

215. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

28. Mitteilung¹⁾

Hydropyridine II

Die Reaktion von 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin mit Maleinsäureanhydrid

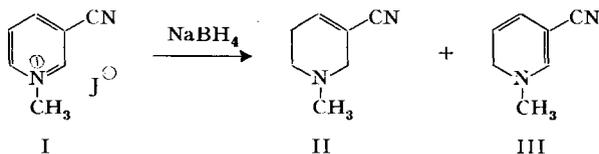
von K. Schenker und J. Druey

(8. VIII. 59)

Bei der Reduktion von quaternisierten Nicotinsäureamiden bzw. deren Nitril-, Keton- und Ester-Analogen mit Natriumdithionit oder Natriumborhydrid entstehen Dihydroverbindungen, deren Konstitution bis vor kurzem immer wieder Anlass zu Meinungsverschiedenheiten gegeben hat.

Tatsächlich stellen sich einem einfachen, rein chemischen Konstitutionsbeweis grosse Schwierigkeiten entgegen. Die zu untersuchenden Verbindungen sind im allgemeinen nicht nur gegen Luftsauerstoff, sondern auch gegen Säuren jeglicher Stärke äusserst empfindlich und verändern sich unter deren Einfluss rasch und irreversibel. Säurekatalysierte Reaktionen mit Dihydropyridinen haben daher zum vorneherein wenig Aussicht auf Erfolg, um so mehr als dabei tautomere Umwandlungen in Betracht gezogen werden müssen. Es ist daher nicht erstaunlich, dass der erste eindeutige Strukturbeweis in dieser Verbindungsklasse mit physikalisch-chemischen Methoden (Deuterierung) durchgeführt wurde²⁾. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung von Natriumdithionit die Reduktion fast ausschliesslich zu 1,4-Dihydro-Verbindungen führt. Demgegenüber entstehen bei der Reduktion mit Natriumborhydrid hauptsächlich «o-Dihydro-Verbindungen», die sich dank einem zusätzlichen Absorptionsmaximum im UV.-Spektrum deutlich von den isomeren 1,4-Dihydro-Verbindungen unterscheiden³⁾. Das UV.-Spektrum kann nunmehr mit Erfolg zur Charakterisierung und Unterscheidung der Isomeren herangezogen werden.

Wie wir in der vorangehenden Mitteilung¹⁾ gezeigt haben, entsteht bei der Reduktion von 1-Methyl-3-cyan-pyridiniumjodid (I) mit Natriumborhydrid neben 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (II) auch 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (III).



Obschon wir die Konstitution von III mit Hilfe der Ergebnisse der katalytischen Hydrierung eindeutig ableiten konnten, suchten wir nach weiteren einfachen und übersichtlichen Strukturbeweisen. Dabei hofften wir auch, das chemische

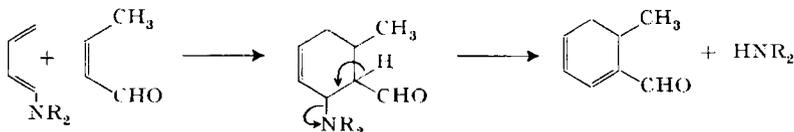
¹⁾ 27. Mitt. s. K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* **42**, 1960 (1959).

²⁾ M. E. PULLMAN, A. SAN PIETRO & S. P. COLOWICK, *J. biol. Chemistry* **206**, 129 (1954); G. W. RAFTER & S. P. COLOWICK, *ibid.* **209**, 773 (1954); D. MAUZERALL & F. H. WESTHEIMER, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 2261 (1955); R. F. HUTTON & F. H. WESTHEIMER, *Tetrahedron* **3**, 73 (1958).

