

Gerhard Simchen

Reaktionen mit Halogenwasserstoffaddukten der Nitrile, V¹⁾

Synthese von Derivaten des 3,4-Dihydro-pyridins

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart

(Eingegangen am 9. Juni 1969)

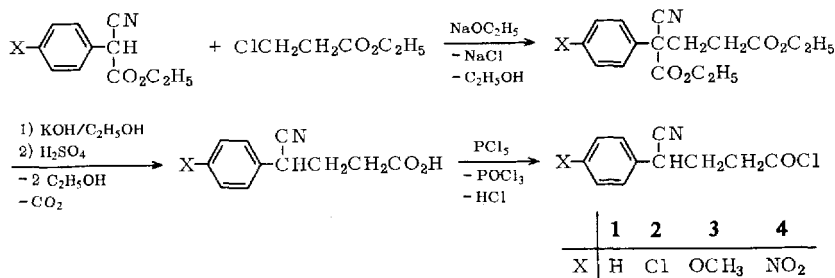
4-Aryl-4-cyan-butyrylchloride (1—4) cyclisieren in Gegenwart von Chlorwasserstoff zu 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-pyridonen-(2) (6—9). Die Ringschlußreaktion erfolgt nur dann, wenn intermediär α -Chlor-enamine gebildet werden können.

Reactions with Hydrogen Halide Adducts of Nitriles, V¹⁾

Synthesis of 3,4-Dihydropyridines

6-Chloro-5-aryl-3,4-dihydro-2-pyridones (6—9) are obtained by reaction of 4-aryl-4-cyano-butyryl chlorides (1—4) with hydrogen chloride in *p*-dioxane. The cyclisation reactions are only possible if α -chloro-enamines can be formed as intermediates.

In vorangegangenen Mitteilungen wurde über die Synthese von Heteroaromaten durch acylierende Cyclisierung von Nitril-Halogenwasserstoff-Addukten berichtet²⁻⁴⁾. Es stellte sich nun die Frage, ob die Ausbildung eines aromatischen Ringsystems Voraussetzung für die Cyclisierung von ω -Cyan-carbonsäurechloriden ist. Die Cyclisierung der 4-Aryl-4-cyan-butyrylchloride sollte zu 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-pyridonen-(2) führen. Die Darstellung der Ausgangssubstanzen gelingt durch Umsetzung der Arylcyanessigester mit 3-Chlor-propionsäure-äthylester zu 2-Aryl-2-cyan-glutarsäure-diäthylestern⁵⁾, Hydrolyse und Decarboxylierung zu 4-Aryl-4-cyan-buttersäuren, die mit Phosphorpentachlorid 4-Aryl-4-cyan-butyrylchloride ergeben.



1) IV. Mittel.: G. Simchen, Chem. Ber. 103, 398 (1970), vorstehend.

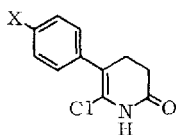
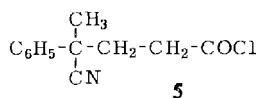
2) G. Simchen und W. Krämer, Chem. Ber. 102, 3656 (1969).

3) G. Simchen und W. Krämer, Chem. Ber. 102, 3666 (1969).

4) G. Simchen, Chem. Ber. 103, 389 (1970).

5) S. Widequist, Svensk kem. Tidskr. 54, 34 (1942), C. 113 II, 889 (1942).

Die für die Darstellung von **4** erforderliche 4-[4-Nitro-phenyl]-4-cyan-buttersäure⁶⁾ erhält man durch Nitrierung von 4-Phenyl-4-cyan-buttersäure. 4-Phenyl-4-cyan-valerylchlorid (**5**) gewinnt man aus der entsprechenden Säure. Der Äthylester ist durch Umsetzung von Hydrotropasäurenitril mit 3-Chlor-propionsäure-äthylester zugänglich⁷⁾.



	6	7	8	9
X	H	Cl	OCH ₃	NO ₂

Sättigt man Lösungen der Säurechloride **1–4** in Dioxan mit Chlorwasserstoff und erhitzt 6 Stdn. auf 60°, so tritt in über 80proz. Ausbeute Cyclisierung zu den 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-pyridonen-(2) **6–9** ein.

Nur wenige 3,4-Dihydro-pyridone-(2) wurden bisher beschrieben. Als Darstellungsmethode diente die Cyclisierung von δ -Ketonitrilen^{8,9)} und die Umsetzung von Glutarimiden mit Grignard-Reagentien¹⁰⁾.

IR-Absorptionsbanden (cm⁻¹) von 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-pyridonen-(2) in KBr und Chloroform

-3,4-dihydro-pyridon-(2)	In KBr			In Chloroform			
	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$	ν_{NH} frei	ν_{NH} assoz.	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{C=C}}$
6-Chlor-5-phenyl- (6)	3180 3090	1672	1640	3405	3200 3080	1686	1645
6-Chlor-5-[4-chlor-phenyl]- (7)	3200 3100	1680	1645	3410	—	1690	1645
6-Chlor-5-[4-methoxy-phenyl]- (8)	3180 3080	1678	1650	3405	3190 3080	1685	1645
6-Chlor-5-[4-nitro-phenyl]- (9)	3175 3100	1680	1640			*)	

*) **9** ist in Chloroform schwerlöslich.

Als Kriterium für die eingetretene Ringschlußreaktion ist die Abwesenheit der in den Säurechloriden bei 2240–2250 bzw. 1780–1800/cm auftretenden Nitril- und Carbonyl-Valenzschwingungen in den IR-Spektren der Reaktionsprodukte zu werten. An deren Stelle beobachtet man eine für Lactame charakteristische Carbonylfrequenz bei 1680, eine C=C-Valenzschwingung um 1640 sowie zwei Banden zwischen 3100 und 3200/cm. In chloroformischer Lösung nimmt die Intensität der beiden letztgenannten Absorptionen zugunsten einer neuen bei 3400/cm ab. Somit handelt es sich hier um N–H-Valenzschwingungen im assoziierten bzw. freien Zustand. Die Carbonylbande erfährt im assoziierten Zustand eine Verschiebung nach niederen Wellenzahlen (Tab.). Von den für **6–9** zu diskutierenden Strukturen (A, B, C) läßt sich demnach nur **B** mit den IR-Spektren vereinbaren.

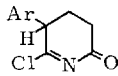
6) I. C. Roberts und K. Selby, J. chem. Soc. [London] **1951**, 2335.

7) F. Salmon-Legagneur und C. Neveu, Bull. Soc. chim. France **1953**, 70; C. A. **47**, 10508c (1953).

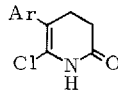
8) E. P. Kohler und B. L. Souther, J. Amer. chem. Soc. **44**, 2903 (1922).

9) Ch. F. H. Allen, J. Amer. chem. Soc. **47**, 1733 (1925).

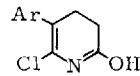
10) R. Lukes und J. Gorocholinskij, Collect. czechoslov. chem. Commun. **8**, 223 (1936).



A

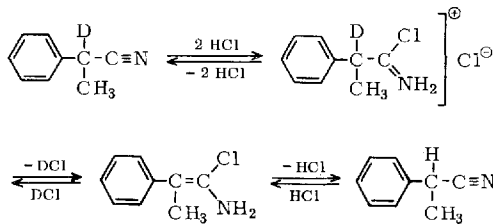


B

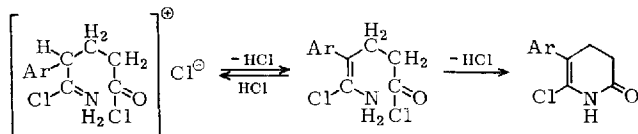


C

In Abwesenheit von Chlorwasserstoff tritt keine Cyclisierung ein. Die Säurechloride 1–3 lassen sich bei Temperaturen oberhalb 100° ohne Veränderung destillieren. Voraussetzung für die Ringschlußreaktion ist damit wiederum die Addition von Halogenwasserstoff an die Nitrilgruppe. Der elektrophile Angriff der Chlorformylgruppe könnte am Addukt (Amidchlorid) oder in Analogie zur Isochinolin-Synthese^{2,3)} — nach der Umlagerung zu einem α -Chlor-enamin eintreten. In α -Stellung deuteriertes Hydratropasäurenitril tauscht unter den Cyclisierungsbedingungen mit trockenem Chlorwasserstoff D gegen H aus, so daß ein α -Chlor-enamin als Zwischenstufe möglich erscheint (vgl. l. c.³⁾).



Für die Bildung der 6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-pyridone-(2) können folgende Teilschritte angenommen werden:



Ersetzt man in den Säurechloriden 1–4 das zur Nitrilgruppe α -ständige Proton durch eine Methylgruppe (5), so kann kein α -Chlor-enamin entstehen. In Übereinstimmung damit läßt sich 5 unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht cyclisieren.

Solange intermediär α -Chlor-enamine^{2,3,4)} gebildet werden können, deren intramolekulare Acylierung zu α -Chlor-vinylamiden der Struktur $R-C=C-N-COR$ führt, ist keine entscheidende Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit feststellbar.

Herrn Prof. Dr. H. Bredereck bin ich für die großzügige Förderung dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die Gewährung einer Sachbeihilfe, der Chemotechnikerin Fräulein K. Kirchner für ihre eifrige Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Beschreibung der Versuche

2-Aryl-2-cyan-glutarsäure-diäthylester: Darstellung analog I. c.⁵⁾. Soweit dort nicht beschrieben, werden die Ansätze und die physikalischen Daten angegeben. Die Rohprodukte werden an einer 30-cm-Kolonnen fraktioniert.

2-[4-Chlor-phenyl]-2-cyan-glutarsäure-diäthylester: Aus 94.4 g *[4-Chlor-phenyl]-cyanessigsäure-äthylester*, 58 g *3-Chlor-propionsäure-äthylester* und 9.75 g Natrium in 200 ccm absol. Äthanol. Ausb. 121 g (89%), Sdp._{0.001} 160–163°.

$C_{16}H_{18}ClNO_4$ (323.8) Ber. C 59.35 H 5.62 Cl 10.95 N 4.34
Gef. C 59.85 H 5.53 Cl 11.23 N 4.60

2-[4-Methoxy-phenyl]-2-cyan-glutarsäure-diäthylester: Aus 93 g *[4-Methoxy-phenyl]-cyanessigsäure-äthylester*, 55.5 g *3-Chlor-propionsäure-äthylester* und 9.8 g Natrium in 200 ccm absol. Äthanol. Ausb. 110 g (81%), Sdp._{0.07} 182–185°.

$C_{17}H_{21}NO_5$ (319.4) Ber. C 63.92 H 6.64 N 4.34 Gef. C 63.72 H 6.84 N 4.61

4-Phenyl-4-cyan-valeriansäure-äthylester: 60 g *2-Phenyl-propionitril* werden bei 80–100° langsam zu 12 g Natriumhydrid in 350 ccm absol. Dioxan gegeben und gerührt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet ist. Bei Raumtemp. werden 69 g *3-Chlor-propionsäure-äthylester* hinzugefügt, 4 Stdn. auf 100° erhitzt, auf 0° abgekühlt und vom Natriumchlorid filtriert. Ausb. 50 g (47%), Sdp._{0.005} 120–124°.

$C_{14}H_{17}NO_2$ (231.3) Ber. C 72.70 H 7.42 N 6.06 Gef. C 72.47 H 7.40 N 6.34

4-Aryl-4-cyan-buttersäuren

Allgemeines: Die Ester werden mit 4 Äquivv. Kaliumhydroxid in Äthanol 1½ Stdn. bei Raumtemp. gerührt und danach 2–4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Kaliumcarbonat wird abfiltriert, Äthanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und zur Entfernung nichthydrolysierten Esters mit Äther ausgeschüttelt. Nach Ansäuern der wäbr. Lösung mit ca. 4n H₂SO₄ auf pH 1 nimmt man die Carbonsäuren in Äther auf, trocknet über Calciumchlorid, destilliert den Äther i. Vak. ab und kristallisiert um.

4-Phenyl-4-cyan-buttersäure: Aus 180 g *2-Phenyl-2-cyan-glutarsäure-diäthylester* und 127 g Kaliumhydroxid in 2500 ccm absol. Äthanol, 3½ Stdn. zum Sieden erhitzt. Ausb. 93 g (76%), Schmp. 60° (Lit.⁵⁾: 61°.

4-[4-Chlor-phenyl]-4-cyan-buttersäure: Aus 112 g *2-[4-Chlor-phenyl]-2-cyan-glutarsäure-diäthylester* und 80 g Kaliumhydroxid in 1300 ccm absol. Äthanol, 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Aus Benzol Ausb. 47.6 g (62%), Schmp. 118–120°.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ (223.7) Ber. C 59.06 H 4.52 Cl 15.92 N 6.26
Gef. C 58.78 H 4.50 Cl 16.22 N 6.32

4-[4-Methoxy-phenyl]-4-cyan-buttersäure: Aus 101.7 g *2-[4-Methoxy-phenyl]-2-cyan-glutarsäure-diäthylester* und 80 g Kaliumhydroxid in 1300 ccm absol. Äthanol, 2 Stdn. zum Sieden erhitzt. Ausb. 54.6 g (77%), Schmp. 94–96°. Aus Tetrachlorkohlenstoff Schmp. 97°.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (219.2) Ber. C 65.75 H 5.98 N 6.40 Gef. C 65.48 H 6.16 N 6.21

4-Phenyl-4-cyan-valeriansäure: Aus 48.7 g des Äthylesters (s. o.) und 56 g Kaliumhydroxid in 1000 ccm absol. Äthanol durch 4stdg. Erhitzen zum Sieden. Aus Tetrachlorkohlenstoff/Hexan 23 g (53%), Schmp. 75° (Lit.⁷⁾: 77°.

4-[4-Nitro-phenyl]-4-cyan-buttersäure: Aus 52 g *4-Phenyl-4-cyan-buttersäure* und 150 ccm rauchender Salpetersäure nach I. c.⁶⁾. Ausb. 45.5 g (75%), Schmp. 108–110° (Lit.⁶⁾: 112°.

4-Aryl-4-cyan-butyrylchloride

Die *Carbonsäuren* werden mit *Phosphorpentachlorid* im Molverhältnis 1:1.1 in absol. Äther bei Raumtemp. solange gerührt, bis eine nahezu klare Lösung entstanden ist. Nach Abdestillieren des Äthers und Phosphoroxychlorids i. Vak. fraktioniert man die *Säurechloride* an einer 20-cm-Kolonne.

4-Phenyl-4-cyan-butyrylchlorid (1): Aus 29 g *4-Phenyl-4-cyan-buttersäure* und 34.3 g *Phosphorpentachlorid* in 150 ccm absol. Äther nach 3 Stdn. Ausb. 25.5 g, Sdp._{0.001} 108—110°.

C₁₁H₁₀ClNO (207.7) Ber. C 63.66 H 4.87 Cl 17.07 N 6.74
Gef. C 63.65 H 4.80 Cl 16.75 N 6.50

4-[4-Chlor-phenyl]-4-cyan-butyrylchlorid (2): Aus 11.1 g *4-[4-Chlor-phenyl]-4-cyan-buttersäure* und 12 g *Phosphorpentachlorid* in 80 ccm absol. Äther in 2 Stdn. 8.5 g, Sdp._{0.001} 159 bis 161°.

C₁₁H₉Cl₂NO (242.1) Ber. C 54.77 H 3.75 Cl 29.29 N 5.79
Gef. C 54.95 H 3.80 Cl 29.09 N 5.74

4-[4-Methoxy-phenyl]-4-cyan-butyrylchlorid (3): Aus 32.7 g *4-[4-Methoxy-phenyl]-4-cyan-buttersäure* und 35 g *Phosphorpentachlorid* in 150 ccm absol. Äther in 1 Stde. 27 g, Sdp._{0.001} 160°, Schmp. 46—48°.

C₁₂H₁₂ClNO₂ (237.7) Ber. C 60.63 H 5.09 Cl 14.92 N 5.90
Gef. C 60.69 H 5.21 Cl 14.59 N 5.58

4-[4-Nitro-phenyl]-4-cyan-butyrylchlorid (4): Aus 13.2 g *4-[4-Nitro-phenyl]-4-cyan-buttersäure*⁶⁾ und 13.7 g *Phosphorpentachlorid* in 70 ccm absol. Äther 1½ Stdn. bei 10°. Das in Äther schwerlösliche *Säurechlorid* fällt aus, wird in Benzol aufgenommen, von unlösl. Anteilen filtriert und die Lösung i. Vak. zur Trockne eingengt. Aus Benzol/Petroläther 11 g, Schmp. 70°.

C₁₁H₉ClN₂O₃ (252.7) Ber. C 52.30 H 3.60 Cl 14.04 N 11.09
Gef. C 52.00 H 3.87 Cl 13.95 N 10.88

4-Phenyl-4-cyan-valerylchlorid (5): Aus 10 g *4-Phenyl-4-cyan-valeriansäure* und 11.4 g *Phosphorpentachlorid* in 70 ccm absol. Äther in 2 Stdn. Ausb. 9 g, Sdp._{0.001} 100—101°.

C₁₂H₁₂ClNO (221.6) Ber. C 65.07 H 5.47 Cl 16.04 N 6.34
Gef. C 65.03 H 5.34 Cl 15.89 N 6.72

6-Chlor-5-aryl-3,4-dihydro-pyridone-(2)

Allgemeines: Die *4-Aryl-4-cyan-butyrylchloride* werden zu *chlorwasserstoff*-gesättigtem absol. Dioxan gegeben. Nach 6 Stdn. Erwärmen auf 60° wird das Dioxan i. Vak. abdestilliert, und die Rohprodukte werden umkristallisiert.

6-Chlor-5-phenyl-3,4-dihydro-pyridon-(2) (6): Aus 2.0 g **1** in 10 ccm absol. Dioxan. Aus Benzol 1.6 g, Schmp. 180—184°.

C₁₁H₁₀ClNO (207.7) Ber. C 63.66 H 4.87 Cl 17.07 N 6.74
Gef. C 63.65 H 5.10 Cl 16.75 N 6.50

6-Chlor-5-[4-chlor-phenyl]-3,4-dihydro-pyridon-(2) (7): Aus 2.8 g **2** in 25 ccm absol. Dioxan. Aus 1,2-Dichlor-äthan 2.2 g, Schmp. 193—195°.

C₁₁H₉Cl₂NO (242.1) Ber. C 54.57 H 3.75 Cl 29.29 N 5.79
Gef. C 54.51 H 3.69 Cl 29.12 N 5.54

6-Chlor-5-[4-methoxy-phenyl]-3,4-dihydro-pyridon-(2) (8): Aus 5.0 g **3** in 25 ccm absol. Dioxan. Aus 1,2-Dichlor-äthan 4.4 g, Schmp. 175—178°.

C₁₂H₁₂ClNO₂ (237.7) Ber. C 60.63 H 5.09 Cl 14.92 N 5.90
Gef. C 60.47 H 5.09 Cl 14.98 N 5.61

6-Chlor-5-[4-nitro-phenyl]-3,4-dihydro-pyridon-(2) (9): Aus 3.3 g **4** in 30 ccm absol. Dioxan. Aus Äthanol 2.8 g, Schmp. 240–245°.

$C_{11}H_9ClN_2O_3$ (252.7) Ber. C 52.30 H 3.60 Cl 14.04 N 11.09
Gef. C 52.14 H 3.51 Cl 13.93 N 10.78

Einwirkung von Chlorwasserstoff auf **5**: 2.22 g **5** in 40 ccm absol. Dioxan, gesättigt mit trockenem Chlorwasserstoff, werden 15 Stdn. auf 70° erhitzt. Nach Abdestillieren des Dioxans i. Vak. konnte nur das Ausgangsprodukt isoliert werden. Ausb. 2 g, Sdp._{0.001} 99–101°.

Versuch der Cyclisierung von **1** in Abwesenheit von Chlorwasserstoff: 2.08 g **1** werden in 25 ccm absol. Dioxan 5 Stdn. auf 50° erwärmt und das Dioxan i. Vak. abdestilliert. Das zurückbleibende Öl wird i. Hochvak. destilliert. Ausb. 1.9 g **1**, Sdp._{0.001} 108–110°.

2-Phenyl-propionitril-2-d: 2.6 g NMR-spektroskopisch reines 2-Phenyl-propionitril¹¹⁾ werden in 5 ccm absol. Dioxan mit 1 ccm 40proz. Deuteronatronlauge und 4 ccm schwerem Wasser unter kräftigem Rühren 6 Stdn. auf 60° erwärmt. Das Dioxan wird i. Vak. abdestilliert, die wäsr. Phase mit absol. Äther ausgeschüttelt, der Äther über Calciumchlorid getrocknet, i. Vak. abdestilliert und der ölige Rückstand durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausb. 1.45 g (55%), Sdp.₁₀ 103–104°. Auf Grund des NMR-Spektrums ist vollständiger H/D-Austausch eingetreten. Das Quadruplett des α -ständigen Protons bei δ 3.78 ppm ($J = 7$ Hz) fehlt im Reaktionsprodukt.

Umsetzung von 2-Phenyl-propionitril-2-d mit Chlorwasserstoff: Eine Lösung von 1.2 g des deuterierten Nitrils in 11 ccm absol. Dioxan wird mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt und 6 Stdn. auf 60° erwärmt. Das Dioxan wird i. Vak. abdestilliert und das zurückbleibende Öl durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Ausb. 1 g, Sdp.₁₂ 107–108°. Im NMR-Spektrum tritt das Signal bei δ 3.78 ppm ($J = 7$ Hz) wieder auf. Nach der Integralstufenhöhe ist der Deuteriumgehalt auf 40% abgesunken.

¹¹⁾ M. Crawford, J. Amer. chem. Soc. **56**, 139 (1934).