

67. Stereoselektive reduktive Dimerisierung von α -Cyan- β -(4-pyridyl)acrylsäurederivaten

von Ivan Kompis und Peter Schönholzer

Pharmazeutische Forschungsabteilung und Zentrale Forschungseinheiten
F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, CH-4002 Basel

Zum ehrenden Andenken an Professor Dr. Dr. h.c. Hans Schmid,
der am 24.3.77 seinen 60. Geburtstag gefeiert hätte

(17. XII. 76)

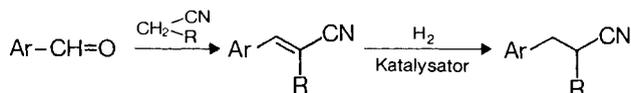
Stereoselective Reductive Dimerisation of α -Cyano- β -(4-pyridyl)acrylic Acid Derivatives

Summary

Catalytic hydrogenation of the α -substituted β -(4-pyridyl)acrylonitriles **3** and **4** (see *Scheme 3*) yields *via* stereoselective reductive dimerization the substituted cyclopentene derivatives **7** and **8** (see *Scheme 4* and *5*) instead of the expected dihydro-products **5** and **6**. The mechanism of this reaction is discussed. The structure and relative configuration of **10** have been established by X-ray single crystal analysis.

1. Einleitung. – Kondensationsprodukte von Benzaldehyd, sowie von α - und β -Pyridincarbaldehyd mit Cyanessigester oder Malonodinitril können durch katalytische Reduktion an Palladium oder Platin problemlos in die entsprechenden Dihydroverbindungen übergeführt werden (vgl. *Schema 1*) [1].

Schema 1



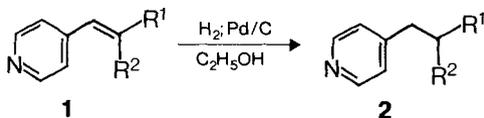
Ar = Phenyl, 2- oder 3-Pyridyl

R = CN, CO₂C₂H₅

Ebenso leicht verlaufen die Hydrierungen der β -(4-Pyridyl)acrylsäurederivate **1a-c** [2] (*Schema 2*).

Unter gleichen Reaktionsbedingungen entstehen aber aus α -Cyan- β -(4-pyridyl)acrylsäure-äthylester (**3**) [3] und α -Cyan- β -(4-pyridyl)acrylsäurenitril (= 2-(4-pyridyl-

Schema 2

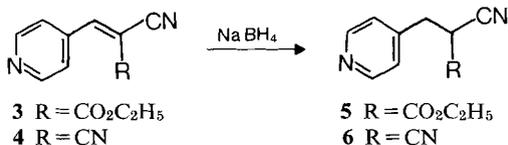


- a $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
- b $R^1 = \text{H}; R^2 = \text{CN}$
- c $R^1 = \text{CN}; R^2 = \text{COOH}$

1,1-äthylendicarbonitril) (**4**) [3] nicht die erwarteten Dihydroderivate **5** und **6**, sondern die Cyclopentenderivate **7** und **8** (Schema 4 und 5). Diese Reaktion wurde näher untersucht, die Struktur der Produkte gesichert und der Reaktionsmechanismus untersucht.

2. Resultate. – Die Hydrierung von **3** in Äthanol mit Pd/C als Katalysator liefert den (4*R**, 5*R**)-2-Amino-3-cyan-4,5-di(4-pyridyl)-1-cyclopenten-1,3-dicarbonensäure-diäthylester (**7**) in 60proz. Ausbeute in kristalliner Form. Das erwartete Dihydroprodukt **5** ist in der Mutterlauge höchstens in Spuren vorhanden; dagegen kann es in guter Ausbeute aus **3** durch Reduktion mit NaBH₄ gewonnen werden (Schema 3).

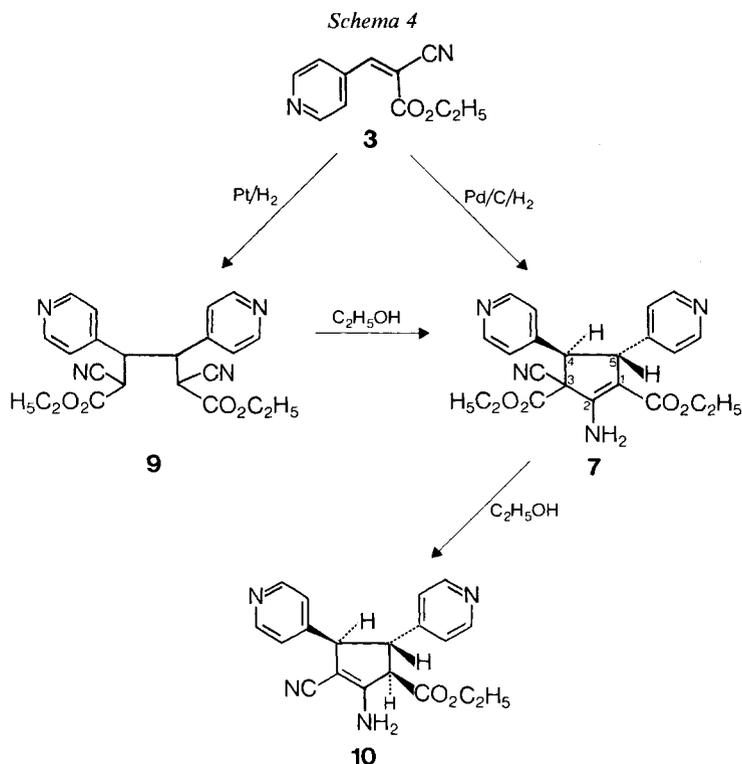
Schema 3



- 3** $R = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
- 4** $R = \text{CN}$

- 5** $R = \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
- 6** $R = \text{CN}$

