

53. [4 + 2]-Cycloadditionen von α,β -ungesättigten Hydrazonen

Teil 1

Pyridin-2,3-dicarboximide aus 1-(Dimethylamino)-1,4-dihydropyridin-Derivaten

von Adrian Waldner

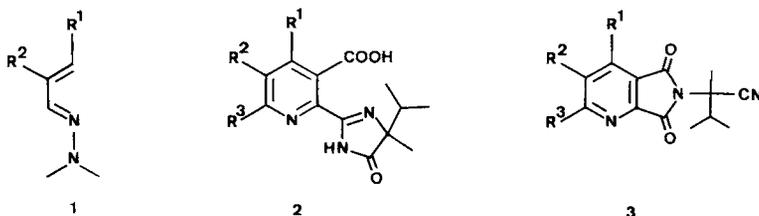
Zentrale Forschungslaboratorien der Ciba-Geigy AG, CH-4002 Basel

(14.1.88)

[4 + 2] Cycloadditions of α,β -Unsaturated Hydrazones to Pyridine-2,3-dicarboximides via 1-(Dimethylamino)-1,4-dihydropyridine Derivatives

The [4 + 2] cycloaddition of α,β -unsaturated hydrazones of type 1 (1-aza-1,3-butadienes) with 2-halogeno-maleimides 4 affords 1,4-dihydropyridines 6 which, after treatment with an acid, yield highly substituted pyridine-2,3-dicarboximide derivatives 7 (Scheme 1).

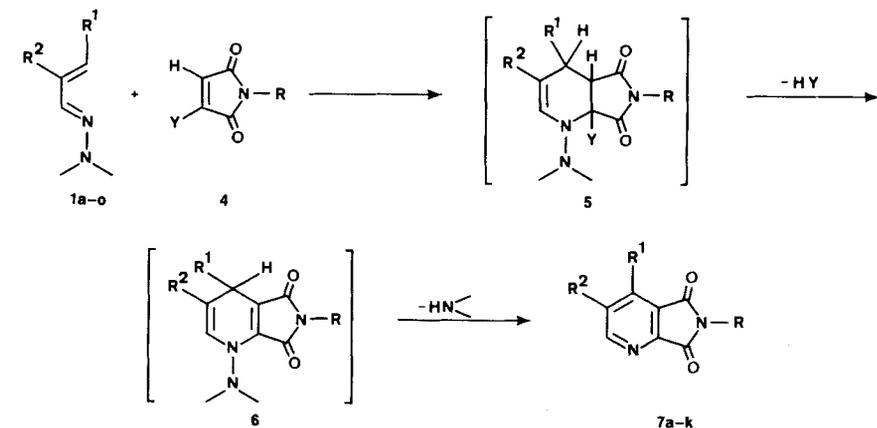
1. Einleitung. – Stickstoffhaltige Heterodiene haben sich in jüngster Zeit als potente Komponenten in *Diels-Alder*-Reaktionen bewährt [1]. Die Reaktivität dieser 1-Aza- resp. 2-Azabutadiene muss, ausser in Spezialfällen, durch starke Elektronendonoren wie -OR, -NR₂ (R = Alkyl) in 1- und/oder 3-Stellung des Dien-Systems erhöht werden, damit Reaktionen mit typischen d. h. elektronenarmen Dienophilen eintreten. Aufgrund der guten Zugänglichkeit bieten sich die Dimethylhydrazone von α,β -ungesättigten Aldehyden 1 als aktivierte 1-Azabutadiene an. Ghosez und Mitarbeiter [2] haben gezeigt, dass das Dimethylhydrazone 1a von Methacrolein mit einer ganzen Reihe von Dienophilen reagiert, jedoch zum Teil unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen (100°; Reaktionszeiten bis zu 230 h). Zudem eignen sich die Dimethylhydrazone α,β -ungesättigter Ketone nicht für diesen Reaktionstyp [2b].



In jüngster Zeit sind neue, hochwirksame Herbizide des Typs 2 bekannt geworden [3]. Als Zwischenprodukte eignen sich insbesondere substituierte Pyridin-2,3-dicarboximide 3. In der Literatur findet sich aber nur eine beschränkte Zahl von substituierten Pyridin-2,3-dicarbonsäure-Derivaten sowie wenige Methoden zu ihrer Herstellung.

