

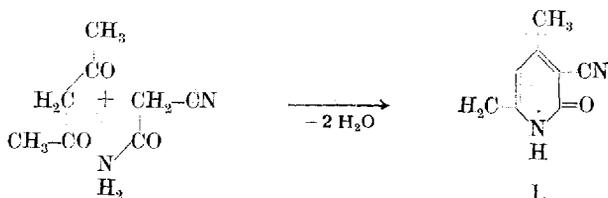
7. <sup>o</sup>Hans Henecka: Zur Kenntnis der  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen, V. Mitteil. \*): Über die Kondensation von Aceton-oxalester und *O*-Äthyl-aceton-oxalester mit Cyanacetamid.

[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

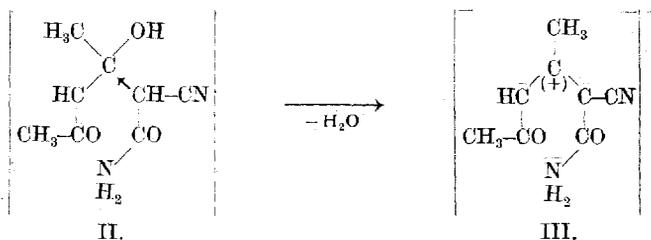
(Eingegangen am 11. April 1947.)

Es wird bewiesen, daß durch Einwirkung von Aceton-oxalester auf Cyanacetamid der 2-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(4)-ester entsteht, während die Kondensation von *O*-Äthyl-aceton-oxalester mit Cyanacetamid den isomeren 4-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(2)-ester liefert. Diese Feststellung führt zu einer von der allgemeinen Ansicht abweichenden Auffassung über den Mechanismus der *O*-Alkylierung einer  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindung.

Kondensiert man nach Sen-Gupta<sup>1)</sup> ein 1,3-Diketon mit Cyanacetamid bei Gegenwart basischer Mittel, so erhält man Derivate des  $\alpha$ -Pyridon- $\beta$ -carbonsäurenitrils, z.B. ein Dimethyl-Derivat I, nach folgendem Schema:



Der Mechanismus dieser Reaktion läßt sich unter Benutzung elektronentheoretischer Vorstellungen wie folgt zergliedern: Unter dem Einfluß des basischen Mediums wird zunächst aus dem Cyanacetamid ein Proton abgespalten unter Bildung eines Carbeniat-Anions, das sich mit der aktivierten Grenzformel des Enols des 1,3-Diketons unter Michael-Addition zu II vereinigt:



Dieses erste Addukt II stabilisiert sich dadurch, daß die zuvor enolische Hydroxyl-Gruppe zusammen mit dem zweiten Proton des  $\alpha$ -C-Atoms des Cyanacetamids sich als Wasser abspaltet, zu III. Bedingt durch den Energiegewinn bei Ausbildung des mesomeren aromatischen Zustands kommt es nunmehr zum Ringschluß zum aromatischen Pyridin-Derivat I, in dem das einsame Elek-

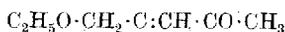
\*) IV. Mitteil. s. vorstehende Abhandlung.

<sup>1)</sup> Journ. chem. Soc. London **107**, 1362 [1915].

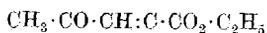
tronenpaar der  $\text{NH}_2$ -Gruppe sich einlagert in die Oktettlücke der mesomeren Grenzformel der Carbonyl-Gruppe, wonach sich sofort unter Abspaltung eines Hydroxyl-Anions, das sich mit dem zuerst abgespaltenen Proton unter Regeneration des Protonacceptors zu Wasser vereinigt, das mesomere aromatische System I ausbildet.

Der erste entscheidende Schritt dieser Synthese stellt also die Michael-Addition des Carbenat-Anions des Cyanacetamids an die enolische Doppelbindung zu einem in der Folge sich aromatisierenden Addukt dar.

