

# Über Kondensationen von Cyanacetamid mit aliphatischen 1,3-Dicarbonylverbindungen.

(II. Mitteilung über Pyridinderivate.)

Von

W. Gruber und K. Schlögl.

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien.

(Eingelangt am 8. Juli 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 13. Okt. 1949.)

In der I. Mitteilung<sup>1</sup>, in der wir über die Synthese des d-Pseudoconhydrins berichteten, sind wir vom 2-Chlor-5-nitropyridin ausgegangen, das zwei reaktionsfähige Substituenten bereits in den vom Naturstoff vorgezeichneten Stellungen am Pyridinkern besitzt; diese ließen sich relativ leicht in die geforderten Gruppen, Propyl und Hydroxyl, überführen. Für die Synthese von 2,5-substituierten Pyridinen gibt es auch noch andere, zum Teil schon in der Literatur beschriebene Wege. In der nun vorliegenden Arbeit wählten wir als Ausgangsmaterial einerseits Cyanacetamid und andererseits eine geeignete 1,3-Dicarbonylverbindung, also Kondensationspartner, die schon früher zu zahlreichen Synthesen von Pyridinderivaten herangezogen wurden<sup>2-7</sup>. Um in einer späteren Stufe zu einem geeigneten Vergleichsmaterial zu gelangen, verwendeten wir Oxymethylen-methyl-propylketon (I)<sup>8</sup> und in einer zweiten Versuchsreihe den Butyryl-brenztraubensäureester (II), mit denen solche Kondens-

<sup>1</sup> Mh. Chem. **80**, 499 (1949).

<sup>2</sup> Ch. Barat, J. Ind. chem. Soc. **8**, 801 (1931); Chem. Zbl. **1932 I**, 3403.

<sup>3</sup> S. A. Harris und K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **61**, 1245 (1939).

<sup>4</sup> A. H. Tracy und R. C. Eldersfield, J. org. Chem. **6**, 63 (1941); Chem. Zbl. **1941 II**, 1154.

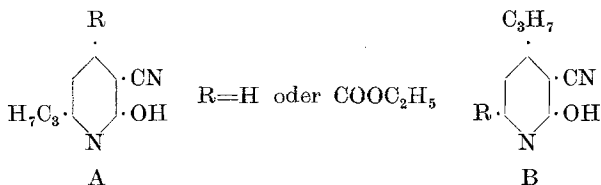
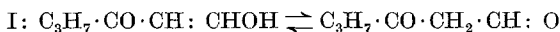
<sup>5</sup> M. J. Reider und R. C. Eldersfield, J. org. Chem. **7**, 286 (1942); Chem. Zbl. **1943 I**, 2682.

<sup>6</sup> H. M. v. Wagtendonk und J. P. Wibaut, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **61**, 728 (1942).

<sup>7</sup> R. P. Mariella, J. Amer. chem. Soc. **69**, 2670 (1947).

<sup>8</sup> E. Benary, H. Meyer und K. Charisius, Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 110 (1926).

sationen bisher noch nicht beschrieben sind. Für die Konstitution des Kondensationsproduktes gibt es theoretisch zwei Möglichkeiten, die dadurch entstehen, daß die Säureamidgruppe an zwei verschiedenen Carbonylgruppen eingreifen kann (A und B).



