

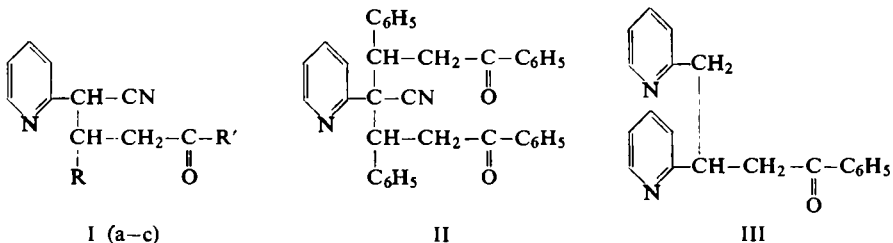
HANS BEYER und KLAUS LEVERENZ<sup>1)</sup>Über Pyridinabkömmlinge, III<sup>2)</sup>Die Michael-Addition von Pyridyl-(2)-acetonitril an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 8. August 1960)

Es werden die Umsetzungen von Pyridyl-(2)-acetonitril mit Benzal-acetophenon, 2-Pyridal-acetophenon, Benzal-aceton zu den entsprechenden  $\delta$ -Ketonitrilen beschrieben.

In der I. Mittel.<sup>3)</sup> wurde über die Synthese von  $\delta$ -Ketonitrilen der Pyridinreihe durch Cyanäthylierung von Picolyl-(2)-ketonen berichtet. Größere Variationsmöglichkeiten zur Darstellung dieser Verbindungsklasse bietet die MICHAEL-Addition von Pyridyl-(2)-acetonitril an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone. Führt man diese Umsetzung unter Bedingungen durch, wie sie für die Reaktion von Picolyl-(2)-ketonen mit Acrylnitril angegeben worden sind<sup>3)</sup>, d. h. in alkoholischer Lösung mit Kaliumhydroxyd als Katalysator bei Temperaturen bis 60°, so gelangt man zu einem Gemisch des Mono- und Diadditionsprodukts. Bei der Umsetzung von Pyridyl-(2)-acetonitril mit Benzal-acetophenon entstehen nebeneinander  $\alpha$ -[Pyridyl-(2)]- $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -benzoyl-buttersäurenitril (Ia) und 1.5-Dibenzoyl-2.4-diphenyl-3-[pyridyl-(2)]-3-cyan-pentan (II) in Ausbeuten von 14 bzw. 35% d. Th., bezogen auf Benzal-acetophenon:



- Ia: R = R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 Ib: R = C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N, R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 Ic: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R' = CH<sub>3</sub>

Wählt man dagegen Reaktionsbedingungen, wie sie H. HENECKA<sup>4)</sup> für die Umsetzung von Benzylcyanid mit Benzal-aceton angewandt hat, d. h. arbeitet man mit einem Überschuß von Pyridyl-(2)-acetonitril in äther. Lösung bei Raumtemperatur mit methanol. Kaliumhydroxyd als Katalysator, so wird die Bildung des Diadditions-

<sup>1)</sup> Vgl. K. LEVERENZ, Dissertat. (Teil A), Univ. Greifswald 1960.

<sup>2)</sup> II. Mittel.: H. BEYER, H.-J. HAASE und W. WILDGRUBE, Chem. Ber. 91, 247 [1958].

<sup>3)</sup> H. BEYER, W. LÄSSIG und G. SCHUDY, Chem. Ber. 90, 592 [1957].

<sup>4)</sup> Chem. Ber. 82, 104 [1949].

produkts weitgehend unterdrückt. Hinzu kommt der günstige Umstand, daß Ia in Äther schwer löslich ist und sich schon während der Reaktion abscheidet. Auf diese Weise konnten Rohausbeuten an Ia von über 80% d. Th. erreicht werden.

Analog führt die MICHAEL-Addition von Pyridyl-(2)-acetonitril an 2-Pyridalacetophenon und Benzal-aceton zu  $\alpha,\beta$ -Di-[pyridyl-(2)]- $\gamma$ -benzoyl-buttersäurenitril (Ib) bzw.  $\alpha$ -[Pyridyl-(2)]- $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -acetyl-buttersäurenitril (Ic) mit Ausbeuten von 76 und 69% d. Th.