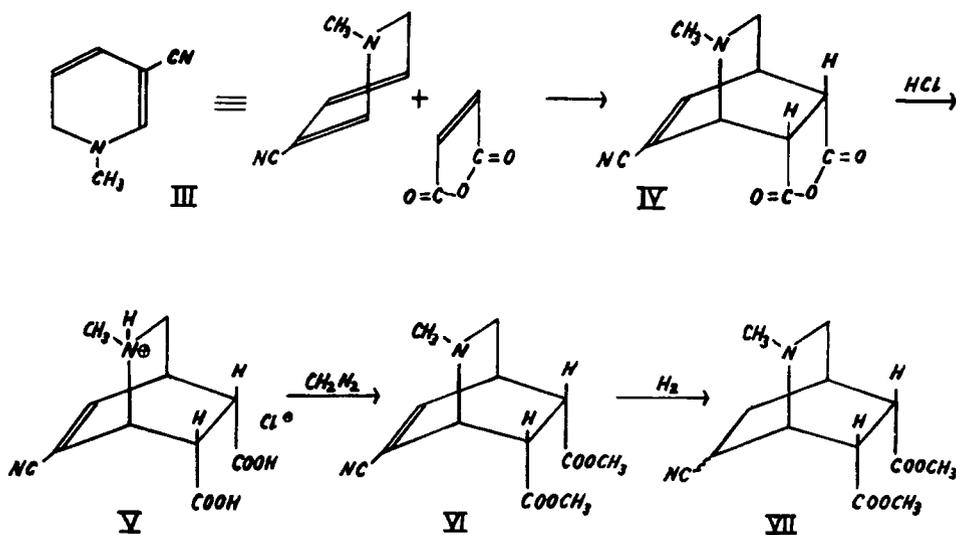
³⁾ W. TRABER & P. KARREK, *Helv.* **41**, 2066 (1958); K. WALLENFELS, H. SCHÜLY *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **621**, 106-221 (1958), und vorangehende Mitteilungen.

Verhalten der Dihydroverbindung III näher kennenzulernen. Ein direkter Struktur-beweis schien naheliegend: Das Dien-System von III bietet die formellen Voraussetzungen für die Anlagerung von Philodienen.

Dieser Gedankengang war allerdings nicht neu. Schon KARRER & STARE⁴⁾ versuchten, die Konstitution der durch Reduktion mit Natriumdithionit erhaltenen (vermeintlichen) N-Alkyl-1,6-dihydro-nicotinsäureamide durch Umsetzung mit Maleinsäureanhydrid aufzuklären, allerdings ohne Erfolg. Den einzigen weiteren Hinweis auf die bisher gemachten Erfahrungen bei der DIELS-ALDER-Reaktion mit konjugierten Dienaminen gab die Arbeit von LANGENBECK *et al.*⁵⁾, welche 1-Dialkylamino-buta-1,3-diene mit Crotonaldehyd umsetzten:



Dabei konnte jedoch das primäre Addukt nicht in reinem Zustand gefasst werden, weil es sich bei der Aufarbeitung unter Abspaltung des Dialkylamins in den 2-Methyl-2,3-dihydro-benzaldehyd umwandelte. Wir konnten uns deshalb bei der Umsetzung von III mit Maleinsäureanhydrid auf keine direkten Analogiefälle stützen.



Bringt man 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (III) in Methylenchlorid mit einem geringen Überschuss von Maleinsäureanhydrid zur Reaktion, so bildet sich rasch unter deutlicher Erwärmung das dunkel gefärbte amorphe Addukt IV⁶⁾. Kurzes Erhitzen mit verdünnter wässrig-methanolischer Salzsäure ermöglicht die Abtrennung der für die dunkle Farbe des Reaktionsgemisches verantwortlichen

⁴⁾ P. KARRER & F. J. STARE, *Helv.* **20**, 418 (1937).

⁵⁾ W. LANGENBECK, O. GÖDDE, L. WESCHKY & R. SCHALLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **75**, 232 (1942).

⁶⁾ Im Hinblick auf die für die DIELS-ALDER-Reaktionen gültigen sterischen Gesetzmässigkeiten (vgl. *Organic Reactions*, Bd. IV, S. 11) nehmen wir für das Addukt IV und die daraus sich ableitenden Verbindungen V, VI und VII die *endo*-Konfiguration an.

