

Synthesen mit Nitrilen, 11. Mitt.:

Über Hydrolyseprodukte von Cyan-dihydropyridinen

Von

H. Junek

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

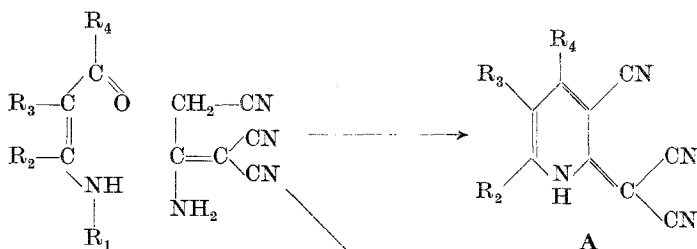
(Eingegangen am 21. September 1965)

Bei der schon beschriebenen Umsetzung von Enaminoketonen mit dimerem Malonitril können neben den 2-(Dicyan-methylen)-3-cyan-1,2-dihydro-pyridinen auch die Carbonsäureamid-derivate IV, V und VI isoliert werden. Mittels saurer Hydrolyse gelangt man durch Ringschluß zu den 1,5,6,7-Tetrahydro-pyrido[4,3-*b*]pyridin-5,7-dionen VII und VIII.

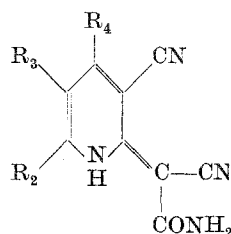
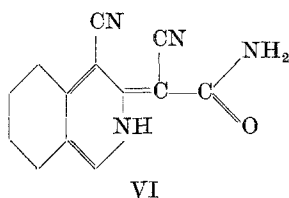
The reaction of unsaturated aminoketones with dimeric malononitrile gives the amides IV, V and VI beside the already described 2-(dicyano-methylen)-3-cyano-1,2-dihydro-pyridines. Acidic hydrolysis leads to the 1,5,6,7-tetrahydro-pyrido[4,3-*b*]pyridine-5,7-diones VII and VIII.

Zwei der vorhergehenden Mitteilungen¹ beinhalten Ergebnisse über die Reaktion von 1,1,3-Tricyan-2-amino-propen-(1) (dimeres Malonsäurenitril) mit 2,4-Diketonen sowie mit den Monoimininen dieser Verbindungen, die in ihrer tautomeren Form als Enaminoketone anzusprechen sind. Die bei dieser Umsetzung isolierten Produkte erweisen sich als substituierte 2-(Dicyan-methylen)-3-cyan-1,2-dihydro-pyridine (A). Bei Verwendung N-substituierter Enaminoketone kommt es dabei stets zu einer Ablösung des am Stickstoff befindlichen Substituenten. Wie bereits erwähnt¹, ist die Umsetzung in Äthanol (unter Zusatz von Piperidin) vorzuziehen. Bei der Durchführung der Reaktion in Eisessig kann aus der Mutterlauge ein leichter lösliches Nebenprodukt isoliert werden, welches sich als entsprechend substituiertes 2-(1'-Cyan-1'-carbonsäureamid-methylen)-3-cyan-1,2-dihydropyridin erweist. So wird bei der Umsetzung von 1-Amino-2-

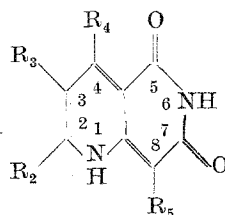
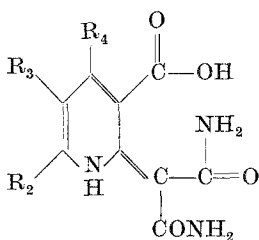
¹ H. Junek, Mh. Chem. **95**, 1201, 1473 (1964).



- I: $R_1=R_2=H, R_3=R_4=CH_3$,
 II: $R_1=CH_3, R_2=R_3=H, R_4=C_6H_5$,
 III: $R_1=R_4=CH_3, R_2=R_3=H$,



- IV: $R_2=H, R_3=R_4=CH_3$,
 V: $R_2=R_3=H, R_4=C_6H_5$,



B

- VII: $R_3=H, R_2=R_4=CH_3, R_5=CONH_2$,
 VIII: $R_2=R_3=R_5=H, R_4=C_6H_5$,

methyl-buten-(1)-on-(3) (I) mit dimerem Malonitril neben dem bereits beschriebenen Dihydropyridin A das partielle Verseifungsprodukt IV, und aus dem 1-Methylamino-3-phenyl-propen-(1)-on-(3) (II) analog V gewonnen. Beim 1-Methylamino-buten-(1)-on-(3) tritt ein entsprechendes Carbonsäureamid nur mehr in sehr geringer Menge auf. Da sich die Amide bei der Dünnschichtchromatographie sehr differenziert gegenüber den Verbindungen des Typs A verhalten, ist dies qualitativ leicht festzustellen². Weiters liefert die Kondensation von Aminomethylen-cyclohexanon mit

² S. exper. Teil.