Durch oxidativen Abbau der 3-Halogenochinoline lassen sich die 5-Halogeno-pyridin-2,3-dicarbonsäuren herstellen [4a]. Eine der *Reissert*-Reaktion verwandte Synthese mit Nicotinsäure-estern führt zu Gemischen von 2-, 4- und 6-Cyanonicotinsäure-estern [4b]. Cycloaddition von schwer zugänglichen 6-Amino-1,3-oxazin-2-onen mit

Schema 1



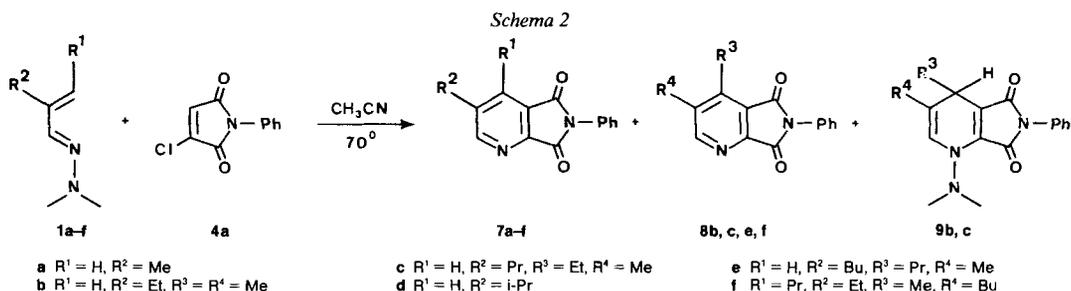
- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| a R ¹ = H, R ² = Me | d R ¹ = H, R ² = i-Pr | g R ¹ = H, R ² = CH ₂ CH ₂ CN | k R ¹ = <i>p</i> -Me ₂ N-C ₆ H ₄ , R ² = H | n R ¹ = <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ , R ² = Me |
| b R ¹ = H, R ² = Et | e R ¹ = H, R ² = Bu | h R ¹ , R ² = (CH ₂) ₄ | l R ¹ = Et, R ² = Me | o R ¹ = Ph, R ² = Et |
| c R ¹ = H, R ² = Et | f R ¹ = Pr, R ² = Et | i R ¹ = Ph, R ² = H | m R ¹ = Ph, R ² = Me | |

R = Ph, Y = Cl

Maleimiden mit nachfolgender Cycloreversion ergibt in mässigen Ausbeuten 4-Aminopyridin-2,3-dicarboximide [4c]. Nach dem gleichen Prinzip verlaufen die Reaktionen von Pyrimidin-4,5-dicarbonsäure-estern und Pyrazin-2,3-dicarbonsäure-estern mit Ynaminen, wobei 4-Aminopyridin-2,3-dicarbonsäure-ester erhalten werden [4d].

Mit dem in *Schema 1* angegebenen Konzept¹⁾ für die Synthese von substituierten Pyridin-2,3-dicarbonsäure-Derivaten sollten die schlechte Zugänglichkeit der Edukte sowie die geringe Substituentenvariation umgangen werden. Der Umsatz der 1-Azabutadiene **1** mit den Maleimiden **4** (Y = Elektrofug, z. B. Halogen-Atom) sollte zu den Cycloaddukten **5** führen. Nach HY- und Dimethylamin-Abspaltung wäre über die Dihydropyridine **6** ein guter Zugang zu den gesuchten Pyridin-2,3-dicarbonsäure-Derivaten **7** mit breit variierbarem Substitutionsmuster möglich.

2. Resultate und Diskussion. – Umsetzen des Maleimids **4a** mit einem geringen Überschuss Hydrazon **1** (*s. Exper. Teil*) in CH₃CN bei 70° führt je nach Substitutionsmuster im Dien **1** in 40–96% Ausbeute zu den Cycloaddukten **7–9** (*Schema 2, Tab. 1*). Ausser mit den Dienen **1a** und **1d** verläuft die Reaktion unter Bildung von Produktgemisch



- | | | |
|---|---|--|
| a R ¹ = H, R ² = Me | c R ¹ = H, R ² = Pr, R ³ = Et, R ⁴ = Me | e R ¹ = H, R ² = Bu, R ³ = Pr, R ⁴ = Me |
| b R ¹ = H, R ² = Et, R ³ = R ⁴ = Me | d R ¹ = H, R ² = i-Pr | f R ¹ = Pr, R ² = Et, R ³ = Me, R ⁴ = Bu |

¹⁾ Das Konzept geht auf Dr. *Daniel Belluš* zurück.

