

157. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe

32. Mitteilung¹⁾

Hydropyridine IV

Die Cycloaddition von Acrylnitril an
1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin

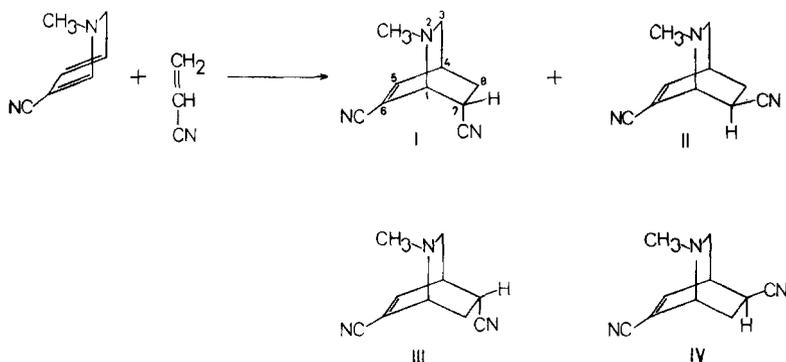
von K. Schenker und J. Druey

(18. IV. 62)

Vor einiger Zeit haben wir gezeigt, dass die Anlagerung von Maleinsäureanhydrid an 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin in einer Art DIELS-ALDER-Reaktion zu einer Base mit einem 2-Aza-bicyclo[2,2,2]octan-Kohlenstoffgerüst führt²⁾. Der Verlauf dieser Addition lieferte nicht nur einen zusätzlichen Beweis für die Lage der Doppelbindungen im Dihydropyridin, sondern demonstrierte auch dessen Fähigkeit zu Cycloadditionen mit dienophilen Reaktionspartnern, die üblicherweise bei DIELS-ALDER-Additionen Verwendung finden³⁾. Dabei stellt sich aber sogleich die Frage, ob die erwähnte Reaktion überhaupt als eine DIELS-ALDER-Addition im eigentlichen Sinne angesehen werden darf, oder ob sie nicht vielmehr eine polare Cycloaddition darstellt, die wegen der besonderen Struktur des Diens zu bicyclischen Produkten führt, welche formell als DIELS-ALDER-Addukte angesehen werden können.

Um der Antwort auf diese Frage näher zu kommen, benützten wir in einem weiteren Versuch Acrylnitril als dienophilen Reaktionspartner in der Absicht, aus der Struktur der Anlagerungsprodukte die gegenseitige Orientierung von Dien und Dienophil bei der Anlagerung zu bestimmen und dadurch bis zu einem gewissen Grade Einblick in den Mechanismus der Cycloaddition zu erlangen.

Formelschema 1



¹⁾ 31. Mitt. s. P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER & M. WILHELM, *Helv.* 45, 996 (1962).

²⁾ K. SCHENKER & J. DRUEY, *Helv.* 42, 1971 (1959).

³⁾ Vgl. auch die Anlagerung von Maleinsäureanhydrid an 1,2-Dihydropyridine (O. MUMM & J. DIEDERICHSEN, *Liebigs Ann. Chem.* 538, 195 (1939), sowie T. AGAWA & J. I. MILLER, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 449 (1961)) und an ein 1,4-Dihydropyridin (D. CRAIG, A. K. FUDER & J. EFROYMSON, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 5236 (1950)).

Lässt man 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin mit einem mehrfachen Überschuss von Acrylnitril bei 50° ein bis zwei Tage reagieren, so erhält man neben unverändertem Dihydropyridin ein Gemisch der beiden stereoisomeren 2-Methyl-6,7-dicyan-2-aza-bicyclo[2,2,2]octene-(5) I und II im ungefähren Verhältnis von 3:1. Weitere Anlagerungsprodukte konnten wir nicht feststellen.

Die Trennung der beiden Isomeren wurde auf zwei Arten erreicht: Destillation und anschliessende Chromatographie an Aluminiumoxid lieferte die reinen Basen I (Smp. 112°) und II (Smp. 106°), allerdings unter bedeutenden Verlusten. Einfacher und praktisch quantitativ war die zweite Trennungsmethode: das destillierte Isomerengemisch wurde bei Raumtemperatur mit Methyljodid umgesetzt; dabei ging I in das entsprechende Methojodid V über, während die Base II – vermutlich wegen der sterischen Hinderung der Aminofunktion durch die Cyangruppe an C-7 – unverändert abgetrennt werden konnte.