Tricyan-aminopropen in Eisessig als Sekundärprodukt das (1'-Cyan-1'-carbonsäureamid-methylen)-4-cyan-2,3,5,6,7,8-hexahydroisochinolin (VI).

Für die genannten Verbindungen IV, V und VI, die im UV-Licht intensiv blauviolett fluoreszieren, könnte auch eine Verseifung des kernständigen Nitrils in Stellung 3 (bei IV und V), bzw. in Stellung 4 bei VI angenommen werden. Dagegen sprechen jedoch Hydrolyseversuche von Hull³, der bei der Verseifung des 2-Hydroxy-3-cyan-4,6-dimethyl-pyridins unter Decarboxylierung eine vollständige Eliminierung der Nitrilgruppe in Stellung 3 beobachtet hat. Andererseits gelingt es aber, wie Campaigne et al.⁴ gezeigt haben, bei Ylidenmalonitrilen eine Nitrilgruppe gesondert in die Carbonsäureamidfunktion umzuwandeln, so daß auch für IV, V und VI die genannte Formulierung angenommen werden kann.

Da es auch durch längeres Erhitzen in Eisessig nicht gelingt, dimeres Malonitril partiell zu hydrolysieren, oder unter denselben Reaktionsbedingungen die Nitrilgruppen der Dihydropyridine A zu verändern, muß die Bildung der Säureamidgruppe während des Eliminierungs—Additionsmechanismus, der für den Ringschluß diskutiert wurde¹, erfolgen.

Das IR-Spektrum der Verbindung V ist mit der angegebenen Struktur in Übereinstimmung und weist u. a. Banden bei 3450, 3330 und 3220 cm^{-1} (NH-Streckschwingung des prim. Amides und des sek. Amins im Dihydropyridinring) sowie bei 1680 cm^{-1} (C=O-Streckschwingung) auf. Die Nitrilbande liegt bei 2215 cm^{-1} und ist im Gegensatz zu den stets zweifach aufgelösten der Dicyan-methylen-dihydropyridine¹ einfach.

Die Kondensation des 1-Methylamino-3-phenyl-propen-(1)-ons-(3) II in Eisessig zum Carbonsäureamid V bildet insofern eine Ausnahme, als hierbei kein entsprechendes Dicyanmethylenprodukt A isoliert werden kann. Es wird wohl ein zweites, gelb gefärbtes Reaktionsprodukt gebildet, von dem V durch Behandeln mit wäßriger NaOH leicht abgetrennt werden kann, doch leitet dies zu einer anderen Reaktionsfolge über, sodaß darüber getrennt berichtet werden soll.

Durch Anwendung 50proz. H_2SO_4 in der Siedehitze kann nun die Verseifung der besprochenen Säureamidderivate weitergetrieben werden, bzw. ist es möglich, die Dicyanmethylen-dihydropyridine A selbst zu verseifen. Dabei entstehen in beiden Fällen hochschmelzende und relativ schwerlösliche Substanzen, so daß es nicht zu dem erwarteten Abbau der Seitenketten kommt, sondern nach der Hydrolyse der Nitrilgruppen in Stellung 2 und 3 bis zur Säureamid- bzw. Carbonsäurefunktion (B) noch Ringschluß zu einem 1,6-Naphthyridinderivat, einem substituierten 1,5,6,7-Tetrahydro-pyrido[4,3-b]-pyridin-5,7-dion, erfolgt. Bei kurzer Reaktionsdauer wird so aus dem 2-(Dicyan-methylen)-3-cyan-4,6-dimet-1,2-dihydro-

³ R. Hull, J. Chem. Soc. [London] 1951, 1136.

⁴ E. Campaigne, G. F. Bulbenko, W. E. Kreighbaum und D. R. Maudling, J. Org. Chem. 27, 4428 (1962).

pyridin unter Erhaltung einer Amidfunktion VII gewonnen, während längere Einwirkung siedender H_2SO_4 auf V das in Stellung 8 unsubstituierte 4-Phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrido[4,3-b]pyridin-5,7-dion (VIII) ergibt. Die IR-Spektren von VII und VIII weisen, der angegebenen Struktur entsprechend, keine Nitrilbanden mehr auf. Die Säureamidgruppierung von VII läßt eine H-Brückenbildung erwarten, was sich auch im Spektrum ausdrückt. Dementsprechend fluoresziert VII im UV intensiv hellgelb. Dagegen spricht das IR-Spektrum von VIII für eine überwiegende Lactam-Form der Verbindung, wesentliche Banden liegen bei 3185 (NH-Streckschwingung), 3075 ($=C-H$) und 1725 cm^{-1} (CO-Lactam).

Experimenteller Teil

1. 2-(1'-Cyan-1'-carbonsäureamid-methylen)-3-cyan-4,5-dimethyl-1,2-dihydropyridin (IV)

0,7 g 1-Amino-2-methyl-buten-(1)-on-(3) werden mit 1 g dimerem Malonitril in 8 ml Eisessig 15 Min. zum Sieden erhitzt. Durch Umkristallisation aus viel Eisessig wird das Dicyanmethylenprodukt A abgetrennt und das Filtrat davon im Vak. zur Trockene gebracht; 0,2 g flache Nadeln (aus Nitrobenzol oder DMF), Schmp. über 310° .

$C_{11}H_{10}N_4O$. Ber. C 61,67, H 4,71, N 26,15.

Gef. C 61,67, H 4,82, N 25,81.

Die Reinheitsprüfung erfolgte durch Dünnschichtchromatographie mit einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus $CHCl_3-DMF$ 20:1. Während die Dicyanmethylenprodukte A nahezu am Startpunkt bleiben und im UV gelb fluoreszieren, haben die entsprechenden Carbonsäureamidderivate einen R_F -Wert von durchschnittlich 0,5 und leuchten im UV weiß-blau.

2. 2-(1'-Cyan-1'-carbonsäureamid-methylen)-3-cyan-4-phenyl-1,2-dihydropyridin (V)

1,2 g dimeres Malonitril, 1,5 g 1-Methylamino-3-phenyl-propen-(1)-on-(3), 12 ml Eisessig, Reaktionsdauer 15 Min. Durch Behandeln mit wäßr. NaOH und Ansäuern des Filtrates mit HCl werden 0,3 g V gewonnen. Platten aus Nitrobenzol, Zers. ab 330° .

$C_{15}H_{10}N_4O$. Ber. C 68,69, H 3,84, N 21,36.

Gef. C 68,40, H 4,00, N 21,17.

3. 3-(1'-Cyan-1'-carbonsäureamid-methylen)-4-cyan-2,3,5,6,7,8-hexahydro-iso-chinolin (VI)

1,2 g Aminomethylen-cyclohexanon, 1,4 g dimeres Malonitril, 10 ml Eisessig, 15 Min. zum Sieden erhitzen. Das abgesaugte Rohprodukt behandelt man mit heißem Eisessig, wobei VI in Lösung geht und aus dem Filtrat durch Eindunsten isoliert werden kann. Ausb. 0,4 g. Aus Nitrobenzol oder DMSO flache Spieße, Zers. ab 310° .

$C_{13}H_{11}N_4O$. Ber. C 65,25, H 4,63, N 23,42.

Gef. C 64,80, H 5,11, N 23,23.

4. *2,4-Dimethyl-8-carbonsäureamid-1,5,6,7-tetrahydro-pyrido[4,3-b]-pyridin-5,7-dion (VII)*

0,8 g 2-(Dicyan-methylen)-3-cyan-4,6-dimethyl-1,2-dihydro-pyridin werden 5 Min. mit 10 ml 50proz. H_2SO_4 in der Siedehitze hydrolysiert. Nach dem Erkalten fällt man durch Zugabe von H_2O und nimmt den abgesaugten Kristallbrei in NaHCO_3 -Lsg. auf. Nach dem Auswaschen des Niederschlages mit H_2O und Äthanol verbleiben 0,3 g gelblicher Blättchen, die aus *DMF* umkristallisiert werden. Schmp. über 300° u. Zers.

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$. Ber. C 56,65, H 4,75, N 18,02.
Gef. C 56,48, H 4,66, N 18,09.

5. *4-Phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-pyrido[4,3-b]pyridin-5,7-dion (VIII)*

0,2 g V erhitzt man mit 8 ml 50proz. H_2SO_4 1 Stde. zum Sieden, versetzt anschließend mit H_2O und wäscht den Niederschlag mit NaHCO_3 -Lsg. und Wasser. Ausb. 0,15 g. Aus Nitrobenzol oder *DMF* flache Spieße, Schmp. 227° .

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 70,58, H 4,23, N 11,76.
Gef. C 70,28, H 4,10, N 11,69.