

Synthesen mit Nitrilen, 28. Mitt.:

Zur Kenntnis der Ritter-Reaktion

Von

H. Junek und G. Stolz

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 15. April 1970)

Das Nebenprodukt, welches bei der Bildung der Bi-pyridonyle **3** aus dimerem Malonitril (**2**) und Arylaminopropenonen (**1**) anfällt, wird als Tetrahydro-1,8-naphthyridinderivat **4 b** erkannt und seine Eigenschaften beschrieben. Da für die Entstehung von **4 b** das intermediäre Auftreten von Phenyl-vinylketon angenommen werden kann, wird das Verhalten des letzteren gegenüber Nitrilen im Sinne einer Ritter-Reaktion untersucht. Mit Benzonitril kann das β -Benzamido-propiofenon **8** erhalten werden. Auch β -Dimethylamino-propiofenon eignet sich zu Kondensationen mit „dimerem Malonitril“ und Glutazinderivaten. Durch Dehydrierung werden dabei dieselben Produkte isoliert wie bei der Verwendung von Enaminoketonen. Der Mechanismus dieser Reaktionen wird diskutiert.

Syntheses with Nitriles, XXVIII.: Contributions to the Ritter Reaction

The by-product of the synthesis of the bi-pyridonyls **3**, from “dimeric malononitrile” and aryl-aminopropenones (**1**) is the tetrahydro-1,8-naphthyridine derivative **4 b**. Since phenyl vinyl ketone is an intermediate for the formation of **4 b** its reaction with nitriles is investigated. Ritter reaction with benzonitrile leads to β -benzamido-propiofenone (**8**). β -Dimethylamino-propiofenone is used for condensations with “dimeric malononitrile” or glutazine derivatives, too. The reaction proceeds with dehydrogenation to give the same products as obtained with enamino ketones. The mechanism is discussed.

Bei der Bildung eines Bi-5-cyan-4-aryl-6-pyridon-2-yls (**3**) aus einem 3-Amino-1-arylpropenon (**1**) und „dimerem Malonitril“ (**2**), über die im Rahmen dieser Reihe^{1, 2} berichtet wurde, kann in geringer Menge ein farbloses Nebenprodukt isoliert werden, dem wir die Struktur eines

¹ H. Junek, H. Sterk und A. Schmidt, Z. Naturforschung **21 b**, 1145 (1966).

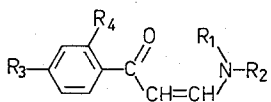
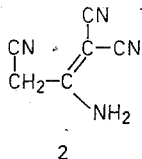
² H. Junek und A. R. O. Schmidt, Mh. Chem. **99**, 635 (1968).

3-(1'-Amino-2',2'-dicyanäthylen)-4-phenyl-5,6-dihydro-2-pyridons (**4a**) zugeschrieben haben². Um zu Homologen von **4a** zu gelangen, sind nun in weiterer Folge substituierte Enaminoketone (**1b—d**) unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit **2** umgesetzt worden. Es stellte sich heraus, daß die sehr komplexe Reaktion zu den Bi-pyridonylen **3a—d** z. T. schon bei Zimmertemperatur abläuft, eine Substitution am Phenylrest von **1a** aber keinen entscheidenden Einfluß auf die Menge der dabei anfallenden farblosen Nebenprodukte hat. Sie entstehen in so geringer Menge, daß weitere Untersuchungen nur mit dem bei Verwendung von **1a** gebildeten Nebenprodukt vorgenommen wurden.

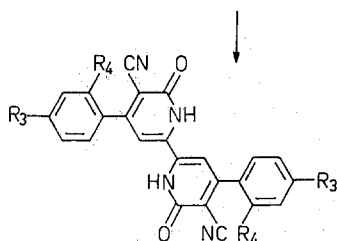
Die Auswertung des NMR-Spektrums dieses Nebenproduktes läßt erkennen, daß diese Verbindung nicht, wie ursprünglich angenommen², das monocyclische Pyridon **4a** ist, sondern daß weitere Cyclisierung zum 4-Amino-3-cyan-2-oxo-5-phenyl-1,2,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin(**4b**) geführt hat.