Die Struktur **7** wird durch folgenden Tatsachen gestützt: 1) Das hochaufgelöste Massenspektrum und die Elementaranalyse bestätigen die Formel C₂₂H₂₂N₄O₄ und der starke Molekularpik (= Basispik) spricht für eine cyclische Verbindung (im Unterschied zur isomeren offenkettigen Verbindung **9**; s. unten); 2) Das IR.-Spektrum weist bei 3414 und 3248 cm⁻¹ Banden für eine Aminogruppe, bei 2256 cm⁻¹ für ein nicht konjugiertes Nitril und ferner bei 1747 und 1248 cm⁻¹ Esterbanden auf; 3) Das ¹H-NMR.-Spektrum von **7** zeigt zwei deutlich verschiedene Äthoxygruppen, wobei die Signale der einen Äthylgruppe bei 4,35 und 1,35 ppm erscheinen; die der anderen sind mit 3,97 (*qa*) und 0,95 ppm (*t*) stark nach höherem Feld verschoben. Zusätzlich zu den Signalen der H-Atome des Pyridylrests (s. exper. Teil) und einem Singulett bei 6,4 ppm, welches der primären Aminogruppe zugeordnet wird, treten im Spektrum von **7** zwei Dublette bei 3,90 und 4,42 ppm (*J* = 8 Hz) als Signale der Protonen an C(4) und C(5) auf. Die Grösse der Kopplungskonstante allein erlaubt beim vorliegenden, mehrfach substituierten Cyclopentenring keinen Rückschluss auf die Konfiguration um die erwähnten C-Atome. Letztere wurde aber eindeutig durch die Röntgenanalyse des Folgeproduktes **10** ermittelt. Wird nämlich eine Lösung von **7** in Äthanol unter Rückfluss gekocht, bildet sich unter Verlust einer Carbäthoxygruppe und unter Verschiebung der Doppelbindung in Konjugation zur Nitrilgruppe (neue Bande im IR.-Spektrum bei 2188 cm⁻¹) das Produkt **10**. Diese Reaktion verläuft mit bemerkenswerter Stereoselektivität: die Estergruppe am neu entstandenen



Asymmetriezentrum C(1) ist *trans*-ständig zum Pyridylrest an C(5) (der Torsionswinkel C(20)–C(5)–C(1)–C(6) beträgt 79,4°). Das 270-MHz-H¹-NMR.-Spektrum (in CDCl₃) von **10** zeigt die der Carboxygruppe zugehörigen Methyl- und Methylenprotonensignale bei 1,35 und 4,33 ppm. Ein Signal bei 3,54 ppm ($d \times d$, $J_{AX} = 8$ und $J_{BX} = 9$ Hz) lässt sich anhand seiner Multiplizität als *X*-Teil eines *ABX*-Systems identifizieren und somit H–C(5) zuordnen. Die genaue Zuordnung der Signale des *AB*-Teils, bei 3,88 und 4,03 ppm (H–C(4) und H–C(1) entsprechend) ist wegen des zu geringen Unterschiedes der chemischen Verschiebungen nicht möglich. Die Röntgenanalyse der Verbindung **10**¹⁾ sichert ihre Struktur²⁾ und damit die *trans*-Anordnung der Protonen an C(4) und C(5) sowohl in **10** als auch in den verwandten Verbindungen **7** sowie **8**, **11** und **12** (Schema 4 und 5). Im Einklang damit stehen auch die NMR.-Spektren dieser Verbindungen; ihre Kopplungskonstanten J (H–C(4), H–C(5)) unterscheiden sich nur geringfügig voneinander (8–11 Hz in CDCl₃ und DMSO).

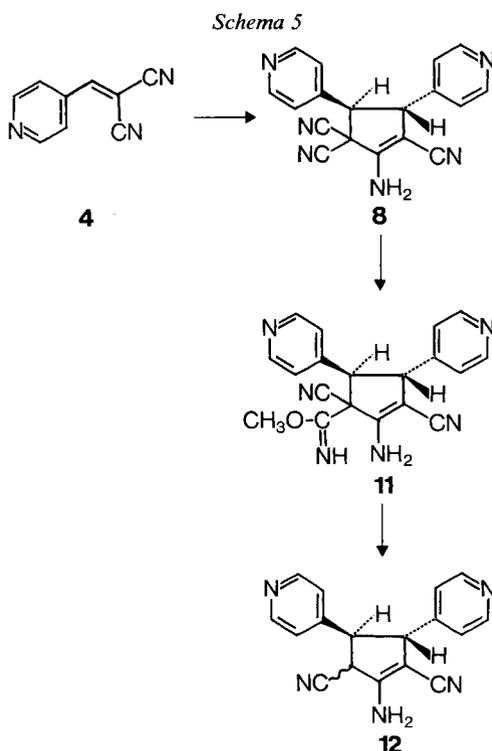
Im Gegensatz zur Reaktion von **3** mit Pd/C, die ausschliesslich das Cyclopenten-derivat **7** liefert, kann beim Ersatz von Pd durch Pt [4] auch das acyclische symmetrische Zwischenprodukt **9** isoliert und mittels Massen- und H¹-NMR.-Spektren charakterisiert werden. Es ist allerdings instabil und polymerisiert sich leicht. Beim

¹⁾ Versuche, von den Substanzen **7** und **8** für eine Röntgenanalyse brauchbare Kristalle zu gewinnen, scheiterten.

²⁾ Das ¹H-NMR.-Spektrum des umkristallisierten Produktes **10** erwies sich mit dem für die Röntgenanalyse benützten Monokristall identisch.

Stehen oder Erwärmen in Alkohol wird die Überführung von **9** in **10** nachgewiesen: die intermediär entstehende Verbindung **7** lässt sich dünn-schichtchromatographisch identifizieren.