Die Darstellung der Phenylhydrazone von Ia und Ic bereitete keine Schwierigkeiten, dagegen führte die Kondensation von Ib mit Phenylhydrazin und 2,4-Dinitrophenylhydrazin nicht zu kristallinen Produkten. Zur näheren Charakterisierung von Ib wurde die Nitrilgruppe daher mit 50-proz. Schwefelsäure verseift. Die hierbei intermediär entstehende Carbonsäure verhält sich auf Grund der C=N-Gruppierung des Pyridinkerns wie eine  $\beta$ -Ketosäure und spaltet Kohlendioxyd ab. Es entsteht 1-Benzoyl-2,3-di-[pyridyl-(2)]-propan (III), das ein kristallines 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildet.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Pyridyl-(2)-acetonitril*<sup>5)</sup>: 100 g *Picolyl-(2)-chlorid-hydrochlorid*<sup>6)</sup> (0.61 Mol) werden in Wasser gelöst, mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert und die entstehende freie Base sofort mit Äther ausgeschüttelt. Das Überschreiten des Neutralpunktes ist an der Rotfärbung der wäbr. Schicht erkennbar. Die Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei Raumtemperatur unter vermindertem Druck eingengt. Das zurückbleibende Öl wird in 100 ccm Methanol aufgenommen und unter Rühren einer Lösung von 60 g *Natriumcyanid* (0.61 Mol + Überschuß) in 150 ccm Wasser und 900 ccm Methanol tropfenweise zugefügt. Nach 10stdg. Rühren wird der Niederschlag abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. fraktioniert, Sdp.<sub>1-2</sub> 85–90°. Ausb. 45–50 g (62–70% d. Th.).

*$\alpha$ -[Pyridyl-(2)]- $\beta$ -phenyl- $\gamma$ -benzoyl-buttersäurenitril (Ia) und 1,5-Dibenzoyl-2,4-diphenyl-3-[pyridyl-(2)]-3-cyan-pentan (II)*:

a) 20 g *Pyridyl-(2)-acetonitril* (0.17 Mol) werden unter Zugabe von 3 Plätzchen Kaliumhydroxyd in 10 ccm absol. Äthanol gelöst, eine Lösung von 35.5 g *Benzalacetophenon* (0.17 Mol) in 75 ccm absol. Äthanol und 25 ccm Äther unter kräftigem Rühren bei 35° langsam tropfenweise zugefügt und danach noch 2 Stdn. gerührt. Bei 0° kristallisieren 16 g II (35% d. Th., bezogen auf Benzalacetophenon). Die Aufarbeitung des Filtrats ist unten beschrieben. II ist löslich in Aceton, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Äther und Äthanol. Umkristallisation aus Benzol/Petroläther ergibt farblose derbe Stäbchen, Schmp. 212–213°.

$C_{37}H_{30}N_2O_2$  (534.7) Ber. C 83.11 H 5.66 N 5.24 Gef. C 83.29 H 5.73 N 5.00

Das oben erhaltene Filtrat wird unter vermindertem Druck eingengt, der viskose Rückstand in Äther gelöst und der Kristallisation überlassen. Ausb. an Ia: 8 g (14% d. Th.). Es ist löslich in Aceton, Äthanol, Butanol, Benzol und Chloroform, schwer löslich in Äther und Benzin. Farblose Nadeln aus Äthanol, Schmp. 119°.

$C_{22}H_{18}N_2O$  (326.4) Ber. C 80.96 H 5.56 N 8.58 Gef. C 80.75 H 5.71 N 8.70

<sup>5)</sup> T. ITAI und H. OGURA, J. pharmac. Soc. Japan [Yakugakuzasshi] **75**, 296 [1955]; C. A. **50**, 1810 [1956].