Für diese Annahme sprechen sowohl das Signal eines olefinischen Protons bei 5,88 ppm als auch die bei 3,21 ppm aufscheinende Methylengruppe, die infolge der Nachbarschaft des Stickstoffatoms bei relativ niedrigem Feld erscheint. Für die Struktur **4a** müßten zwei Triplets zweier benachbarter Methylengruppen vorhanden sein, was jedoch nicht der Fall ist.

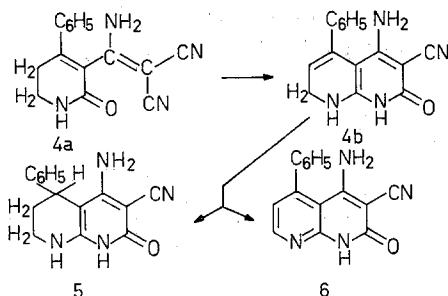
Unter dem Einfluß von starken Mineralsäuren erleidet **4b** eine Disproportionierung in bezug auf den Hydrierungsgrad. Es lassen sich zwei Folgeprodukte isolieren, welche die Zusammensetzung $C_{15}H_{14}N_4O$ (**5**) bzw. $C_{15}H_{10}N_4O$ (**6**) aufweisen. Dementsprechend ist **6** in der Enolform (Lactimform) als voll aromatisiertes 1,8-Naphthyridin anzuspprechen. Die NMR-Spektren von **5** und **6** bestätigen die angegebenen Strukturen (s. exper. Teil).



- 1a:** $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = H$,
1b: $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = Cl$, $R_4 = H$,
1c: $R_1 = R_2 = C_2H_5$, $R_3 = Cl$, $R_4 = H$,
1d: $R_1 = R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = OCH_3$,



3a: $R_3=R_4=H$,
3b: $R_3=Cl, R_4=H$,
3c: $R_3=R_4=OCH_3$,



Bei der Bildung von **4a/4b** aus dem Enaminoketon **1a** und „dimerem Malonitril“ (**2**) kann das intermediäre Auftreten von Phenyl-vinylketon **7** in Betracht gezogen werden², die Cyclisierung des zuerst gebildeten Kondensationsproduktes würde dann im Sinne einer *Ritter*reaktion erfolgen³⁻⁵. Es ist jedoch nicht gelungen, monomeres oder dimeres Malonitril direkt mit Phenyl-vinylketon (**7**) zur Reaktion zu bringen, bzw. kristalline Produkte zu fassen. Dies schließt aber nicht aus, daß die Bildung von **4a/b** doch über eine entsprechende Nitril—Olefin-addition führt, wie im folgenden gezeigt wird.

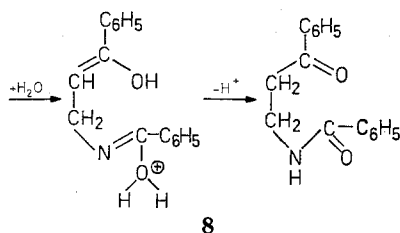
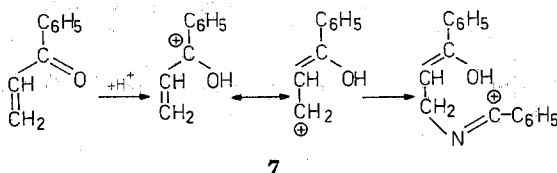
So ist versucht worden, Benzonitril mit **7** umzusetzen, zumal sich in der Literatur noch keine Beispiele finden, daß die olefinische Doppelbindung im Verlauf einer *Ritter*reaktion durch eine benachbarte C=O-Gruppe im Sinne eines vinylogenen Carbonyls aktiviert wird. Die von *Ritter*³ geforderte Bildung eines Carboniumions ist hier ebenfalls möglich, allerdings mit dem Unterschied, daß, bedingt durch die Vinylogie, die positive Ladung auf die endständige Methylengruppe übertragen werden muß. Hier könnte dann der nukleophile Angriff des Nitril-Stickstoffs

³ J. J. Ritter und P. P. Minieri, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4045 (1948).

⁴ F. R. Benson und J. J. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 4128 (1949).