Neutralprodukte. Zugleich wird das Anhydrid IV zum Hydrochlorid der Amino-carbonsäure V hydrolysiert, welches bei der anschliessenden Behandlung mit Diazomethan direkt in das 2-Methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyan-2-aza-bicyclo-[2.2.2]octen-(7) (VI) übergeht. Dieses wird am einfachsten über sein ausserordentlich schwerlösliches Pikrat gereinigt. Die Ausbeute an reinem Pikrat übersteigt 40%. Der Dimethylester VI selbst schmilzt bei 79° und lässt sich im Hochvakuum unzer-setzt destillieren. Seine Konstitution geht im wesentlichen aus zwei Beobachtungen hervor:

1. Die katalytische Hydrierung von VI führt unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser-stoff zum 2-Methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyan-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (VII), das im UV. keine Absorption mehr aufweist. Das IR.-Spektrum zeigt eine schwache Bande bei 4,47 μ (gesättigtes Nitril) und die für gesättigte Ester typische Bande bei 5,71 μ .

2. Die durch die Hydrierung entfernte Doppelbindung in VI steht in α,β -Stellung zur Nitrilgruppe. Das geht aus dem UV.-Spektrum hervor, welches mit seiner End-absorption bei 213 $m\mu$ ($\epsilon = 9100$) praktisch mit demjenigen von 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (II) identisch ist. In Übereinstimmung damit zeigt das IR.-Spektrum von VI die für α,β -ungesättigte Nitrile charakteristischen Absorp-tionsbanden bei 4,52 μ (mittelstark) und 6,18 μ (schwach), während die Estergruppen bei 5,74 μ absorbieren.

Diese Eigenschaften des Dimethylesters VI lassen einzig die von uns angegebene Formulierung zu, selbst wenn man für das Ausgangsprodukt isomere Strukturen in Betracht zieht. Schliesslich bleibt noch zu erwähnen, dass eine Umlagerung von III wegen dessen beträchtlicher Thermostabilität und der milden Reaktionsbedin-gungen unwahrscheinlich ist. Über eine weitere konstitutionsbeweisende Anlagerungs-reaktion des 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridins werden wir in der nächsten Mitteilung berichten.

Experimentelles⁷⁾. – *Anlagerung von Maleinsäureanhydrid an 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin (III)*: 8,0 g (0,066 Mol) 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydro-pyridin und 7,2 g (0,073 Mol) Maleinsäureanhydrid werden 12 Std. in 60 ml Methylenchlorid unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch färbt sich rasch dunkel, und nach einiger Zeit fällt ein schwarzbraunes Harz aus. Nach Ablauf der 12 Std. dampft man das Lösungsmittel ab. Der zurückbleibende Schaum wird in 100 ml 2-n. methanolischer Salzsäure gelöst, mit 200 ml 0,5-n. Salzsäure verdünnt und 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Hierauf gibt man 1 g Aktivkohle zu und filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit je 50 ml Chloroform ausgezogen (2,2 g Neutralprodukte), nochmals mit 0,5 g Aktivkohle behandelt und schliesslich eingedampft. Zur Entfernung von überschüssiger Salz-säure wird der Rückstand mehrere Male in Methanol gelöst und wieder zur Trockene eingedampft. Man erhält so 19,0 g dunklen Schaum, welcher in 250 ml Methanol gelöst und unter Umrühren und Kühlen mit Eiswasser langsam mit 400 ml einer 1-n. ätherischen Lösung von Diazomethan versetzt wird. Die Lösung wird nochmals mit 1 g Aktivkohle verrührt, durch ein Faltenfilter filtriert und eingedampft. Der zähe, braune Rückstand (16,5 g) wird in 100 ml Äthanol auf-genommen, mit einer Lösung von 20 g Pikrinsäure in 100 ml Methanol versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluss erhitzt. Das ausgeschiedene braungelbe Pikrat filtriert man heiss ab und wäscht es ausgiebig mit kaltem Äthanol: 18,5 g, Smp. 215–225° (Zers.). Zur weiteren Reinigung wird das Pikrat im Mörser pulverisiert und mit 100 ml Methanol und 50 ml Aceton 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dabei gehen die dunklen Verunreinigungen in Lösung. Man

⁷⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in Methylenchlorid auf einem PERKIN-ELMER Spektrophotometer, Mod. 21, die UV.-Spektren in Feinsprit auf einem CARY Recording Spectrophotometer, Mod. 14M-50, aufgenommen.

nutscht die warme Lösung ab und erhält so ein hellgelbes Pikrat vom Smp. 228–230° (Zers). Ausbeute: 13,5 g (41%). Eine Probe wird nochmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert: Feine gelbe Nadeln vom Smp. 232–234° (Zers.).