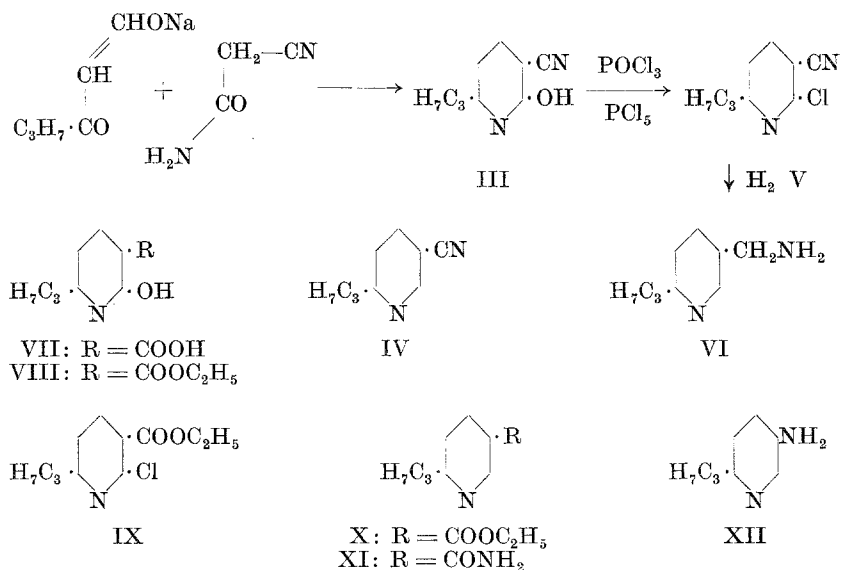
Die Kondensation mit der freien Oxymethylenverbindung I führte, trotz vielfach variiertter Versuchsbedingungen, wenn überhaupt, nur zu sehr geringen Ausbeuten. Es entstand dabei immer wieder eine Verbindung vom Schmp. 301 bis 303°, die zwar richtige N-Werte ergab, aber wegen Substanzmangel nicht näher untersucht werden konnte. Aus Schmelzpunktsanalogien mit homologen Verbindungen vermuten wir in ihr das Vorliegen des Isomeren B. Die große Tendenz des freien Aldehyds I zur Polymerisation ist mit ein Grund für die schlechten Ausbeuten, weshalb die Reaktion mit dem Na-Salz von I in wäßriger Lösung mit Piperidin-acetat als Katalysator ausgeführt wurde, wobei das Cyanpyridon III in befriedigenden Ausbeuten entstand.

Sowohl am Cyanpropylpyridon III (Schmp. 152 bis 153°), wie auch an den Produkten der nächsten Stufen ist der relativ niedrige Schmelzpunkt im Gegensatz zu niedrigeren Homologen auffallend: Schmp. der Methylverbindung 295°, Schmp. der Äthylverbindung 278 bis 280°.

Bei der Überführung des Pyridons III in die hydroxylfreie Verbindung IV durch katalytische Dechlorierung der Chlorverbindung V machten wir die Beobachtung, daß trotz Anwendung des milden Katalysators<sup>9</sup> auch die Cyangruppe zum primären Amin VI ohne merkbare Änderung der Geschwindigkeit der Wasserstoffaufnahme mitreduziert wird; deshalb haben wir zuerst die Cyanverbindung zur Oxysäure VII verseift und den Oxyester VIII wie vorher chloriert. Die Dechlorierung verlief nun glatt und lieferte quantitativ den 6-Propylnicotinsäure-äthylester X, der in der üblichen Weise in das Säureamid XI übergeführt wurde. Der Abbau nach *Hofmann* führte zum 2-Propyl-5-aminopyridin XII, das mit der authentischen Probe aus der I. Mitteilung durch Misch-

<sup>9</sup> M. Busch und H. Stöve, Ber. dtsch. chem. Ges. **49**, 1063 (1916).

schmelzpunkt der Pikrate verglichen wurde. Somit ist auf diesem Weg eine zweite Synthese des Pseudoconhydrins gegeben.



In einer zweiten Versuchsreihe verwendeten wir als Partner für Cyanacetamid den Butyrylbrenztraubensäureester II, wobei als Kondensationsprodukt der 2-Oxy-3-cyan-6-propylisonicotinsäureäthylester XIII zu erwarten war. Nach *A. Lapworth* und *A. C. O. Hann*<sup>10</sup> sollte sich bei der Darstellung von II aus n-Propylmethylketon und Oxalsäure-diäthylester in absol. Alkohol mit metall. Natrium das Na-Salz des Esters II ausscheiden, was wir aber nicht bestätigen können. Es war von vorneherein anzunehmen, daß diese *Claisen*-Kondensation nicht gut gehen würde, da in der Reihe Acetyl- und Propionylbrenztraubensäureester<sup>11, 12</sup> die Ausbeuten deutlich abnehmen. Zur Isolierung des Butyrylesters haben wir den absol. Alkohol im Vakuum vertrieben und den Ester als Cu-Salz abgeschieden; die Zersetzung des Salzes lieferte die gewünschte Verbindung in einer Ausbeute von 35%. Die Kondensation mit Cyanacetamid verlief in Alkohol mit etwas Piperidin in 50%iger Ausbeute. Für das Pyridon nehmen wir auf Grund von ähnlichen Kondensationen, die erst jüngst mit der Acetylbrenztraubensäure durchgeführt wurden<sup>13</sup>, die Formel XIII in Anspruch. Die Verbindung XIII

<sup>10</sup> J. chem. Soc. London **81**, 1490 (1902).