Dass für die zwei isolierten Anlagerungsprodukte zum vornherein nur die Strukturen I–IV ernsthaft in Betracht kamen, liessen ihre Absorptionsspektren bald erkennen. Beide Verbindungen zeigten nämlich im IR.-Spektrum eine Doppelbande bei 4,46 μ (isolierte Cyangruppe) und 4,51 μ (α,β -ungesättigtes Nitril). Das Vorliegen einer α,β -ungesättigten Nitrilgruppierung kam auch im UV.-Spektrum durch eine Absorptionsbande bei 210 $m\mu$ ($\epsilon = 9500$) zum Ausdruck⁴⁾.

Es sei hier jedoch gleich darauf hingewiesen, dass die beiden Cycloadditionsprodukte, denen wir im folgenden zeigen werden, die Strukturformeln I und II zukommen, im UV.-Spektrum noch eine zweite schwache Absorptionsbande aufweisen. Die Base I, ebenso das entsprechende Hydrochlorid, zeigten ein flaches Maximum bei 270 $m\mu$ ($\epsilon = 450$), Base II und ihr Hydrochlorid bei 280 $m\mu$ ($\epsilon = 500$), während das aus I hergestellte Methojodid V ein noch ausgeprägteres Maximum bei 290 $m\mu$ ($\epsilon = 1350$) besitzt. Auch das von uns kürzlich beschriebene 2-Methyl-6-cyan-7,8-dicarbomethoxy-2-aza-bicyclo[2,2,2]octen-(5)²⁾ weist neben der Bande bei 210 $m\mu$ ($\epsilon = 9000$) eine weitere bei 260 $m\mu$ ($\epsilon = 600$) auf. In Anbetracht der zum Vergleich herangezogenen UV.-Spektren⁴⁾ und des geringen Einflusses von räumlicher Anordnung und Art der Substituenten an C-7 und C-8 muss die Absorptionsbande zwischen 260 und 300 $m\mu$ dem 6-Cyan-2-aza-bicyclo[2,2,2]-octen-(5)-System zugeschrieben werden.

Das Kohlenstoffgerüst der Base I konnten wir durch HOFMANN-Abbau des Methojodids V aufklären (vgl. Formelschema 2). Dabei bildeten sich zwei Produkte: Die Ablösung des Protons an C-4 führte über das Zwischenprodukt A durch Elimination von Dimethylamin zum 3,5-Dicyantoluol (VI)⁵⁾, welches sich über das entsprechende Diamid VII⁶⁾ zur Uvitinsäure (VIII)⁶⁾ verseifen liess.

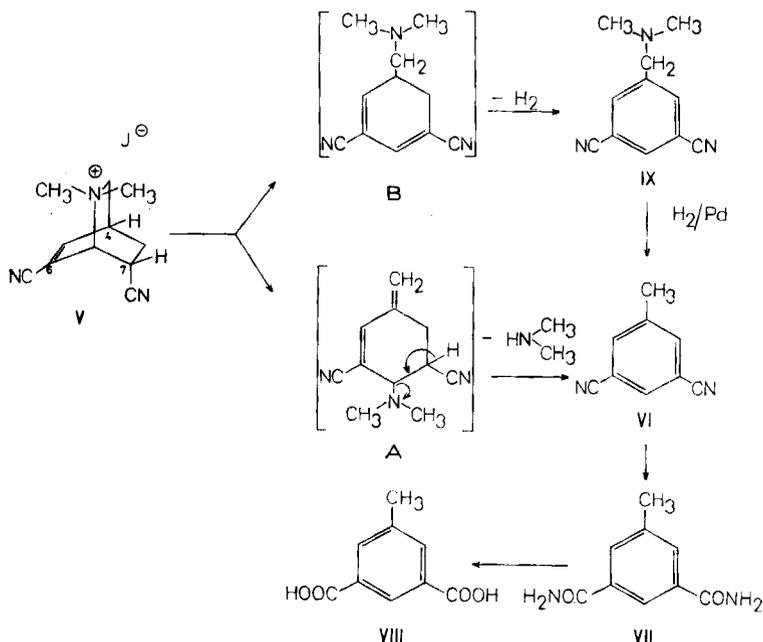
⁴⁾ Zum Vergleich können hier die UV.-Spektren von 1-Methyl-3-cyan-1,2,5,6-tetrahydropyridin (s. ²⁾) mit einer Bande bei 206 $m\mu$ ($\epsilon = 13750$) und 1-Methyl-4-cyan-1,2,5,6-tetrahydropyridin mit einem Absorptionsmaximum bei 205 $m\mu$ ($\epsilon = 11250$) herangezogen werden. Vgl. auch E. A. BRAUDE & O. H. WHEELER, J. chem. Soc. 1955, 320, die für 1-Cyancyclohexen ein Maximum bei 211 $m\mu$ ($\epsilon = 11200$) angeben. Keine der drei Verbindungen zeigt Absorption im Bereich von 240–400 $m\mu$; das gleiche gilt für die Methojodide der beiden erstgenannten Amine.

E. GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI, W. SCHMIDT & O. GRYSZKIEWICZ-TROCHIMOWSKI, Bull. Soc. chim. France 1948, 593. Nach diesen Autoren soll VI bei 126,5–127,5° und VII bei 152–153° schmelzen. Wir konnten diese Angaben nicht bestätigen; vielmehr fanden wir für VI einen Smp. von 163,5° und für VII von 270–271°. Die genannten Autoren müssen demnach andere Verbindungen in Händen gehabt haben.

a) R. FITTIG & E. v. FURTENBACH, Liebigs Ann. Chem. 147, 295 (1868); b) A. W. SCHORGER, J. Amer. chem. Soc. 39, 2676 (1917).

Demgegenüber lieferte die von C-7 ausgehende Eliminierung das Cyclohexadien B, welches unter den Reaktionsbedingungen zum 1-Dimethylaminomethyl-3,5-dicyanbenzol (IX) dehydriert wurde. Seine Struktur stellten wir durch katalytische Hydrogenolyse zu 3,5-Dicyantoluol (VI) sicher.

Formelschema 2

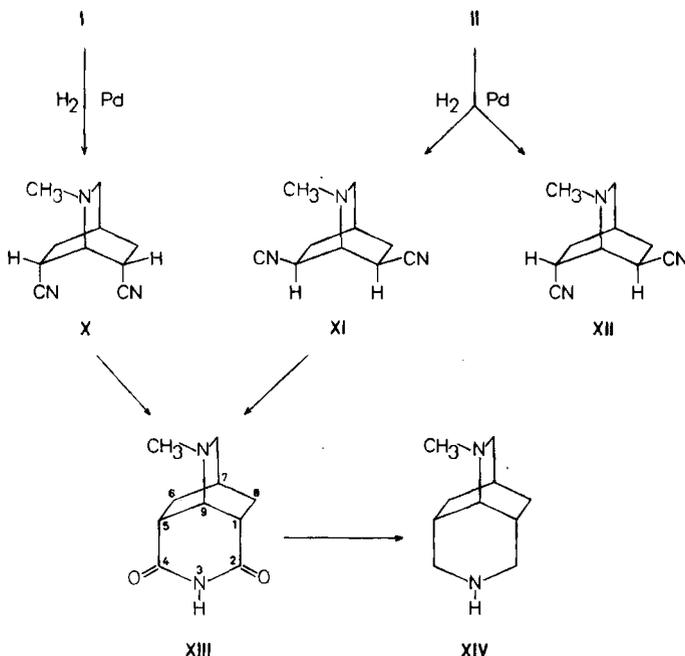


Die Ergebnisse des HOFMANN'schen Abbaus bewiesen damit für das Cycloadditionsprodukt vom Smp. 112° das Vorhandensein eines carbocyclischen Sechsrings, die gegenseitige Anordnung der beiden Cyangruppen, und schliesslich auch die Lage der Brückenkopfatome der Methylimino-methano-Brücke. Die Alternativstrukturen III bzw. IV waren damit ausgeschlossen.

Der Nachweis, dass die beiden Cycloadditionsprodukte Stereoisomere – und nicht Stellungsisomere – sind, sowie die Bestimmung ihrer Konfiguration, gelangen auf folgendem Wege: Die *katalytische Hydrierung* des höherschmelzenden Isomeren ergab ausschliesslich die Dihydrobase X, die unter Einwirkung von konz. Schwefelsäure in Eisessig in guter Ausbeute zum Glutarimid-Abkömmling XIII cyclisiert wurde (vgl. Formelschema 3). Der Ringschluss und das extrem hohe Dipolmoment (7,06 D) von X liessen erkennen, dass beide Cyangruppen in X *trans* zur Methylimino-methano-Brücke stehen müssen. Dieser Befund galt natürlich auch für die Stellung der Cyangruppe an C-7 der Additionsverbindung I, womit deren Struktur und Konfiguration endgültig feststanden. – Die Hydrierung des tieferschmelzenden Cycloadditionsprodukts verlief dagegen sterisch weniger einheitlich und lieferte neben dem Hauptprodukt XI in geringen Mengen das Stereoisomere XII. Interessanter-

weise liess sich XI mit Schwefelsäure ebenfalls in das Imid XIII umwandeln. Allerdings lag die Ausbeute um 25% tiefer als bei der analogen Behandlung von X, was sich durch die zum Ringschluss erforderlichen Konfigurationswechsel an den Kohlenstoffatomen 6 und 7 erklären lässt. Das Imid XIII liess sich übrigens ohne Schwierigkeiten mit Lithiumaluminiumhydrid zum 9,7-(Methylimino-methano)-3-aza-bicyclo[3,3,1]nonan (XIV) reduzieren.

Formelschema 3



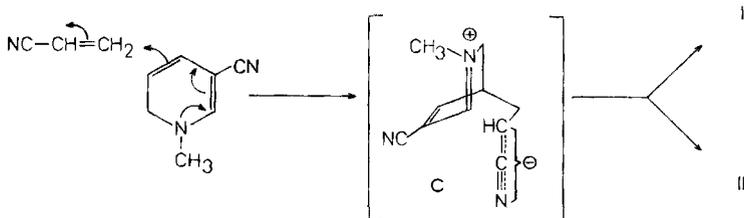
Während also die Struktur von II durch die Umwandlungen II → XI → XIII gesichert ist, können wir für die Konfigurationen von XI und XII lediglich einen Hinweis ins Feld führen, dessen Beweiskraft nicht zwingend ist.

Die katalytische Hydrierung von II verläuft nämlich unter gleichen Bedingungen etwa zehnmal so rasch wie diejenige von I. Wir führen das darauf zurück, dass bei der Hydrierung von II der Eintritt des Wasserstoffs mehrheitlich von der räumlich wenig gehinderten, der stickstoffhaltigen Brücke abgewandten Seite der Molekel her erfolgt. Im Falle von I indessen ist diese Seite durch die Cyangruppe an C-7 sterisch so stark gehindert, dass die Hydrierung von der Brückenseite her geschehen muss, wenn auch wesentlich langsamer. Dass die beiden Cyangruppen in XI äquatorial in Bezug auf den carbocyclischen Sechsring angeordnet sein dürften, deutet auch das verhältnismässig geringe Dipolmoment (4,11 D) der Verbindung an.

Die Konstitution der beiden Cycloadditionsverbindungen, die bei der Reaktion von 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin mit Acrylnitril entstehen, lässt wichtige Rückschlüsse auf den *Mechanismus* der untersuchten Anlagerung zu. Der erste Schritt besteht wohl in einem vinylogenen nucleophilen Angriff des Dihydropyridins

auf das Acrylnitril. Dabei bildet sich das zwitterionische Zwischenprodukt C, das im zweiten Reaktionsschritt die beiden bicyclischen Basen I und II liefert⁷⁾.

Aus der Natur der Reaktionspartner und der Tatsache, dass weder die Verbindung III noch IV gefasst werden konnte, lässt sich ableiten, dass wir es höchstwahrscheinlich mit einer ionischen Cycloaddition und nicht – wie bei der klassischen DIELS-ALDER-Addition – mit einer synchron ablaufenden Vierzentrenreaktion⁸⁾ zu tun haben.



Herrn H. SCHNEIDER danken wir für seine sorgfältige Mitarbeit, Herrn Dr. H. MAJER für die Bestimmungen der Dipolmomente und pK_a -Werte.

