

Klaus Grohe und Alfred Roedig

Synthese von α -Pyridonderivaten aus Trichloracrylnitril und β -Ketocarbonsäureestern

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg

(Eingegangen am 8. April 1967)

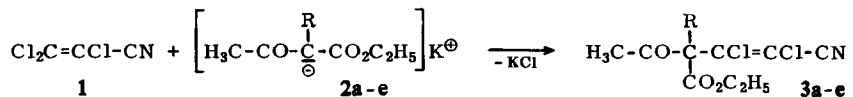
Die durch Kondensation von Trichloracrylnitril mit β -Ketocarbonsäureestern leicht zugänglichen β -alkyl- bzw. -cycloalkyl-substituierten Acrylnitrile (**3a–e**, **6**) erfahren mit 95proz. Schwefelsäure einen glatten Ringschluß zu α -Pyridonen (**5a–d**, **8**).

Wie aus der voranstehenden Mitteilung hervorgeht, wird Trichloracrylnitril (**1**) von verschiedenen nucleophilen Agenzien leicht am β -Kohlenstoffatom angegriffen, wobei in der Regel beide β -Chloratome des Nitrils beteiligt sind¹⁾. Obwohl Austauschreaktionen an Vinylhalogeniden, deren Halogenatome durch Substituenteneinflüsse aktiviert sind, in großer Zahl beschrieben wurden²⁾, finden sich über das Verhalten derartiger Vinylhalogenide gegenüber Carbanionen in der Literatur nur wenige Hinweise. Daß derartige Reaktionen möglich sind, haben erstmals *Fichter* und *Schwab*³⁾ gezeigt, die aus β -Chlor-crotonsäureester mit Natriummalonester den β -Methyl- γ -äthoxycarbonyl-glutaconsäureester darstellten.

Die entsprechende Umsetzung des Natriummalonesters mit β -Chlor-acrylnitril, die zum Natriumsalz des [β -Cyan-vinyl]-malonesters führte, wurde kürzlich bekannt⁴⁾.

Wir haben nun gefunden, daß sich Trichloracrylnitril in siedendem absol. tert.-Butylalkohol recht gut mit den Kaliumsalzen von β -Ketosäureestern kondensieren läßt. Derartige Reaktionen sind im Prinzip der Michael-Addition verwandt, obschon sie sicher eher in einer direkten nucleophilen Substitution als in einer Addition mit nachfolgender Dehydrohalogenierung bestehen. Es ist zu erwarten, daß auch zahlreiche andere CH-acide Verbindungen in analoger Weise einsetzbar sind.

Dargestellt wurden die dichlorcyanvinyl-substituierten β -Ketosäureester **3a–e** in 50–60proz. Ausbeute.



a: R = CH₃ **b:** R = C₂H₅ **c:** R = n-C₄H₉ **d:** R = H **e:** R = C₆H₅CH₂

Ebenso sind cyclische β -Ketocarbonsäureester durch Trichloracrylnitril „alkylierbar“. Aus Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester wurde der Dichlorcyanvinyl-

¹⁾ *A. Roedig, K. Grohe und W. Mayer, Chem. Ber. 100, 2946 (1967), vorstehend.*

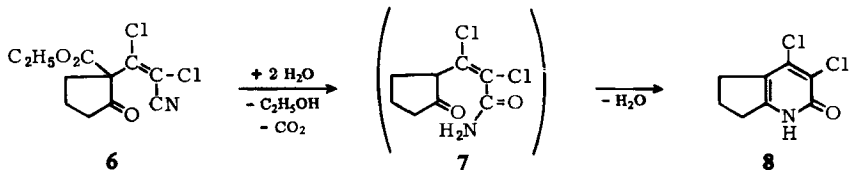
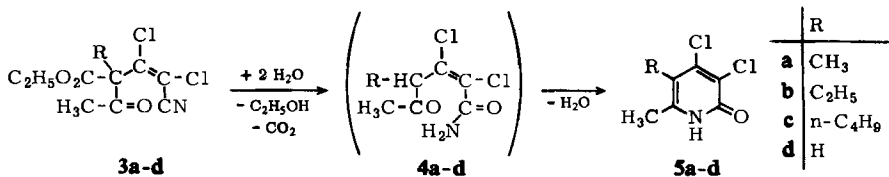
²⁾ *Literaturübersicht in l. c.¹⁾*

³⁾ *F. Fichter und J. Schwab, Liebigs Ann. Chem. 348, 251 (1906).*

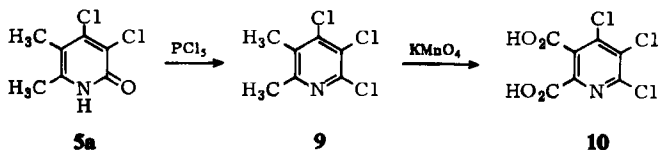
⁴⁾ *F. Scotti und E. J. Frazza, J. org. Chemistry 29, 1800 (1964).*

cyclopentanon-carbonsäureester **6** erhalten. Vermutlich aus sterischen Gründen wird selbst bei einem großen Überschuß an β -Ketosäureester und langen Reaktionszeiten im wesentlichen nur eines der beiden reaktiven β -Chloratome von **1** substituiert. Die Verbindungen **3a–e** und **6** sind mit Ausnahme von **3e** (Schmp. 41–42°) farblose, hochsiedende viskose Öle. Ihre „Ketonspaltung“ müßte α,β -ungesättigte δ -Keto-carbonsäurenitrile ergeben, die sich in Analogie zum Verhalten entsprechender gesättigter δ -Ketocarbonsäurenitrile⁵⁾ als Ausgangsmaterial für eine Synthese von α -Pyridonderivaten anbieten.

Die dichlorcyanvinyl-substituierten β -Ketoester **3a–e** und **6** sind sehr hydrolysebeständig. Von verd. Schwefelsäure und konz. Halogenwasserstoffsäuren werden sie selbst bei längerem Erhitzen nicht verändert. Erst mit 95proz. Schwefelsäure bei 100–110° entwickelt sich lebhaft Kohlendioxid. Unter diesen Reaktionsbedingungen sind aber die δ -Ketonitrile nicht faßbar. Über die δ -Ketosäureamide **4a–d** bzw. **7** gehen sie sofort in die entsprechenden 3.4-Dichlor-pyridone-(2) **5a–d** und **8** über⁶⁾.



Zum Strukturbeweis der neuen α -Pyridone wurde aus **5a** mit Phosphorpentachlorid im Bombenrohr bei 180–190° das 4.5.6-Trichlor-2.3-dimethyl-pyridin (**9**) dargestellt. Die Permanganat-Oxydation dieses Pyridinderivates ergab die 4.5.6-Trichlor-chinolin-säure (**10**), die sich durch das IR-Spektrum und den Misch-Schmelzpunkt als identisch erwies mit der von Kögl⁷⁾ über das 2.3.4-Trichlor-chinolin hergestellten Säure.



⁵⁾ Nach E. P. Kohler, A. Graustein und D. R. Merril, J. Amer. chem. Soc. **44**, 2536 (1922), sowie C. F. H. Allen, ebenda **49**, 1112 (1927), cyclisieren δ -Ketocarbonsäurenitrile unter dem Einfluß von Bromwasserstoff in Chloroform oder Eisessig zu β,γ -Dihydro- α -pyridonen.

⁶⁾ Bei der Umsetzung von **3e** mit Schwefelsäure bildet sich durch Sulfurierung des Benzolkernes eine in Wasser sehr leicht lösliche, bisher noch nicht in reiner Form isolierte Sulfonsäure des 5-Benzyl-pyridons-(2).

⁷⁾ F. Kögl, G. M. van der Want und C. A. Saleminck, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **67**, 28 (1948).

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der *Deutschen Forschungsgemeinschaft*, des *Fonds der Chemischen Industrie* und der *Farbenfabriken Bayer AG*, Leverkusen, durchgeführt, denen wir herzlich danken.

Beschreibung der Versuche

2.3-Dichlor-5-oxo-4-methyl-4-äthoxycarbonyl-2-hexensäurenitril (3a): Zur Lösung von 6.24 g (160 mg-Atom) *Kalium* in 100 ccm absol. *tert.-Butylalkohol* werden unter Rühren zunächst bei etwa 50° 22.7 g (160 mMol) α -Methyl-acetessigsäure-äthylester (Bildung von **2a**) und dann unter Eiskühlung rasch 25 g (160 mMol) *Trichloracrylnitril* (**1**) getropft. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird danach 17 Stdn. zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und der zähe Rückstand nach Wasserzugabe in Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers wird das erhaltene schwarze Öl fraktioniert destilliert, wobei die Hauptmenge bei 107–109°/0.05 Torr übergeht. Ausb. 23.5 g (56%), n_D^{20} 1.4941.