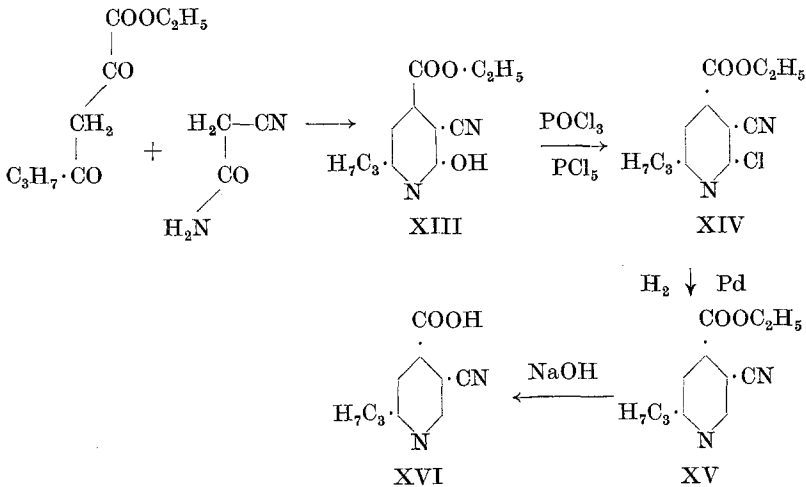
<sup>11</sup> *L. Claisen* und *N. Stylos*, Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2189 (1887).

<sup>12</sup> *O. Diels*, *J. Siebisch* und *E. Müller*, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1328 (1906).

<sup>13</sup> *H. Heneka*, Ber. dtsh. chem. Ges. **82**, 36 (1949).

ließ sich über die aufgezeigten Stufen glatt in die 3-Cyan-6-propylisonicotinsäure XVI überführen. Dem Versuch der Dekarboxylierung, die auf verschiedenen Wegen durchgeführt wurde (Destillation mit Naturkupfer C, Erhitzen über den Schmelzpunkt mit Naturkupfer C, Destillation mit CaO, Erhitzen mit Eisessig, Erhitzen in Dekalin mit Cu-Pulver), stellten sich jedoch unerwartete Schwierigkeiten entgegen, so daß wir diesen Weg hier aufgeben mußten.

Die schwere Dekarboxylierbarkeit und das Fehlen einer Reaktion mit Ferrosulfat, wie sie  $\alpha$ -Pyridincarbonsäuren meist geben, lassen ebenfalls die Formel XIII bzw. XVI als sehr wahrscheinlich erscheinen.



### Experimenteller Teil.

*Kondensation von I mit Cyanacetamid.* 0,5 g Cyanacetamid wurden mit 5 ccm Alkohol und 0,2 ccm Piperidin auf zirka 70° erwärmt und zu 0,5 g der freien Oxymethylenverbindung I gegeben. Nach 1stünd. Erhitzen wurde im Vakuum eingengt, wobei sich 60 mg einer Substanz abschieden, die bei 0,005 Torr und 180 bis 190° sublimierte und den Schmp. von 300 bis 303° (Zers.) zeigte. Bei weiterem Einengen schied sich nur Cyanacetamid aus.

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ON}_2$ . Ber. N 17,27. Gef. N 17,01.

*Na-Salz des Oxymethylen-methyl-n-propylketons (I).* Zu 9,2 g Na-Draht in 400 ccm absol. Äther wurde innerhalb 1 Std. eine Mischung aus 34,4 g Methyl-n-propylketon und 30,0 g Ameisenäthylester zugetropft. Die Mischung entwickelte lebhaft  $\text{H}_2$  und wurde gekühlt. Nach 2stünd. Stehen unter häufigem Umschütteln wurde die dicke braune Masse sehr rasch abgesaugt, mit absol. Äther 2mal nachgewaschen und das sehr hygroskopische Na-Salz 24 Stdn. im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 28 g (52% d. Th.).

*2-Propyl-5-cyan-6-oxypyridin (III).* 23 g Na-Salz von I und 14 g Cyanacetamid haben wir in 110 ccm Wasser gelöst und mit einer zweiten Lösung versetzt, die aus 3,5 ccm Eisessig, 7 ccm Wasser und soviel Piperidin bestand,

daß sie eben alkalisch reagierte. Nach  $2\frac{1}{2}$ stünd. Kochen unter Rückfluß wurde die intensiv rote Lösung mit Eisessig eben angesäuert und der alsbald kristallin erstarrende Niederschlag nach einigem Stehen abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Ausbeute 14 g (51% d. Th.). Nach 2maligem Umlösen aus Alkohol (1 : 4), anschließender Destillation bei 0,005 Torr (Luftbadtemp. 160 bis 165°) und nochmaligem Umlösen aus Äther unter Druck zeigte das Pyridon den Schmp. 152 bis 153°. Farblose Nadeln, leicht lösl. in 1% KOH, verd. HCl und Alkohol.

$C_9H_{10}ON_2$ . Ber. C 66,63, H 6,21. Gef. C 66,18, H 6,09.

*2-Propyl-5-cyan-6-chlorpyridin (V)*. 2,6 g des Pyridons III wurden in 5,2 g  $POCl_3$  gelöst und 5,2 g  $PCl_5$  in kleinen Portionen zugegeben. Nach  $1\frac{1}{2}$ stünd. Erhitzen am Wasserbad wurde das überschüssige  $POCl_3$  im Vak. abgedampft und der rückbleibende Sirup mit Eiswasser zersetzt. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen. Der Abdampfrückstand ging bei 0,005 Torr und 90 bis 100° Luftbad als farbloses Öl von aromatischem Geruch über, das kein krist. Pikrat oder Platinsalz gab. Ausbeute 2,3 g (80% d. Th.).

*2-Propyl-5-aminomethylpyridin (VI)*. 2,1 g des Chlorproduktes V wurden mit 2,1 g Katalysator (1% Pd auf  $CaCO_3$ ) in 60 ccm Äthanol entchloriert. Die Aufnahme ging weit über die berechnete Menge Wasserstoff (277 ccm, 760 Torr, 0°) hinaus, so daß die Hydrierung abgebrochen wurde. Der Katalysator wurde abfiltriert, der Alkohol im Vak. vertrieben und der Rückstand mit Wasser versetzt. Das abgeschiedene Öl nahmen wir in Äther auf. Der Abdampfrückstand destillierte bei 0,005 Torr, 50 bis 60° als farbloses Öl von basischem Geruch. Ausbeute 1,6 g.

*Pikrat* aus Äther, Umlösen aus Äthanol. Schmp. 193 bis 195° (Zers.).  $C_9H_{14}N_2 \cdot C_{12}H_6O_{14}N_6$  (Dipikrat). Ber. C 41,44, H 3,31. Gef. C 41,68, H 3,37.

*2-Propyl-6-oxypyridincarbonsäure-(5) (VII)*. 7,5 g Pyridon III wurden mit 60 ccm 25%iger NaOH 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mit konz. HCl gegen Lackmus vorsichtig angesäuert, wobei die Rohsäure in einer Menge von 7,5 g (90% d. Th.) ausfiel.

Reinigung: Umfällen aus 5%iger Sodalösung, Umlösen aus Wasser. Farblose Nadeln. Schmp. 162 bis 164°. Leicht lösl. in Äthanol, schwer lösl. in Wasser und Äther.

$C_9H_{11}O_3N$ . Ber. C 59,66, H 6,12. Gef. C 60,18, H 6,06.

*2-Oxy-6-propylnicotinsäure-äthylester (VIII)*. 7 g Säure VII haben wir mit 25 ccm absol. Äthanol und 6 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, nach dem Abkühlen in 120 ccm Wasser gegossen und den Ester nach seiner Freisetzung mit  $NaHCO_3$  im Apparat mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand ging bei 0,005 Torr und 120 bis 130° Luftbad als farbloses, rasch erstarrendes Öl über. Ausbeute 4,8 g (60% d. Th.). Lange farblose Nadeln aus Äther-Petroläther. Schmp. 91 bis 92°.