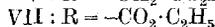
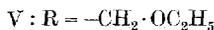
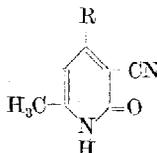
Kondensiert man Cyanacetamid mit unsymmetrischen 1.3-Diketonen, so sind zwei strukturisomere Pyridon-Derivate zu erwarten, je nach der Richtung, in der die Enolisierung unter den Reaktionsbedingungen erfolgt. Die Menge der entstehenden Isomeren gestattet daher einen Rückschluß auf die unter den Reaktionsbedingungen erfolgende vornehmliche Richtung der Enolisierung, die bestimmt wird durch die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten der beiden möglichen Enolformen. So entsteht beispielsweise aus  $\gamma$ -Äthoxy-acetylaceton (IV) bei der Kondensation mit Cyanacetamid vorwiegend das 2-Methyl-4-äthoxymethyl-5-cyan-pyridon-(6) (V)<sup>2)</sup>, ein Hinweis darauf, daß das  $\gamma$ -Äthoxy-acetylaceton unter den Bedingungen der Reaktion vornehmlich nach der Äthoxymethyl-Gruppe hin enolisiert (IV).



IV.

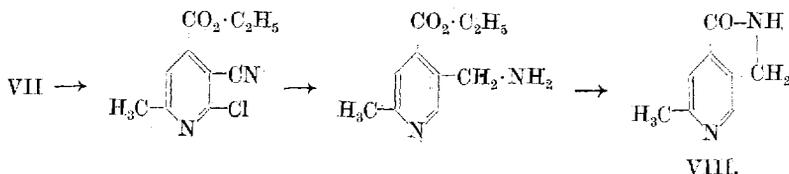


VI.



Da nun Aceton-oxalester (VI) konstitutionsbedingt nach der Seite des Oxalo-Restes enolisiert, ist bei der Kondensation mit Cyanacetamid die Bildung des 2-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(4)-esters (VII) zu erwarten. Tatsächlich erhält man bei der Kondensation von Aceton-oxalester mit Cyanacetamid leicht als alleiniges Reaktionsprodukt einen Methyl-cyan-pyridon-carbonsäureester vom Schmp. 213°, dessen Konstitution VII bewiesen werden konnte.

Die *o*-Stellung der Carbäthoxy- zur Cyangruppe wurde durch Überführung von VII in das Lactam VIII auf folgendem Wege bewiesen:

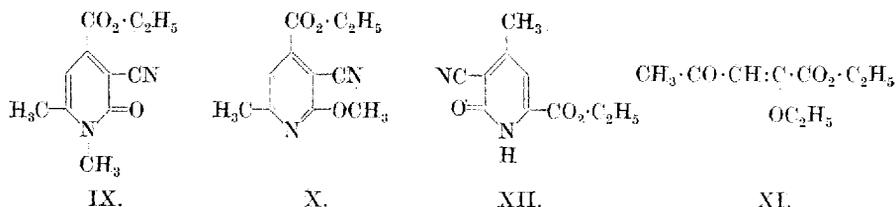


VIII.

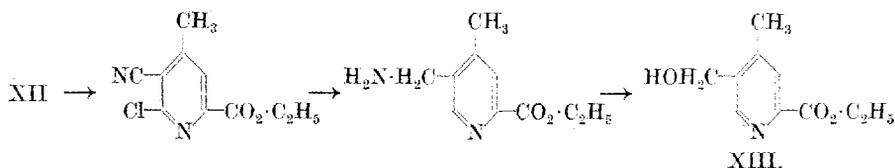
Methyliert man VII, so erhält man ein Gemisch des *N*-Methyl-pyridons IX mit der zugehörigen Methoxy-Verbindung X im Verhältnis von etwa 3 : 1.

<sup>2)</sup> St. A. Harris, E. T. Stiller u. K. Folkers, Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 1242 [1939].