Tab. 1. Cycloaddukte aus **1a-f** und **4a**

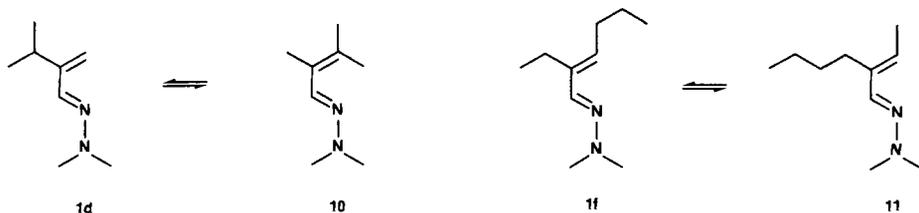
	1		Reaktions- zeit	7			8			9		
	R ¹	R ²		R ¹	R ²	Ausbeute [%]	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]	R ³	R ⁴	Ausbeute [%]
a	H	Me	1 h	H	Me	65	–	–	–	–	–	–
b	H	Et	1,5 h	H	Et	21	Me	Me	16	Me	Me	25
c	H	Pr	14 h	H	Pr	51	Et	Me	30	Et	Me	15
d	H	i-Pr	16 h	H	i-Pr	40	–	–	–	–	–	–
e	H	Bu	14 h	H	Bu	45	Pr	Me	35	–	–	–
f	Pr	Et	24 h	Pr	Et	27	Me	Bu	45	–	–	–

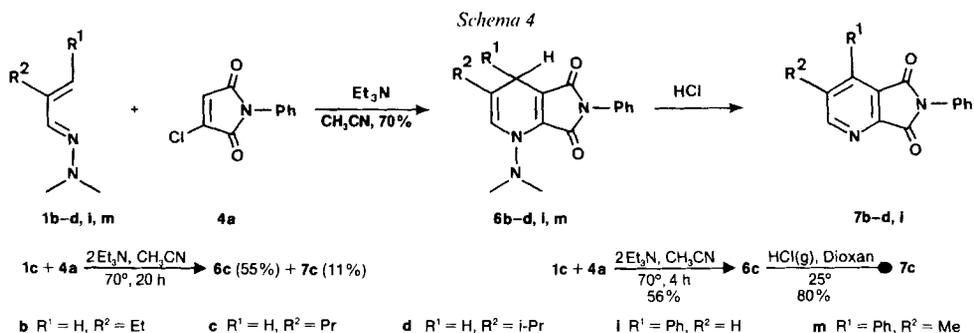
schen, die durch Isomerisierung der (C=C)-Bindung im Dien **1** resp. durch unvollständiges Abspalten von Dimethylamin in **9** hervorgerufen werden.

Wir nehmen an, dass alle 1-Aza-1,3-butadiene **1** unter den Reaktionsbedingungen eine Isomerisierung der (C=C)-Bindung erleiden (*Schema 3*); Protonierung an C(4) von **1** führt zu einem tertiären Carbeniumion, woraus durch Eliminierung eines Protons einerseits das Edukt **1** andererseits das Doppelbindungsisomere entstehen kann. Edukt **1a** (R¹ = H, R² = Me) ist bezüglich dieser Isomerisierung symmetrisch. Im Fall **1d** (R¹ = H, R² = i-Pr) besitzt das isomere 1-Azabutadien **10** zwei endständige Me-Gruppen, wodurch die Cycloaddition unter den untersuchten Reaktionsbedingungen verunmöglicht wird. Beim 1-Azabutadien **1f** und dessen Doppelbindungsisomeren **11** kehren die sterischen Ansprüche gerade um; **8f** (aus **11**) wird gegenüber **7f** (aus **1f**) bevorzugt gebildet.

Nach dem im *Schema 1* dargestellten Konzept werden zwei Zwischenstufen, nämlich **5** und **6**, durchlaufen; es gelingt jedoch nicht, Zwischenstufen vom Typ **5** zu isolieren, hingegen solche vom Typ **6** (s. *Tab. 1*: **9b**, **9c**). Wie wir beobachtet haben, nimmt der Anteil an **9** mit zunehmender Reaktionszeit ab (s. auch *Tab. 1*). Zudem ist die Geschwindigkeit der Dimethylamin-Abspaltung abhängig vom Substituenten R³ in 4-Stellung des Dihydropyridins **9**. In 4-Stellung unsubstituierte Dihydropyridine wie **9a** sind selbst bei nur 1 h Reaktionszeit nicht isolierbar. Bei der offenbar erschwerten Aromatisierung von 4,5-disubstituierten Dihydropyridinen **9** wird durch Eindrehen des Substituenten R³ in die Ebene des entstehenden Aromaten eine starke sterische Wechselwirkung mit R⁴ und der benachbarten Carbonylgruppe hervorgerufen.

Die Isomerisierung der 1-Azabutadiene **1** wird durch Zugabe einer Base, z. B. Et₃N, völlig unterbunden. Als Produkte werden die orangen bis roten 1,4-Dihydropyridine **6** isoliert (*Schema 4*, *Tab. 2*). Durch Verlängerung der Reaktionszeiten kann jedoch bereits rein thermisch Dimethylamin zu **7** abgespalten werden; günstiger wird in einem Folgeschritt unter sauren Bedingungen (HCl) bei Raumtemperatur zu **7** aromatisiert.

Schema 3


 Tab. 2. 1,4-Dihydropyridine **6** aus **1** und **4a** in Gegenwart von Et₃N

	Edukt 1		Reaktionszeit	Produkt 6		Ausbeute [%]
	R ¹	R ²		R ¹	R ²	
b	H	Et	max. 4 h	H	Et	61
c	H	Pr	max. 4 h	H	Pr	56
d	H	i-Pr	max. 4 h	H	i-Pr	60
i	Ph	H	16 h	Ph	H	7 ^{a)}
m	Ph	Me	16 h	Ph	Me	15

a) Neben 18% **7i**.

Das ursprünglich ohne Isolierung von Zwischenprodukten geplante Verfahren muss somit wegen der säurekatalysierten Isomerisierung der 1-Aza-butadiene **1** in zwei Teilschritte, eine basische Cycloaddition und eine saure Aromatisierung, unterteilt werden. Die Cycloaddukte **6** müssen aber nicht rein isoliert werden, sondern können als Rohprodukte direkt der Aromatisierung unterworfen werden. Tab. 3 gibt eine Übersicht über die nach diesem Verfahren hergestellten Derivate **7**.

3. Schlussfolgerungen. – Durch die Cycloaddition von 1-Azabutadienen **1** mit halogenierten Maleimiden **4** lassen sich hoch substituierte Pyridin-2,3-dicarbonsäure-Derivate **7** herstellen (Schema 1). Die Cycloaddition ist ausbeutemässig sehr gut für 5-substituierte sowie 4,5-disubstituierte Derivate, hingegen weniger befriedigend für 4-substituierte (s. Tab. 3 und [2]). Die gute Zugänglichkeit der Edukte sowie die milden und einfachen Bedingungen sind wichtige Vorteile im Hinblick auf die Durchführung dieser Umsetzung in grösserem Maßstab.

 Tab. 3. Pyridin-2,3-dicarbonsäure-Derivate **7**, nach dem 'Eintopfverfahren' hergestellt aus **1** aus **4a**

	7b	7c	7d	7g	7h	7i	7k
R ¹ , R ²	H, Et	H, Pr	H, i-Pr	H, CH ₂ CH ₂ CN	(CH ₂) ₄	Ph, H	<i>p</i> -Me ₂ N-C ₆ H ₄ , H
Ausbeute [%] ^{a)}	70	80	60	41	43	17	17

a) Bezogen auf **4a**.

Herrn M. Schneider danke ich für die engagierte, experimentelle Mitarbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines*. Schmp., Sdp.: nicht korrigiert. IR-Spektren: *Perkin-Elmer 298*; $\bar{\nu}$ [cm^{-1}]. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Varian T60, Varian EM360A, Varian XL100 und XL300*; Lösungsmittel CDCl_3 , falls nicht speziell erwähnt; δ -Werte in ppm bzgl. internem Standard TMS (= 0 ppm), Kopplungskonstanten J in Hz. Elementaranalysen: max. Abweichungen $\pm 0,3\%$.

2. *AAV 1: α,β -Ungesättigte Hydrazone 1a-o* (nach [7]). Zum α,β -ungesättigten Aldehyd [5] [6] in Et_2O (ca. 20% Lsg.) und einer katalytischen Menge AcOH werden unter Rückfluss 2 mol-Äquiv. *N,N*-Dimethylhydrazin getropft. Nach weiteren 30 min wird abgekühlt, 2mal mit H_2O und 1mal mit ges. NaCl -Lsg. extrahiert, die org. Phase getrocknet (MgSO_4) und eingedampft und der Rückstand destilliert oder kristallisiert.

2-Methyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1a; R¹ = H, R² = Me): 74%, Öl. Sdp. 40–42°/20 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 1,85 (*m*, CH_3); 2,55 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 4,80–5,10 (*m*, 2 $\text{H-C}(3)$); 6,85 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

2-Ethyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1b; R¹ = H, R² = Et): 86%, Öl. Sdp. 90–94°/100 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 1,15 (*t*, $J = 7$, CH_3CH_2); 2,35 (*q*, $J = 7$, CH_3CH_2); 2,80 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 4,90–5,20 (*m*, 2 $\text{H-C}(3)$); 6,95 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

2-Propyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1c; R¹ = H, R² = Pr): 84%, Öl. Sdp. 64–67°/20 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 0,90 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,50 (*sext.*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,30 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,83 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 5,05 (*br. s.*, 2 $\text{H-C}(3)$); 7,0 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

2-Isopropyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1d; R¹ = H, R² = i-Pr): 70%, Öl. Sdp. 52–56°/20 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 1,10 (*d*, $J = 7$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,85 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 2,70–3,20 (*m* $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 5,00–5,20 (2 *br. s.*, 2 $\text{H-C}(3)$); 6,95 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

2-Butyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1e; R¹ = H, R² = Bu): 77%, Öl. Sdp. 88–90°/20 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 0,70–1,10 (*m*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,20–1,70 (*m*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,10–2,50 (*m*, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,82 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 5,05 (*br. s.*, 2 $\text{H-C}(3)$); 6,95 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

2-Ethyl-2-hexenal-dimethylhydrazon (1f; R¹ = Pr, R² = Et): 89%, Öl. Sdp. 53–55°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 0,95 (*t*, $J = 7$, CH_3); 1,02 (*t*, $J = 7$, CH_3); 1,46 (*sext.*, $J = 7$, 2 $\text{H-C}(5)$); 2,15 (*q*, $J = 7$, CH_2); 2,38 (*q*, $J = 7$, CH_2); 2,82 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 5,50 (*t*, $J = 7$, $\text{H-C}(3)$); 7,00 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

4-[(Dimethylhydrazono)methyl]-4-pentennitril (1g; R¹ = H, R² = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$): 73%, Öl. Sdp. 160°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 2,60 (*s*, CH_2CH_2); 2,85 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 5,10–5,25 (*m*, 2 $\text{H-C}(5)$); 6,90 (*br. s.*, $\text{N}=\text{CH}$).

1-Cyclohexen-1-carbaldehyd-dimethylhydrazon (1h; R¹, R² = $(\text{CH}_2)_4$): 82%, Öl. Sdp. 61–67°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 1,40–1,90 (*m*, CH_2CH_2); 2,00–2,50 (*m*, 2 CH_2); 2,80 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 5,80 (*m*, $\text{H-C}(2)$); 7,0 (*br. s.*, $\text{N}=\text{CH}$).

Zimtaldehyd-dimethylhydrazon (1i; R¹ = Ph, R² = H): 88%, Öl. Sdp. 106–110°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 2,90 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6,60–7,50 (*m*, $\text{C}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}$, C_6H_5).

4-(Dimethylamino)zimtaldehyd-dimethylhydrazon (1k; R¹ = $p\text{-Me}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, R² = H): 86%, Kristalle. Schmp. 112–114°. $^1\text{H-NMR}$: 2,85, 2,95 (2*s*, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6,50–7,40 (*m*, $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{N}=\text{CH}$, C_6H_4).

2-Methyl-2-pentenal-dimethylhydrazon (1l; R¹ = Et, R² = Me): 71%, Öl. Sdp. 91–94°/20 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 1,00 (*t*, $J = 7$, $\text{CH}_3(5)$); 1,82 (*br. s.*, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 2,10 (*q*, $J = 7$, 2 $\text{H-C}(4)$); 2,80 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 5,50 (*t*, $J = 7$, $\text{H-C}(3)$); 7,00 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$).

2-Methyl-3-phenyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1m; R¹ = Ph, R² = Me): 70%, Öl. Sdp. 88–95°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 2,15 (*s*, CH_3); 2,85 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6,50 (*br. s.*, $\text{H-C}(3)$); 7,00–7,40 (*m*, $\text{H-C}(1)$, C_6H_5).

3-(4-Chlorophenyl)-2-methyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1n; R¹ = $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, R² = Me): 94%, Kristalle. Schmp. 64–67°. $^1\text{H-NMR}$: 2,10 (*s*, CH_3); 2,90 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6,45 (*br. s.*, $\text{H-C}(3)$); 7,10 (*s*, $\text{H-C}(1)$); 7,30 (*s*, C_6H_4).

2-Ethyl-3-phenyl-2-propenal-dimethylhydrazon (1o; R¹ = Ph, R² = Et): 60%, Öl. Sdp. 101–108°/0,1 Torr. $^1\text{H-NMR}$: 1,20 (*t*, $J = 8$, CH_3); 2,65 (*q*, $J = 8$, CH_2); 2,85 (*s*, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$); 6,40 (*br. s.*, $\text{H-C}(3)$); 6,95 (*br. s.*, $\text{H-C}(1)$); 7,20–7,50 (*m*, C_6H_5).

3. *AAV 2: Cycloaddition von 1 und 4a ohne Basenzusatz*. Zu einer Suspension von 20,8 g (0,1 mol) 2-Chloro-*N*-phenylmaleimid (**4a**) [8] in 200 ml CH_3CN werden in 1 Portion 16,8 g (0,12 mol) **1c** gegeben (nach ca. 10 min rote Lsg.). Diese wird nach 14 h bei 70° abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/ AcOEt 4:1 chromatographiert. Ausbeute und Reaktionszeiten: *Tab. 1*.