$C_{11}H_{15}O_3N$ . Ber.  $OC_2H_5$  21,58. Gef.  $OC_2H_5$  21,90.

*2-Chlor-6-propylnicotinsäure-äthylester (IX)*. 2,8 g des Oxyesters VIII wurden, wie beim 2-Propyl-5-cyan-6-chlorpyridin (V) angegeben, chloriert, die Lösung sauer ausgeäthert und der Äther 3mal mit 5%iger NaOH durchgeschüttelt. Der Ätherrückstand ging bei 0,005 Torr und 80 bis 90° Luftbad als farbloses Öl über, das 2,3 g wog (80% d. Th.).

$C_{11}H_{14}O_2NCl$ . Ber.  $OC_2H_5$  19,77. Gef.  $OC_2H_5$  20,03.

*6-Propylnicotinsäure-äthylester (X)*. 2,07 g frisch dest. Chlorprodukt IX wurden mit 2 g des erwähnten Katalysators in 45 ccm Äthanol entchlort. Nach 20 Stdn. war die ber. Menge Wasserstoff (216 ccm, 760 mm, 0°) aufgenommen. Die Aufarbeitung erfolgte normal. Im Hochvak. (0,005 Torr, 60 bis 70°) gingen 1,67 g (95% d. Th.) eines farblosen Öls über.

$C_{11}H_{15}O_2N$ . Ber.  $OC_2H_5$  23,31. Gef.  $OC_2H_5$  23,05.

*6-Propylnicotinsäure-amid (XI)*. 1,46 g des Äthylesters X haben wir mit 15 ccm konz.  $NH_3$  überschichtet und unter häufigem Umschütteln 2 Tage stehen gelassen, wobei Lösung eintrat. Die teilweise Abscheidung des Amids wurde durch Kühlen bei  $-20^\circ$  vermehrt, hierauf abgesaugt (0,7 g) und die Mutterlauge mit Äther im Apparat extrahiert (0,3 g). Gesamtausbeute 1 g (81% d. Th.). Feine farblose Blättchen aus Äther-Äthanol (10:1). Schmp. 150 bis  $152^\circ$ .

$C_9H_{12}ON_2$ . Ber. C 65,81, H 7,36. Gef. C 65,97, H 7,43.

*2-Propyl-5-aminopyridin (XII)*. 1 g Amid XI wurde in 20 ccm 10%iger KOH suspendiert und mit 7 ccm einer frisch bereiteten NaOCl-Lösung (nach Raschig) versetzt. Nach Erwärmen am Wasserbad auf 80 bis  $90^\circ$  (35 Min.) wurde die rötliche Lösung unter Kühlung mit fester KOH gesättigt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Dieses ging im Hochvak. 0,005 Torr, 50 bis  $60^\circ$ ) farblos über. Ausbeute 0,4 g (48% d. Th.).

*Pikrat*. Aus Äther, Umlösen aus Methanol. Schmp. 163 bis  $165^\circ$ . Der Mischschmp. mit dem Pikrat des 2-Propyl-5-aminopyridins (authentische Substanz, Schmp. 163 bis  $165^\circ$ ) lag bei 162 bis  $165^\circ$ .

$C_8H_{12}N_2 \cdot C_6H_5O_7N_3$ . Ber. C 46,05, H 4,14. Gef. C 46,35, H 4,11.

*Butyrylbrenztraubensäure-äthylester (II)*. Eine Mischung von 6,8 g Methyl-n-propylketon und 12,5 g Oxalsäurediäthylester wurde zu einer Lösung von 1,75 g Na in 50 ccm absol. wasserfreiem Äthanol getropft. Nach 24 Stdn. wird mit verd.  $H_2SO_4$  kongosauer gemacht und der Alkohol im Vak. vertrieben. Mit Cu-Acetatlösung wurde das Cu-Salz gefällt, das leicht löslich in Alkohol und Äther ist. Nadeln aus verd. Äthanol.

$(C_9H_{13}O_4)_2Cu$ . Ber. Cu 14,55. Gef. Cu 14,24.

Das Cu-Salz wurde unter Äther mit verd.  $H_2SO_4$  zersetzt. Der Ester ging bei 0,005 Torr und 60 bis  $70^\circ$  Luftbadtemp. als farbloses Öl über. Ausbeute 5,4 g (35% d. Th.).

*2-Propyl-5-cyan-6-oxylisonicotinsäure-äthylester (XIII)*. 2,2 g Butyrylbrenztraubensäure-ester II haben wir bei  $70^\circ$  zu einer Lösung von 1 g Cyanacetamid und 0,3 ccm Piperidin in 7 ccm Äthanol gegeben. Nach 24stünd. Erhitzen am Wasserbad wurde im Vak. zur Trockene gebracht und der Rückstand aus 50%igem Äthanol umgelöst. Ausbeute 1,3 g (48% d. Th.).

Aus verd. Äthanol gelbe Nadeln. Schmp. 153 bis  $155^\circ$ . Die Substanz zeigt in den meisten Lösungsmitteln starke blaue Fluoreszenz. Sie ist leicht lösl. in Alkohol, Eisessig und Essigester, schwer lösl. in Äther, unlösl. in Petroläther.

$C_{12}H_{14}O_3N_2$ . Ber.  $OC_2H_5$  19,24. Gef.  $OC_2H_5$  19,50.

*2-Propyl-5-cyan-6-chlorisonicotinsäure-äthylester (XIV)*. 1,55 g des Pyridons XIII wurden mit 3,2 g  $POCl_3$  und 3,2 g  $PCl_5$ , wie bereits beschrieben, chlort. Zur Trennung von Ausgangsmaterial wurde der Äther 3mal mit je 10 ccm 5%iger NaOH durchgeschüttelt. Das Chlorprodukt ging bei

0,005 Torr und 90 bis 100° Luftbadtemp. als gelbliches, zähes Öl über. Die Substanz gab kein krist. Pikrat. Ausbeute 1,38 g (83% d. Th.).

$C_{12}H_{13}O_2N_2Cl$ . Ber.  $OC_2H_5$  17,70. Gef.  $OC_2H_5$  17,45.

*2-Propyl-5-cyanisonicotinsäure-äthylester (XV)*. 1,38 g Chlorprodukt XIV wurden mit 1 g Katalysator (1% Pd auf  $CaCO_3$ ) in 25 ccm Äthanol entchlort. Die Wasserstoffaufnahme ließ nach einiger Zeit stark nach, als aber die Ente evakuiert und wieder frisch mit  $H_2$  gefüllt wurde (Entfernung von gebildetem HCl), war die berechnete Menge  $H_2$  (132 ccm, 760 mm, 0°) bald aufgenommen. Aufarbeitung wie bereits beschrieben. Das Produkt destillierte als farbloses Öl bei 0,005 Torr und 70 bis 80° Luftbadtemp. Ausbeute 0,978 g (83% d. Th.).

$C_{12}H_{14}O_2N_2$ . Ber.  $OC_2H_5$  20,64. Gef.  $OC_2H_5$  20,45.

*2-Propyl-5-cyanisonicotinsäure (XVI)*. Verseifung von 0,97 g Ester XV mit 5,84 ccm äthanol. NaOH (1 ccm = 30,84 mg NaOH) durch 7stünd. Erhitzen am Wasserbad. Vertreiben des Alkohols im Vak. Zersetzung des Na-Salzes mit 42,2 ccm n/10 NCl. Ausbeute 0,56 g (66%). Farblose Nadeln aus verd. Äthanol. Schmp. 176 bis 180° (Zers., kristallwasserhaltig). Schmp. der wasserfreien Verbindung 187 bis 190°. Leicht lösl. in Alkohol, sehr schwer lösl. in Wasser und Äther. Mit Ferrosulfat keine Farbreaktion.

$C_{10}H_{10}O_2N_2$ . Ber. N 14,73. Gef. N 14,93.

Die Mikroelementaranalysen wurden von Herrn Dr. G. Kainz im Mikrolaboratorium des I. und II. Chemischen Universitätslaboratoriums in Wien durchgeführt.