

Synthesen mit Nitrilen, 9. Mitt.:

Zur Synthese von Dihydropyridinen aus Enaminoketonen
mit Malonitril

Von

H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der
Universität Graz

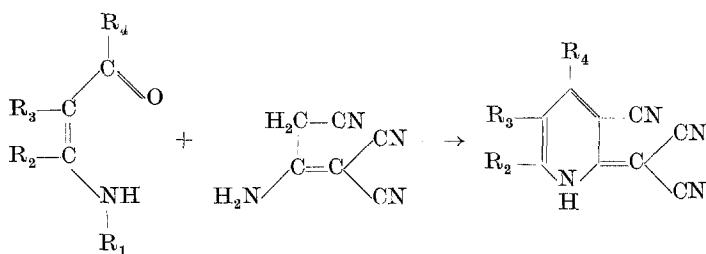
(Eingegangen am 24. Juli 1964)

Die Umsetzung von ungesättigten β -Aminoketonen des Typus I—V mit dimerem Malonitril ergibt die entsprechenden, gelb gefärbten Dihydropyridine VI—X. Bei N-substituierten Aminoketonen kommt es dabei stets zu einer Eliminierung des Aminrestes. Aus o-Aminomethylen-cyclohexanon entsteht Hexahydro-3-(dicyan-methylen)-4-cyan-isochinolin (XV).

In der 8. Mitt.¹ dieser Reihe wurde über die Kondensation von 2,4-Diketonen mit 1,1,3-Tricyan-2-aminopropen-(1) (dimerem Malonitril) zu 1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-pyridinen berichtet. Dabei ist bereits kurz festgestellt worden, daß auch die Monoimine — bzw. in ihrer tautomeren Form die Enaminoketone — zu denselben Produkten führen. In Weiterführung dieser Untersuchungen wurde eine Reihe von verschiedenen substituierten β -Aminoketonen (I—V) für diese Kondensationen verwendet. Für die präparative Durchführung stehen zwei Arbeitsweisen zur Verfügung (siehe Schema auf S. 1474).

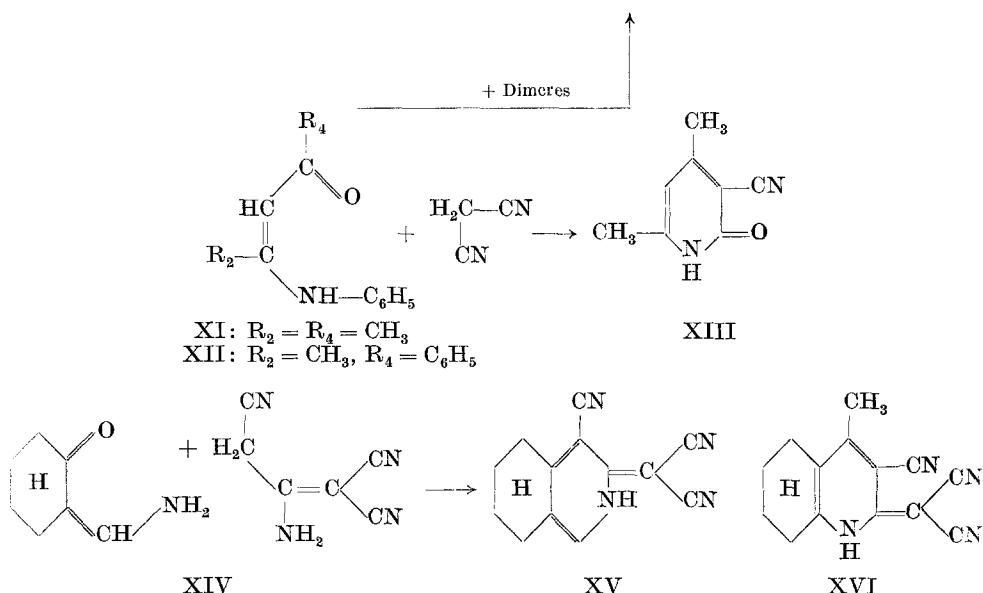
Entweder erhitzt man kurze Zeit in Eisessig — dabei fallen die Dihydropyridine sofort in kristalliner Form an — oder es werden die Komponenten in Äthanol unter Zusatz von Piperidin gekocht. Nach dem Abdunsten des Alkohols muß dann ebenfalls wieder mit einer Säure aufgenommen werden. Die Umsetzung mit Piperidin ist im allgemeinen vorzuziehen, da das Erhitzen mit Eisessig bereits Reaktionsbedingungen schafft, unter welchen teilweise mehrkernige Kondensations- und Verseifungsprodukte entstehen, über die in Kürze berichtet werden soll.

