

Über einige Kondensationsreaktionen von dimerem Malonitril, dimerem Cyanessigsäureäthyl- bzw. -methylester mit aromatischen Aldehyden

Synthesen mit Nitrilen, 43. Mitt.

Von

Hans Junek und Barbara Wolny

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Organische Chemie I,
Universität Graz, Österreich

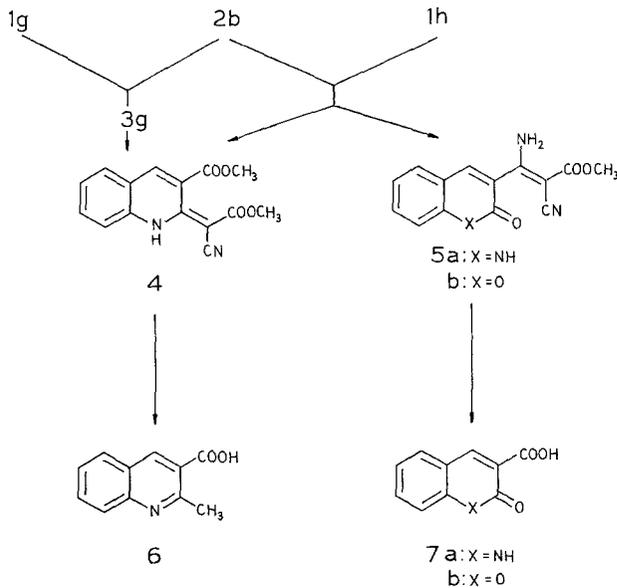
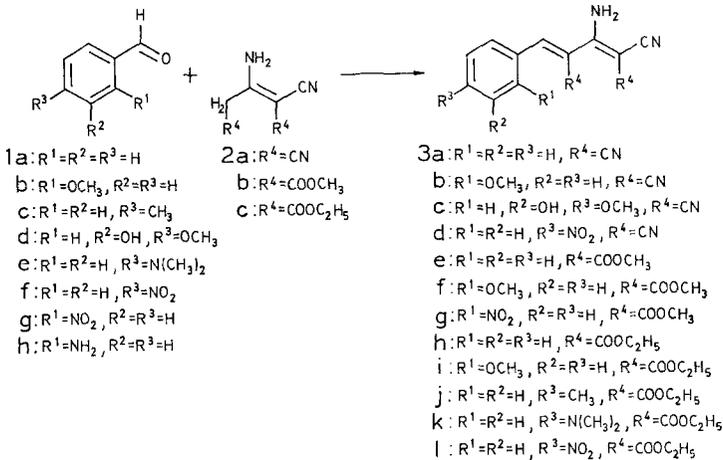
(Eingegangen am 22. März 1976)

Syntheses with Nitriles, XLIII: Condensation Reactions of 2-Amino-1-propene-1.1.3-tricarbonitrile, 3-Amino-2-cyano-2-pentenedioic Acid Diethyl and Dimethyl Esters (Dimeric Malononitrile, Dimeric Ethyl and Methyl Cyanoacetate), resp., with Aromatic Aldehydes

Aromatic aldehydes (**1 a–g**) yield linear condensation products (**3 a–l**) with dimeric ethyl and methyl cyanoacetate, resp., and dimeric malonitrile. Reduction of the condensation product of o-nitrobenzaldehyde with dimeric methyl cyanoacetate leads to methyl (3-methoxycarbonyl-1,2-dihydro-2-ehinolinylidene)-cyanoacetate (**4**), with o-aminobenzaldehyde a carbostyryl derivative **5 a** is obtained. In the presence of ammonium acetate aromatic aldehydes react with dimeric methyl and ethyl cyanoacetate, resp. to hexahydro-pyrimidinylidene cyanoacetates (**8**).

In der vorliegenden Arbeit werden Kondensationsreaktionen zwischen aromatischen Aldehyden **1 a–h** und „dimerem Malonitril“ (**2 a**), „dimerem Cyanessigsäuremethylester“ (**2 b**), bzw. „dimerem Cyanessigsäureäthylester“ (**2 c**) beschrieben. Aus **2 a** und den entsprechenden Aldehyden werden so das 2-Amino-4-phenyl-1,3-butadien-1,1,3-tricarbonitril (**3 a**), 2-Amino-4-(o-methoxyphenyl)-1,3-butadien-1,1,3-tricarbonitril (**3 b**), 2-Amino-4-(m-hydroxy-p-methoxyphenyl)-1,3-butadien-1,1,3-tricarbonitril (**3 c**) und 2-Amino-4-(p-nitrophenyl)-1,1,3-tricarbonitril (**3 d**) erhalten. Die Umsetzung von **2 a** mit **1 e** wurde schon von *Carboni et al.*¹, diejenige mit **1 g** von *Junek*² beschrieben.

Mit dimerem Cyanessigsäuremethylester (**2 b**) sind die 2-Amino-



1-cyan-4-phenyl-1,3-butadien-1,3-dicarbonsäuredimethylester (**3 e**), 2-Amino-1-cyan-4-(o-methoxyphenyl)-1,3-butadien-1,3-dicarbonsäuredimethylester (**3 f**) und 2-Amino-1-cyan-4-(o-nitrophenyl)-1,3-butadien-1,3-dicarbonsäuredimethylester (**3 g**) hergestellt worden.

Die Darstellung von **2 b**, welches *Yoshikata* et al.³ bereits beschrieben haben, ist verbessert worden; dies ist insofern von Interesse, da **2 b**, welches als 2-Amino-1-cyanguktaconsäure-methylester bezeichnet werden kann, mit

130° einen gegenüber dem Äthylester **2 c** um 75° höheren Schmelzpunkt aufweist, daher bedeutend leichter zu reinigen und handhaben ist.