<sup>6)</sup> Hersteller: Dr. F. Raschig GmbH, Ludwigshafen.

b) 20 g *Pyridyl-(2)-acetonitril* (0.17 Mol) werden mit 1 ccm 30-proz. methanol. Kalilauge versetzt und bei 20–25° langsam unter Rühren eine Lösung von 27 g *Benzal-acetophenon* (0.13 Mol) in 120 ccm Äther zugefügt. Das Zutropfen wird nach Zugabe von ca. 40 ccm der äther. Lösung unterbrochen und der Beginn der Kristallisation abgewartet, die erst nach mehreren Stdn. einsetzt. Nach Zugabe der restlichen Lösung wird 2 Stdn. weiter gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Äther gewaschen. Rohausb. an Ia: 35 g (82% d. Th., bezogen auf *Benzal-acetophenon*).

*Phenylhydrazon*: Farblose Stäbchen aus n-Propanol, Schmp. 148°.

$C_{28}H_{24}N_4$  (416.5) Ber. N 13.45 Gef. N 13.20

$\alpha,\beta$ -Di-[*pyridyl-(2)*]- $\gamma$ -*benzoyl-buttersäurenitril* (Ib): 34 g *Pyridyl-(2)-acetonitril* (0.3 Mol) werden nach den oben unter b) genannten Bedingungen innerhalb von 5 Stdn. mit einer Lösung von 30 g *2-Pyridal-acetophenon*<sup>7)</sup> (0.15 Mol) in 150 ccm Äther umgesetzt. Rohausb. 38 g (76% d. Th.). Die Substanz ist schwer löslich in Äther, Methanol und Äthanol, leichter in den höheren Alkoholen, Aceton, Benzol und Chloroform. Farblose Stäbchen aus Methyläthylketon, Schmp. 158°.

$C_{21}H_{17}N_3O$  (327.4) Ber. C 77.04 H 5.24 N 12.83 Gef. C 76.96 H 5.34 N 12.81

*1-Benzoyl-2.3-di-[pyridyl-(2)]-propan* (III): 1.7 g Ib (0.005 Mol) werden mit 6 ccm 50-proz. Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Die dunkle Lösung wird nach Zugabe von 50 ccm Wasser mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Auszüge werden über Kaliumcarbonat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand aus Methanol/Wasser umgelöst. Ausb. 0.9 g (60% d. Th.). Farblose Stäbchen, Schmp. 99–100°.

$C_{20}H_{18}N_2O$  (302.4) Ber. C 79.44 H 6.00 N 9.27 Gef. C 79.20 H 6.23 N 8.99

*2.4-Dinitro-phenylhydrazon*: Aus Methanol/Wasser orangegelbe Stäbchen, Schmp. 130–131°.

$C_{26}H_{22}N_6O_4$  (482.5) Ber. C 64.72 H 4.60 N 17.42 Gef. C 64.92 H 4.55 N 17.65

$\alpha$ -[*Pyridyl-(2)*]- $\beta$ -*phenyl- $\gamma$ -acetyl-buttersäurenitril* (Ic): 34 g *Pyridyl-(2)-acetonitril* (0.3 Mol) werden unter Zugabe von 3 ccm 30-proz. methanol. Kalilauge bei 20–25° innerhalb von 6 Stdn. mit einer Lösung von 22 g *Benzal-aceton* (0.15 Mol) in 100 ccm Äther versetzt. Die äther. Lösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibende Rückstand i. Vak. fraktioniert, Sdp.<sub>2</sub> 185–205°. Rohausb. 26.8 g (69% d. Th.). Das Öl kristallisiert nach längerem Aufbewahren. Aus Äthanol farblose Blättchen, Schmp. 109°. Der Vorlauf, Sdp.<sub>2</sub> 90–100°, besteht aus *Pyridyl-(2)-acetonitril*.

$C_{17}H_{16}N_2O$  (264.3) Ber. C 77.26 H 6.10 N 10.60 Gef. C 77.40 H 6.25 N 10.85

*Phenylhydrazon*: Farblose Blättchen aus Äthanol, Schmp. 150–151°.

$C_{23}H_{22}N_4$  (354.5) Ber. C 77.93 H 6.26 N 15.81 Gef. C 77.72 H 6.28 N 16.08

<sup>7)</sup> C. S. MARVEL, L. E. COLEMAN und G. P. SCOTT, J. org. Chemistry 20, 1785 [1955].