⁵ L. W. Hartzel und J. J. Ritter, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 4130 (1949).

erfolgen, wobei es zur Bildung eines Nitriliumsals kommt. Nachfolgende Addition von H_2O führt schließlich zum β -Benzamidopropiophenon **8**, identisch mit dem von *Gabriel*⁶ aus β -Aminopropiophenon-HCl und Benzoylchlorid dargestellten Produkt.



Das als Nebenprodukt bei der Bi-pyridonylbildung erhaltene 1,8-Naphthyridinderivat **4b** — mehr noch die monocyclische Vorstufe **4a** — weist eine Struktur auf, wie sie aus einer Umsetzung des β -Aminopropiophenons mit dimerem Malonitril zu erwarten wäre. Dasselbe gilt auch für das Folgeprodukt **5**.

Da der Mechanismus, welcher zu den Bi-pyridonylen führt, als dehydrierende Dimerisierung angesehen wird², wobei ein Teil des eingesetzten Enaminoketons **1** als Wasserstoffakzeptor dient, könnte gleichzeitig ein gesättigtes Aminoketon entstehen. Diese Beziehung war der Anlaß, β -Dimethylaminopropiophenon (**9**) für die Kondensation mit „dimerem Malonitril“ einzusetzen. Es kann hierbei eine gelbe Verbindung isoliert werden, die als 2-Dicyanmethylen-4-phenyl-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (**10**) identifiziert wird. Neben der Kondensation und Eliminierung von Dimethylamin tritt hier auch noch eine Dehydrierung in Erscheinung. Aminoketon **9** und Enaminoketon **1** ergeben also — unter bestimmten Bedingungen — dieselben Endprodukte⁷.

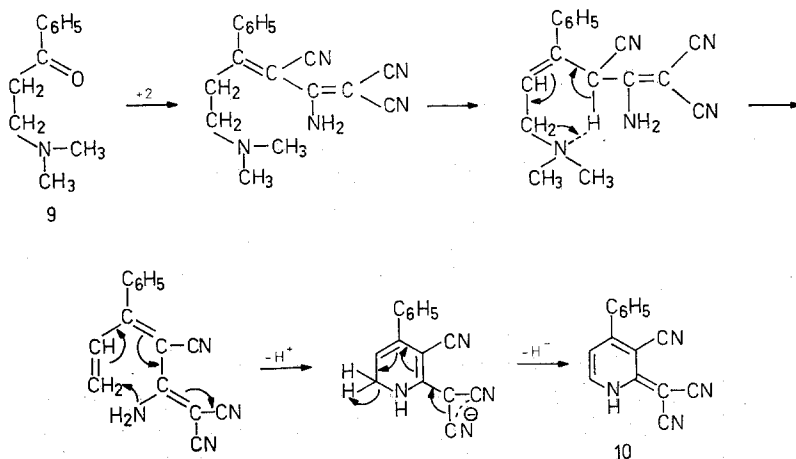
Nimmt man an, daß der erste Schritt dieser Reaktion die Kondensation der aktiven Methylengruppe von **2** mit dem Carbonyl des Ketons **9** ist, so kann sich die Eliminierung von Dimethylamin anschließen. Die Vinyl-doppelbindung ermöglicht dann den nukleophilen Angriff der Aminogruppe durch den $-\text{I}$ -Effekt der Dicyanmethylengruppe und

⁶ *S. Gabriel*, Ann. Chem. **409**, 309 (1915).

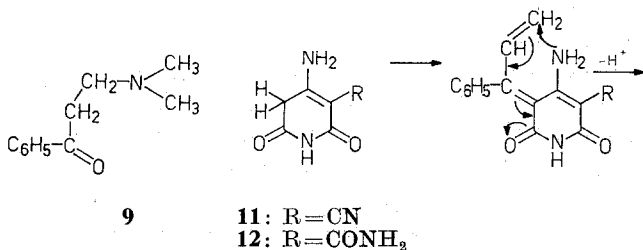
⁷ *H. Junek*, Mh. Chem. **95**, 1473 (1964).

damit die Cyclisierung. Die Stabilisierung erfolgt dann formell unter Abgabe eines Protons und eines Hydrids.

Es sei in diesem Zusammenhang darauf verwiesen, daß in der Literatur Beispiele angeführt werden, welche eine Dehydrierung im Verlaufe einer Cyclisierung von δ -Ketonitrilen über eine Dihydroverbindung zu den entsprechenden Pyridonen aufzeigen. Ein solcher Reaktionsverlauf, welcher als Erweiterung einer Ritterreaktion angesehen werden kann, wird von *Meyers* und *Munoz*⁸ sowie auch von *Kohler* und *Souther*⁹ beschrieben.



Eine primäre Dehydrierung des β -Dimethylaminopropiophenons (**9**) vor der Kondensation mit **2** kann praktisch ausgeschlossen werden. Einerseits ist die Leichtigkeit der intramolekularen Aminabspaltung von *Mannichbasen*¹⁰ bekannt, wobei in diesem Fall das Phenyl-vinylketon **7**

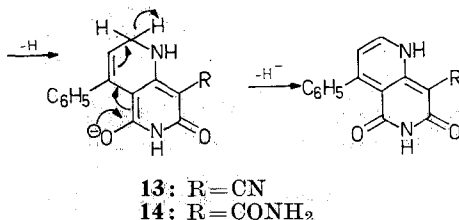


⁸ A. I. Meyers und G. G. Munoz, Abstr. Papers 147th Meeting Amer. Chem. Soc. 54 N (1964).

⁹ E. P. Kohler und B. L. Souther, J. Amer. Chem. Soc. **44**, 2903 (1922).

¹⁰ D. Taber, J. Becker und P. E. Spoerri, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 776 (1954); auch H. R. Snyder, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 4230 (1948).

entsteht, andererseits konnte eine Dehydrierung von **9** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen auch unter Zusatz von Wasserstoffakzeptoren wie Chloranil nicht beobachtet werden.



Analog zum „dimeren Malonitril“ (**2**) reagieren auch Glutazincarbonitril (**11**) und Glutazincarbonsäureamid (**12**). Als Endprodukte werden hier ebenfalls die entsprechenden dehydrierten Verbindungen erhalten, das 5,7-Dioxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-4-carbonitril (**13**) bzw. das -carbonsäureamid **14**¹¹. Aus diesem Grund kann ein analoger Reaktionsverlauf angenommen werden.

Die Aufnahme und Interpretation der Spektren erfolgte in dankenswerter Weise durch Herrn Doz. Dr. H. Sterk am hiesigen Institut. Die NMR-Spektren sind in ppm (δ -Werte), bez. auf TMS als inneren Standard, angegeben.

Experimenteller Teil

1. 1-(*p*-Chlorphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on (**1b**)

18,4 g des Natriumsalzes von Hydroxymethylen-*p*-chloracetophenon werden in 50 ml H₂O gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 7,3 g Dimethylamin-HCl versetzt. Das entstandene Öl wird durch Extraktion mit Äther von der wäßr. Phase abgetrennt, der Äther getrocknet und abdestilliert. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt durch mehrmalige Destillation (190°/0,08 mm), worauf das Öl erstarrt; Kristallisation aus Petroläther (PÄ) gibt 18,8 g (= 100% d. Th.) gelbe Spieße, Schmp. 86°.

C₁₁H₁₂NOCl. Ber. Cl 16,91, Gef. Cl 16,94.

IR (in KBr): CO conj. 1640 K, C=C, Aromat 1590 und 1570 K.

2. 1-(*p*-Chlorphenyl)-3-diäthylamino-2-propen-1-on (**1c**)

Die Darstellung erfolgt analog wie unter 1 angegeben unter Verwendung von Diäthylamin-HCl, die Ausb. ist quantitativ. Gelbliche Nadeln aus PÄ, Schmp. 51°.

C₁₃H₁₆NOCl. Ber. Cl 14,92, Gef. Cl 15,02.

¹¹ H. Junek und A. R. O. Schmidt, Mh. Chem. **100**, 570 (1969) und Tetrahedron Letters **29**, 2439 (1969).

IR (in KBr): CO konj. 1640 K, C=C, Aromat 1590 und 1570 K.