Da nun dem *O*-Äthyl-aceton-oxalester nach L. Claisen<sup>3)</sup> die Konstitution XI zukommen soll, wurde auch diese Verbindung mit Cyanacetamid kondensiert. Dabei entsteht nun aber ein Methyl-cyan-pyridon-carbonsäureester vom Schmp. 235–237°, der mit VII isomer ist und dem daher wahrscheinlich die

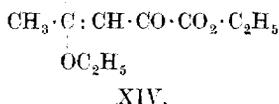


Konstitution eines 4-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(2)-esters (XII) zukommt. Die Konstitution von XII wurde dadurch sichergestellt, daß der aus ihm auf folgendem Wege erhaltene Methyl-oxymethyl-pyridin-carbonsäure-ester XIII nicht zum Lacton umgesetzt werden konnte.



Die  $\alpha$ -Stellung der Carbothoxy-Gruppe in XII wurde weiterhin dadurch sehr wahrscheinlich gemacht, daß nur die aus XII erhaltene Carbonsäure in wäbr. Lösung mit Ferrosulfat die für Pyridin- $\alpha$ -carbonsäuren charakteristische Rotfärbung gibt<sup>4)</sup>.

Die Sicherstellung der Konstitution des aus *O*-Äthyl-aceton-oxalester erhaltenen Kondensationsproduktes als 4-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(2)-ester führt nun zu der interessanten Folgerung, daß dem *O*-Äthyl-aceton-oxalester auf Grund des inneren Mechanismus der Kondensation mit Cyanacetamid die Konstitution XIV zukommen muß<sup>5)</sup>:



Allgemein tritt daher bei unsymmetrischen 1.3-Diketonen entgegen der allgemeinen Ansicht Alkylierung an derjenigen Ketogruppe ein, die nicht enoliert ist:

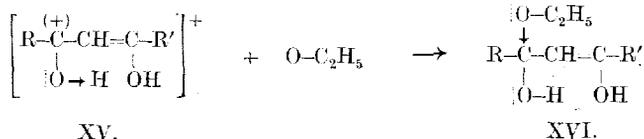


<sup>3)</sup> B. 40, 3908 [1907].

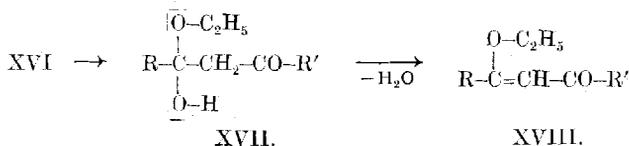
<sup>4)</sup> Zd. H. Skraup, Monatsh. Chem. 7, 210 [1886]; bei den hier vorliegenden Pyridon- $\alpha$ -carbonsäuren tritt diese Reaktion erst nach Zusatz einiger Tropfen Natriumacetat-Lösung ein.

<sup>5)</sup> Zum gleichen Ergebnis kamen inzwischen auf anderem Wege A. Rossi u. A. Lauchenauer, Helv. chim. Acta 30, 1501 [1948].

Die elektronentheoretische Zergliederung der Reaktion läßt diesen Befund leicht verständlich erscheinen: Da die Reaktion eine typische  $H^+$ -Ion-Katalyse darstellt ( $NH_4Cl$  als Katalysator), kommt die *O*-Äthylierung mit Alkohol bei Gegenwart von Orthoameisensäureester dadurch in Gang, daß zunächst die nicht enolisierte CO-Gruppe aus der aktivierten zwitterionischen Grenzformel heraus ein Proton aufnimmt unter Ausbildung eines Hydroxy-carbenium-Kations XV.



In die Oktettlücke dieses Kations lagert sich dann ein Äthoxyl-Anion ein unter Bildung von XVI, das dann sofort zu XVII ketisiert und danach unter dem Einfluß des Orthoameisensäureesters ein Mol. Wasser abspaltet zu XVIII.



Tritt daher bei einem 1,3-Diketon konstitutionsbedingt Enolisierung nur nach einer der beiden möglichen Richtungen ein, dann stellt die zugehörige *O*-Äthyl-Verbindung den Äther der anderen, nur theoretisch möglichen freien Enolform dar. Wie das Beispiel des Aceton-oxalesters zeigt, kommt dieser Reaktion praktische synthetische Bedeutung zu.

Die *O*-Äthylierung einer enolisierbaren  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindung ist daher ihrem Chemismus nach nicht als direkte Äthylierung der enolischen Hydroxylgruppe aufzufassen; die Reaktion verläuft vielmehr über die im Keto-Enol-Gleichgewicht vorhandene Ketoform.

### Beschreibung der Versuche.

Darstellung von 2-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(4)-äthylester (VII). a) Mit Piperidin als Katalysator: 8,4 g Cyanacetamid werden unter Erwärmen in 33 ccm Wasser gelöst; nach Zugabe von 16 g Aceton-oxalester, 5 ccm Alkohol und 0,5 ccm Piperidin wird etwa 6 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach etwa  $1\frac{1}{2}$  Stdn. beginnt die Abscheidung blättriger Kryställchen, die sich rasch vermehren. Es wird kalt abgesaugt, gewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert; Ausb. 3,2 g (14,7% d.Th.) vom Schmp. 208°.

b) Mit Natriumäthylat: 84 g Cyanacetamid werden in 1200 ccm absol. Alkohol auf dem Wasserbad gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 23 g Natrium in 450 ccm absol. Alkohol werden unter Rühren 160 g Aceton-oxalester zugetropft; es entsteht eine hellrote Lösung, aus der sich beim Erwärmen auf 60–65° allmählich in reichlicher Menge das hellgelbe Natriumsalz des Reaktionsproduktes abscheidet. Nach 6-stdg. Erwärmen wird kalt abgesaugt, in etwa 2 l Wasser gelöst und mit verd. Mineralsäure gefällt. Der erhaltene Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und aus 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert; Ausb. 133 g (64,5% d.Th.) vom Schmp. 213°.

c) Mit Kaliumcarbonat in Aceton: Weit bessere Ausbeuten erhält man, wenn man äquimolekulare Mengen der Reaktionskomponenten in Aceton bei Gegenwart von

1 Mol. Kaliumcarbonat kocht. 84 g Cyanacetamid werden in 2 l siedendem Aceton gelöst; nach allmählichem Eintragen von 140 g geglähtem, feingepulvertem Kaliumcarbonat werden unter kräftigem Rühren 160 g Aceton-oxalester eingetropfelt und danach 6 Stdn. unter stetem Rühren gekocht. Der nach dem Erkalten abgetrennte gelbe Niederschlag wird in Wasser gelöst und das Pyridon mit verd. Salzsäure gefällt. Es wird abgesaugt, gewaschen und aus 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert; Ausb. 169.3 g (82.2% d.Th.) vom Schmp. 213°.

$C_{10}H_{10}O_3N_2$  (206.2) Ber. C 58.24 H 4.86 N 13.59  $OC_2H_5$  21.85  
Gef. „ 58.01, 58.30 „ 4.97, 5.03 „ 13.92 „ 22.0.

Das gleiche Kondensationsverfahren hat sich auch bei Umsetzungen anderer 1.3-Diketone mit Cyanacetamid vorzüglich bewährt; dabei hat sich außerdem gezeigt, daß vornehmlich nur ein Isomeres entsteht, das nur einer der beiden Enolisierungsrichtungen des 1.3-Diketons entspricht. Dies zeigen die folgenden bei der Kondensation von Cyanacetamid mit  $\gamma$ -Methoxy-acetylaceton erhaltenen Ergebnisse:

Verfahren	Ausbeute	Schmp. des Rohprodukts
Mit Piperidin	64% d.Th.	220–237°; sintert ab 180°.
Mit Aceton-Kaliumcarbonat	81% d.Th.	235–237°; keine Sinterung.

Lactam der 2-Methyl-5-aminomethyl-pyridin-carbonsäure-(4) (VIII): 50 g der Verbindung VII werden in 250 cem Phosphoroxchlorid nach Zugabe von 50 g Phosphorpentachlorid 1 Stde. auf dem Wasserbad erwärmt. Aus der erhaltenen hellgelben Lösung wird zunächst das Oxychlorid i.Vak. bei 30–40° abgedampft. Der ölige Rückstand wird in Chloroform gelöst, vorsichtig durch Schütteln mit eiskalter verd. Kaliumcarbonat-Lösung entsäuert und danach aus der Chloroform-Lösung das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst, von Flocken abfiltriert, mit Kaliumcarbonat getrocknet und nach dem Verdampfen des Äthers i.Vak. destilliert. Farbloses Öl vom Sdp.<sub>2.5</sub> 144–146°, das rasch krystallisiert; Ausb. 34 g (62.5% d.Th.).

$C_{10}H_9O_2N_2Cl$  (224.7) Ber. C 53.45 H 4.01 N 12.45 Cl 15.83  
Gef. „ 53.88, 53.80 „ 4.28, 4.14 „ 12.29 „ 15.83.

10 g des so erhaltenen 2-Methyl-5-cyan-6-chlor-pyridin-carbonsäure-(4)-esters werden in 200 cem Alkohol gelöst und nach Zusatz von 15 cem konz. Salzsäure und Palladium-Tierkohle aus 1.5 g Palladium(II)-chlorid, 150 cem  $n/_{10}$  HCl und 9 g Tierkohle (Merck) mit Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von etwa 24 Stdn. werden insgesamt 3705 cem Wasserstoff aufgenommen. Danach wird die vom Katalysator abgetrennte Lösung i.Vak. eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial abgesaugt (0.17 g), mit konz. Kaliumcarbonat-Lösung versetzt und kurz auf dem Wasserbad erwärmt; es fällt ein weißer krystalliner Niederschlag aus, der kalt abgesaugt und aus heißem Wasser umkrystallisiert wird. Feine weiße Kryställchen vom Schmp. 244–246°; 2.7 g (41.7% d.Th.).

$C_8H_8ON_2$  (148.2) Ber. C 64.85 H 5.41 N 18.93  
Gef. „ 64.52, 64.58 „ 5.33, 5.52 „ 19.05.

1.2-Dimethyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(4)-äthylester (IX) und 2-Methyl-5-cyan-6-methoxy-pyridin-carbonsäure-(4)-äthylester (X): 100 g der Verbindung VII werden mit 750 cem Aceton übergossen, unter kräftigem Rühren zum Sieden erhitzt und 70 g gepulvertes Kaliumcarbonat eingetragen. Nach allmählicher Zugabe von 62 g frisch dest. Dimethylsulfat wird unter stetem kräftigem Rühren 2 Stdn. gekocht, vom Niederschlag abgesaugt und das Aceton abdestilliert. Beim Umkrystallisieren des Rückstands aus Benzol erhält man 59 g der *N*-Methyl-Verbindung IX vom Schmp. 135–136° in Form blaßgelblicher Kryställchen; Ausb. 55.3% d.Theorie.

$C_{11}H_{12}O_3N_2$  (220.2) Ber. C 59.99 H 5.46 N 12.73  $OC_2H_5$  20.45  
Gef. „ 59.86, 59.81 „ 5.61, 5.60 „ 13.16 „ 20.47.

Aus der benzolischen Mutterlauge fällt mit Petroläther wenig eines unreinen Stoffs vom Schmp. 120–130° aus; die Benzol-Petroläther-Lösung wird alsdann abgedampft und der Rückstand aus wenig Ligroin umkrystallisiert; Weiße Kryställchen der Methoxy-Verbindung X vom Schmp. 75–76°; Ausb. 22 g (20.6% d.Th.), an Methylierungsprodukten insgesamt 75.9% d.Theorie.

$C_{11}H_{12}O_3N_2$  (220.2) Ber. C 59.99 H 5.46 N 12.73 „ $OCH_3$ “ 28.2  
Gef. „ 59.94, 60.01 „ 5.50, 5.55 „ 13.10 „ $OCH_3$ “ 28.0.

4-Methyl-5-cyan-pyridon-(6)-carbonsäure-(2)-äthylester (XII): 84 g Cyanacetamid werden in der bei der Verbindung VII beschriebenen Weise mit 140 g Kaliumcarbonat und 186 g *O*-Äthyl-aceton-oxalester<sup>3)</sup> umgesetzt. Man erhält nach etwa 14-stdg. Kochen ein rotes Kaliumsalz, das in Wasser gelöst und mit verd. Schwefelsäure gefällt wird. Es wird abgesaugt, gewaschen und aus 50-proz. Essigsäure umkrystallisiert; Ausb. 151 g (73% d.Th.) vom Schmp. 235–237°.

