem monomeren Malonitril. Im allgemeinen liegt die Ausbeute bei den aromatisch substituierten Ketonen weit unter derjenigen der aliphatischen (bis 90%).

Die Kondensation von Malonitril (monomer) mit 2,4-Diketonen ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben worden^{8, 9}. Mit Acetylaceton entsteht unter partieller Verseifung des Nitrils bis zum Cyanacetamid XXIV³. Dieselbe Elementarzusammensetzung weist auch das lineare Kondensationsprodukt II von *R. Hull*¹ auf. Da die Schmelzpunkte übereinstimmen (286°) und der Misch-Schmp. keine Depression zeigt, kann die angegebene Struktur für II nicht zutreffen. Es liegt hier bereits das 2-Hydroxy-3-cyan-4,6-dimethyl-pyridin XXIV vor, so daß der Ringschluß, den *R. Hull* erst bei der Verseifung von II mit H₂SO₄ annimmt, schon bei der Kondensation vollzogen wird.

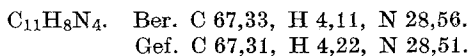
Experimenteller Teil

1. 1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4,6-dimethyl-pyridin (XII)

a) 0,5 ml Acetylaceton werden mit 0,5 g dimerem Malonitril in 2 ml 10proz. NaOH 10 Min. stehen gelassen. Man versetzt mit viel H₂O und säuert mit verd. HCl an. Ausb. 1 g.

b) 0,9 g Dimeres werden mit 1 ml Acetylaceton in 4 ml Äthanol mit 0,1 g metall. Na versetzt und 2 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit HCl angesäuert. Ausb. 1,2 g. Bei Verwendung von 2 Tropfen Piperidin in 4 ml Äthanol oder von 3 ml Dimethylsulfoxyd beträgt die Ausbeute je 0,6 g.

c) 0,6 g Dimeres werden mit 0,5 g 2-Amino-penten-(2)-on-(3) in 4 ml Wasser 24 Stdn. unter gelegentlichem Umrühren belassen. Nach dem Ansäuern wird abgesaugt und getrocknet, Ausb. 0,5 g. Dieselbe Menge erhält man, wenn die Ausgangsmaterialien 10 Min. unter Rückfluß in 4 ml Eisessig erhitzt werden. Gelbgrüne Nadeln aus Nitrobenzol oder Eisessig vom Schmp. 255° u. Zers.



Da die folgenden Ansätze stets auf dieselbe Art durchgeführt werden, erübrigt sich eine detaillierte Beschreibung.

⁸ *U. Basu*, J. Indian Chem. Soc. **7**, 815 (1930).

⁹ *F. Bergel* und *A. Cohen*, Brit. Pat. 553097 (1943).

2. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-äthyl-pyridin (XIII)*

0,4 ml Hexandion-(2,4), 0,3 g Dimeres, 1,5 ml Äthanol, 0,1 g Na. Ausb. 0,3 g. Gelbe Nadeln aus Eisessig oder Chlorbenzol vom Schmp. 224—225°.

$C_{12}H_{10}N_4$. Ber. C 68,56, H 4,79, N 26,65.
Gef. C 68,74, H 4,94, N 26,84.

3. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4,5,6-trimethyl-pyridin (XIV)*

1,2 ml 3-Methyl-pentandion-(2,4), 1,3 g Dimeres, 5 ml Äthanol, 0,1 g Na. Ausb. 1 g. Aus Nitrobenzol, Dioxan oder Eisessig hellgelbe Nadeln vom Schmp. 246° (u. Zers.).

$C_{12}H_{10}N_4$. Ber. C 68,56, H 4,79, N 26,56.
Gef. C 68,23, H 4,94, N 26,42.

4. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-phenyl-pyridin (XV)*

a) 0,3 g Benzoylacetone, 0,5 g Dimeres, 5 ml Äthanol, 0,2 g Na. Ausb. 0,1 g.
b) 0,5 g 1-Amino-1-phenyl-buten-(1)-on-(3), 1 g monomeres Malonitril, 5 ml Eisessig, 5 Min. erhitzen. Ausb. 0,4 g.

Aus Alkohol oder Chlorbenzol gelbe Nadeln vom Schmp. 227° (u. Zers.).

$C_{16}H_{10}N_4$. Ber. C 74,41, H 3,90, N 21,69.
Gef. C 74,37, H 3,97, N 21,88.

5. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-(4'-methyl)-phenyl-pyridin (XVI)*

0,7 ml p-Toluylacetone, 0,7 g Dimeres, 4 ml 10proz. NaOH, 2 Min. Kochen. Ausb. 0,3 g. Aus Chlorbenzol gelbe Nadeln vom Schmp. 228°.

$C_{17}H_{12}N_4$. Ber. N 20,58. Gef. N 20,41.

6. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-butyl-pyridin (XVII)*

1 ml Octandion-(2,4), 1 g Dimeres, 4 ml Äthanol, 0,1 g Na. Ausb. 1 g. Aus Eisessig oder Chlorbenzol gelbe Balken vom Schmp. 224°.

$C_{14}H_{14}N_4$. Ber. N 23,51. Gef. N 23,73.

7. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-(1'-methyl)-propyl-pyridin (XVIII)*

1,4 ml 5-Methyl-heptandion-(2,4), 1,4 g Dimeres, 5 ml Äthanol, 0,1 g Na. Ausb. 1,2 g. Aus Eisessig oder Chlorbenzol gelbe Plättchen vom Schmp. 205°.

$C_{14}H_{14}N_4$. Ber. N 23,51. Gef. N 23,50.

8. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-(2'-methyl)-propyl-pyridin (XIX)*

1,4 ml 6-Methyl-heptandion-(2,4), 1,4 g Dimeres, 5 ml Äthanol, 0,1 g Na. Ausb. 1,3 g. Aus Eisessig oder Chlorbenzol gelbgrüne Plättchen vom Schmp. 226°.

$C_{14}H_{14}N_4$. Ber. N 23,51. Gef. N 23,27.

9. *1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-6-amyl-pyridin (XX)*

1,5 g Nonandion-(2,4), 1,4 g Dimeres, 5 ml Äthanol, 0,1 g Na. Ausb. 1,2 g. Aus Chlorbenzol gelbgrüne Balken vom Schmp. 192°.

$C_{15}H_{16}N_4$. Ber. N 22,21. Gef. N 22,34.

10. *1,2,5,6,7,8-Hexahydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-chinolin (XXII)*

0,7 ml o-Acetyl-cyclohexanon, 0,7 g Dimeres, 6 ml Äthanol, 0,15 g Na. Ausb. 0,6 g. Aus Nitrobenzol oder Eisessig gelbliche Nadeln vom Schmp. 257°.

$C_{14}H_{12}N_4$. Ber. C 71,17, H 5,12, N 23,71.
Gef. C 71,39, H 4,86, N 23,93.

11. *1-(Dicyan-methylen)-indanon-(3) (XXIII)*

1,2 g Indandion-(1,3) werden mit 1 g Malonitril und 0,2 g metall. Na in 10 ml Äthanol 1 Min. erhitzt. Nach dem Verdünnen mit 200 ml H_2O wird abfiltriert und mit HCl angesäuert. Ausb. 1,1 g. Nach Anreiben mit Alkohol wird aus Eisessig umkristallisiert. Platten vom Schmp. 216°.

$C_{12}H_6N_2O$. Ber. C 74,22, H 3,11, N 14,43.
Gef. C 74,55, H 3,06, N 14,75.