

## Synthese von Cycloalkeno[*b*]pyridinen aus 2-(Aminomethylen)-cycloalkanonen und 1,3-Dicarbonylverbindungen

Gerhard Bouchon, Karl-Heinz Spohn und Eberhard Breitmaier\*

Chemisches Institut der Universität Tübingen, D-7400 Tübingen 1, Auf der Morgenstelle

Eingegangen am 26. Januar 1973

Aus 2-(Aminomethylen)cycloalkanonen und 1,3-Dicarbonylverbindungen werden die Cycloalkeno[*b*]pyridine 4–7 dargestellt, deren  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren diskutiert werden. Die chemischen Verschiebungen der heteroaromatischen Brückenkopf-Kohlenstoffatome alternieren bei Variation des ankondensierten Cycloaliphaten.

### Synthesis of Cycloalkeno[*b*]pyridines from 2-(Aminomethylene)cycloalkanones and 1,3-Dicarbonyl Compounds

2-(Aminomethylene)cycloalkanones react with 1,3-dicarbonyl compounds to give the cycloalkeno[*b*]pyridines 4–7, the  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  n.m.r. spectra of which are discussed. The chemical shift values of the heteroaromatic bridge-head carbon atoms are found to alternate on variation of the fused cycloaliphatic ring.

*N*-Unsubstituierte  $\beta$ -Enaminoketone (1) ( $\beta$ -Aminovinylketone) cyclokondensieren mit  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ -aciden Carbonylverbindungen (2) zu Pyridinen (3)<sup>1–3</sup>. Nach ähnlichem Schema lassen sich auch die Cycloalkenopyridine 4–7, die man als Ringhomologe des Tetrahydrochinolins bezeichnen kann, darstellen.

Bei dieser bisher für die Synthese von Cycloalkeno[*b*]pyridinen noch nicht angewendeten Reaktion werden  $\alpha$ -(Aminomethylen)cycloalkanone (8, 9)<sup>4–9</sup> mit 1,3-Dicarbonylverbindungen wie Acetylaceton und Acetessigsäure-äthylester kondensiert. Benzologe  $\alpha$ -(Aminomethylen)cycloalkanone, z. B. 2-(Aminomethylen)-1-tetralon (8f), reagieren dementsprechend zu Dihydronaphthopyridinen (4f, 5f).

Die unseres Wissens bisher nicht beschriebenen Cycloalkeno[*b*]pyridine (4–7) entstehen mit Ausbeuten zwischen 40 und 70% und wurden anhand der C,H,N-Analyse, der  $\text{M}^+$ -Peaks ihrer Massenspektren und ihrer im folgenden diskutierten NMR-Spektren charakterisiert.

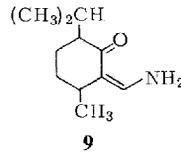
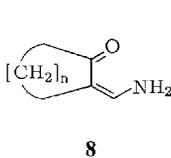
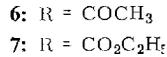
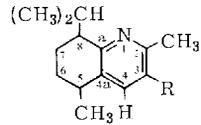
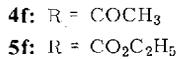
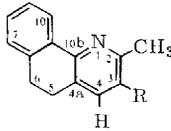
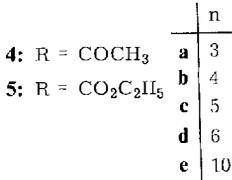
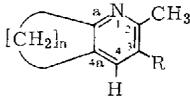
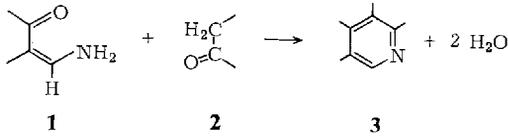
Das heterocyclische Proton 4-H der Acetylderivate erscheint im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum als Singulett zwischen  $\delta = 7.68$  und 7.84 ppm. Singulett im Bereich von 2.54–2.89 ppm findet man für die direkt an den Heterocyclus gebundenen Methylgruppen und für die Methylprotonen der Acetylgruppe.

<sup>1</sup>) E. Breitmaier und F. Bayer, Angew. Chem. 81, 785 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 8, 765 (1969).

<sup>2</sup>) E. Breitmaier, S. Gassenmann und E. Bayer, Tetrahedron 26, 5907 (1970).

<sup>3</sup>) E. Breitmaier und E. Bayer, Tetrahedron Lett. 38, 3291 (1970).

<sup>4</sup>) V. Prelog, L. Ruzicka und O. Metzler, Helv. Chim. Acta 30, 1883 (1947).



Der bei höherem Feld liegende Peak weist immer ausgeprägte „wiggles“ und eine geringe Halbwertsbreite auf. Daraus kann man auf langsame Relaxation der Protonen schließen. Diese Eigenschaft findet man nach eigenen Beobachtungen auch bei anderen Protonen, die in  $\alpha$ -Stellung zu einer Carbonylgruppe stehen. Zur weiteren Sicherung dieser Zuordnung wurde eine Probe der Verbindung **4b** mit 20proz. Deuteriumchloridlösung behandelt. Dabei ergab sich eine Verschiebung aller Protonensignale nach tieferem Feld. Infolge der räumlichen Nähe der in  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff gebundenen Methylgruppe verschiebt sich deren Protonensignal stärker nach tieferem Feld als das Signal der Acetylmethylprotonen. Weiterhin wurde **4b** mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>10)</sup> zum sekundären Alkohol reduziert. In dessen Spektrum erscheinen dann die Methylprotonen der 1-Hydroxyäthylgruppe als Dublett mit ausgeprägten „wiggles“.

Wie bei den Acetylderivaten findet man bei den Äthoxycarbonylverbindungen das heterocyclische Proton 4-H als Singulett im Bereich  $\delta = 7.88-8.06$  ppm. Die in  $\alpha$ -Stellung an den Heterocyclus gebundene Methylgruppe ergibt ein Singulett zwischen 2.71 und 2.89 ppm. Die Äthylprotonen der Estergruppe erscheinen als A<sub>3</sub>X<sub>2</sub>-System bei 4.37–4.43 ppm (Quartett) und 1.39–1.41 ppm (Triplet).

<sup>5)</sup> C. Ainsworth, Org. Syn. Coll. Vol. IV, 536 (1963).

<sup>6)</sup> U. Basu und B. Banerjee, Liebigs Ann. Chem. **516**, 243 (1935).

<sup>7)</sup> A. P. Skoldinov, T. V. Protopopova und V. T. Klimko, U.S.S.R.-Pat. 136351 (1961) [C. A. **56**, 3359 (1962)].

<sup>8)</sup> K.-H. Spohn und E. Breitmaier, Chimia **25**, 365 (1971).

<sup>9)</sup> K.-H. Spohn, Diplomarbeit, Univ. Tübingen 1971.

<sup>10)</sup> Vgl. Organikum, S. 483, VEB-Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1967.

Durch Integration des Spektrums des 3-Acetyl-2-methyl-5,6-dihydrobenz[*h*]-chinolins (**4f**) erhält man für die drei den CH<sub>3</sub>- und CH<sub>2</sub>-Gruppen entsprechenden Signale ein Intensitätsverhältnis von etwa 7:6:6. Das Signal mit der relativen Intensität 6 bei  $\delta = 2.59$  ppm läßt sich auf Grund seiner „wiggles“ den Acetylprotonen zuordnen. Das noch verbleibende Signal mit der Intensität 7 bei  $\delta = 2.95$  ppm gehört somit zu den cycloaliphatischen, chemisch offensichtlich äquivalenten Protonen. Da sich die chemische Verschiebung der CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppierung in **4f** beim Übergang vom Acetyl- zum Äthoxycarbonylderivat aufgrund der großen Entfernung zum Substituenten kaum ändern dürfte, gehört das Signal bei  $\delta = 2.91$  ppm in **5f** wahrscheinlich zu den Methylenprotonen des Dihydronaphthalinsystems.

Beim Übergang von den Acetyl- zu den in der Ringgröße gleichen Äthoxycarbonylpyridinen (z.B. **4a**  $\rightarrow$  **5a**) beobachtet man immer eine Verschiebung des heterocyclischen Protonensignals (4-H) und der Picolinmethylresonanzen nach tieferem Feld.

Tab. 1. Chemische <sup>1</sup>H-Verschiebungen gegen internes Tetramethylsilan ( $\delta$ -Werte in ppm)

	4-H	COCH <sub>3</sub>	CCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			Kopplungs- konstanten	
				OCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Quartett	Triplett
<b>4a</b>	7.82	2.57	2.71	—	—	—	—	—
<b>5a</b>	8.00	—	2.80	4.38	1.39	—	7.2	7.2
<b>4b</b>	7.68	2.54	2.67	—	—	—	—	—
<b>5b</b>	7.88	—	2.76	4.37	1.39	—	7.2	7.3
<b>4c</b>	7.70	2.55	2.68	—	—	—	—	—
<b>5c</b>	7.91	—	2.78	4.38	1.39	—	7.2	7.2
<b>4d</b>	7.75	2.59	2.73	—	—	—	—	—
<b>5d</b>	7.98	—	2.82	4.43	1.41	—	7.3	7.3
<b>4e</b>	7.84	2.58	2.72	—	—	—	—	—
<b>5e</b>	8.06	—	2.80	4.41	1.40	—	7.2	7.2
<b>4f</b>	7.84	2.59	2.82	—	—	2.95	—	—
<b>5f</b>	8.06	—	2.89 oder 2.91	4.40	1.40	2.91 oder 2.89	7.2	7.2
<b>6</b>	7.85 7.70	2.57	2.71	—	—	—	—	—
<b>7</b>	7.95 8.06	—	2.78	4.38	1.40	—	7.2	7.2

In den PFT-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektren<sup>\*)11)</sup> beobachtet man das Signal von C-4 infolge des Kern-Overhauser-Effekts<sup>12)</sup> mit besonders großer Intensität (Abb. 1a). Im „off-resonance“-PFT-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR-Spektrum<sup>11)</sup> erscheint C-4 als Dublett (Abb. 1b).

\*) PFT-<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-NMR = protonenentkoppelte Puls-Fourier-Transform-<sup>13</sup>C-NMR-Spektren.

11) E. Breitmaier, G. Jung und W. Voelter, *Angew. Chem.* **83**, 659 (1971); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **11**, 673 (1971).

12) J. H. Noggle und R. E. Schürmer, *The Nuclear Overhauser Effect, Chemical Applications*, Academic Press, New York and London 1971.

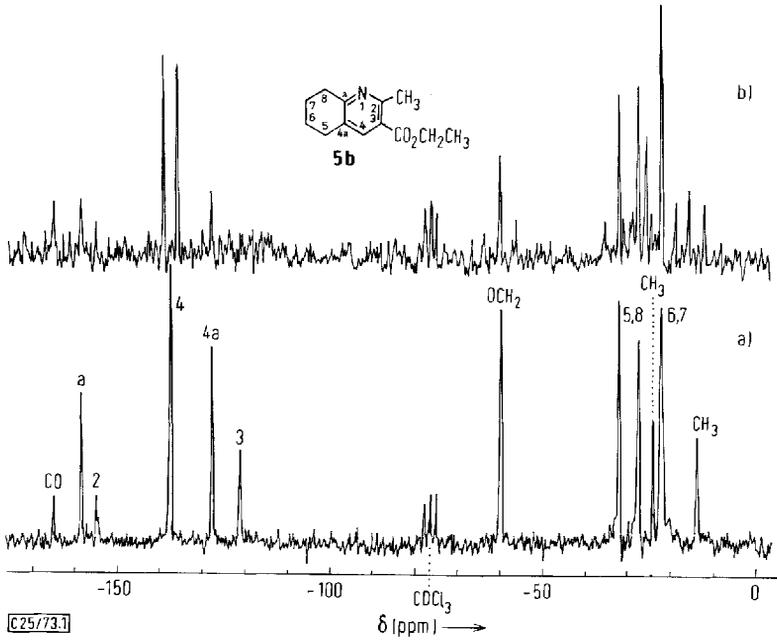


Abb. 1. 22.63-MHz-PFT- $^{13}\text{C}$ -Spektrum von 2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-chinolincarbon-säure-äthylester (**5b**); 200 mg/ml Deuteriochloroform, 30°C, protonenentkoppelt, 1024 akkumulierte Impulsinterferogramme, Impulsbreite 5  $\mu\text{s}$ , Impulsintervall 0.4 s; a)  $^1\text{H}$ -breitband-entkoppeltes Spektrum; b)  $^1\text{H}$ -,off-resonance“ entkoppeltes Spektrum

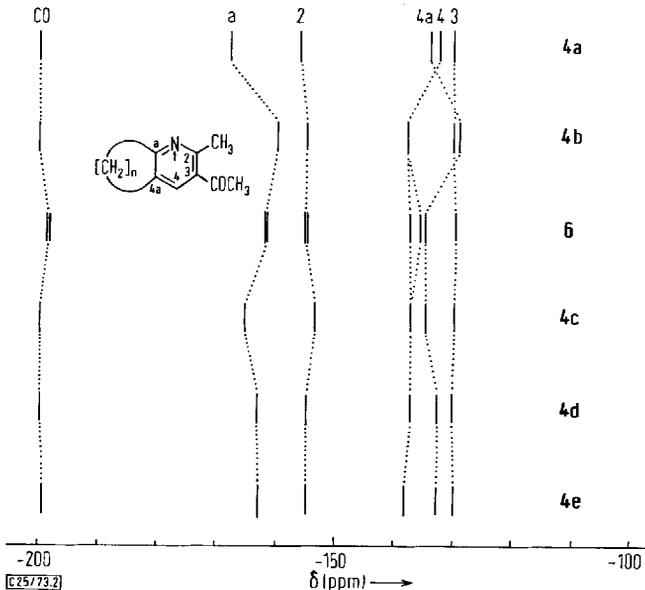


Abb. 2.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Strichspektren der Cycloalkeno[b]pyridine **4a–e**, **6**

Tab. 2. Chemische  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen gegen internes Tetramethylsilan ( $\delta$ -Werte in ppm)

	C-2	C-3	C-a	C-4a	C-4	C=O
<b>4a</b>	-155.80	-129.80	-167.45	-133.57	-132.28	-199.82
<b>5a</b>	-157.74	-122.89	-168.31	-133.90	-133.90	-166.80
<b>4b</b>	-154.61	-129.80	-159.47	-128.93	-137.56	-199.71
<b>5b</b>	-156.01	-122.24	-159.68	-128.93	-138.64	-166.16
<b>4c</b>	-154.29	-129.69	-165.18	-134.65	-137.13	-199.71
<b>5c</b>	-155.91	-122.35	-165.62	-134.76	-138.21	-166.37
<b>4d</b>	-154.83	-130.01	-162.92	-132.60	-137.13	-199.60
<b>5d</b>	-156.55	-122.89	-163.57	-132.92	-138.43	-166.59
<b>4e</b>	-154.61	-129.90	-162.70	-132.71	-138.10	-199.93
<b>5e</b>	-156.01	-122.57	-162.92	-132.82	-139.29	-166.59
<b>6</b>	-154.60	-129.60	-161.30	-134.65	-135.50	-198.20
	-154.95		-161.60		-137.35	-198.40
<b>7</b>	-156.35	-122.35	-161.95	-134.85	-136.60	-166.15
	-156.55		-162.25		-138.30	
	C-2	C-3	C-10b	C-4a	C-4	C=O
<b>4f</b>	-153.53	-130.33 <sup>a)</sup>	-156.23	-128.29 <sup>a)</sup>	-136.48	-199.60
<b>5f</b>	-153.96	-123.32 <sup>a)</sup>	-157.74	-129.69 <sup>a)</sup>	-137.67	-166.59

<sup>a)</sup> Signalzuordnung infolge Überlappung mit den Aromatensignalen nicht gesichert.

Aus den beiden Korrelationsdiagrammen (Abb. 2 und 3) ergibt sich die Zuordnung für C-2 und C-3, wobei C-2 wegen der Nähe des elektronenziehenden Stickstoffs bei tieferem Feld erscheint. Die Resonanz von C-a findet man wegen des Anisotropieeffektes der Carbonyldoppelbindung im Vergleich zu C-4a bei tieferem Feld. Die Carbonyl- $^{13}\text{C}$ -Signale erscheinen bei tiefstem Feld. Eine Ausnahme ist das C=O-Signal des 2-Methyl-6,7-dihydro-5*H*-cyclopenta[*b*]pyridin-3-carbonsäure-äthylesters (**5a**). Vergleicht man die Signalposition von C-2, C-3 und dem Carbonyl-C-Atom, so zeigen die chemischen Verschiebungen kaum eine Veränderung innerhalb der Acetyl- bzw. der Äthoxycarbonylderivate. Weiterhin bleibt die Signalposition von C-2 beim Übergang von einem Acetyl- zum vergleichbaren Äthoxycarbonylderivat annähernd gleich, während sich C-3 um etwa 7 ppm nach höherem Feld verschiebt. Das C-4-Signal zeigt nur für die beiden Cyclopentaverbindungen eine deutliche Hochfeldverschiebung im Vergleich zu den anderen Derivaten.

Eine auffallend ähnliche Signallage weisen C-a und C-4a beim Übergang vom Acetyl- zum entsprechenden Äthoxycarbonylderivat auf. Die C-a, 4a-Signale der Verbindungen **4a–f** und **5a–f** (entspr. C-10b, 4a bei **4f**, **5f**) ändern sich alternierend bei Variation des ankondensierten cycloaliphatischen Ringes. Für Cycloalkenringe mit ungerader Kohlenstoffzahl findet man die  $^{13}\text{C}$ -Signale bei tieferem, bei gerader Anzahl von C-Atomen dagegen bei höherem Feld. Mit zunehmender Ringgröße nivellieren sich diese Unterschiede.

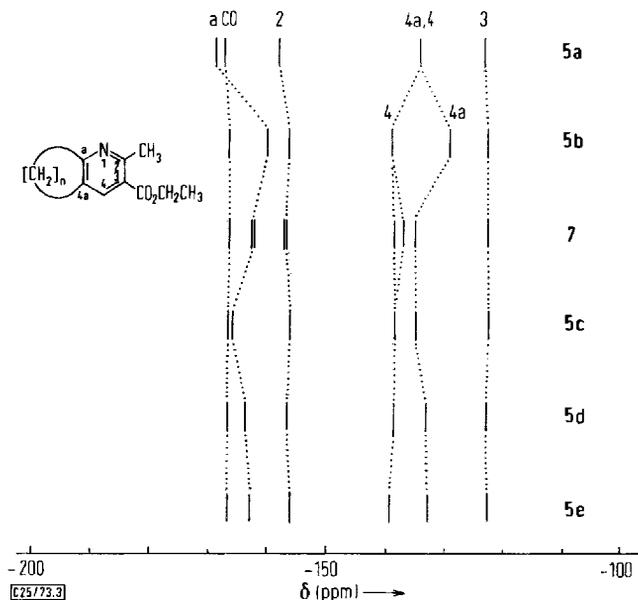


Abb. 3.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Strichspektren der Cycloalkeno[b]pyridine **5a**–**e**, **7**

## Experimenteller Teil

*3-Acetyl-2-methyl-cycloalkeno[b]pyridine 4*, **6**<sup>1, 2, 8, 9)</sup> bzw. *3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-cycloalkeno[b]pyridine 5*, **7**<sup>1, 2, 8, 9)</sup>: 0.1 mol  $\alpha$ -(Aminomethylen)cycloalkanon **8** und **9**<sup>4-9)</sup> wird mit 0.2 mol Acetylaceton bzw. Acetessigsäure-äthylester und 1 g Ammoniumacetat als Katalysator unter Rückfluß 18 h bei einer Ölbadtemp. von 125°C gerührt. Anschließend wird das ölige Reaktionsgemisch in 100 ml Äther gegossen, die Ätherlösung 2 h über Magnesiumsulfat getrocknet, dann im Rotationsverdampfer i. Vak. eingedampft und das ölige Rohprodukt mit einer Zincke-Apparatur i. Ölvak. fraktioniert. Reaktanten, Ausbeuten sowie die Daten zur Charakterisierung der Verbindungen enthält Tab. 3.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60-A-NMR-Spektrometer bei 60 MHz aufgenommen. Als Lösungsmittel diente Deuteriochloroform, dem 2% Tetramethylsilan als Standard zugesetzt waren.

Die PFT- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker HFX-90-NMR-Spektrometer aufgenommen (22.63 MHz für  $^{13}\text{C}$ ; 90 MHz für  $^1\text{H}$ ; 13 MHz zur Feld/Frequenz-Stabilisation mit dem  $^2\text{H}$ -Signal des Deuteriochloroforms). Die Spektren wurden nach Akkumulation von 2048–8192 Impulsinterferogrammen (4096 Datenpunkte, Impulsbreite 5  $\mu\text{s}$  für  $\pi/2$ -Impulse, Impulsintervall 0.4 s) und Fourier-Transformation phasenkorrigiert bzw. als „magnitude“-Spektren<sup>11)</sup> mit 2048 Datenpunkten pro 5000 Hz erhalten. Die chemischen Verschiebungen ergaben sich digital als Adressendifferenzen gegen TMS als Standard, aus denen die ppm-Werte durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor  $\frac{5000}{2048 \cdot 22.63}$  0.108 ppm/Adresse resultieren.

Tab. 3. Reaktanten, Ausbeuten und charakteristische Daten für die Verbindungen 4–7

Reaktanten	Produkt	Ausb. (%)	Sdp. [°C(Torr)]	Pikrat Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse C H N	M <sup>+</sup> -Peak im Massenspektrum
2-(Aminomethylen)cyclopentanon (8a) Acetylaceton	3-Acetyl-2-methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin	65 (4a)	77 (0,06)	146–147	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO (175,2)	Ber. 75,40 7,48 7,99 Gef. 75,05 7,55 8,03	175 (70%)
8a Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[ <i>b</i> ]pyridin-3-carbonsäure-äthylester	55 (5a)	78 (0,04)	123–124	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> (203,3)	Ber. 70,22 7,37 6,82 Gef. 70,01 7,25 6,75	205 (78%)
2-(Aminomethylen)cyclohexanon (8b) Acetylaceton	3-Acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin	52 (4b)	85 (0,04)	143–144	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO (189,3)	Ber. 76,16 7,99 7,40 Gef. 76,53 7,93 7,50	189 (43%)
8b Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-chinolin-carbonsäure-äthylester	56 (5b)	90 (0,04)	144–145	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (219,3)	Ber. 71,21 7,81 6,39 Gef. 70,45 7,84 7,14	219 (100%)
2-(Aminomethylen)cycloheptanon (8c) Acetylaceton	3-Acetyl-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[ <i>b</i> ]pyridin	53 (4c)	88 (0,04)	140–141	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO (203,3)	Ber. 76,81 8,43 6,89 Gef. 76,73 8,52 6,95	203 (76%)
8c Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[ <i>b</i> ]pyridin-3-carbonsäure-äthylester	56 (5c)	94 (0,04)	163–164	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> (233,3)	Ber. 72,07 8,21 6,00 Gef. 72,07 8,23 6,02	233 (100%)
2-(Aminomethylen)cyclooctanon (8d) Acetylaceton	3-Acetyl-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[ <i>b</i> ]pyridin	58 (4d)	95 (0,04)	171–172	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO (217,3)	Ber. 77,38 8,81 6,45 Gef. 77,25 8,76 6,45	217 (60%)
8d Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[ <i>b</i> ]pyridin-3-carbonsäure-äthylester	53 (5d)	100 (0,04)	156–157	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> (247,3)	Ber. 72,84 8,56 5,66 Gef. 71,86 8,37 5,78	247 (100%)
2-(Aminomethylen)cyclododecanon (8e) Acetylaceton	3-Acetyl-2-methyl-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-decahydrocyclo-dodeca[ <i>b</i> ]pyridin	63 (4e)	135 (0,04)	190–191	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO (273,4)	Ber. 79,07 9,95 5,12 Gef. 79,37 9,80 5,17	273 (47%)
8e Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-decahydrocyclo-dodeca[ <i>b</i> ]pyridin-3-carbonsäure-äthylester	66 (5e)	142 (0,06)	137–138	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> (303,4)	Ber. 75,21 9,63 4,62 Gef. 75,52 9,63 4,71	303 (49%)
2-(Aminomethylen)-1-tetralon (8f) Acetylaceton	3-Acetyl-2-methyl-5,6-dihydrobenz[ <i>h</i> ]chinolin	44 (4f)	Schmp. 92–93°C	—	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> NO (237,3)	Ber. 80,98 6,37 5,90 Gef. 80,41 6,57 5,94	237 (93%)
8f Acetessigsäure-äthylester	2-Methyl-5,6-dihydrobenz[ <i>h</i> ]chinolin-3-carbonsäure-äthylester	48 (5f)	Schmp. 108–109°C	177–179	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> (267,3)	Ber. 74,16 6,41 5,24 Gef. 75,40 6,37 5,35	267 (100%)
2-(Aminomethylen)-3-menthon <sup>a</sup> (9) Acetylaceton	3-Acetyl-8-isopropyl-2,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin	69 (6)	95–96 (0,02)	155–156	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO (245,4)	Ber. 78,32 9,45 5,71 Gef. 77,41 9,52 5,57	245 (14%)
9a) Acetessigsäure-äthylester	8-Isopropyl-2,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-3-chinolin-carbonsäure-äthylester	69 (7)	126–127 (0,37)	113–114	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub> (273,4)	Ber. 74,14 9,15 5,09 Gef. 73,10 9,02 4,18	275 (13,5%)

a) Bei den Menthenderivaten handelt es sich um ein Gemisch der DL-Form und DL-Isomere.