Im Gegensatz zu **3** liefert die Hydrierung von α -Cyan- β -(4-pyridyl)acrylsäurenitril (**4**) sowohl mit Pd- als auch mit Pt-Katalysator nur ein cyclisches Produkt, nämlich (4*R**, 5*R**)-2-Amino-4, 5-di(4-pyridyl)-2-cyclopenten-1, 1, 3-tricarbonitril (**8**). Eine zu **9** analoge Verbindung wird nicht beobachtet. Die Struktur von **8** stützt sich auf folgende Befunde: Das Produkt C₁₈H₁₂N₆ ($M^+ = 312$) zeigt im IR.-Spektrum die Bande für eine Aminogruppe (3378, 3340 und 3046 cm⁻¹), ein nicht konjugiertes (2260 cm⁻¹) und ein konjugiertes Nitril (2210 cm⁻¹). Die Signale von H-C(4) und H-C(5) erscheinen als zwei Dublette bei 4,52 und 4,94 ppm, und deren Kopplungskonstante ($J = 10$ Hz) deutet wiederum auf die *trans*-Anordnung der Wasserstoff-



atome hin. Das Trinitril **8** erweist sich in Methanollösung als unstabil; bereits beim Stehen bei Raumtemperatur wird das Carboximidsäureester **11** gebildet, während mehrstündiges Kochen ein Gemisch der C(3)-Epimeren des (4*R**, 5*R**)-2-Amino-4, 5-di(4-pyridyl)-1-cyclopenten-1, 3-dicarbonitrils (**12**) liefert ($\sim 7:3$, NMR.-Evidenz).

3. Bestimmung der Kristallstruktur von (1*R, 4*R**, 5*S**)-2-Amino-3-cyan-4,5-di(4-pyridyl)-2-cyclopenten-1-carbonsäureäthylester (10).** – 3.1. *Kristalldaten.* C₁₉H₁₈N₄O₂, $M = 334,38$. Kristallsystem monoklin. Raumgruppe $P2_1/n$, $Z = 4$, Zellkonstanten: $a = 12,699$ (5), $b = 10,703$ (4), $c = 12,758$ (5) Å;

$\beta = 93,62^\circ$ (2). Volumen der Elementarzelle: 1730,49 Å³. Kristalle farblos. Berechnete Dichte = 1,28 g/cm³.

3.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung verwendeten Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer *Hilger & Watts Y 290/PDP 8* gemessen. Strahlung *MoK α* (Zr-Filter), Messbereich 0–27°, Scan: ω –2 θ .

3.3. *Strukturbestimmung.* 2533 Reflexe mit $I > 2\sigma$ wurden als beobachtet angenommen und zur Strukturbestimmung verwendet. Das Phasenproblem wurde mit einer direkten Methode gelöst. Dazu diente das Computerprogramm *MULTAN* [5]. Die Verfeinerung der Atomparameter erfolgte anisotrop mit block-diagonalen «kleinsten Quadraten». Die berechneten Lagen der Wasserstoffatome wurden mit Ausnahme derjenigen der Methylgruppe C(10) in einer Differenz-Fourier-Berechnung bestätigt. Die übrigen Wasserstoffatome wurden in den letzten Cyclen der Verfeinerung mit konstanten Parametern mitgeführt. Nach 14 Cyclen ergab sich ein R-Wert von 7,47% [6].

3.4. *Diskussion der Molekelstruktur.* Die wichtigsten Daten der Molekel wie Koordinaten der Atome, Bindungslängen und -winkel sind in den Tabellen 1–3 zusammengestellt. Das benützte Nummerierungsschema kann der Fig. 1 entnommen werden, die räumliche Darstellung von **10** der ORTEP Stereoprojektion in Fig. 2 [7]. Einige geometrische Daten finden sich in den Tabellen 4 und 5. Insbesondere geht daraus hervor, dass die Wasserstoffatome H–C(4) und H–C(5) *trans* zueinander stehen (vgl. auch Fig. 2).

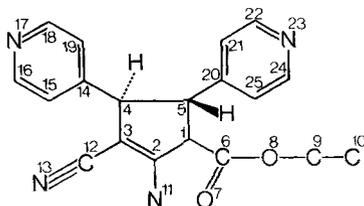
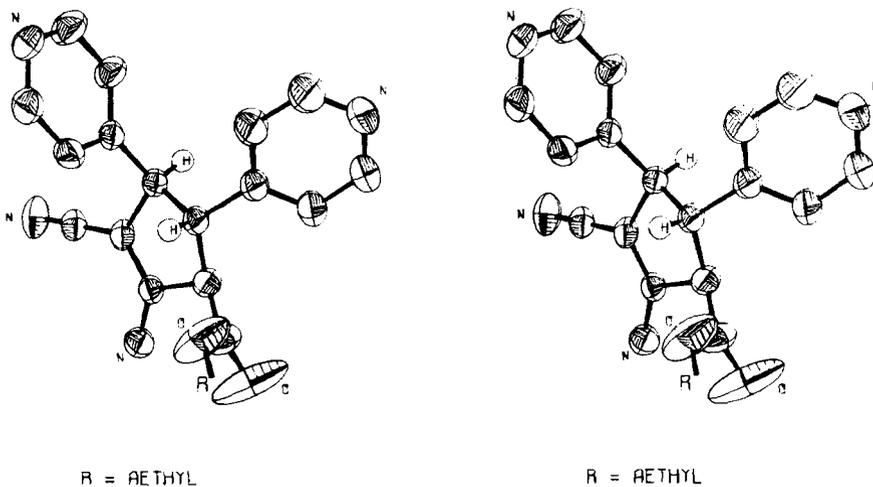


Fig. 1. Nummerierungsschema von **10**



R = ETHYL

R = AETHYL

Fig. 2. ORTEP Stereoprojektion von **10**

Tabelle 1. Koordinaten der Atome und anisotrope Temperaturfaktoren

Atome	Koordinaten der Atome			Anisotrope Temperaturfaktoren ^{a)}					
	x	y	z	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₂₃	B ₁₃	B ₁₂
C(1)	0,1934 (3)	0,0833 (4)	-0,1443 (3)	0,0058	0,0080	0,0057	0,0021	-0,0025	-0,0028
C(2)	0,1098 (3)	-0,0172 (3)	-0,1428 (3)	0,0053	0,0063	0,0056	-0,0001	-0,0012	-0,0012
C(3)	0,1145 (3)	-0,0741 (3)	-0,0478 (3)	0,0048	0,0058	0,0065	0,0009	-0,0014	-0,0007
C(4)	0,2000 (3)	-0,0186 (3)	0,0275 (3)	0,0052	0,0060	0,0053	0,0004	-0,0014	-0,0000
C(5)	0,2710 (3)	0,0478 (3)	-0,0510 (3)	0,0053	0,0070	0,0055	0,0011	-0,0018	-0,0022
C(6)	0,2413 (3)	0,0971 (5)	-0,2481 (3)	0,0063	0,0147	0,0059	0,0046	-0,0025	-0,0042
O(7)	0,2069 (4)	0,1612 (7)	-0,3149 (4)	0,0141	0,0494	0,0106	0,0308	0,0044	0,0206
O(8)	0,3256 (4)	0,0337 (5)	-0,2576 (3)	0,0169	0,0258	0,0105	0,0163	0,0139	0,0162
C(9)	0,3808 (6)	0,0478 (11)	-0,3544 (6)	0,0130	0,0437	0,0116	0,0219	0,0101	0,0125
C(10)	0,4835 (7)	0,0058 (9)	-0,3395 (6)	0,0152	0,0294	0,0113	0,0045	0,0054	-0,0019
N(11)	0,0405 (3)	-0,0338 (3)	-0,2256 (3)	0,0069	0,0095	0,0065	0,0008	-0,0033	-0,0036
C(12)	0,0404 (3)	-0,1636 (3)	-0,0171 (3)	0,0054	0,0061	0,0069	0,0003	-0,0002	0,0004
N(13)	-0,0201 (3)	-0,2357 (3)	0,0069 (3)	0,0076	0,0082	0,0116	0,0012	0,0038	-0,0032
C(14)	0,2558 (3)	-0,1160 (3)	0,0973 (3)	0,0052	0,0057	0,0056	0,0004	-0,0016	-0,0002
C(15)	0,3091 (3)	-0,2152 (4)	0,0557 (3)	0,0084	0,0084	0,0058	-0,0023	-0,0028	0,0040
C(16)	0,3584 (4)	-0,3011 (4)	0,1238 (4)	0,0087	0,0080	0,0078	-0,0012	-0,0031	0,0036
N(17)	0,3568 (3)	-0,2956 (3)	0,2281 (3)	0,0091	0,0083	0,0078	0,0032	-0,0033	0,0006
C(18)	0,3041 (4)	-0,2013 (4)	0,2675 (3)	0,0101	0,0107	0,0066	0,0032	0,0005	0,0061
C(19)	0,2529 (3)	-0,1102 (4)	0,2050 (3)	0,0083	0,0088	0,0061	0,0016	0,0010	0,0045
C(20)	0,3349 (3)	0,1564 (4)	-0,0043 (3)	0,0058	0,0085	0,0059	0,0010	-0,0009	-0,0036
C(21)	0,4085 (4)	0,1380 (5)	0,0788 (4)	0,0101	0,0123	0,0104	0,0055	-0,0102	-0,0098
C(22)	0,4640 (5)	0,2390 (6)	0,1219 (4)	0,0122	0,0162	0,0105	0,0054	-0,0117	-0,0136
N(23)	0,4546 (3)	0,3556 (4)	0,0871 (3)	0,0106	0,0120	0,0079	-0,0005	-0,0029	-0,0108
C(24)	0,3886 (4)	0,3714 (4)	0,0051 (4)	0,0116	0,0085	0,0090	-0,0007	-0,0022	-0,0062
C(25)	0,3275 (4)	0,2768 (4)	-0,0425 (4)	0,0097	0,0083	0,0081	0,0004	-0,0035	-0,0024
H-C(1)	0,1604	0,1698	-0,1274						
H-C(4)	0,1683	0,0508	0,0716						
H-C(5)	0,3203	-0,0204	-0,0760						
H(1)-C(9)	0,3754	0,1379	-0,3824						
H(2)-C(9)	0,3439	-0,0134	-0,4119						
H(1)-C(11)	-0,0149	-0,0919	-0,2221						
H(2)-C(11)	0,0476	0,0127	-0,2871						
H-C(15)	0,3136	-0,2246	-0,0225						
H-C(16)	0,3985	-0,3758	0,0928						
H-C(18)	0,3008	-0,1951	0,3461						
H-C(19)	0,2124	-0,0381	0,2384						
H-C(21)	0,4221	0,0465	0,1061						
H-C(22)	0,5154	0,2217	0,1828						
H-C(24)	0,3825	0,4635	-0,0252						
H-C(25)	0,2776	0,2974	-0,1054						

^{a)} T = EXP - (B₁₁h² + B₂₂k² + B₃₃l² + B₂₃kl + B₁₃hl + B₁₂hk).

Tabelle 2. Bindungslängen (Å)

Atome	Länge	Atome	Länge	Atome	Länge
C(1)–C(2)	1,477 (5)	C(16)–N(17)	1,333 (6)	C(5)–C(20)	1,477 (5)
C(1)–C(6)	1,499 (5)	C(18)–C(19)	1,362 (6)	C(6)–O(8)	1,264 (7)
C(2)–N(11)	1,342 (5)	C(20)–C(25)	1,322 (6)	C(9)–C(10)	1,374 (12)
C(3)–C(12)	1,385 (5)	C(22)–N(23)	1,273 (7)	C(14)–C(15)	1,344 (5)
C(4)–C(14)	1,484 (5)	C(24)–C(25)	1,357 (7)	C(15)–C(16)	1,359 (6)
C(6)–O(7)	1,138 (7)	C(1)–C(5)	1,539 (5)	N(17)–C(18)	1,292 (6)
O(8)–C(9)	1,465 (9)	C(2)–C(3)	1,343 (5)	C(20)–C(21)	1,381 (6)
C(12)–N(13)	1,120 (5)	C(3)–C(4)	1,513 (5)	C(21)–C(22)	1,346 (8)
C(14)–C(19)	1,379 (5)	C(4)–C(5)	1,546 (5)	N(23)–C(24)	1,309 (7)

Tabelle 3. Bindungswinkel (°)

Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2)–C(1)–C(5)	104,6 (0,3)	O(8)–C(9)–C(10)	110,7 (0,7)
C(2)–C(1)–C(6)	114,1 (0,3)	C(3)–C(12)–N(13)	179,4 (0,4)
C(5)–C(1)–C(6)	115,5 (0,3)	C(4)–C(14)–C(15)	120,0 (0,3)
C(1)–C(2)–C(3)	108,7 (0,3)	C(4)–C(14)–C(19)	121,8 (0,3)
C(1)–C(2)–N(11)	120,9 (0,3)	C(15)–C(14)–C(19)	118,1 (0,3)
C(3)–C(2)–N(11)	130,2 (0,3)	C(14)–C(15)–C(16)	117,2 (0,4)
C(2)–C(3)–C(4)	113,6 (0,3)	C(15)–C(16)–N(17)	125,1 (0,4)
C(2)–C(3)–C(12)	123,2 (0,3)	C(16)–N(17)–C(18)	117,4 (0,4)
C(4)–C(3)–C(12)	122,7 (0,3)	N(17)–C(18)–C(19)	121,4 (0,4)
C(3)–C(4)–C(5)	100,2 (0,3)	C(14)–C(19)–C(18)	120,8 (0,4)
C(3)–C(4)–C(14)	115,3 (0,3)	C(5)–C(20)–C(21)	122,4 (0,4)
C(5)–C(4)–C(14)	113,9 (0,3)	C(5)–C(20)–C(25)	121,6 (0,4)
C(1)–C(5)–C(4)	103,5 (0,3)	C(21)–C(20)–C(25)	116,0 (0,4)
C(1)–C(5)–C(20)	116,3 (0,3)	C(20)–C(21)–C(22)	121,4 (0,5)
C(4)–C(5)–C(20)	113,4 (0,3)	C(21)–C(22)–N(23)	122,5 (0,5)
C(1)–C(6)–O(7)	123,9 (0,5)	C(22)–N(23)–C(24)	115,8 (0,5)
C(1)–C(6)–O(8)	115,5 (0,4)	N(23)–C(24)–C(25)	126,1 (0,5)
O(7)–C(6)–O(8)	120,6 (0,5)	C(20)–C(25)–C(24)	118,1 (0,4)
C(6)–O(8)–C(9)	118,9 (0,5)		

Tabelle 4. Torsionswinkel (°) [8]

C(20)–C(5)–C(1)–C(6)	79,4	C(1)–C(2)–C(3)–C(4)	0,9	C(4)–C(5)–C(1)–C(2)	–29,3
H–C(5)–C(4)–H–C(4)	160,7	C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	–19,2	C(5)–C(1)–C(2)–C(3)	18,2
C(14)–C(4)–C(5)–C(20)	–81,1	C(3)–C(4)–C(5)–C(1)	28,3	C(5)–C(1)–C(6)–O(8)	25,4

Tabelle 5. Atomabstände und Gleichungen bester Ebenen

Ebene 1 durch C(14), C(15), C(16), N(17), C(18), C(19)					
C(14)	–0,007	C(15)	0,007	C(16)	–0,001
N(17)	–0,004	C(18)	0,004	C(19)	0,002

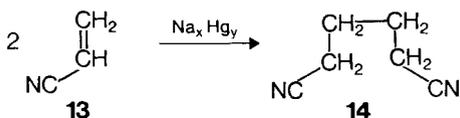
RMS-Distanz der Atome von der Ebene=0,0046

Gleichung der Ebene: $-0,8217x - 0,5684y - 0,0427z = -1,9777$

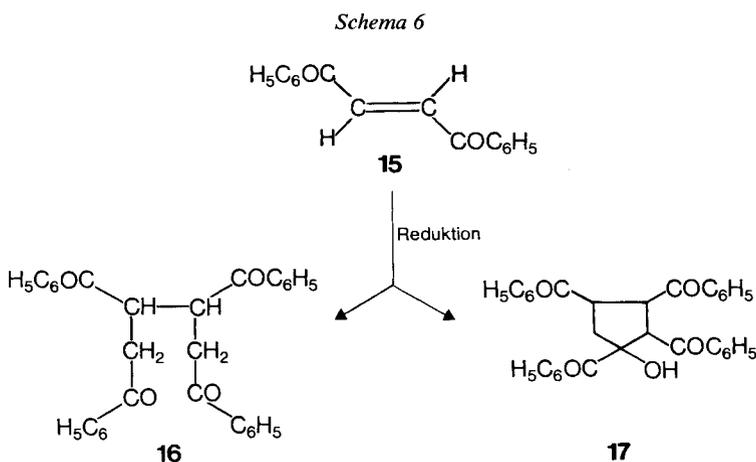
Tabelle 5 (Fortsetzung)

Ebene 2 durch C(20), C(21), C(22), N(23), C(24), C(25)					
C(20)	-0,021	C(21)	0,019	C(22)	-0,001
N(23)	-0,016	C(24)	0,014	C(25)	0,005
RMS-Distanz der Atome von der Ebene=0,0145					
Gleichung der Ebene: $0,7625x - 0,1846y - 0,6201z = 3,0062$					
Ebene 3 durch C(1), C(2), C(3), C(4), C(5)					
C(1)	-0,157	C(2)	0,056	C(3)	0,067
C(4)	-0,157	C(5)	0,190		
RMS-Distanz der Atome von der Ebene=0,1363					
Gleichung der Ebene: $0,5349x - 0,7682y - 0,3517z = 1,5261$					
Winkel zwischen den Normalen zweier Ebenen					
Ebene 1/Ebene 2: 60,3°; Ebene 1/Ebene 3: 89,3°; Ebene 2/Ebene 3: 39,8°					

4. Diskussion. – Eine reduktive Dimerisierung von einfachen α,β -ungesättigten Nitrilen oder Carbonylverbindungen (z.B. Acrylnitril (**13**), Acrylester) bei Verwendung von Natrium oder Aluminium-Amalgam als Reduktionsmittel ist bekannt [1] und die Methode der Wahl bei der Herstellung von z.B. 1,4-Butandicarbonitril (**14**).