*5-Methyl-*N*-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (7a; R¹ = H, R² = Me)*: Schmp. 244–246°. IR (CHCl_3): 1725, 1780 (Imid). $^1\text{H-NMR}$: 2,60 (*s*, CH_3); 7,40–7,60 (*m*, C_6H_5); 8,08 (*m*, $\text{H-C}(4)$); 8,88 (*m*, $\text{H-C}(6)$).

*5-Ethyl-*N*-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (7b; R¹ = H, R² = Et)*: Schmp. 190–191°. IR (CHCl_3): 1725, 1780 (Imid). $^1\text{H-NMR}$: 1,35 (*t*, $J = 8$, CH_3); 2,84 (*q*, $J = 8$, CH_2); 7,40–7,60 (*m*, C_6H_5); 8,10 (*d*, $J = 2$, $\text{H-C}(4)$); 8,82 (*d*, $J = 2$, $\text{H-C}(6)$).

*5-Propyl-*N*-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (7c; R¹ = H, R² = Pr)*: Schmp. 149–151°. IR (CHCl_3): 1730, 1780 (Imid). $^1\text{H-NMR}$: 1,80 (*t*, $J = 8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,85 (*sext.*, $J = 8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,80 (*t*, $J = 8$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); 7,40–7,60 (*m*, C_6H_5); 8,10 (*d*, $J = 2$, $\text{H-C}(4)$); 8,82 (*d*, $J = 2$, $\text{H-C}(6)$).

5-Isopropyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**7d**; $R^1 = H$, $R^2 = i\text{-Pr}$): Schmp. 124–126°. IR (CHCl₃): 1730, 1780 (Imid). ¹H-NMR: 1,35 (*d*, *J* = 7, (CH₃)₂CH); 3,15 (*sept.*, *J* = 7, (CH₃)₂CH); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,05 (*d*, *J* = 2, H–C(4)); 8,75 (*d*, *J* = 2, H–C(6)).

5-Butyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**7e**; $R^1 = H$, $R^2 = \text{Bu}$): Schmp. 109–110°. IR (CHCl₃): 1725, 1780 (Imid). ¹H-NMR: 0,95 (*t*, *J* = 8, CH₃(CH₂)₃); 1,42 (*sext.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂CH₂); 1,70 (*quint.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂CH₂); 2,84 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂CH₂); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,06 (*d*, *J* = 2, H–C(4)); 8,84 (*d*, *J* = 2, H–C(6)).

5-Ethyl-N-phenyl-4-propylpyridin-2,3-dicarboximid (**7f**; $R^1 = \text{Pr}$, $R^2 = \text{Et}$): Schmp. 94–96°. IR (CHCl₃): 1725, 1780 (Imid). ¹H-NMR: 1,05 (*t*, *J* = 8, CH₃); 1,25 (*t*, *J* = 8, CH₃); 1,65 (*sext.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 2,80 (*q*, *J* = 8, CH₂); 3,08 (*t*, *J* = 8, CH₂); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,80 (*s*, H–C(6)).

4,5-Dimethyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**8b**; $R^3 = R^4 = \text{Me}$): Schmp. 165–166°. ¹H-NMR: 2,40 (*s*, CH₃); 2,70 (*s*, CH₃); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,75 (*s*, H–C(6)).

4-Ethyl-5-methyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**8c**; $R^3 = \text{Et}$, $R^4 = \text{Me}$): Schmp. 174–176°. ¹H-NMR: 1,25 (*t*, *J* = 7, CH₃); 2,50 (*s*, CH₃); 3,20 (*q*, *J* = 7, CH₂); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,75 (*s*, H–C(6)).

5-Methyl-N-phenyl-4-propylpyridin-2,3-dicarboximid (**8e**; $R^3 = \text{Pr}$, $R^4 = \text{Me}$): Schmp. 122–124°. ¹H-NMR: 1,10 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 1,70 (*sext.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 2,45 (*s*, CH₃); 3,10 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,80 (*s*, H–C(6)).

5-Butyl-4-methyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**8f**; $R^3 = \text{Me}$, $R^4 = \text{Bu}$): Schmp. 149–151°. ¹H-NMR: 1,0 (*t*, *J* = 8, CH₃(CH₂)₃); 1,42 (*sext.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂CH₂); 1,60 (*quint.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂CH₂); 2,75 (*s*, CH₃); 2,80 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂CH₂); 7,40–7,60 (*m*, C₆H₅); 8,70 (*s*, H–C(6)).

1-(Dimethylamino)-1,4-dihydro-4,5-dimethyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**9b**; $R^3 = R^4 = \text{Me}$): Rotes Öl. IR (CHCl₃): 1710, 1765 (Imid). ¹H-NMR: 1,16 (*d*, *J* = 7, CH₃); 1,70 (*br. s.*, CH₃); 2,68 (*s*, (CH₃)₂); 3,40 (*q*, *J* = 7, H–C(4)); 6,0 (*br. s.*, H–C(6)); 7,30–7,50 (*m*, C₆H₅).