¹ H. Junek, Mh. Chem. 95, 1201 (1964).



- I: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$,
II: $\text{R}_1 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$,
III: $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5$,
IV: $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5$,
V: $\text{R}_1 = -\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$,

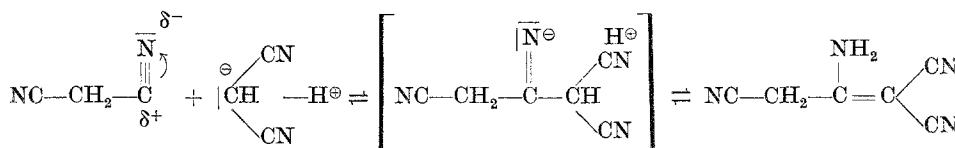
- VI: $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$,
VII: $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{CH}_3$,
VIII: $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5$,
IX: $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_4 = \text{C}_6\text{H}_5$,
X: $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$, $\text{R}_3 = \text{H}$,



Neben Aminoketonen mit freier Aminogruppe, wie 1-Amino-2-methyl-buten-(1)-on-(3) (I), aus dem das 1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4,5-dimethylpyridin (VI) entsteht, kommt es auch bei den N-substituierten Aminoketonen zur Cyclisation. So wurde das 1-Methylamino-buten-(1)-on-(3) (II), das 1-Methylamino-3-phenyl-propen-(1)-on-(3) (III) sowie das 1-Methylamino-1-methyl-3-phenyl-propen-(1)-on-(3) (IV) eingesetzt. Jedoch weisen die entstehenden Dihydropyridine VII, VIII und IX keinen N-Methylrest auf. Ebenso wird der Benzylrest des Aminoketons V nicht in X eingebaut, denn hierbei wird dasselbe Produkt gebildet, welches bei der Umsetzung des Dimeren mit Acetylaceton¹ entsteht.

Zur Ablösung des Aminrestes kommt es sowohl bei der Durchführung der Kondensation durch Erhitzen in Eisessig, als auch bei der Verwendung von Piperidin in siedendem Äthanol. Allerdings muß hier ebenso, wie schon erwähnt, nach dem Abdunsten des Äthanols wieder mit Säure aufgenommen werden, um ein kristallines Produkt zu erhalten. Vor dieser Eisessigzugabe kann beim Keton V durch Aufnehmen des Rückstandes in Nitrobenzol als zweites Reaktionsprodukt das 3-Cyan-4,6-dimethyl-pyridon-(2) (XIII) isoliert werden. Nach dem Abdestillieren des Nitrobenzols erhält man dann — allerdings nur mehr in sehr geringer Menge — das Dihydropyridin X durch Eisessigzugabe.

Das Entstehen des Pyridons XIII erfordert das Vorhandensein monomeren Malonitrils (s. Dornow und Heuse²), andererseits kann in bestimmten Fällen während der Reaktion eine Dimerisierung beobachtet werden^{1, 3}. Dies legt die Annahme nahe, daß die dimere Form in gewissem Maße im Gleichgewicht mit dem Monomeren vorliegt. Nach Eberts et al.⁴, welche die Dimerisierung des Malonitrils in wäßriger Lösung spektrophotometrisch durch den Anstieg der Absorption bei 272 m μ (Maximum des Dimeren) verfolgten, ist ersichtlich, daß nach 6 Stdn. bei 25° wieder ein Abfall der Dimeren-Konzentration eintritt. Dieser Befund spricht ebenfalls für eine Rückbildung des Monomeren.



Eine sekundäre Verdrängung eines Malonitrilrestes aus den Dihydro-dicyanmethylen-pyridinen unter den gegebenen Reaktionsbedingungen (Eisessig oder Piperidin) zu Pyridonen konnte nicht nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu der leichten Abspaltbarkeit des Methyl- bzw. Benzylaminrestes aus Aminoketonen steht die relative Stabilität der rein aromatisch substituierten Verbindungen dieser Körperklasse. Während XI nach 2 stdg. Kochen in Eisessig in schlechter Ausbeute X ergibt, kann mit XII auch nach 3 stdg. Reaktionsdauer keine Umsetzung zu IX erzielt werden. Monomeres Malonitril spaltet jedoch auch Arylaminreste in kurzer Zeit; so wird aus dem bereits angeführten 1-Phenylamino-1-methyl-buten-(1)-on-(3) (XI) das Pyridon XIII gebildet.

Die Abspaltung des Aminrestes kann als Umkehrung einer Amino-alkylierung aufgefaßt werden, wie sie z. B. Larramona⁵ bei β-Amino-

² A. Dornow und E. Neuse, Arch. Pharmaz. **288**, 174 (1955).

³ H. Junek, Mh. Chem. **95**, 234 (1964).

⁴ F. S. Eberts, G. Slomp und J. L. Johnson, Arch. Biochem. Biophysics **95**, 305 (1961).

⁵ H. Larramona, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **240**, 2544 (1955).

ketonen, die sich vom Desoxybenzoin ableiten, beschrieben hat. Bekannt ist auch, daß die Beständigkeit von Mannich-Basen innerhalb von weiten Grenzen schwankt, so daß eine reversible Mannich-Reaktion eintreten kann⁶. *Snyder* und *Brewster*⁷ vertreten die Ansicht, daß die Ablösung des Amins durch Protonenübertragung von der enolisierten Form der Carbonylgruppe auf den Aminstickstoff erfolgt, wobei als Übergangszustand ein Chelat entstehen könnte. *Hellmann*⁸ diskutiert diesen Reaktionsverlauf ebenfalls und spricht von einem Eliminierungs—Additions-Mechanismus. Bei den ungesättigten Aminoketonen I—V kann primär die Kondensation der Methylengruppe des dimeren Malonitrils mit der Carbonylgruppe angenommen werden, eine Reaktion, die sowohl im sauren als auch im basischen Medium möglich ist. Die Übertragung eines Protons von der NH₂-Gruppe des Dimerenanteils kann durch die stark polaren Mehrfachbindungen der benachbarten Nitrilgruppen als begünstigt angesehen werden, worauf dann Eliminierung und Ringschluß erfolgen. Da auch tert. Amine, wie am Beispiel des 1-Dimethylamino-3-phenylpropen-(1)-on-(3) gezeigt wird, gespalten werden — es entsteht wie aus III das Dihydropyridin VIII — ist die Annahme eines leicht verseifbaren Azomethins durch Verschiebung der Doppelbindung zum Aminstickstoff nicht möglich.

In Analogie zur Umsetzung des o-Acetyl-cyclohexanons, welches mit dem Dimeren, wie beschrieben¹, das Hexahydro-chinolinderivat XVI liefert, kann auch o-Aminomethylen-cyclohexanon (XIV) eingesetzt werden. Dabei wird ein Ringschluß zum 2,3,5,6,7,8-Hexahydro-3-(dicyanmethylen)-4-cyan-isochinolin (XV) vollzogen, während beim o-Acetyl-cyclohexanon sowohl die Ausbildung eines Chinolin- als auch eines Isochinolinsystems denkbar ist. Zur Sicherung der Struktur von XVI wurde deshalb der Vergleich der IR-Spektren mit XV herangezogen. Als Grundlage diente eine Auswertung von *Luther*⁹, welcher Chinoline und Isochinoline hauptsächlich durch das Fehlen einer Bande bei 1305—1315 cm⁻¹ beim Isochinolin unterscheidet. Tab. 1 gibt eine Gegenüberstellung der deutlichen Banden von XV und XVI im Gebiet von 1650—1250 cm⁻¹.

Tabelle 1. Vergleich von IR-Banden (KBr)

XV	1628	1605	1545	—	1450	1430	1383	1338	—	1285
XVI	1634	1592	—	1520	1453	1418	1383	1338	1318	1256

⁶ *D. Taber, J. Becker und P. E. Spoerri*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 776 (1954).

⁷ *H. R. Snyder und J. H. Brewster*, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4230 (1948).

⁸ *H. Hellmann*, Angew. Chem. **65**, 473 (1953).

⁹ *H. Luther*, Auswertung der Spektren in der Arbeit von *A. Dornow und E. Neuse*, Arch. Pharmaz. **287**, 361 (1954).

Mit Ausnahme der Banden bei 1318, 1520 und 1545 cm⁻¹ kann dabei eine gute Übereinstimmung beobachtet werden. Das Vorhandensein der Bande bei 1318 cm⁻¹ spricht für die Chinolinstruktur von XVI. Das Fehlen der Bande bei 1520 cm⁻¹ bei Isochinolinen kann auch bei den von Luther⁹ gegebenen Vergleichspektren festgestellt werden, während das Gebiet zwischen 1125 und 1140 cm⁻¹, das von diesem Autor ebenfalls zur Unterscheidung herangezogen wird, zumindestens bei den angeführten Beispielen XV und XVI keine sicheren Aussagen erlaubt.

Experimenteller Teil

1. 1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4,5-dimethyl-pyridin (VI)

a) 0,7 g 1-Amino-2-methyl-buten-(1)-on-(3) (I) werden mit 1 g dimerem Malonitril in 8 ml Eisessig 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der erstarrte Kolbeninhalt wird abgesaugt und getrocknet. Umkristallisation aus viel Eisessig ergibt 0,3 g lange, gelbe Nadeln.

b) 0,7 g I und 0,8 g Dimeres werden in 8 ml Äthanol unter Zusatz von 10 Tropfen Piperidin 15 Min. unter Rückfluß gekocht, der Alkohol am Wasserbad vollständig abgedunstet und der Rückstand mit Eisessig anreiben. Ausb.: 0,3 g. Aus Eisessig oder Nitrobenzol gelbe Nadeln, Schmp. 238°C (u. Zers.).

$C_{11}H_8N_4$. Ber. C 67,33, H 4,11, N 28,56.
Gef. C 67,47, H 4,08, N 28,41.

2. 1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-methyl-pyridin (VII)

a) Ansatz: 1 g 1-Methylamino-buten-(1)-on-(3) (II), 1,5 g Dimeres und 9 ml Eisessig; 15 Min. zum Sieden erhitzen, Ausb.: 0,4 g.

b) 1 g II, 1,5 g Dimeres, 8 ml Äthanol, 10 Tr. Piperidin; 15 Min. zum Sieden erhitzen, Alkohol abdunsten und mit Eisessig aufnehmen. Ausb.: 1,3 g. Aus Eisessig gelbe Nadeln, die sich ab 225° zersetzen.

$C_{10}H_8N_4$. Ber. C 65,92, H 3,31, N 30,76.
Gef. C 65,66, H 3,44, N 30,43.

3. 1,2-Dihydro-2-(dicyan-methylen)-3-cyan-4-phenyl-pyridin (VIII)

a) Ansatz: 0,6 g Dimeres, 1 g 1-Methylamino-3-phenyl-propen-(1)-on-(3) (III), 8 ml Äthanol, 10 Tr. Piperidin; 15 Min. zum Sieden erhitzen, eindunsten und mit Eisessig anreiben. Ausb.: 0,4 g. Aus Nitrobenzol, Chlorbenzol oder Dioxan dunkelgelbe Nadeln, Schmp. 238° (u. Zers.).

b) 0,6 g Dimeres, 1 g 1-Dimethylamino-3-phenyl-propen-(1)-on-(3), 9 ml Äthanol, 10 Tr. Piperidin; 20 Min. zum Sieden erhitzen, Alkohol abdunsten und mit Eisessig anreiben. Ausb.: 0,4 g.

$C_{15}H_8N_4$. Ber. N 22,94, Gef. N 23,15.

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

Ansatz: 0,9 g 1-Methylamino-1-methyl-3-phenyl-propen-(1)-on-(3) (IV), 0,8 g Dimeres, 5 ml Eisessig; 15 Min. zum Sieden erhitzen. Ausb.: 0,3 g. Gelbe Spieße aus Eisessig, ab 230° Zersetzung.

$C_{16}H_{10}N_4$. Ber. C 74,41, H 3,90, N 21,69.
Gef. C 74,11, H 3,77, N 21,33.

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

a) Ansatz: 1 g 1-Benzylamino-1-methyl-buten-(1)-on-(3) (V), 0,8 g Dimeres, 10 ml Eisessig; 30 Min. kochen. Ausb.: 0,3 g. Aus Eisessig oder Nitrobenzol flache, gelbe Spieße, Schmp. 255°.

b) 0,6 g Dimeres, 1 g V, 8 ml Äthanol, 10 Tr. Piperidin; 15 Min. zum Sieden erhitzen, nach dem Eindunsten mit Eisessig behandeln. Ausb.: 0,3 g.

c) 0,9 g Acetylaceton-phenylimid (XI), 0,7 g Dimeres, 10 ml Eisessig, 2 Stdn. zum Sieden erhitzen. Ausb.: 0,2 g.

$C_{11}H_8N_4$. Ber. C 67,33, H 4,11. Gef. C 67,76, H 4,26.

6. *3-Cyan-4,6-dimethyl-pyridon-(2) (XIII)*

a) Das Reaktionsgemisch von 5 b) wird, ohne mit Eisessig anzureiben, in Nitrobenzol aufgenommen. Ausb.: 0,1 g. Aus Alkohol farblose Nadeln, Schmp. 282°. Misch-Schmp. mit XIII, hergestellt nach R. Hull¹⁰, 282°.

b) 1 g V, 0,7 g Malonitril, 10 ml Eisessig, 10 Min. kochen. Ausb.: 0,4 g.

c) 0,9 g XI, 1 g Malonitril, 10 ml Eisessig, 10 Min. zum Sieden erhitzen. Ausb.: 0,3 g.

$C_8H_8N_2O$. Ber. N 18,91, Gef. N 18,93.

7. *2,3,5,6,7,8-Hexahydro-3-(dicyan-methylen)-4-cyan-isochinolin (XV)*

a) 1,2 g Aminomethylen-cyclohexanon (XIV) und 1,4 g Dimeres werden in 10 ml Eisessig 15 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Ausb.: 1,2 g.

b) 0,6 g XIV, 0,7 g Dimeres, 8 ml Äthanol, 10 Tr. Piperidin, 15 Min. erhitzen, eindunsten und mit Eisessig anreiben. Ausb.: 0,8 g. Aus Nitrobenzol oder Eisessig gelbe Spieße, Schmp. 253° u. Zers.

$C_{13}H_{10}N_4$. Ber. C 70,25, H 4,53, N 25,21.
Gef. C 70,22, H 4,45, N 25,37.

¹⁰ R. Hull, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1136.