NMR (in *DMSO*): Die Methylprotonen absorbieren bei 1,20 ppm, die Methylenprotonen bei 3,25 ppm. Für die olefinischen H-Atome am C-2 und C-3 des Propens werden Signale bei 5,75 und 7,75 ppm gefunden. Die Kopplungskonstante von 12,5 Hz spricht dafür, daß **1 b** überwiegend in der *trans*-Form¹² vorliegt. Das *AA'BB'*-System des p-disubstituierten Aromaten ergibt Banden bei $\delta_A = 7,35$ und $\delta_B = 7,8$ ppm.

3. 1-(2',4'-Dimethoxyphenyl)-3-dimethylamino-2-propen-1-on (**1 d**)

8,8 g Natriumsalz des Hydroxymethylen-2,4-dimethoxyacetophenons werden in wäbr. Lösung mit 3,3 g Dimethylamin-HCl umgesetzt, das sich abscheidende Öl mit CHCl_3 ausgeschüttelt und der Rückstand nach Entfernen des Lösungsmittels aus Cyclohexan umkristallisiert (Ausb. 9 g = 100% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 71°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Ber. C 66,36, H 7,28, Gef. C 66,70, H 7,21.

NMR (in *DMSO*): Die Kopplungskonstante von 13 Hz für die beiden olefinischen Protonen ($\delta_2 = 5,8$ ppm, $\delta_3 = 7,4$ ppm) spricht auch hier für das Vorliegen der *trans*-Form.

4. Bi-5-cyan-4-p-chlorphenyl-6-pyridon-2-yl (**3 b**)

1,3 g des Enaminoketons **1 b**, bzw. 1,45 g **1 c** werden mit 0,6 g „dimerem Malonitril“ (**2**) in 13 ml Eisessig unter Rühren 4 Stdn. auf 50° erwärmt. Das ausgefallene Produkt wird mit Eisessig gewaschen und aus *DMF* umkristallisiert (Ausb. 0,8 g = 56% d. Th.). Gelbe Nadeln, Schmp. 311 bis 312°.

$\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$. Ber. Cl 15,44, Gef. Cl 15,55.

IR (in KBr): NH 3310 und 3210 K, CN 2210 K, CO 1660—1630 K, C=C, Aromat 1580 K.

5. Bi-5-cyan-4-(2',4'-dimethoxyphenyl)-6-pyridon-2-yl (**3 c**)

2,3 g Enaminoketon **1 d** und 1,3 g **2** erhitzt man in 40 ml Eisessig 1 Stde. zum Sieden. Nach dem Erkalten wird der abgetrennte Niederschlag mehrmals mit 2*n*-NaOH digeriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. 1 g (40% d. Th.) gelbe Nadeln, Schmp. über 300°.

$\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_6$. Ber. C 65,77, H 4,34, Gef. C 65,07, H 4,63.

6. 4-Amino-2-oxo-5-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (**5**) und 4-Amino-2-oxo-5-phenyl-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-carbonitril (**6**)

0,6 g des Tetrahydronaphthyridins **4 b** werden in 10 ml konz. HCl 6 Min. auf 100° erhitzt. Durch langsames Abkühlen erhält man **5** in farblosen Nadeln (0,35 g, 55% d. Th.), die aus Äthanol umkristallisiert werden; Schmp. über 300° (u. Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. Ber. C 67,65, H 5,30, N 21,04.
Gef. C 67,41, H 4,85, N 20,62.

¹² H. Junek, H. Sterk und Ilse Wrtilék, Mh. Chem. **100**, 1993 (1969).

IR (in KBr): NH_2 , NH 3500 bis 3150 K, CN 2180 K, CO 1640 K, C=C, Aromat 1600 und 1580 K.

NMR (in *DMSO*): Die Protonen der benachbarten Methylengruppen erscheinen als Multipletts bei $\delta_6 = 1,8$ ppm bis $\delta_7 = 2,1$ ppm, während das Proton in Stellung 5 des Naphthyridinringes bei $\delta_5 = 4,5$ ppm als Triplett aufscheint. Die aromatischen Protonen erkennt man im Bereich von 7,2 bis 7,4 ppm.