Experimenteller Teil⁹⁾

Reaktion von Acrylnitril mit 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin: 2-Methyl-6,7-dicyan-2-aza-bicyclo [2,2,2] octene-(5) (I und II). – 50 g (0,416 Mol) 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin werden in 200 ml Acrylnitril gelöst und nach Zusatz von 0,5 g Hydrochinon 48 Std. unter Rückfluss gekocht; die Reaktion wird in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Anschliessend wird das überschüssige Acrylnitril im Wasserstrahlvakuum entfernt und der Rückstand in Äther aufgenommen. Man schüttelt mehrere Male mit verd. HCl aus, extrahiert die vereinigten salzsauren Auszüge nochmals mit Äther und versetzt sie dann mit einem Überschuss von konz. wässrigem Ammoniak. Extraktion mit Methylenechlorid ergibt 56,5 g dunkelgefärbtes Öl, das bei der Destillation im VIGREUX-HICKMAN-Kolben die folgenden Fraktionen liefert: 1. Fraktion: 16,3 g gelbes Öl, Sdp. 81–136°/0,2 Torr (vorwiegend 1-Methyl-3-cyan-1,6-dihydropyridin); 2. Fraktion: 35,8 g semikristallines Produkt, Sdp. 138–142°/0,2 Torr. Die 2. Fraktion stellt das Gemisch der stereoisomeren Basen I und II dar. Ausbeute: 49,7% d. Th.

Die Trennung der Isomeren I und II kann auf zwei Arten erreicht werden:

a) *Chromatographische Trennung*: Dieses Verfahren liefert die beiden Basen in reiner Form, ist jedoch wegen des Auftretens von vielen Zwischenfraktionen ziemlich verlustreich. – 35 g des Destillats werden an 1 kg Al₂O₃ (Akt. I) chromatographiert: Elution mit Benzol liefert 8,3 g II vom Smp. 103–105°. Aus Äther-Petroläther strahlige Kristalle vom Smp. 106°.

C₁₀H₁₁N₃ (173,21) Ber. C 69,34 H 6,40 N 24,26% Gef. C 69,37 H 6,29 N 24,35%

pK_a (in Wasser): 4,02. IR.-Spektrum: 3,55 μ (N-CH₃); 4,45 μ (gesättigtes Nitril); 4,51 μ (α,β -ungesättigtes Nitril); 6,18 μ (C=C-CN). UV.-Spektrum: λ_{max} 210 m μ ($\epsilon = 9250$); 280 m μ ($\epsilon = 450$).

Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Methanol-Äther, Smp. 212°. UV.-Spektrum: λ_{max} 210 m μ ($\epsilon = 9500$); 278 m μ ($\epsilon = 500$).

⁷⁾ Eine ähnliche Cycloaddition, die Reaktion von Acrolein mit Enaminen, wurde kürzlich von G. OPITZ & J. LÖSCHMANN, *Angew. Chem.* 72, 523 (1960), beschrieben. Auch die von A. GALBRAITH, TH. SMALL, R. A. BARNES & V. BOEKELHEIDE, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 453 (1961), beschriebene Cycloaddition von Acetylendicarbonsäureester an Pyrrocolin zeigt grosse Ähnlichkeit mit der von uns untersuchten Anlagerung.

⁸⁾ J. HINE, *Physical Organic Chemistry*, McGraw-Hill Book Company Inc., New York 1956, S. 459.

⁹⁾ Sdp. und Smp. sind nicht korrigiert. Die IR.-Spektren wurden in Methylenechlorid, die UV.-Spektren in Feinsprit aufgenommen.

Elution mit Benzol-Chloroform-Gemischen ergibt zahlreiche Zwischenfraktionen mit Isomerengemisch. – Die Base I erhält man durch Eluieren mit Chloroform (12,7 g). Sie kristallisiert aus Essigester in farblosen groben Prismen vom Smp. 112°.

$C_{10}H_{11}N_3$ (173,21) Ber. C 69,34 H 6,40 N 24,26% Gef. C 69,31 H 6,10 N 24,53%

pK_a (in Wasser): 4,50. IR.-Spektrum: 3,56 μ (N-CH₃); 4,46 μ (gesättigtes Nitril); 4,51 μ (α,β -ungesättigtes Nitril); 6,18 μ (C=C-CN). Im Fingerprintgebiet deutlich verschieden von II. UV.-Spektrum: λ_{max} 210 m μ ($\epsilon = 9350$); 272 m μ ($\epsilon = 400$).

Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Äthanol-Äther, Smp. 183–184°. UV.-Spektrum: λ_{max} 211 m μ ($\epsilon = 9450$); 270 m μ ($\epsilon = 480$).

b) *Trennung durch Umsetzung mit Methyljodid*: Dieses Verfahren ist praktisch quantitativ und erlaubt eine ziemlich genaue Bestimmung des Mengenverhältnisses I:II. – 29,8 g (0,172 Mol) Isomerengemisch werden in 100 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 30 ml Methyljodid 32 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann nutschts man das Methojodid V ab: 39,8 g (73%) fahlgelbe Kristalle vom Smp. 140° (nach kurzer Zeit erstarrt die Schmelze und schmilzt dann abermals bei 199–200°). UV.-Spektrum: λ_{max} 219 m μ ($\epsilon = 19500$); 290 m μ ($\epsilon = 1350$).

$C_{11}H_{14}N_3J$ (315,18) Ber. J 40,27% Gef. J 40,24%

Das Filtrat wird eingedampft, in Benzol gelöst, durch Extraktion mit Wasser von restlichem Methojodid befreit und nach Trocknen über Natriumsulfat direkt durch 50 g Aluminiumoxid (Akt. II) filtriert. Erschöpfende Elution mit Benzol liefert 7,4 g (25%) der Base II vom Smp. 106°.

HOFMANN-Abbau des Methojodids V. – 40,3 g (0,128 Mol) Methojodid V werden in 100 ml Methanol aufgelöst und mit einer Suspension von Silberoxid in 200 ml Methanol versetzt, die man durch Behandeln von 35 g Silbernitrat mit überschüssiger methanolischer Natronlauge erhält. Nach einstündigem Schütteln lässt man über Nacht stehen und dampft das Lösungsmittel nach dem Filtrieren ab. Das verbleibende braune Öl wird in einen VIGREUX-HICKMAN-Destillationskolben übertragen und im Wasserstrahlvakuum 30 Min. auf 150° erhitzt. Die abschliessende Destillation liefert ein von farblosen Kristallen durchsetztes Öl vom Sdp. 125–157°/0,12 Torr. Ausbeute: 11,8 g. – Das Destillat wird in 200 ml Äther gelöst und die basischen Anteile durch mehrmaliges Ausschütteln mit verd. Salzsäure extrahiert. Die ätherische Lösung liefert beim Eindampfen 2,2 g 3,5-Dicyantoluol (VI) (Uvitinsäuredinitril) vom Smp. 160–161°. Einmaliges Umkristallisieren einer Probe erhöht den Smp. auf 163,5°. IR.-Spektrum: 4,45 μ (aromat. Nitril).

$C_9H_8N_2$ (142,15) Ber. C 76,04 H 4,25 N 19,71% Gef. C 76,02 H 4,30 N 20,00%

Die salzsauren wässrigen Auszüge versetzt man mit konz. Ammoniak und extrahiert die sich abscheidende Base mit Methylenchlorid: 9,45 g gelbliches Öl. Redestillation liefert 7,8 g einer fahlgelben Flüssigkeit vom Sdp. 114–117°/0,09 Torr, die kristallin erstarrt und nach einmaligem Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 62° schmilzt. Es handelt sich um 1-Dimethylaminomethyl-3,5-dicyanbenzol (IX). IR.-Spektrum: 3,59 μ ($>NCH_3$); 4,46 μ (arom. Nitril).

$C_{11}H_{11}N_3$ (185,22) Ber. C 71,33 H 5,99 N 22,69% Gef. C 71,73 H 6,30 N 22,44%

Hydrochlorid: Farblose Nadeln aus Methanol-Äthanol, Smp. 259–260°.

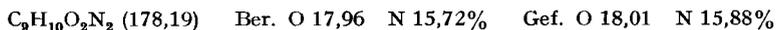
$C_{11}H_{12}N_3Cl$ (221,69) Ber. C 59,59 H 5,46 Cl 15,99% Gef. C 59,36 H 5,55 Cl 16,01%

Methojodid: Smp. 239–240°.

Katalytische Hydrierung von IX zu VI: 888 mg (4 mMol) 1-Dimethylaminomethyl-3,5-dicyanbenzol werden in 200 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 100 mg 10-proz. Palladiumkohle hydriert. Nach Aufnahme von 96 ml (4,3 mMol) Wasserstoff wird die Hydrierung unterbrochen. Nach dem Abtrennen des Katalysators dampft man das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Äther auf und extrahiert mehrere Male mit verd. Salzsäure. Die ätherische Lösung hinterlässt nach dem Eindampfen 60 mg einer kristallinen Substanz vom Smp. 163,5°, die auf Grund des IR.-Spektrums und Misch-Smp. identisch mit 3,5-Dicyantoluol ist. Arbeitet man die Salzsäure-Auszüge auf, so erhält man 620 mg eines flüssigen Gemisches, aus dem durch chromatographische Reinigung 425 mg der Ausgangsbasis IX isoliert werden können.

Uvitinsäurediamid (VII): 284 mg (2 mMol) 3,5-Dicyantoluol lässt man 12 Std. in 5 ml 94-proz. Schwefelsäure stehen und erhitzt dann noch 1 Std. auf dem Wasserbad. Nach dem Abkühlen

giesst man auf Eis. Nach kurzer Zeit kristallisiert das Uvitinsäurediamid aus. Man nutsch ab und kristallisiert aus Methanol um. Farblose Schuppen vom Smp. 270–271°.

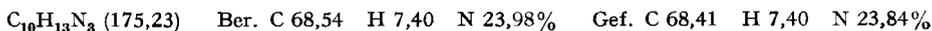


Uvitinsäure (VIII): 710 mg (5 mMol) 3,5-Dicyantoluol werden in 7 ml 94-proz. Schwefelsäure 1 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen lässt man vorsichtig eine Lösung von 1,05 g (15 mMol) Natriumnitrit in 3 ml Wasser zufließen. Nachdem die heftige Gasentwicklung abgeklungen ist, erhitzt man noch kurze Zeit auf dem Wasserbad und verdünnt dann langsam mit 20 ml Wasser. Man erhält beim Abnutschen 550 mg rohe Uvitinsäure vom Smp. 285–292°. Die Säure wird am besten durch Umkristallisieren aus wässrigem Aceton und anschließende Sublimation im Hochvakuum gereinigt: Farblose Kristalle, Smp. 297–298°.

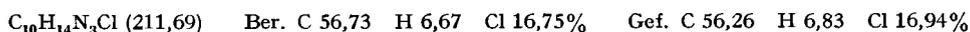


Der *Dimethylester* wird durch Umsetzen der Uvitinsäure mit Diazomethan hergestellt: Farblose Kuben aus Äther: Smp. 96–97°. Sowohl die Säure wie der Dimethylester waren mit den synthetischen Vergleichspräparaten, die nach FITTIG & v. FURTENBACH^{6a}) hergestellt wurden, identisch.

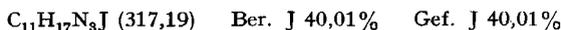
Katalytische Hydrierung von I zu 2-Methyl-6,7-dicyan-2-aza-bicyclo[2,2,2]octan (X). – 5,5 g (0,032 Mol) der Base I werden in 40 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 400 mg 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur hydriert. Innert 24 Std. werden 690 ml Wasserstoff aufgenommen (ber. Menge für 1 Mol.: 714 ml). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 5,20 g kristallines Hydrierungsprodukt, welches nach einmaligem Umkristallisieren aus Essigester 4,0 g grobe farblose Nadeln vom Smp. 164–165° liefert. pK_a (in Wasser): 4,36. IR.-Spektrum: 4,44 μ (gesättigtes Nitril).



Hydrochlorid: Farblose Kristalle aus Äthanol, Smp. 277°.



Methojodid: Farblose Blättchen aus Äthanol, Smp. 226°.



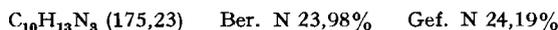
Pikrat: Zitronengelbe Kristalle vom Smp. 242–243°.

Bei der chromatographischen Reinigung der Mutterlauge erhält man noch weitere 0,8 g Base X. Daneben konnte kein anderes Hydrierungsprodukt sichergestellt werden.

Katalytische Hydrierung der Base II zu XI und XII. – 3,85 g (0,022 Mol) der Base II werden in 25 ml Essigester in Gegenwart von 300 mg 10-proz. Palladiumkohle bei Raumtemperatur hydriert. Innert 2 Std. werden 517 ml Wasserstoff aufgenommen (ber. Menge für 1 Mol.: 500 ml). Die Aufarbeitung ergibt 3,80 g öliges Basengemisch, welches an 100 g Aluminiumoxid (Akt. I) chromatographiert wird. Man erhält so zwei isomere Hydrierungsprodukte: Base XI wird mit Benzol eluiert und direkt in ihr *Hydrochlorid* übergeführt: 2,50 g farblose Kristalle vom Smp. 236–237°.

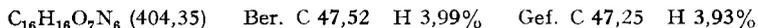


Die *freie Base XI*, die aus dem Hydrochlorid durch Behandlung mit Alkali gewonnen wird, bildet aus Essigester-Petroläther farblose Blättchen vom Smp. 76°. pK_a (in Wasser): 4,06. IR.-Spektrum: Starke Bande bei 4,45 μ (zwei gesättigte Nitrilgruppen).