1-(Dimethylamino)-4-ethyl-1,4-dihydro-5-methyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**9c**; $R^3 = \text{Et}$, $R^4 = \text{Me}$): Rotes Öl. IR (CHCl₃): 1710, 1765 (Imid). ¹H-NMR: 0,80 (*t*, *J* = 7, CH₃); 1,40–1,59 (*m*, CH₂); 1,70 (*br. s.*, CH₃); 2,70 (*s*, (CH₃)₂N); 3,50 (*t*, *J* = 4, H–C(4)); 6,10 (*br. s.*, H–C(5)); 7,30–7,50 (*m*, C₆H₅).

4. AAV 3: Cycloaddition von **1** und **4a** mit Basenzusatz. Eine Suspension von 10,0 g (0,048 mol) **4a** in 100 ml CH₃CN wird mit 8,1 g (0,058 mol) **1c** sowie 10,1 g (0,1 mol) Et₃N versetzt. Nach 20 h bei 70° dampft man ein, versetzt mit AcOEt, filtriert die Salze ab und dampft wiederum ein. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/AcOEt 16:1 chromatographiert: 55% **6c** und 11% **7c**. Durch Verkürzung der Reaktionszeit auf 4 h lassen sich ohne Chromatographie 60% **6c** isolieren.

1-(Dimethylamino)-5-ethyl-1,4-dihydro-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**6b**; $R^1 = H$, $R^2 = \text{Et}$): Schmp. 70–72°. ¹H-NMR: 1,10 (*t*, *J* = 8, CH₃); 2,00 (*q*, *J* = 8, CH₂); 2,75 (*s*, (CH₃)₂N); 3,15 (*s*, 2 H–C(4)); 6,00 (*s*, H–C(6)); 7,30–7,50 (*m*, C₆H₅).

1-(Dimethylamino)-1,4-dihydro-N-phenyl-5-propylpyridin-2,3-dicarboximid (**6c**; $R^1 = H$, $R^2 = \text{Pr}$): Schmp. 95–96°. ¹H-NMR: 0,94 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 1,50 (*sext.*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 2,00 (*t*, *J* = 8, CH₃CH₂CH₂); 2,75 (*s*, 6 H, (CH₃)₂N); 3,10 (*s*, 2 H–C(4)); 6,00 (*br. s.*, H–C(6)); 7,30–7,50 (*m*, C₆H₅).

1-(Dimethylamino)-1,4-dihydro-5-isopropyl-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**6d**; $R^1 = H$, $R^2 = i\text{-Pr}$): Schmp. 94–96°. ¹H-NMR: 1,05 (*d*, *J* = 8, (CH₃)₂CH); 2,30 (*sept.*, *J* = 8, (CH₃)₂CH); 2,75 (*s*, (CH₃)₂N); 3,20 (*s*, 2 H–C(4)); 6,05 (*s*, H–C(6)); 7,30–7,50 (*m*, C₆H₅).

1-(Dimethylamino)-1,4-dihydro-N,4-diphenylpyridin-2,3-dicarboximid (**6i**; $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$): Schmp. 130–132°. IR (CHCl₃): 1710, 1765 (Imid). ¹H-NMR: 2,80 (*s*, (CH₃)₂N); 4,65 (*d*, *J* = 4, H–C(4)); 5,00 (*dd*, *J* = 4, 8, H–C(5)); 6,45 (*d*, *J* = 8, H–C(6)); 7,30–7,50 (*m*, 2 C₆H₅).

1-(Dimethylamino)-1,4-dihydro-5-methyl-N,4-diphenylpyridin-2,3-dicarboximid (**6m**; $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$): Schmp. 163–165°. ¹H-NMR: 1,55 (*m*, CH₃); 2,80 (*s*, (CH₃)₂N); 4,45 (*s*, H–C(4)); 6,20 (*m*, H–C(6)); 7,20–7,40 (*m*, 2 C₆H₅).

5. AAV 4. Abspaltung von Me₂NH aus den 1-(Dimethylamino)-1,4-dihydropyridinen **6**. Zu einer Lsg. von 109 g (0,35 mol) **6c** in 400 ml Dioxan werden 130 ml HCl_g/Dioxan (ca. 10%) bei 10–30° getropft. Nach 2 h Rühren bei RT. wird mit CHCl₃ verdünnt und 2mal mit H₂O gewaschen. Die org. Phase wird nach Trocknen (MgSO₄) eingedampft. Der Rückstand wird in wenig CHCl₃ heiss gelöst und in der Kälte mit Et₂O Hexan gefällt: 49 g **7c**. Aus der Mutterlauge werden durch nochmalige Kristallisation sowie Chromatographie an Kieselgel weitere 26 g **7c** erhalten. Gesamtausbeute, 75 g (80%) **7c**. Daten: s. *Exper.* 3.

6. AAV 5: Direkte Herstellung der Pyridin-2,3-dicarboximide **7**. Eine Lsg. von 104 g (0,5 mol) **4a** in 500 ml CH₃CN wird mit 69,5 g (0,55 mol) **1b** sowie 140 ml (1,0 ml) Et₃N versetzt. Die exotherme Reaktion lässt die Temp.

bis auf 70° steigen. Die rote Suspension wird nach 1,5 h bei 65° abgekühlt und filtriert. Das rote Filtrat wird eingedampft und in 500 ml Dioxan gelöst. Dazu werden 180 ml HCl_g/Dioxan (ca. 10%) bei 10–30° getropft (Verschwinden der roten Farbe). Nach ca. 1 h wird eingedampft, in CHCl₃ aufgenommen und vorsichtig mit 2N Na₂CO₃ neutralisiert. Die org. Phase wird 2mal mit H₂O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in heissem AcOEt suspendiert und filtriert: 62,1 g **7b**. Aus der Mutterlauge werden durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/AcOEt 4:1 weitere 26,6 g **7b** erhalten. Gesamtausbeute, 88,7 g (70%) **7b** (s. Tab. 3).

Daten von **7b–d**: s. *Exper.* 3.

5-(2-Cyanoethyl)-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**7g**; R¹ = H, R² = CNCH₂CH₂): Schmp. 190–191°. ¹H-NMR: 3,00 (t, J = 7, CH₂); 3,30 (t, J = 7, CH₂); 7,40–7,60 (m, C₆H₅); 8,36 (d, J = 2, H–C(4)); 9,05 (d, J = 2, H–C(6)).

5,6,7,8-Tetrahydro-N-phenyl-benzofc]pyridin-3,4-dicarboximid (**7h**; R¹, R² = (CH₂)₄): Schmp. 142–145°. IR (CHCl₃): 1730, 1785 (Imid). ¹H-NMR: 1,80–2,00 (m, CH₂CH₂); 2,90 (br. s, CH₂); 3,30 (br. s, CH₂); 7,36–7,60 (m, C₆H₅); 8,66 (s, H–C(1)).

N,4-Diphenylpyridin-2,3-dicarboximid (**7i**; R¹ = Ph, R² = H): Schmp. 202–203°. ¹H-NMR: 7,40–7,60 (m, 8 H, Ph); 7,65 (d, J = 5, H–C(5)); 7,70–7,80 (m, 2 H, Ph); 9,05 (d, J = 5, H–C(6)).

4-(4-Aminophenyl)-N-phenylpyridin-2,3-dicarboximid (**7k**; R¹ = p-Me₂N–C₆H₄, R² = H): Schmp. 206–208°. IR (CHCl₃): 1730, 1780 (Imid). ¹H-NMR: 3,06 (s, (CH₃)₂); 6,72–6,84 (m, 2 H, C₆H₄); 7,35–7,55 (m, C₆H₅); 7,60 (d, J = 5, H–C(5)); 7,66–7,76 (m, 2 H, C₆H₄); 8,86 (d, J = 5, H–C(6)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Boger, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2869.
- [2] a) B. Serckx-Poncin, A. Hesbain-Frisque, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3261; b) L. Ghosez, B. Serckx-Poncin, M. Rivera, P. Bayard, F. Sainte, A. Demoulin, A. Hesbain-Frisque, A. Mockel, L. Munoz, Ch. Bernard-Henriet, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22* Suppl. Issue; Lectures in Heterocyclic Chemistry 8.
- [3] *American Cyanamid Company*; Eur. Pat. 041623 (2.8.1980).
- [4] a) J. C. Cochran, W. F. Little, *J. Org. Chem.* **1967**, *26*, 808; b) W. K. Fife, B. D. Boyer, *Heterocycles* **1984**, *22*, 1121; c) A. E. Boydar, G. V. Boyd, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 178; d) H. Neunhoeffer, G. Werner, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *761*, 39; *ibid.* **1974**, 1190.
- [5] M. B. Green, W. J. Hickinbottom, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3262.
- [6] Organikum VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 1973, S. 502ff.
- [7] B. Serckx-Poncin, Dissertation, Université Catholique, Louvain-la-Neuve, Belgien, 1983.
- [8] M. Al-Holly, M. Augustin, J. Faust, M. Koehler, *Pharmazie* **1979**, *34*, 645.