$C_{10}H_{10}O_3N_2$  (206.2) Ber. N 13.59  $OC_2H_5$  21.85 Gef. N 13.76  $OC_2H_5$  21.77.

4-Methyl-5-cyan-6-chlor-pyridin-carbonsäure-(2)-äthylester wurde aus der Verbindung XII in der zuvor beschriebenen Weise dargestellt. Sdp.<sub>3</sub> 157°; krystallisiert sofort. Schmp. 90–91°; Ausb. 73.5% d.Theorie.

$C_{10}H_9O_2N_2Cl$  (224.7) Ber. N 12.48 Cl 15.83  $OC_2H_5$  20.02  
Gef. „ 12.68 „ 15.84 „ 20.00.

4-Methyl-5-oxymethyl-pyridin-carbonsäure-(2)-äthylester (XIII): 5 g der zuvor beschriebenen  $\alpha$ -Chlor-Verbindung werden in 50 cem 20-proz. Salzsäure nach Zugabe von 2 g kolloidalem Palladium mit Wasserstoff geschüttelt. Innerhalb von etwa 24 Stdn. werden 1580 cem Wasserstoff aufgenommen. Danach wird vom Katalysator abgetrennt, die Lösung mit 50 cem Wasser verdünnt, mit 1.5 g Natriumnitrit versetzt und 1 Stde. auf 60° erwärmt. Sodann wird kalt mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, mit Kochsalz gesättigt und 5 mal mit Äther ausgeschüttelt. Der krystallisierende Äther-Rückstand wird aus Methylenchlorid + Petroläther umkrystallisiert. Feine farblose Kryställchen (0.3 g) vom Schmp. 98–100°; leicht löslich in Wasser und den üblichen Lösungsmitteln außer Ligroin und Petroläther.

$C_{10}H_{13}O_3N$  (195.2) Ber. C 61.55 H 6.67 N 7.18  $OC_2H_5$  23.1  
Gef. „ 61.20 „ 6.61 „ 7.25 „ 23.3.

Erwärmt man 0.2 g mit 10 cem 30-proz. Kalilauge 2 Stdn. auf dem Wasserbad, säuert danach mit Salzsäure an und sättigt mit Natriumhydrogencarbonat, so läßt sich mit Äther aus dieser Lösung kein ätherlöslicher Stoff isolieren.

## 8. Hans Henecka: Zur Kenntnis der $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen, VI. Mitteil.\*): Die Kondensation von $\alpha$ -Aminomethylen- $\beta$ -dicarbonyl-Verbindungen mit Ketonen und mit $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen.

[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 11. April 1947.)

Es wird gezeigt, daß die Kondensation von  $\alpha$ -Aminomethylen- $\beta$ -dicarbonyl-Verbindungen mit Ketonen und mit  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen nach einem der Einwirkung von  $\alpha$ -Äthoxymethylen- $\beta$ -dicarbonyl- bzw. Oxymethylen- $\beta$ -carbonyl-Verbindungen auf  $\beta$ -Ketimid-Derivate von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen analogen Mechanismus verläuft; beide Reaktionen führen daher u.U. zu den gleichen Reaktionsprodukten.

Die bekannte P. Friedländersche<sup>1)</sup> Chinolin-Synthese geht aus vom *o*-Amino-benzaldehyd bzw. *o*-Amino-acetophenon, deren Kondensation mit Ketonen unter dem Einfluß basischer Mittel zu Derivaten des Chinolins führt.

Es wurde nun versucht, auf ähnlichem Wege durch Kondensation entsprechender rein aliphatischer Verbindungen zu Derivaten des Pyridins zu gelangen. So sollte man erwarten, daß man durch Kondensation der L. Claisen-

\* ) V. Mitteil. s. vorstehende Abhandlung.

<sup>1)</sup> B. 15, 2574 [1882]; 16, 1833 [1883]; 18, 2405 [1885]; 25, 1752 [1892].