Pikrat: Sattgelbe Nadeln, Smp. 211–212°.

Die *Base XII* wird mit Chloroform eluiert (0,30 g) und als *Pikrat* charakterisiert: Zitronengelbe Kristalle aus Methanol-Aceton, Smp. 215–217°; deutliche Smp.-Depression mit Pikrat von XI. Das IR.-Spektrum ist deutlich verschieden von demjenigen der isomeren Pikrate von X und XI.



Cyclisation von X und XI zu 2,4-Dioxo-9,7-(methylimino-methano)-3-aza-bicyclo-[3,3,1]nonan (XIII). – 1,70 g (9,7 mMol) X werden 4 ml Eisessig und 2,5 ml 94-proz. Schwefelsäure 3 Std. auf 100–110° erhitzt. Man dampft den Eisessig im Wasserstrahlvakuum ab, fügt zum Rückstand 20 ml Eiswasser und macht die Lösung mit konz. wässrigem Ammoniak schwach alkalisch. Extraktion mit einem 5:2-Gemisch von *n*-Butanol-Chloroform liefert 1,70 g kristallines Produkt, die Umkristallisation aus Essigester 1,30 g (67% d. Th.) des Imids XIII vom Smp. 207–208°. IR.-Spektrum: 2,95 μ (>NH Imid), 5,78 μ (Schulter) und 5,88 μ (–CONHCO–). UV.-Spektrum: λ_{max} 204 m μ ($\epsilon = 15750$).

$C_{10}H_{16}O_2N_2$ (196,24) Ber. C 61,83 H 7,27 O 16,48% Gef. C 61,70 H 7,36 O 16,54%

Die Verbindung löst sich in kalter 2N NaOH und lässt sich bei sofortigem, vorsichtigem Ansäuern bis pH 8 ohne weiteres zurückgewinnen.

Hydrochlorid: Farblose Nadeln aus Methanol-Äther, Smp. 320–322° (Zers.).

$C_{10}H_{17}O_2N_2Cl$ (232,71) Ber. Cl 15,24% Gef. Cl 15,24%

Cyclisiert man 1,50 g (6,9 mMol) XI durch dreistündiges Erhitzen in 3,5 ml Eisessig und 2 ml 94-proz. Schwefelsäure auf 100–110° und isoliert das Produkt auf analoge Weise, so erhält man 0,70 g (42% d. Th.) Imid XIII vom Smp. 207°. Das Produkt erwies sich auf Grund seines IR.-Spektrums und der Misch-Smp. von Base und Hydrochlorid als identisch mit dem aus der Base X erhaltenen.

Reduktion von XIII mit LiAlH₄ zu 9,7-(Methylimino-methano)-3-aza-bicyclo[3,3,1]nonan (XIV): 1,70 g (8,75 mMol) des Imids XIII werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und unter Rühren zu einer Suspension von 4,0 g LiAlH₄ in 200 ml siedendem Tetrahydrofuran gegeben. Nach 20stdg. Kochen unter Rückfluss kühlt man in Eiswasser und fügt nacheinander 4 ml Wasser, 4 ml 15-proz. NaOH und nochmals 12 ml Wasser zu. Die anorganischen Bestandteile werden abgenutscht und mit Chloroform gründlich gewaschen. Das Filtrat dampft man ein, nimmt den Rückstand in 25 ml 2N HCl auf, filtriert durch Aktivkohle und versetzt schliesslich das klare Filtrat mit 30 ml 2N NaOH. Fünfmalige Extraktion mit Chloroform liefert 1,40 g der Base XIV, welche man direkt in das *Dihydrochlorid* überführt: 1,3 g farblose Prismen aus Methanol-Äther, Smp. 328°. Das IR.-Spektrum weist in der 6 μ -Region keine Absorption auf.

$C_{10}H_{20}N_2Cl_2$ (239,20) Ber. N 11,71 Cl 29,65% Gef. N 11,60 Cl 30,02%

SUMMARY

The reaction of 1-methyl-3-cyano-1,6-dihydropyridine with acrylonitrile is shown to give the two possible stereoisomers of 2-methyl-6,7-dicyano-2-aza-bicyclo[2,2,2]-octene-(5) (I and II). A polar non-concerted two-step mechanism for this cycloaddition is proposed.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung