

Pyridinchemie, 2. Mitt.:

Über die Synthese des 5,6-Dihydro-2-pyridin-7-ons

Von

D. Binder

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Österreich

(Eingegangen am 29. November 1973)

The Synthesis of 5,6-Dihydro-2-pyridin-7-one

The reaction of cinchomeronic anhydride with diethyl malonate in acetic anhydride in the presence of triethylamine yields **1**, which is hydrogenated over Pd/C (10%) in dry benzene to **2**. The structures of **1** and **2** are confirmed by IR- and ¹H-NMR-spectra. **1** can be reduced to **3** with Zn in acetic acid. Hydrolysis of **3** yields **4**, which is easily decarboxylated to **5**. Methylation of **5** with CH₃N₂ gives **6**. The ¹H-NMR-spectrum of **6** makes a definite structural assignment possible. **6** undergoes a Dieckmann cyclisation to **7**, which forms **8** on heating in water, and the title compound **9** on heating in 4*n*-HCl.

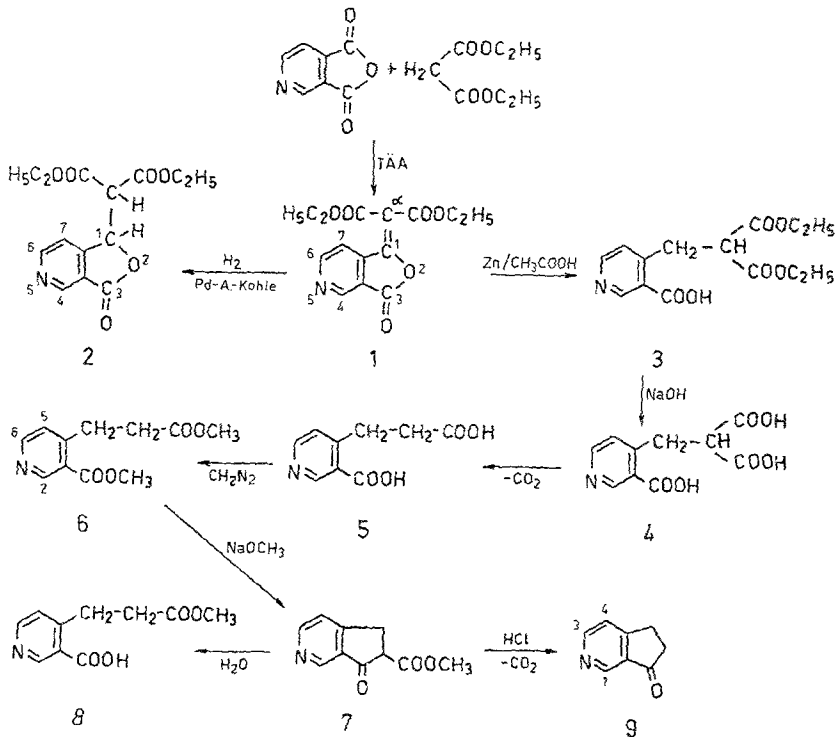
Während sowohl das 5,6-Dihydro-1-pyridin-5-on¹ als auch jetzt² das -7-on bekanntgeworden sind, ist bisher keines der analogen Ketone in der 2-Pyridinreihe beschrieben worden. Da die Titelverbindung als Identifizierungssubstanz in einer folgenden Arbeit benötigt wurde, war es Ziel dieser Arbeit, eine geeignete Synthese zu finden.

Oskaja und *Vanags*³ erhielten aus Phthalsäureanhydrid und Malonsäurediäthylester eine Verbindung, die mit dem Phthalylmalonsäurediäthylester identisch war, den *Wislicenus*⁴ aus Phthaloylchlorid und Dinatriummalonester erhalten hatte und dessen von ihm geforderte „asymmetrische Struktur“ lange Jahre⁵ umstritten war. Erst in jüngster Zeit konnten *Suszko* und *Kinastowski*⁶ mittels chemischer Beweisführung eindeutig diese Struktur bestätigen.

In Analogie zu dieser Reaktion wurde das Cinchomeronsäureanhydrid eingesetzt und erwartet, daß die elektrophilere der beiden Carbonylgruppen, nämlich die in *p*-Stellung zum Pyridinstickstoff⁷, zuerst die Kondensation mit dem Malonester unter Bildung von **1** eingeht. Die Umsetzung konnte mit 80% Ausbeute durchgeführt werden.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **1** ist mit einem Singulett für das isoliert stehende H-4 und einem AB -System ($J = 5 \text{ Hz}$) mit zwei Dubletts für die benachbarten 6- und 7-ständigen Protonen dem des Cinchomeronsäureanhydrids ähnlich, soweit es die Lage der beiden zum Pyridinstickstoff α -ständigen Protonen betrifft. Wegen der starken Polari-

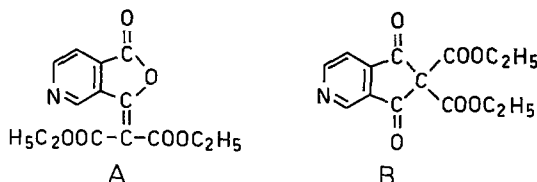
Formelschema I



sierung der 1, α - oder 3, α -ständigen C=C-Doppelbindung durch die beiden Äthoxycarbonylgruppen konnte allerdings eine Klärung, ob die erwartete Struktur **1**, die stellungsisomere Struktur **A** oder die symmetrische Form **B** (die zwar durch die Arbeit von *Suszko* und *Kinastowski* für den Phthaloylmalonester ausgeschlossen werden konnte, hier aber doch wieder diskutiert werden muß) vorliegt, durch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von vornherein nicht erwartet werden, da der Einfluß der zum Pyridinstickstoff m -ständigen Lactoncarbonylgruppe (**1**), $3,\alpha$ -Doppelbindung (**A**) oder Ketongruppe (**B**) auf die Signallage des isolierten zum Pyridinstickstoff α -ständigen Protons zu gleichartig ist.

Das IR-Spektrum (KBr-Preßling) von **1** hingegen zeigte im Bereich von 1600—2000 cm^{-1} eine Bande bei 1880 cm^{-1} , die in ihrer hypsochromen Lage nur einem γ -Lacton- oder einem cyclischen Anhydrid-carbonyl (Doppelbande der Carbonylvalenzschwingung des Cinchomeronsäureanhydrids bei 1795 bzw. 1860 cm^{-1}) entsprechen konnte, bei 1713 cm^{-1} bzw. 1730 cm^{-1} zwei Banden, die den C=O-Valenzschwingungen der Malonestergruppe und bei 1642 cm^{-1} eine Bande, die der C=C-Doppelbindung zugeordnet werden konnte.

Formelschema II



Durch das IR-Spektrum konnte also die Struktur **B** ausgeschieden werden, es gab aber noch keinen Beweis für das Vorliegen der Struktur **1**.

Nach Hydrieren der 1, α -Doppelbindung sollte aber die Lage der Pyridinprotonensignale im ^1H -NMR-Spektrum eine sichere Strukturzuordnung ermöglichen. Daher wurde **1** mit Palladium-Aktivkohle in absol. Benzol hydriert. Die H_2 -Aufnahme blieb nach 1 Mol-Äquivalent stehen, und **2** konnte in guter Ausbeute erhalten werden. Das ^1H -NMR-Spektrum von **2** zeigte für das isoliert stehende H-4 mit $\delta = 9,18$ ppm ein Singulett, das um 0,30 ppm gegenüber dem Dublett (AB -artig vom Signal des benachbarten H-7 mit 5 Hz aufgespalten) des H-6-Pyridinprotons zu niederem Feld verschoben war, was nur mit dem elektronenabziehenden Effekt der o-ständigen Carbonylgruppe in **1** erklärt werden kann. Bei **A** sollte das Singulett des H-4 mit dem Dublett vom H-6 zusammenfallen. Bei der Diskussion des ^1H -NMR-Spektrums von **6**, wo eine sehr ähnliche Modells substanz zur Verfügung stand, soll darauf noch einmal zurückgekommen werden.

1 ließ sich analog zur Reduktion des Phthaloylmalonesters bei *Wislicenus*⁴ mit Zn in Eisessig zu **3** reduzieren, **3** ließ sich durch alkalisches Verseifen in **4** verwandeln. **4** decarboxylierte schon beim Umkristallisieren aus Wasser teilweise zu **5**, das sich mit CH_2N_2 in den Diester **6** verwandeln ließ.

Vergleicht man das ^1H -NMR-Spektrum von **6** mit dem einer gleichartig am Pyridin substituierten Verbindung, z. B. 4-Methylnicotinsäure-äthylester⁵, so zeigt sich, daß die Pyridinprotonensignale in fast gleicher Lage und Aufspaltung auftraten: Die isolierten 2-ständigen Protonen zeigten Singulette, die durch die benachbarten Alkoxy-carbonylgruppen

mit $\delta = 9,16$ für **6** bzw. $\delta = 9,10$ für den 4-Methylnicotinsäureäthylester zu niedrigstem Feld verschoben waren. Die Signale der H-6, dublettisch aufgespalten durch ein *AB*-System ($J = 5$ Hz) mit den Signalen der benachbarten H-5, lagen bei 8,65 bzw. 8,56 und die Dublette der H-5 bei $\delta = 7,30$ bzw. 7,26 ppm.

6 konnte durch Rückflußerhitzen in methanolischer Natrium-methylatlösung zu dem Ketoester **7** nach *Dieckmann* cyclisiert werden. Dieser stellt eine nicht sehr beständige Verbindung dar, die mit FeCl_3 eine violettrote Enolfärbung gab. Beim Aufkochen in Wasser erfolgte Säurespaltung, wobei der Cyclopentanring in **7** unter Bildung von **8** geöffnet wurde. Trägt man **7** jedoch in kochende 4*n*-HCl ein, so bildet sich unter CO_2 -Entwicklung fast quantitativ **9**.

Das farblose kristalline **9** verfärbte sich an der Luft bald grün. Gering verunreinigtes Produkt zersetzte sich nach längerem Aufbewahren erheblich. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigten die Pyridinprotonensignale von **9** fast die gleiche Lage wie die von **2**. Die vier Protonensignale vom Cyclopentanring bildeten ein *AA'BB'*-System. Das IR-Spektrum (KBr-Preßling) zeigte für die CO-Valenzschwingung der Ketogruppe in Stellung **7** eine Bande bei 1718 cm^{-1} .

Experimenteller Teil

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multi-plett, *Pyr* = Pyridinring.

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach *Kofler* bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien ausgeführt.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrometer R-12 A aufgenommen; die chemische Verschiebung wurde gegen *TMS* gemessen.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer 225 aufgenommen.

1,3-Dihydro-3-oxo-furo[3,4-c]pyridin- Δ^1 , α -malonsäurediäthylester (1)

14,9 g (0,01 Mol) Cinchomeronsäureanhydrid wurden in 250 ml Ac_2O suspendiert, mit 16,0 g (0,01 Mol) Malonester versetzt und unter Rühren 12,2 g (0,12 Mol) Et_3N zugetropft. Schon nach wenigen Tropfen ging alles in Lösung. Nach 15 Min. war die Zugabe beendet und die Temp. um 15° gestiegen. Nach 3stdg. Stehen bei Raumtemp. wurde im Vak. eingedampft; der ölige Rückstand mit Äther versetzt, kristallisierte sofort. Nach gutem Schütteln mit Wasser wurde abgesaugt und mit Äther und Wasser gewaschen. Durch Eindampfen des äther. Filtrates konnte noch etwas Produkt erhalten werden. Gesamtausb. nach Umkristallisieren aus Benzol: 19,0 g (65%); Schmp. (aus Methanol/Wasser) $123\text{--}124^\circ$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_6$. Ber. C 57,73, H 4,50, N 4,81.
Gef. C 57,88, H 4,54, N 4,86.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,33$ (s, 1 H, H-4_{Pyrr}), 9,08 (d_{AB}, 1 H, H-6_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 8,59 (d_{AB}, 1 H, H-7_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 4,40 (q, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1,40 ppm (t, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

1-Diäthoxycarbonylmethyl-1,3-dihydro-furo[3,4-c]pyridin-3-on (2)

2,91 g (0,01 Mol) **1** wurden in 100 ml absol. Benzol mit 3 Spatelspitzen 10proz. Pd-Aktivkohle bei Raumtemp. und Normaldruck aushydriert (0,01 Mol H_2). Nach Filtrieren wurde die org. Phase mit NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert bei Digerieren mit Äther; farbl. Nadeln, Ausb. 2,3 g (79%), Schmp. (aus Äther) 66—67°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Ber. C 57,34, H 5,16, N 4,78.
Gef. C 57,52, H 5,12, N 4,76.

IR (CCl_4): $\nu_{\text{C}_2\text{H}_5} = 2920$ und 2850 , $\nu_{\text{C=O-Lacton}} = 1782$, $\nu_{\text{C=O-Ester}} = 1740$ und 1730 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,18$ (s, 1 H, H-4_{Pyrr}), 8,88 (d_{AB}, 1 H, H-6_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 7,64 (d_{AB}, 1 H, H-7_{Pyrr}, $J = 5$ Hz), 6,08 (d_{AB}, 1 H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{C}$, $J = 7$ Hz), 4,26 (q, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 4,15 (q, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 3,97 (d_{AB}, 1 H, $\text{ROOC}-\text{CH}-\text{COOR}$, $J = 7$ Hz), 1,34 (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 1,24 ppm (t, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

3-Carboxy- α -äthoxycarbonyl-4-pyridinpropionsäureäthylester (3)

120 g **1** wurden unter Erwärmen in 1,9 l Eisessig gelöst, 80 ml Wasser zugegeben und bei 80° portionsweise 108 g Zn-Staub eingerührt; dann wurde noch 3 Stdn. bei 80° weitergeführt und nach dem Erkalten abgesaugt. Das Filtrat wurde mit 2 l heißem Wasser versetzt und anfangs nur wenig H_2S zur Bildung von ZnS-Kristallisationskeimen eingeleitet; nach 10 Min. Rühren bei 60° wurden die restlichen Zn^{2+} -Ionen ausgefällt. Am nächsten Tag wurde das ZnS über Hyflo filtriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 600 ml CCl_4 zum Sieden erhitzt; nach dem Abkühlen fiel **1** in Form farbl. Nadeln aus. Ausb. 88 g (72,5%), Schmp. (aus CCl_4) 97—98°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Ber. C 56,95, H 5,80, N 4,74.
Gef. C 56,95, H 5,71, N 4,60.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14,50$ (s, 1 H, $-\text{COOH}$, D_2O austauschbar), 9,50—9,20 (m, 1 H, H-2_{Pyrr}), 8,90—8,60 (m, 1 H, H-6_{Pyrr}), 7,60—7,30 (m, 1 H, H-5_{Pyrr}), 4,16 (q, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz), 4,10—3,60 (m, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}$), 1,20 ppm (t, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7$ Hz).

3, α -Dicarboxy-4-pyridinpropionsäure (4)

64,9 g **3** wurden mit einer Lösung von 30 g NaOH in 200 ml Wasser 2 Stdn. rückflußerhitzt, im Vak. auf 100 ml eingengt und unter Eiskühlung mit konz. HCl auf pH = 1,5 angesäuert. Die farbl. Kristalle wurden abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und über P_2O_5 bei Raumtemp. getrocknet. Ausb. 44,5 g (85%); Schmp. (bei raschem Aufheizen) 175—180°.

Die Substanz decarboxyliert teilweise beim Umkristallisieren, es wurde daher keine CHN-Analyse, sondern nur das $^1\text{N-NMR}$ -Spektrum gemacht.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 8,93$ (s, 1 H, H-2 $_{\text{Pyr}}$), 8,57 (d_{AB} , 1 H, H-6 $_{\text{Pyr}}$, $J = 5$ Hz), 8,90—7,50 (m, 3 H, COOH, D_2O austauschbar), 7,30 (d_{AB} , 1 H, H-5 $_{\text{Pyr}}$, $J = 5$ Hz), 3,86—3,27 ppm (m, 3 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}$, nach D_2O -Austausch: s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}$).

3-Carboxy-4-pyridinpropionsäure (5)

44,5 g **4** wurden in 260 ml Wasser unter Zusatz von A-Kohle 30 Min. rückflußerhitzt, heiß filtriert und die Lösung eisgekühlt. Die farb. Kristalle wurden abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Ausb. 29,0 g (80%), Schmp. (aus Wasser) 221—222°.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$. Ber. C 55,39, H 4,65, N 7,18.
Gef. C 55,16, H 4,61, N 7,03.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta = 13,30$ —10,50 (s, 2 H, COOH, D_2O austauschbar), 8,82 (s, 1 H, H-2 $_{\text{Pyr}}$), 8,50 (d_{AB} , 1 H, H-6 $_{\text{Pyr}}$, $J = 5$ Hz), 7,28 (d_{AB} , 1 H, H-5 $_{\text{Pyr}}$, $J = 5$ Hz), 3,17 (t, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $J = 7$ Hz), 2,56 ppm (t, 2 H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $J = 7$ Hz).

3-Methoxycarbonyl-4-pyridinpropionsäuremethylester (6)

21,25 g **5** wurden unter Erhitzen in 200 ml Wasser gelöst, mit 540 ml MeOH versetzt und auf 0° abgekühlt; unter Rühren wurde nun soviel äther. CH_2N_2 -Lösung zugegeben, bis alles in Lösung gegangen war und keine N_2 -Entwicklung mehr bemerkt werden konnte, wobei 30° nicht überschritten wurden. Dann wurde mit noch etwas CH_2N_2 bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen, im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, die Lösung mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert; bei 0,3 Torr und 135—140° (Luftbadtemp.) ging ein gelbliches Öl über. Ausb. 20,06 g (83%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Ber. C 59,19, H 5,87, N 6,27.
Gef. C 58,78, H 5,73, N 6,49.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,16$ (s, 1 H, H-2 $_{\text{Pyr}}$), 8,65 (d, 1 H, H-6 $_{\text{Pyr}}$, $J = 5$ Hz), 7,30 (d, 1 H, H-5 $_{\text{Pyr}}$, $J = 5$ Hz), 4,13 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3,90—3,86 (m, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3,75—3,39 (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 3,12—2,75 ppm (m, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$).

5,6-Dihydro-7-oxo-7H-2-pyridin-6-carbonsäuremethylester (7)

19 g **6** wurden unter N_2 mit 100 ml *n*-methanol. Natriummethylatlösung gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde im Vak. eingedampft, das kristalline Natriumsalz von **6** mit absol. Benzol digeriert und abgesaugt. Nach Auflösen in wenig Wasser wurde unter Eiskühlung auf pH 6,5 angesäuert und das kristalline **7** abgesaugt. Ausb. 13,3 g (82%), Schmp. (aus Benzol, dann sublimiert) 128—130°.

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_3$. Ber. C 62,82, H 4,74, N 7,33.
Gef. C 62,98, H 4,79, N 7,39.

Beim Versuch, **7** aus Wasser umzukristallisieren, bildete sich *3-Carboxy-4-pyridinpropionsäuremethylester* (**8**).

$C_{10}H_{11}NO_4$. Ber. C 57,41, H 5,30, N 6,70.
Gef. C 57,65, H 5,12, N 6,91.

5,6-Dihydro-pyridin-7-on (**9**)

1,91 g **7** wurden mit 150 ml 4*n*-HCl in N₂-Atmosphäre 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde mit NaHCO₃ neutralisiert, mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet, eingedampft und der kristalline Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausb. 1,06 g (80%), Schmp. (2mal aus Benzol, dann sublimiert) 84–86°.

C_5H_7NO . Ber. C 72,11, H 5,30, N 10,52.
Gef. C 72,07, H 5,35, N 10,56.

¹H-NMR: $\delta = 8,98$ (s, 1 H, H-1_{Pyr}), 8,70 (d_{AB}, 1 H, H-3_{Pyr}, $J = 5$ Hz), 7,47 (d_{AB}, 1 H, H-4_{Pyr}, $J = 5$ Hz), 3,37–3,10 (m_{AA'BB'}, 2 H, —CH₂CH₂CO—), 2,87–2,60 ppm (m_{AA'BB'}, 2 H, —CH₂CH₂CO—).

Literatur

- ¹ Ch. Ruangsriyanand, H. J. Rimek und F. Zymalkowski, Chem. Ber. **103**, 2403 (1970).
- ² D. Binder, Mh. Chem. **105**, 179 (1974).
- ³ V. Oskaja und G. Vanags, Latvijas PSR Zinatnu, Akad. Vestis Kim. Ser. **1964**, 271.
- ⁴ J. Wislicenus, Ann. Chem. **242**, 32 (1887).
- ⁵ J. Scheiber, Ann. Chem. **389**, 125 (1912); K. Auwers und E. Auffenberg, Ber. dtsh. chem. Ges. **51**, 1106 (1918); J. Scheiber und G. Hopfer, Ber. dtsh. chem. Ges. **53**, 898 (1920).
- ⁶ J. Suszko und S. Kinastowski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. **14**, 157 (1966), Roczn. Chem. **41**, 111 (1967).
- ⁷ K. Schofield, Hetero-aromatic nitrogen compounds: Pyrroles and Pyridines, S. 323: Butterworth. 1967.
- ⁸ J. H. Bobbitt und D. A. Scola, J. Org. Chem. **25**, 560 (1960).

Dr. D. Binder
Institut für Organische Chemie
Technische Hochschule Wien
Getreidemarkt 9
A-1060 Wien
Österreich