Das salzsaure Filtrat der obigen Umsetzung wird bis zu einem Gesamtvolumen von 50 ml mit H_2O versetzt und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Aus *DMF*/ H_2O farblose Nadeln (0,2 g = 34% d. Th.), die über 320° schmelzen (intensiv blaue Fluoreszenz im UV).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$. Ber. C 68,69, H 3,84, N 21,36.
Gef. C 68,72, H 3,77, N 21,31.

IR (in KBr): NH_2 , NH 3440 bis 2600 K, CN 2210 K, CO 1675 K, NH_2 bend. 1640 K, C=C, Aromat 1605 und 1590 K.

NMR (in *DMSO*): Die Protonen in Stellung 6 und 7 des Naphthyridin-skeletts erscheinen als AB-System, für welches Bandenschwerpunkte von $\delta_6 = 8$ ppm und $\delta_7 = 9,2$ ppm ($J_{6,7} = 8$ Hz) gefunden werden. Die aromatischen Protonen des Phenyls absorbieren in einem Bereich von 7,7 bis 9,0 ppm, den Protonen der Aminogruppe ist die Bande bei 7,2 ppm zugeordnet und das NH-Proton tritt bei 11,4 ppm auf.

7. β -Benzamido-propiofenon (8)⁶

1,5 g Phenyl-vinylketon und 1,2 g Benzonitril werden in 5 ml Eisessig gelöst und unter Rühren bei 0° 2 ml konz. H_2SO_4 zugetropft. Nach 1 Stde. wird das Reaktionsgemisch mit 100 ml Eiswasser versetzt, wobei sich eine ölige Schicht absondert, welche bald erstarrt. Farblose Nadeln aus Benzol (0,8 g = 28% d. Th.), Schmp. 93—94°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$. Ber. N 5,53, Gef. N 5,75.

8. 2-Dicyanmethylen-4-phenyl-1,2-dihydropyridin-3-carbonitril (10)

7 g β -N-Dimethylamino-propiofenon und 5,2 g „dimeres Malonitril“ (2) löst man in 60 ml Äthanol und erhitzt unter Zugabe von 1,5 ml Piperidin 2 Stdn. auf 100°. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit verd. HCl auf pH 3 gebracht, wobei ein gelber Niederschlag ausfällt, welcher aus Chlorbenzol umkristallisiert wird (Ausb. 4,1 g = 42% d. Th.). Dunkelgelbe Nadeln, Schmp. 241—243°.

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4$. Ber. C 73,76, H 3,30, N 22,94.
Gef. C 73,72, H 3,20, N 22,63.

9. 5,7-Dioxo-4-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carbonitril (13)

1 g Glutazin-3-carbonitril (11) wird mit 1,2 g β -N-Dimethylamino-propiofenon (9) 30 Min. auf 100° erhitzt. Die heiße Schmelze nimmt man mit Aceton auf und saugt den Niederschlag nach dem Erkalten ab. Gelbe Nadeln aus Nitrobenzol (Ausb. 1,2 g = 67% d. Th.), Schmp. 334 bis 336°.

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$. Ber. C 68,44, H 3,45, N 15,96.
Gef. C 68,53, H 3,35, N 15,69.

IR (in KBr): NH 3200 bis 2800 K, CN 2200 K, CO 1675 K, C=C, Aromat 1610 und 1590 K.

10. *5,7-Dioxo-4-phenyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carbonsäureamid (14)*

Ansatz: 1,4 g β -N-Dimethylaminopropiophenon (9), 0,65 g Glutazin-3-carbonsäureamid (12), 30 ml Eisessig, 40 Min. 100°. Der erhaltene Niederschlag wird mit Eisessig gewaschen und mit DMF angerieben. Gelbe Spieße aus Dioxan (Ausb. 0,5 g = 46% d. Th.), Schmp. 250—253°.

$C_{15}H_{11}N_3O_3$. Ber. C 64,05, H 3,92, N 14,95.

Gef. C 63,56, H 3,97, N 15,21.

IR (in KBr): NH₂, NH 3320 bis 2800 K, CO 1690 K, C=C, Aromat 1610 und 1580 K.