$C_{10}H_{11}Cl_2NO_3$ (264.1) Ber. C 45.47 H 4.20 Cl 26.85 N 5.31
Gef. C 45.84 H 4.05 Cl 26.16 N 5.36

3.4-Dichlor-5.6-dimethyl-pyridon-(2) (5a): 4.7 g (17.8 mMol) **3a** werden in 15 ccm 95proz. *Schwefelsäure* 1–2 Stdn. auf 110° erhitzt. Wenn die bei 90–100° einsetzende CO_2 -Entwicklung beendet ist, gießt man auf Eis und läßt in der Kälte stehen. Der gelbe Niederschlag wird dann abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Rohausb. 3.2 g (94%). Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus *n*-Butanol, 50proz. Essigsäure, Dimethylformamid oder viel Äthanol schmelzen die farblosen, verfilzten Nadeln bei 278–280° (Zers.).

$C_7H_7Cl_2NO$ (192.1) Ber. C 43.78 H 3.68 Cl 36.92 N 7.30
Gef. C 43.72 H 3.68 Cl 36.90 N 7.16

3.4-Dichlor-6-methyl-5-äthyl-pyridon-(2) (5b): Eine Lösung von 6.24 g (160 mg-Atom) *Kalium* in 100 ccm absol. *tert.-Butylalkohol* wird, wie für **3a** beschrieben, mit 25 g (160 mMol) α -Äthyl-acetessigsäure-äthylester (Bildung von **2b**) und 25 g (160 mMol) **1** umgesetzt. Aufarbeitung wie bei **3a**. Die Destillation ergibt 24 g (57%) **2.3-Dichlor-5-oxo-4-äthyl-4-äthoxycarbonyl-2-hexensäurenitril (3b)** als farbloses Öl vom Sdp. $0.5-0.7$ 118–125°.

4.0 g (14.4 mMol) **3b** werden mit 12 ccm 95proz. *Schwefelsäure* $1\frac{1}{2}$ Stdn. auf 110° erhitzt. Man gießt nach dem Erkalten auf Eis und arbeitet wie bei **5a** auf. Rohausb. 2.6 g (87%). Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 218.5 bis 219.5°.

$C_8H_9Cl_2NO$ (206.1) Ber. C 46.63 H 4.40 Cl 34.41 N 6.80
Gef. C 46.71 H 4.46 Cl 33.90 N 6.98

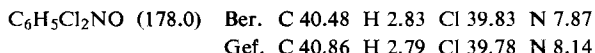
3.4-Dichlor-6-methyl-5-butyl-pyridon-(2) (5c): In die Lösung von 6.24 g (160 mg-Atom) *Kalium* in 100 ccm absol. *tert.-Butylalkohol* tropft man, wie für **3a** beschrieben, 29.6 g (160 mMol) α -Butyl-acetessigsäure-äthylester (Bildung von **2c**) sowie 25 g (160 mMol) **1** und erhitzt darauf 16 Stdn. zum Sieden. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 26 g (53%) **2.3-Dichlor-5-oxo-4-butyl-4-äthoxycarbonyl-2-hexensäurenitril (3c)** als farbloses Öl vom Sdp. $_{0.04}$ 110–135°.

5.0 g (16.3 mMol) **3c** werden mit 15 ccm 95proz. *Schwefelsäure* 1 Stde. auf 110° erhitzt. Man gießt auf Eis und saugt ab (vgl. **5a**). Rohausb. 3.5 g (92%). Aus Benzin (90–110°) und 30proz. Äthanol farblose Kristalle vom Schmp. 175–176°.

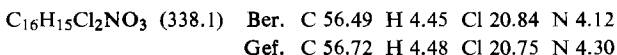
$C_{10}H_{13}Cl_2NO$ (234.1) Ber. C 51.30 H 5.60 Cl 30.29 N 5.99
Gef. C 51.73 H 5.32 Cl 30.09 N 6.03

3.4-Dichlor-6-methyl-pyridon-(2) (**5d**): Zu der Lösung von 3.12 g (80 mg-Atom) Kalium in 50 ccm absol. *tert.*-Butylalkohol werden, wie für **3a** angegeben, 10.4 g (80 mMol) Acetessigsäure-äthylester (Bildung von **2d**) und 12.5 g (80 mMol) **1** getropft. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 4.2 g (21%) 2,3-Dichlor-5-oxo-4-äthoxycarbonyl-2-hexensäurenitril (**3d**) als hellbraunes Öl vom Sdp._{0.04} 96–108°.

4.2 g (16.8 mMol) **3d** werden mit 12 ccm 95proz. Schwefeläure 1 Stde. auf 110° erhitzt. Aufarbeitung wie bei **5a**. Rohausb. 0.9 g (30%). Nach Sublimation bei 11 Torr (Badtemp. 170–190°) und Umkristallisation aus Petroläther (90–110°)/Benzol (1:1) werden farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 204.5–206° erhalten.

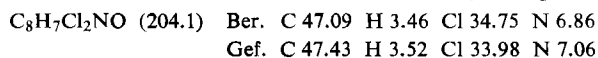


2,3-Dichlor-5-oxo-4-benzyl-4-äthoxycarbonyl-2-hexensäurenitril (**3e**): 6.24 g (160 mg-Atom) Kalium werden in 100 ccm absol. *tert.*-Butylalkohol, wie für **3a** beschrieben, mit 35 g (160 mMol) α -Benzyl-acetessigsäure-äthylester (Bildung von **2e**) sowie 25 g (160 mMol) **1** umgesetzt und 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man 26 g (51%) farbloses, in der Kälte vollständig erstarrendes Öl vom Sdp._{0.3–0.4} 160–175°. Das Produkt wird auf Ton abgepreßt und mehrfach aus Petroläther (30–50°) umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 41–42°.

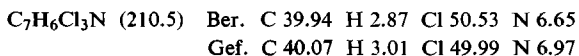


3,4-Dichlor-2-oxo-1,2-dihydro-pyridan (**8**): Zu 6.24 g (160 mg-Atom) Kalium in 100 ccm absol. *tert.*-Butylalkohol werden, wie für **3a** beschrieben, 25 g (160 mMol) Cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester gegeben und schließlich mit 25 g (160 mMol) **1** 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Aufarbeitung wie bei **3a**. Die Destillation ergibt 16 g (36%) 1-[1,2-Dichlor-2-cyan-vinyl]-1-äthoxycarbonyl-cyclopentanon-(2) (**6**) als farbloses, viskoses Öl vom Sdp._{0.9} 145–160°.

4.0 g (14.5 mMol) **6** werden mit 16 ccm 95proz. Schwefelsäure 1 Stde. auf 110° erhitzt. Man arbeitet wie bei **5a** auf und erhält 1.9 g (64%) dunkelbraunes Rohprodukt. Nach Sublimation bei 0.1–0.2 Torr aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 252–254° (Zers.).



4,5,6-Trichlor-2,3-dimethyl-pyridin (**9**): 6.2 g (32.3 mMol) **5a** und 12.4 g (59.5 mMol) Phosphorpentachlorid werden in einem Bombenrohr 3½ Stdn. auf 180–185° erhitzt. Nach Öffnen des Rohres werden die Phosphorhalogenide mit Eiswasser und NaHCO₃-Lösung zersetzt und das abgeschiedene dunkelbraune Öl in Äther aufgenommen. Nach einem kleinen Vorlauf bis zum Sdp.₁₁ 145° gehen 6.5 g (96%) **9** bei 145–175°/11 Torr über. Das farblose Öl kristallisiert beim Stehenlassen in der Kälte. Man preßt auf Ton ab; aus Methanol/Wasser lange Nadeln, Schmp. 66.5–67.5°.



4,5,6-Trichlor-chinolinsäure (**10**): 1.5 g **9** werden in einer Mischung von 30 ccm Eisessig und 8 ccm 25proz. Schwefelsäure bei 70–80° unter kräftigem Rühren portionsweise mit 8 g gepulvertem KMnO₄ versetzt. Nach 4stdg. Rühren wird heiß filtriert, der Eisessig i. Vak. abgezogen, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, der wäbr. Extrakt mit konz. Salzsäure angesäuert und mehrmals mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers gibt das zurückbleibende gelbe Produkt aus wenig Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 189–190°. Rohausb. 120 mg. Misch-Schmp. mit einem nach l. c.⁷⁾ hergestellten Präparat ohne Depression. [163/67]