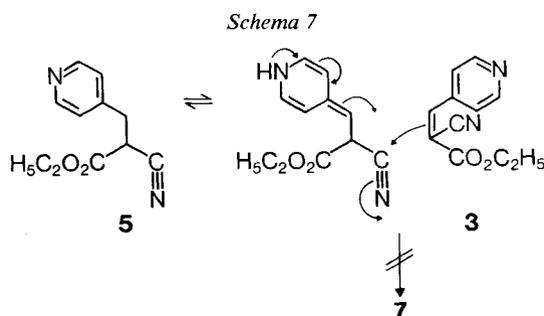
Andere, seit langem bekannte Beispiele sind die reduktive Dimerisierung von 2-Nitrostyrol [1] und besonders die von *trans*-1,4-Diphenyl-2-buten-1,4-dion (**15**) [9] [10]. Aus dem Hydrierungsgemisch von **15** wurde u.a. auch das symmetrische, offene Dimere **16** sowie das Cyclopentanderivat **17** isoliert (Schema 6). Die Reduktions-



bedingungen für die Entstehung der offenen und der cyclischen Produkte wurden ausführlich besprochen [10–12].

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Cyclopentenderivate **7** und **8** entstehen durch reduktive Dimerisierung der Ausgangssubstanzen **3** und **4** und anschliessende Cyclisierung eines offenkettigen Dimeren vom Typ **9**. Die Tatsache, dass von vier möglichen Diastereomeren nach diesen zwei konsekutiven Reaktionen nur ein Diastereomeres isoliert wird, bedeutet, dass die beiden Reaktionen hoch stereoselektiv verlaufen.

In unseren Experimenten finden die Dimerisierungen nur unter reduktiven Bedingungen und in Anwesenheit des Katalysators statt. Im speziellen ist es uns nicht gelungen, die Dihydrokomponente **5** und das Acrylnitril **3** mit oder ohne Pd⁰ oder Pd²⁺ oder basenkatalysiert (mit Piperidin) in Äthanol zu einer Reaktion zu bringen. Ein Reaktionsmechanismus wie in *Schema 7* angedeutet scheint deshalb unter unseren Bedingungen unwahrscheinlich.



Die Reduktion von **3** (oder **4**) mit Deuterium und Pd/C-Katalysator in Äthanol führt zu einem Deuterium-freien Produkt **7** (MS.-Nachweis). Die gleiche Reduktion von **3** in C₂H₅OD liefert dideuteriertes **7**. Das NMR.-Spektrum beweist durch die Abwesenheit des Signals bei 6,4 ppm, dass die beiden Deuteriumatome in der Aminogruppe lokalisiert sind. Nach der Behandlung mit Säure und Umkristallisation aus Äthanol werden sie auch vollständig ausgewaschen. Diese Befunde stehen in Einklang mit dem postulierten Reaktionsweg **3** → **9** → **7** (*Schema 4*).

Nach den in der Literatur spärlich bekannten und in dieser Mitteilung beschriebenen Beispielen scheint es, dass besonders Substanzen mit elektronenarmen (oder mit elektronenreichen Gruppen substituierten) C, C-Doppelbindungen zur reduktiven Dimerisierung und bei geeigneten Substraten zur anschliessenden Ringbildung neigen.

Frau Dr. *M. Grosjean*, Dr. *W. Arnold*, Herrn *W. Meister* danken wir für die Aufnahme der Spektren, Dr. *H. Kägi* für die Reduktionen mit Deuterium und Herrn Prof. Dr. *K. Bernauer* und Dr. *A. Wick* für die wertvollen Diskussionen und Anregungen.

Experimenteller Teil

Smp. auf einem Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt und nicht korrigiert. – Der Verlauf der Reaktionen wurde mittels Dünnschichtchromatografie (DC.) verfolgt. DC.-Systeme: Kieselgel (DC.-Fertigplatten, Kieselgel D₂₅₄, *Merck*) mit Essigester/Methanol 3:1; Kieselgel mit Benzol/Methanol 9:1. – Die Banden der IR.-Spektren (in KBr; *Beckmann*-Apparat IR 9) sind in cm⁻¹

angegeben. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren sind mit folgenden Geräten aufgenommen: *Varian A-60D*, *Varian HA-1W*, *Bruker H 90/15*; chemische Verschiebungen (Bereiche oder Signalzentren) in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz; interner Standard Tetramethylsilan (= 0 ppm); s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quartett, m = Multiplett.-Massenspektren (MS.) mit MS 9 bzw. MS 902-DS 30 (*AEI-Manchester*; Angaben in m/e (% rel. Intensitäten). Weitere Abkürzungen: i.V. = im Wasserstrahlpumpenvakuum, RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur.

1. *Hydrierung von α -Cyan- β -(4-pyridyl)acrylsäureäthylester (3)*. 1.1. *Mit 5% Pd/C als Katalysator*. Zu einer Lösung von 3,5 g (17,3 mmol) **3** [3] in 250 ml Äthanol wurden 0,4 g 5% Pd/C gegeben und die Suspension bei RT. hydriert. Nach Verbrauch von 200 ml Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Der Katalysator wurde abgenutscht, das Filtrat auf ca. $1/3$ eingengt, die ausgefallenen Kristalle (2,1 g, 59%) abgenutscht und aus wenig Benzol umkristallisiert. Man erhielt (4R*, 5R*)-2-Amino-3-cyan-4,5-di(4-pyridyl)-1-cyclopenten-1,3-dicarbonsäureäthylester (**7**), Smp. 155–167° (Zers.). – IR.: 3414, 3248 (Amin), 2256 (Nitril), 1747, 1248 (Ester), 1685, 1643, 1595, 1560 (Amin, C=C, Pyridyl). – NMR. (CDCl_3): 0,96 und 1,33 (t , $J=11$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 3,90 und 4,42 ($2d$, $J=8$, $2 \times 1\text{H}$, H-C(4) und H-C(5)); 3,97 und 4,35 ($2q$, $J=11$, $2 \times 2\text{H}$, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$); 6,4 (br. s , 2H, NH_2); 7,05, 7,32, 8,52 und 8,69 (4 $d \times d$, $J=9$, $J=2,5$, $4 \times 2\text{H}$, 8H-C(arom.)). – MS.: 406 (M^+ , $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$, Ber. 406,1641, 100%), 377 (13), 361 (31), 333 (81), 328 (19), 287 (64), 260 (52), 259 (47), 258 (45).

$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ (406,16) Ber. C 65,01 H 5,46 N 13,78% Gef. C 64,79 H 5,60 N 13,66%

Unter den gleichen Bedingungen lieferten die Substanzen **1a–c** die entsprechenden Dihydroderivate **2a–c**.

1.2. *Mit PtO_2 als Katalysator*. Eine Lösung von 1,0 g (50 mmol) **3** in 50 ml abs. Äthanol wurde mit 10 g PtO_2 unter Schütteln bei RT. hydriert. Nach dem Verbrauch von ca. 50 ml Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand, und ein weisses, während der Hydrierung ausgefallenes Produkt (und Pt) wurde durch Filtration abgetrennt. Aus dem Filtrat wurden wie in 1.1. beschrieben 0,4 g **7** isoliert. Der Filterkuchen wurde in heissem Äthanol gelöst, von Pt abfiltriert und in der Kälte auskristallisiert. Man erhielt 150 mg 2,5-Dicyan-3,4-di(4-pyridyl)-1,6-hexandisäurediäthylester (**9**), Smp. 194–197°. – NMR. (CDCl_3): 1,06 (t , $J=8$, 3H, OCH_2CH_3); 3,47 ($d \times d$, $J_1=2,2$, $J_2=2,8$, 2H, H-C(2), H-C(3)); 3,68–4,22 (m , 6H, $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$, H-C(1), H-C(4)); 7,47 (m , 4H, H β (Pyridyl)); 8,74 (m , 4H, H α (Pyridyl)). – MS.: 406 (M^+ , 3), 378 (1), 361 (6), 333 (18), 294 (M^+ – ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCOCH-CN}$), 82), 131 ($\text{C}_5\text{H}_4\text{N-CHCH}_2\text{-CN}^+$, 100).

9 erwies sich als sehr instabil: z.T. polymerisierte es sich, z.T. ging es in **7** über. Durch 1 Std. Erwärmen (50°) in Äthanol wurde **9** in **7** und **10** übergeführt (DC.-Nachweis).

1.3. *Reduktion mit Deuterium mit Pd/C als Katalysator*. 1.3.1. *In Äthanol*. Eine Lösung von 101 mg (0,5 mmol) **3** in 20 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ und 10 mg 5% Pd/C wurde wie in 1.1 beschrieben mit Deuterium reduziert. Nach der Aufarbeitung erhielt man 55 mg Produkt, welches nach dem Smp., NMR. und MS. mit **7** identisch war.

1.3.2. *In Deuterioäthanol ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$)*. Eine Lösung von 101 mg (0,5 mmol) **3** in 20 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$ und 10 mg 5% Pd/C wurde wie in 1.1 beschrieben mit Deuterium reduziert. Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation aus $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$ erhielt man 45 mg deuteriertes Produkt **7**. – NMR.: Identisch mit dem in 1.1 beschriebenen Spektrum, ausser dem Fehlen des Signals bei 6,4 ppm. – MS.: 408 (M^+ , 82), 407 (85), 406 (40), 335 (87), 334 (90), 333 (43), 289 (56), 288 (100), 287 (58).

1.4. *Reduktion mit NaBH_4* . Zu einer Lösung von 10 g (49,5 mmol) **3** in 250 ml 80% Äthanol und 0,1 ml 1N NaOH wurden unter Rühren 0,6 g NaBH_4 gegeben. Nach 15 Min. Rühren bei RT. wurde das Gemisch mit 5 ml 1N Essigsäure versetzt. Dann wurden ca. 200 ml Äthanol im RV. abgedampft, der Rest mit 50 ml Wasser verdünnt und mit Benzol extrahiert. Der Rückstand nach Abdampfung des Lösungsmittels (7,5 g) wurde chromatographiert (Silicagel, Benzol/Methanol 9:1): 5,3 g 2-Cyan-3-(4-pyridyl)propionsäureäthylester (**5**) als gelbliches Öl. – IR.: 2256 (Nitril), 1748 (Ester), 1604, 1562, 1500 (Pyridyl). – NMR. (CDCl_3): 1,33 (t , $J=12$, 3H, OCH_2CH_3); 3,28 (q , $J=11$, $J=3$, 2H, 2H-C(β)); 2,89 (q , 1H, H-C(α)); 4,30 (q , 2H, OCH_2CH_3); 7,22 und 8,59 ($2q$, $2 \times 2\text{H}$, 4H-C(arom.)).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (204,32) Ber. C 64,70 H 5,92 N 13,72% Gef. C 64,37 H 5,94 N 13,54%

2. *IR*, 4R*, 5S*-2-Amino-3-cyan-4,5-di(4-pyridyl)-2-cyclopenten-1-carbonsäure-äthylester (10)*. Eine Lösung von 1,5 g (3,7 mmol) **7** in 50 ml Äthanol wurde unter Stickstoff 48 Std. unter Rückfluss

gekocht. Das Lösungsmittel wurde i.V. abgedampft und der Rest 2mal aus Äthanol umkristallisiert: 0,9 g (73%) **10**, Smp. 293–204°. – IR.: 3350, 3152 (Amin), 2188 (Nitril, konj.), 1723, 1277 (Ester), 1665, 1600, 1549, 1500 (C=C, Pyridyl). – NMR. (CDCl₃): 1,35 (*t*, *J* = 7, 3H, OCH₂CH₃); 3,54 (*d* × *d*, *J* = 8, *J* = 9, 1H, H–C(5)); 3,88 (*d* × *d*, 1H–C(4) oder H–C(1)); 4,03 (*d* × *d*, 1H, H–C(1) oder H–C(4)); 4,33 *q*, *J* = 7, 2H, OCH₂CH₃); 5,33 (*s*, 2H, NH₂); 7,03 und 7,11 (2*m*, je 2H, Hβ(Pyridyl)); 8,6 (*m*, 4H, Hα(Pyridyl)). – MS.: 334 (*M*⁺, 56) 233 (8), 305 (14), 287 (11), 261 (100), 255 (*M*⁺–C₅H₄N, 24). – UV. (C₂H₅OH): min. (224 (log ε = 3,62), max. 258 (4,28), inf. 264 (4,20) nm.

C₁₉H₁₈N₄O₂ (334,38) Ber. C 68,25 H 5,43 N 16,76% Gef. C 68,20 H 5,38 N 16,71%

3. (4*R**, 5*R**)-2-Amino-4,5-di(4-pyridyl)-2-cyclopenten-1,1,3-tricarbonitril (**8**). Eine Lösung von 5,3 g (34,2 mmol) **4** [3] in 300 ml Äthanol wurde in Anwesenheit von 0,5 g 5% Pd/C hydriert. Nach Verbrauch von 300 ml Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Die Suspension wurde filtriert, die Lösung zur Trockne eingedampft und der Rückstand (4,5 g) aus Methanol (oder Dimethylformamid) umkristallisiert: 3,9 g (68%) **8**, Smp. 250° (Zers.). – IR.: 3378, 3340, 3046 (Amin), 2260 *w* (Nitril, nicht konj.), 2210 (Nitril, konj.), 1670, 1640, 1602, 1561, 1502 (Amin, C=C, Pyridyl). – NMR. (DMSO-*d*₆): 4,52 und 4,94 (2*d*, *J* = 10, 2 × 1H, H–C(4) und H–C(5)); 7,23–7,46 (*m*, 4H, Hβ(Pyridyl)); 7,62 (*s*, 2H, NH₂); 8,57–8,71 (*m*, 4H, Hα(Pyridyl)). MS.: 312 (*M*⁺, 100), 311 (40), 289 (13), 247 (10), 234 (15), 157 (19), 156 (17), 155 (17), 79 (13).

C₁₉H₁₂N₆ (312,34) Ber. C 69,22 H 3,87 N 26,91% Gef. C 68,88 H 3,87 N 26,86%

Die Hydrierung von **4** mit PtO₂ lieferte auch **8** als einziges isolierbares Produkt.

4. (4*R**, 5*R**)-2-Amino-1,3-dicyan-4,5-di(4-pyridyl)-2-cyclopenten-1-carboximidäuremethylester (**11**). Eine Lösung von 3,44 g (10 mmol) **8** in 100 ml Methanol wurde 48 Std. stehengelassen (unter N₂). Nach Abdampfen des Lösungsmittels i.V. im RV. und Umkristallisieren aus Methanol wurden 2,9 g (86%) **11**, Smp. 220–221° (Zers.), erhalten. – IR.: 3340, 3190 (Amin), 2252 (Nitril), 2204 (Nitril, konj.), 1665, 1622, 1601, 1560, 1500 (Amin, C=C, Pyridyl). – NMR. (CDCl₃/DMSO-*d*₆): 3,79 und 4,68 (2*d*, *J* = 15, 2 × 1H, H–C(4) und H–C(5)); 3,84 (*s*, 3H, OCH₃); 6,88–7,45 (6H, br. Signal, NH₂ und 4Hβ(Pyridyl)); 7,45 (4H, Hα(Pyridyl)). – MS.: 344 (*M*⁺, 10), 312 (100), 311 (45), 287 (87), 286 (86), 187 (37), 156 (34), 155 (35), 79 (40).

C₁₉H₁₆N₆O (344,39) Ber. C 66,26 H 4,68 N 24,40% Gef. C 66,20 H 4,61 N 24,32%

5. (4*R**, 5*R**)-2-Amino-4,5-di(4-pyridyl)-1-cyclopenten-1,3-dicarbonitril (**12**). Eine Lösung von 3,44 g (10 mmol) **8** in 100 ml Methanol wurde unter Stickstoff 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Methanol wurde i.V. abgedampft und der Rest durch Chromatografie (Silicagel, Essigester/Methanol 3:1) gereinigt. Das erhaltene Diastereomergemisch (7:3) **12** wurde aus Methanol umkristallisiert: 2,1 g (73%) vom Smp. 220–221°. – IR.: 3354, 3080 (Amin), 2248 (Nitril), 2194 (Nitril, konj.) 1659, 1618, 1600, 1560, 1499 (Amin, C=C, Pyridyl). – NMR. (CDCl₃/DMSO-*d*₆ 1:3): 3,47 und 3,76 (2*d* × *d*, *J*₁ = *J*₂ = 9, 0,7 + 0,3H, H–C(4H)); 4,13 und 4,38 (2*d*, 1H, H–C(5)); 4,46 und 4,56 (2*d*, 1H, H–C(3)–H); 7,35 (*m*, 6H, NH₂ und 4Hβ(Pyridyl)); 8,65 (*m*, 4H, Hα(Pyridyl)). – MS.: 297 (*M*⁺, 100), 286 (39), 271 (7), 260 (8), 209 (*M*⁺–C₅H₄N, 42), 155 (11), 131 (15), 79 (19).

C₁₇H₁₃N₅ (287,33) Ber. C 71,06 H 4,56 N 24,37% Gef. C 70,76 H 4,30 N 23,93%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. L. Augustine, 'Reduction', M. Dekker Inc., New York 1968, S. 159.
- [2] I. Kompis, unveröffentlichte Resultate.
- [3] J. Klosa, Arch. Pharmaz. 289, 177 (1956).
- [4] P. N. Rylander, 'Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals', Academic Press, New York 1967, S. 110.
- [5] G. Germain, P. Main & M. Woolfson, Acta crystallogr. A27, 368 (1971).
- [6] F. R. Ahmed, C. P. Huber & M. E. Pippy, Crystallographic Computer Programs (NRC-2.8.10.12), World list of Crystallographic Computer Programs (1966), 2nd edition, Appendix S. 52.
- [7] C. K. Johnson, Oak Ridge National Laboratory Report ORNL – 3794.
- [8] W. Klyne & V. Prelog, Experientia 16, 521 (1960).
- [9] A. Kreutzberger & P. A. Kalter, J. org. Chemistry 25, 554 (1960).
- [10] R. E. Lutz & F. S. Palmer, J. Amer. chem. Soc. 57, 1957 (1935).
- [11] R. E. Lutz, L. Love, jr. & F. S. Palmer, J. Amer. chem. Soc. 57, 1953 (1935).
- [12] R. E. Lutz & F. S. Palmer, J. Amer. chem. Soc. 57, 1947 (1935).