$C_{19}H_{19}O_{11}N_5$ Ber. C 46,25 H 3,88 O 35,67 N 14,20%
Gef. „ 46,21 „ 3,91 „ 35,92 „ 14,06%

Freie Base: 13,0 g Pikrat werden in 150 ml Methylenchlorid aufgeschwemmt und mit 100 ml 1-n. Natronlauge kräftig geschüttelt. Das ausfallende Natriumpikrat wird durch Zugabe von 200 ml Wasser in Lösung gebracht. Die Methylenchloridlösung wird im Scheidetrichter abgetrennt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel ab. Man erhält so das 2-Methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyan-2-aza-bicyclo[2.2.2]octen-(7) (VI) als viskoses hellbraunes Öl, welches nach einigem Stehen kristallin erstarrt. Aus Äther-Hexan farblose Kristalle vom Smp. 79°. UV.-Spektrum in Feinsprit: Endabsorption bei 213 m μ ($\epsilon = 9100$). IR.-Spektrum: Banden bei 4,52 μ (α, β -ungesättigtes Nitril); 5,74 μ (Ester) und 6,18 μ (C=C-Streckschwingung).

$C_{13}H_{16}O_4N_2$ Ber. C 59,08 H 6,10 O 24,22 (O)CH₃ 11,36%
Gef. „ 59,10 „ 6,11 „ 24,18 „ 11,15%

Das auf übliche Weise hergestellte Hydrochlorid kristallisiert aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Smp. 163° (Zers).

$C_{13}H_{17}O_4N_2Cl$ Ber. Cl 11,79% Gef. Cl 11,32%

Katalytische Hydrierung des Diesters VI: 1,75 g (6,7 mMol) 2-Methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyan-2-aza-bicyclo[2.2.2]octen-(7) (VI) werden in 20 ml Essigester gelöst und nach Zugabe von 100 mg 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der für 1 Mol berechneten Wasserstoffmenge filtriert man den Katalysator ab, verdampft das Lösungsmittel und kristallisiert den Rückstand aus Äther um. Man erhält 0,9 g 2-Methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyan-2-aza-bicyclo[2.2.2]octan (VII) in farblosen Kuben vom Smp. 132°. IR.-Spektrum: Banden bei 4,47 μ (gesättigtes Nitril) und 5,71 μ (Ester).

$C_{13}H_{18}O_4N_2$ Ber. C 58,63 H 6,81% Gef. C 58,14 H 6,96%

Das Hydrochlorid bildet aus Äthanol-Äther seidenglänzende Nadeln vom Smp. 248° (Zers.).

$C_{13}H_{19}O_4N_2Cl$ Ber. C 51,57 H 6,33 Cl 11,71% Gef. C 51,51 H 6,42 Cl 11,69%

Die Elementaranalysen und Spektralaufnahmen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. H. GYSEL, E. GANZ und R. ROMETSCH ausgeführt.

SUMMARY

1-Methyl-3-cyano-1,6-dihydro-pyridine (III) was allowed to react under mild conditions with maleic anhydride. After acid hydrolysis of the resulting adduct IV, followed by esterification of the dicarboxylic acid V, 2-methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyano-2-aza-bicyclo[2.2.2]octene-(7) (VI) was formed in an overall yield of more than 40%. The structure of VI was deduced from its spectral data and its catalytic hydrogenation to 1-methyl-5,6-dicarbomethoxy-7-cyano-2-aza-bicyclo[2.2.2]octane (VII). The DIELS-ALDER reaction provides unambiguous structural proof for III.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung