

## HEINRICH HELLMANN und KARL SEEGMÜLLER

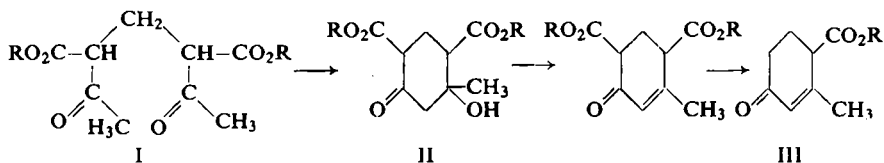
### Pyridin-Ringschluß von Methylen-bis-cyanessigestern

Aus dem Chemischen Institut der Universität Tübingen

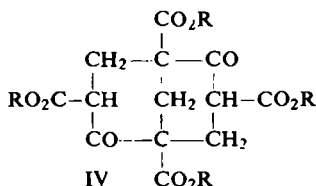
(Eingegangen am 2. Juli 1958)

Methylen-bis-cyanessigestern werden unter der Wirkung von Natriumalkoholat zu 2-Alkoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäureestern (IX) ringgeschlossen. Der Konstitutionsbeweis für die Ringschlußprodukte wird durch alkalische Verseifung zu bekannten 2-Alkoxy-6-hydroxy-dinicotinsäuren geführt.

Methylen-bis-acetessigestern und Methylen-bis-malonester werden, wie man seit Jahrzehnten weiß, durch basische Kondensationsmittel cyclisiert. Methylen-bis-acetessigestern (I) erfährt eine intramolekulare Aldolreaktion zu II, das dann in den sog. Hagemann-Ester (III) übergeht<sup>1)</sup>:



Methylen-bis-malonester macht einen komplizierten Reaktionsgang durch, welcher nach einer Folge von hin- und rüchläufigen Michael-Additionen und intramolekularen Esterkondensationen schließlich zu einem Bicyclononandion-tetracarbonsäureester (IV) führt<sup>2)</sup>:



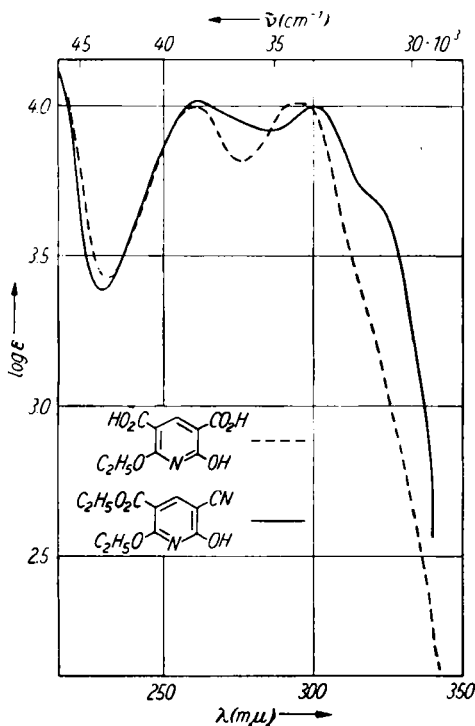
Dagegen war bisher nichts darüber bekannt, wie sich die Methylen-bis-cyanessigestern unter der Wirkung von basischen Kondensationsmitteln, wie Natriumalkoholat, verändern. Nachdem diese Ester kürzlich leicht zugänglich wurden<sup>3)</sup>, haben wir ihr Verhalten unter den erwähnten Bedingungen studiert. Man konnte vermuten, daß sie analoge Veränderungen erleiden würden wie die Methylen-bis-malonester, und daher ein Bicyclononandion-tetranitril oder dementsprechende Zwischenprodukte auf dem Wege zu seiner Bildung erwarten, da Aldolreaktionen, wie sie beim Methylen-bis-acetessigestern auftreten, nicht in Betracht kamen. Darüber hinaus konnte mit Nitrildimerisierungsprodukten gerechnet werden. Diese Mutmaßungen erfuhren jedoch keine Bestätigung.

<sup>1)</sup> E. KNOEVENAGEL, *Liebigs Ann. Chem.* **281**, 25 [1894]; P. RABE und F. ELZE, ebenda **323**, 90 [1902]; P. RABE und F. RAHM, ebenda **332**, 13 [1904]; P. RABE, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **76**, 979 [1943]; K. MIESCHER und P. WIELAND, *Helv. chim. Acta* **33**, 1847 [1950].

<sup>2)</sup> H. MEERWEIN und W. SCHÜRMAN, *Liebigs Ann. Chem.* **398**, 196 [1913].

<sup>3)</sup> H. HELLMANN und K. SEEGMÜLLER, *Chem. Ber.* **90**, 535 [1957].

Erhitzt man Methylen-bis-[cyanessigsäure-äthylester] mit Natriumäthylat in absol. Äthanol 8 Stdn. zum Sieden und gießt dann auf ein Gemisch von Salzsäure und Eis, so fällt ein Produkt aus, das aus Dioxan farblose derbe Kristalle vom Schmp. 194 bis 195° bildet. Der gleiche Versuch mit dem Bis-methylester (Va) und Natriummethylat in Methanol ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 221–222°. Zu diesem Produkt gelangt man auch, wenn man den Äthylester mit Methylat in Methanol umsetzt, was darauf hindeutet, daß das Reaktionsprodukt noch Estergruppen enthält, an denen Umesterung stattfindet. Die Ausbeuten liegen bei 40% und sind durch Variation der Konzentrationen an Methylen-bis-cyanessigester und Alkoholat nicht zu erhöhen. Die Reaktionsprodukte bilden kein 2,4-Dinitro-phenylhydrazon und enthalten demnach *keine* Carbonylgruppe. Diese Befunde sprachen bereits gegen eine Reaktionsfolge analog der Cyclisierung der Methylen-bis-malonester, da das hiernach zu erwartende Endprodukt (Bicyclononandion-tetranitril) im Gegensatz zum isolierten Produkt keine Estergruppen, wohl aber – ebenso wie seine Vorstufen – Carbonylgruppen enthalten müßte.



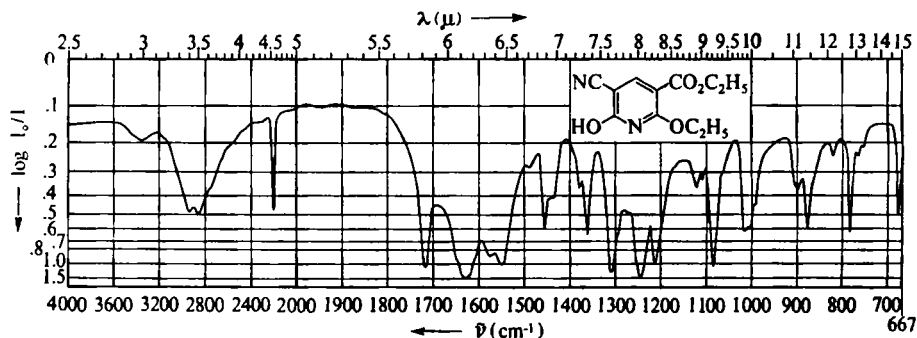
Abbild. 1  
UV-Spektren von 2-Äthoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäure-äthylester (IXb) (—) und von XIIb (Dicarbonsäure durch Verseifung des Methylen-bis-cyanessigester-Kondensationsproduktes). Identisch mit der Absorptionskurve von 2-Äthoxy-6-hydroxy-dinicotinsäure nach l. c.<sup>6)</sup> (- · - · -); in Äthanol gemessen

Wichtige Hinweise auf die Konstitution wurden durch die UV- und IR-Spektren gewonnen (Abbildung 1 und 2)<sup>4)</sup>. Die Spektren der Methylester- und Äthylester-

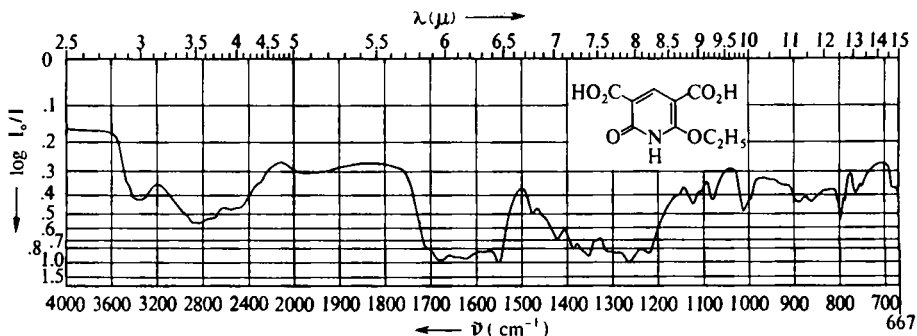
<sup>4)</sup> Für die Diskussion über die Deutung der Spektren danken wir den Herren Dr. W. STEIDLE (Fa. Dr. Karl Thomae, Biberach), Dr. E. BIEKERT und Dr. R. BECKMANN (Max-Planck-Institut für Biochemie, München).

Umsetzungsprodukte stimmen praktisch überein. Sie deuteten auf  $\alpha$ -Pyridoncarbonsäureester hin, welche noch eine Cyangruppe enthalten; die Nitrilbande zeichnet sich im IR-Spektrum besonders deutlich ab.

Die Molekulargewichtsbestimmung des Methylesterproduktes nach RAST ergab den Wert 218, diejenige des Äthylesterproduktes, welche wegen dessen teilweiser Zersetzung bei der Bestimmung mit Unsicherheiten behaftet ist, den Wert 202. Auf Grund des Molekulargewichts und der Daten der Elementaranalyse wurde für den Methylester die Summenformel  $C_9H_8N_2O_4$  aufgestellt.



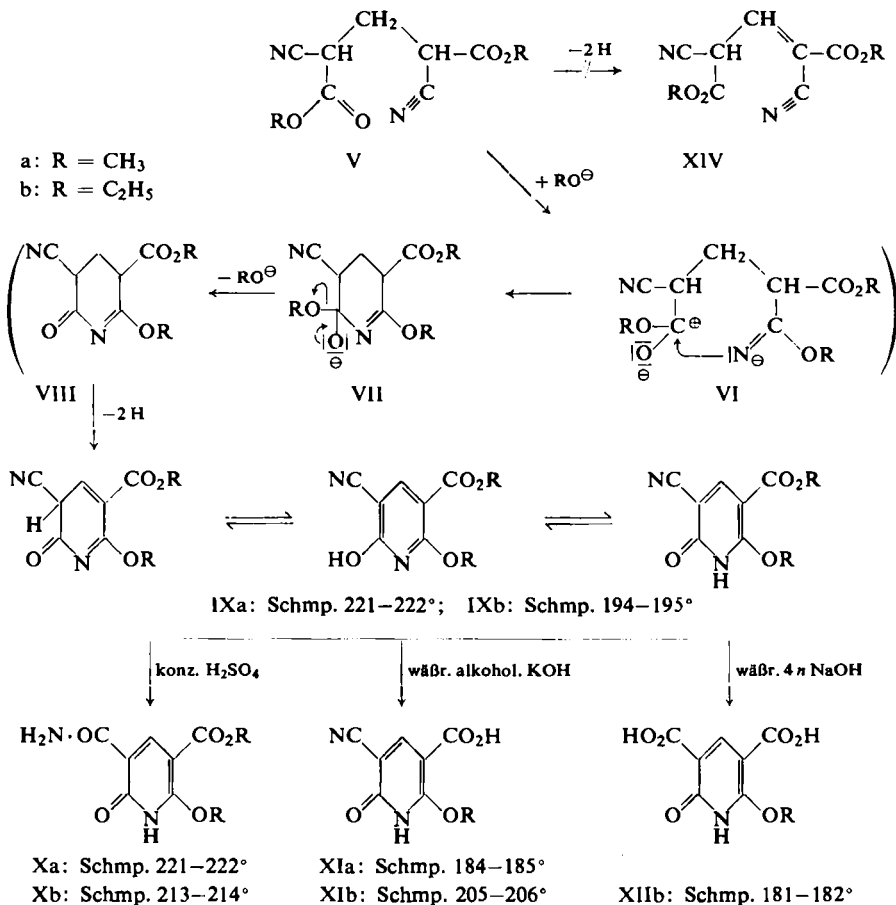
Abbild. 2. IR-Spektrum von IXb: Die scharfe Bande bei  $2198\text{ cm}^{-1}$  entspricht einer Nitrilgruppe; die  $C=O$ -Valenzschwingungsbande bei  $1715\text{ cm}^{-1}$  ist mit einer ungesättigten Estergruppierung zu vereinbaren; bei  $1250\text{ cm}^{-1}$  tritt die zugehörige  $C=O$ -Valenzschwingung auf. Die intensive Bande bei  $1626\text{ cm}^{-1}$  spricht für das Vorliegen einer  $\alpha$ -Pyridon-Gruppierung. Die Banden bei  $1577$ ,  $1550$  und  $784$ ,  $677\text{ cm}^{-1}$  deuten auf ein aromatisches System (hier den Pyridinring) hin.



Abbild. 3. IR-Spektrum von XIIb: Die Banden im Gebiet  $3300\text{--}2500\text{ cm}^{-1}$  sind für Carboxylgruppen charakteristisch und könnten zusammen mit der Bande bei  $1690\text{ cm}^{-1}$  einen Hinweis für eine zwitterionische Form geben. Zwischen  $1695\text{ cm}^{-1}$  und  $1538\text{ cm}^{-1}$  treten die  $C=O$ -Valenzschwingungsbanden der Carboxyl-, Carboxylat- und Amidgruppen auf. Das recht diffuse Aussehen des Spektrums deutet auf sehr starke Wasserstoffbrückenassoziation hin, wie dies bei Struktur XIIb zu erwarten ist.

Alle diese Befunde im Verein mit Überlegungen hinsichtlich möglicher Bildungswege führten zu der Annahme, daß die Methylen-bis-cyanessigester unter der Wirkung von Natriumalkoholat einen Ringschluß zu 2-Alkoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäureestern (IX) erfahren, mit denen die Analysenwerte gut übereinstimmen.

Verbindungen dieser Art waren noch nicht bekannt. Daher wurden die Reaktionsprodukte verseift, um den Anschluß an bekannte Derivate der Dinicotinsäure zu gewinnen. Durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur konnte nur die Umwandlung der Nitrilgruppe in ein Amid (X) erreicht werden; die Elementaranalyse zeigte die Aufnahme von 1 Mol.  $H_2O$  an, und die charakteristische Nitrilbande im IR-Spektrum war verschwunden. Hydrolyseversuche mit Salz- oder Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur führten nur zu olivgrünen, nicht kristallisierenden Produkten, wie sie sich rasch aus dem leicht durch Decarboxylierung von 2.6-Di-



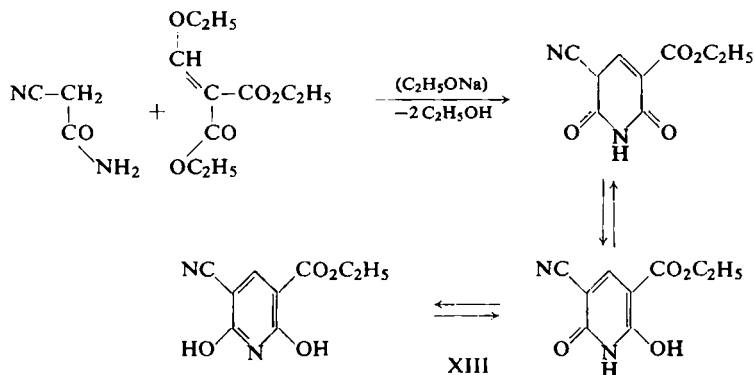
hydroxy-dinicotinsäure entstehenden 2.6-Dihydroxy-pyridin bilden<sup>5)</sup>. Vierstündiges Kochen mit wäßr. alkohol. Kalilauge bewirkte nur Verseifung der Ester zu den Carbonsäuren (XI), während die Nitrilgruppen intakt blieben, wie das IR-Spektrum deutlich anzeigt; dagegen ließ sich die Nitrilgruppe zusätzlich verseifen, wenn man die Kondensationsprodukte 33 Stdn. in wäßr. 4 n NaOH kochte. Die Hydrolyse war

<sup>5)</sup> L. GATTERMANN und A. SKITA, Ber. dtsh. chem. Ges. 49, 496, 498 [1916].

auch hier von starken Zersetzungerscheinungen begleitet, so daß die Ausbeute an Dicarbonsäure XII 33% nicht überschritt. Die auf diese Weise aus dem Cyclisierungsprodukt des Methylen-bis-[cyanessigsäure-äthylesters] erhaltene Dicarbonsäure XIIb stimmt in allen Eigenschaften (Schmp., Misch-Schmp., Löslichkeit, UV- und IR-Spektrum (Abbild. 1 und 3)) mit der 2-Äthoxy-6-hydroxy-dinicotinsäure (XIIb) überein, welche nach M. GUTHZEIT und O. DRESSEL<sup>6)</sup> synthetisiert wurde. Damit sind die Ringschlußprodukte der Methylen-bis-cyanessigester als 2-Alkoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäureester (IX) identifiziert.

Es ergibt sich die interessante Tatsache, daß Methylen-bis-acetessigester, Methylen-bis-malonester und Methylen-bis-cyanessigester unter der Wirkung starker Basen cyclisiert werden, aber alle 3 Typen in ganz verschiedener Weise!

Im Zuge der Konstitutionsaufklärung wurden weitere Dinicotinsäure-Derivate synthetisiert und zum spektralen Vergleich herangezogen. Von diesen war der 2,6-Dihydroxy-5-cyan-nicotinsäure-äthylester (XIII) noch nicht bekannt. Er wurde durch Kondensation von Cyanacetamid und Äthoxymethylen-malonester mit Hilfe von Natriumäthylat erhalten:



Die Kondensation der Methylen-bis-cyanessigester deuten wir so, daß das katalysierende Alkoholat den Ester an der Nitrilgruppe angreift (VI), welche sich ihrerseits mit dem negativierten Stickstoff an das Carboxyl-Kohlenstoffatom der anderen Molekülhälfte anlagert (VII), worauf die an diesem C-Atom haftende Alkoxy-Gruppe das Molekül verläßt. Das entstandene Dihydropyridin-Ringsystem (VIII) kann nun, einem Aromatisierungsbestreben folgend, entweder während der mehrstündigen Reaktionsdauer vom Luftsauerstoff zum Pyridin-Derivat oxydiert werden oder im Zuge einer Disproportionierungsreaktion in die Pyridin-Verbindung und ein wasserstoffreicheres Hydropyridin-Produkt übergehen. Für die zuletzt genannte Alternative spricht die Tatsache, daß die Ausbeuten an 2-Alkoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinester (IX) nicht über 40% gebracht werden konnten; ein weiteres definiertes Produkt, das diese Vermutung stützen könnte, wurde jedoch nicht gefaßt. Auf jeden Fall beginnt die Reaktionsfolge nicht mit einer Dehydrierung des Methylen-bis-cyanessigesters ( $\alpha,\alpha'$ -Dicyan-glutarsäureesters) zum  $\alpha,\alpha'$ -Dicyan-glutaconsäureester (XIV), dessen

<sup>6)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 1415 [1889].

analoger Ringschluß direkt zum Pyridon-Derivat (IX) führen müßte, denn XIV bildet unter den angewandten Bedingungen Produkte, die nicht mit IX identisch sind.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, den FARBENFABRIKEN BAYER für großzügige Überlassung von Chemikalien.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. *2-Äthoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäure-äthylester (IXb)*: 14.3 g (0.06 Mol) *Methylen-bis-[cyanessigsäure-äthylester]* werden mit einer Lösung von 5 g (0.22 Grammatome) Natrium in 100 ccm absol. Äthanol 8 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß gekocht. Das abgekühlte rotbraune Reaktionsgemisch läßt man langsam in ein Gemisch von 110 ccm 2*n* HCl und 100 g zerstoßenem Eis einlaufen. Nach 1–2 Stdn. wird der ausgefallene schwachgelbe krist. Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> i. Vak. getrocknet. Nach Umkristallisieren aus wenig Dioxan erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 194–195° (Zers.). Ausb. 38 % d. Th.

C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (236.2) Ber. C 55.93 H 5.12 N 11.86

Gef. C 55.86 H 5.04 N 11.79 Mol.-Gew. 202\*)

\*) Bei der Bestimmung nach RAST tritt Zersetzung ein.

2. *2-Methoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäure-methylester (IXa)*: Die gleichen Ausgangsmaterialien, wie unter 1. beschrieben, ergeben bei der Durchführung der Reaktion in Methanol unter Umesterung den entspr. Methylester vom Schmp. 221–222° (Zers.) in 41-proz. Ausbeute. Ausgehend von Methylen-bis-[cyanessigsäure-methylester] unter Einhaltung sonst gleicher Bedingungen erhält man den Methylester IXa in 35-proz. Ausbeute.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (208.2) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46

Gef. C 51.88 H 3.90 N 13.47 Mol.-Gew. 218 (nach RAST)

3. *2-Methoxy-5-carbaminy-6-hydroxy-nicotinsäure-methylester (IXa)*: 2.08 g (0.01 Mol) *IXa* werden in 20 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen, worin sie sich nach kurzer Zeit mit schwachgelber Farbe auflösen. Nach 7stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird die Lösung auf 100 g Eis gegossen, wobei ein farbloser Niederschlag ausfällt, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet wird. Durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von 4 Vol. Aceton und 1 Vol. Benzol erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 221–222°, die sich nicht in 2*n* NaOH lösen. Ausb. 64 % d. Th.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  261, 298 m $\mu$ ;  
 $\epsilon_{\max}$  10120, 10150.

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (226.2) Ber. C 47.79 H 4.46 N 12.39 Gef. C 48.03 H 4.63 N 12.62

4. *2-Äthoxy-5-carbaminy-6-hydroxy-nicotinsäure-äthylester (IXb)*: Behandlung von 2.36 g (0.01 Mol) *IXb*, wie unter 3. beschrieben, führt nach Umkristallisieren aus Aceton zu farblosen Kristallen vom Schmp. 213–214°. Ausb. 56 % d. Th.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (254.2) Ber. C 51.96 H 5.55 N 11.02 Gef. C 52.49 H 5.65 N 10.90

5. *2-Methoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäure (XIa)*: 2.08 g (0.01 Mol) *IXa* und 2 g Kaliumhydroxyd werden in einem Gemisch von 5 ccm Wasser und 20 ccm Äthanol 4 Stdn. gekocht, wobei die Substanz allmählich in Lösung geht. Beim Abkühlen fällt ein farbloser Produkt aus, von dem eine weitere Portion durch Versetzen der Mutterlauge mit Äthanol gewonnen werden kann. Die vereinigten Niederschläge werden in Wasser gelöst. Aus der klarfiltrierten Lösung erhält man durch Ansäuern mit 2*n* HCl ein farblores Kristallinat,

das sich in verd. Natriumcarbonatlösung leicht löst. Umkristallisieren aus Dioxan nach vorherigem Auflösen in 2*n* NaOH und Wiederausfällen mit überschüss. 2*n* HCl ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 184–185° (Zers.). Ausb. 67 % d. Th.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  260, 300 m $\mu$ ;  
 $\epsilon_{\max}$  11200, 10670.

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (196.2) Ber. C 49.47 H 3.22 N 14.42 Gef. C 49.37 H 3.04 N 14.15

6. 2-Äthoxy-5-cyan-6-hydroxy-nicotinsäure (XIb): 2.36 g (0.01 Mol) IXb werden, wie unter 5. beschrieben, verseift. Umkristallisieren aus einem Gemisch von 1 Vol. Methanol und 1 Vol. Wasser ergibt farblose verfilzte Nadelchen vom Schmp. 205–206° (Zers.). Ausb. 58 % d. Th.

UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  260, 298 m $\mu$ ;  
 $\epsilon_{\max}$  11550, 10600.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (208.2) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 51.62 H 3.77 N 13.34

7. 2-Hydroxy-6-äthoxy-dinicotinsäure (XIIb): 2.38 g (0.01 Mol) IXb werden in 40 ccm 4*n* NaOH unter Durchleiten eines mäßigen Stickstoffstromes gekocht. Das entweichende Ammoniak wird in vorgelegter, mit Methylrot als Indikator versetzter 0.1*n* HCl aufgefangen. Nach 3 Stdn. und 50 Min. sind 60 % des Nitrils verseift, nach 34 Stdn. insgesamt 89.7 %. Nach dieser Zeit wird abgekühlt, filtriert und das Filtrat mit halbkonz. Salzsäure angesäuert, worauf ein schwach rötlicher Niederschlag ausfällt, der größtenteils aus NaCl besteht. Er wird abgenutscht, über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und mit Aceton extrahiert. Aus dem Acetonextrakt kristallisiert XIIb beim Einengen aus. Nach Umkristallisieren aus Aceton: Schmp. 181 bis 182° (Zers.). Ausb. 24 % d. Th.

XIIb zeigt die gleichen UV- und IR-Spektren wie die nach M. GUTHZEIT und O. DRESSEL<sup>6)</sup> dargestellte 2-Hydroxy-6-äthoxy-dinicotinsäure und gibt keine Schmp.-Depression mit dieser.

8. 2,6-Dihydroxy-5-cyan-nicotinsäure-äthylester (XIII): 0.58 g (0.025 Grammatom) Natrium und 2.1 g (0.025 Mol) Cyanacetamid werden in 40 ccm absol. Äthanol gelöst, zum schwachen Sieden erhitzt und dann tropfenweise mit 5.4 g (0.025 Mol) Äthoxymethylenmalonsäure-diäthylester<sup>7)</sup> versetzt. Die Lösung färbt sich allmählich rot und scheidet ein gelbes Produkt ab. Nach 2 Stdn. wird abgekühlt und das gelbe Pulver (4 g) abgesaugt, 10 Min. mit verd. Salzsäure behandelt, wieder abgesaugt und i. Vak. über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet. Durch Extraktion mit Äthanol gewinnt man eine farblose kristallisierte Substanz, die nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 226–227° (Zers.) schmilzt. Ausb. 18.2 % d. Th.

C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (208.2) Ber. C 51.92 H 3.87 N 13.46 Gef. C 52.07 H 3.92 N 13.49

<sup>7)</sup> L. CLAISEN, Liebigs Ann. Chem. 297, 75 [1897].