Schließlich wurden aus **2 c** 2-Amino-1-cyan-4-phenyl- (**3 h**), 2-Amino-1-cyan-(*o*-methoxyphenyl)- (**3 i**), 2-Amino-1-cyan-(*p*-tolyl)- (**3 j**), 2-Amino-1-cyan-(*p*-nitrophenyl)-1,3-butadien-1,3-dicarbonensäurediäthylester (**3 l**) dargestellt.

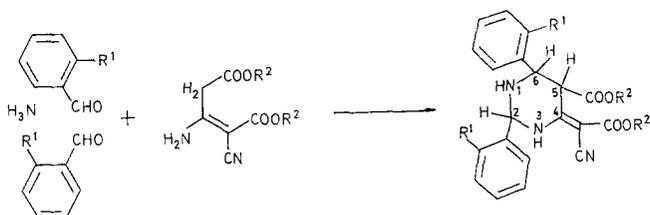
Die Umsetzungen des dimeren Cyanessigsäureesters **2 c** mit *o*-Hydroxy-benzaldehyden sind ausführlich untersucht worden^{4, 5} und neben den Cyclisierungsreaktionen auch Umlagerungen aufgezeigt worden. In Anlehnung an die Arbeiten über das Verhalten des dimeren Malonitrils **2 a** gegenüber *o*-Amino- und *o*-Nitrobenzaldehyden² wurde nun die Reaktivität von **2 b** gegenüber **1 g** und **1 h** näher geprüft. Reduziert man die Nitrogruppe von **3 g** in saurer Lösung, so erweist sich die erhaltene Verbindung **4** als (3-Methoxycarbonyl-1,2-dihydro-2-chinolinyliden)-cyanessigsäureester, d. h. nach der Reduktion der Nitro- zur Aminogruppe erfolgt durch Ammoniakabspaltung mit der zweiten Aminogruppe der Ringschluß zum Chinolinonderivat. Unterzieht man **4** einem Säureabbau unter rigorosen Bedingungen, gelangt man zur 2-Methylchinolin-3-carbonsäure **6**, die identisch mit der nach *Friedländer*⁶ dargestellten Säure ist, womit auch die Struktur von **4** gesichert ist. Der charakteristische Abbau der Seitenkette des Dihydrochinolinyliden-cyanessigsäuremethylesters **4** bedingt eine Verseifung sowohl der Nitril- als auch der Estergruppe zu einem Dicarbonsäurederivat, welches nach Decarboxylierung das Chinolinderivat **6** liefert.

Kondensiert man **2 b** mit *o*-Aminobenzaldehyd (**1 h**) nach *Cope*, so wird neben wenig **4** (19% d. Th.) als Hauptprodukt β -Amino- α -cyan-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-propensäuremethylester (**5 a**) gewonnen. Die Cyclisierung erfolgt daher im letzteren Fall zwischen der Aminogruppe des Aldehydanteils mit der Esterkomponente von **2 b**. Der Strukturbeweis von **5 a** ist durch die saure Hydrolyse zur 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-carbonsäure (**7 a**) gegeben, welche identisch mit einem Vergleichspräparat nach *Friedländer*⁷ ist.

Aus Salicylaldehyd und **2 b** ist der β -Amino- α -cyan-(1,2-dihydro-2-oxo-1-benzopyran-3-yl)-propensäuremethylester (**5 b**) zugänglich. Dieser Verbindungstyp geht in wäßrigen Alkalien, unter teilweisem Abbau und intermediärer Öffnung des Lactonringes, die Enamin—Lacton-Umlagerung⁴ zu einer Chromencarbonsäure ein. Die Hydrolyse von **5 b** in saurer Lösung führt zur Cumarin-3-carbonsäure (**7 b**). Sowohl beim Abbau von **5 a**, als auch von **5 b** zu **7 a** bzw. **7 b** wird eine Retro-*Michael*-addition eines Cyanessigsäurerestes angenommen, wodurch dann die Hydrolyse zur Carboxylgruppe eintreten kann.

Die beschriebenen Umsetzungen der aromatischen Aldehyde zu den

linearen Kondensationsprodukten **3 a—1** sind durch Erhitzen in einem Benzol—Eisessiggemisch unter Zusatz von Piperidinacetat mittels azeotroper Entwässerung erhalten worden. Solche Kondensationen nach der *Copeschen* Methode können auch in Gegenwart vom Ammoniacetat durchgeführt werden. Wendet man diese Arbeitsweise auf die Umsetzungen der dimeren Cyanessigsäureester **2 b** und **c** mit **1 a**, **b** und **g** an, so werden, abweichend vom geschilderten Reaktionsverlauf, cyclische Endprodukte (**8 a—c**) erhalten. Zur Bildung des dabei entstehenden Pyrimidinringes reagieren, wie auf Grund der Elementaranalysen und Massenspektren gezeigt werden kann (siehe exp. Teil), jeweils 2 Mol des Aldehyds mit 1 Mol NH_3 und 1 Mol des dimeren Esters **2 b** bzw. **2 c**.



- 8 a**: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$
b: $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$
c: $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$
d: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$
e: $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$
f: $\text{R}^1 = \text{NO}_2$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **8** sind sehr charakteristisch, wie am Beispiel von **8 e** gezeigt werden soll: bei $\delta = 3,27$ (3 H), 3,62 (3 H) und 3,82 (6 H) ppm erscheinen 3 Singulets, die den Methoxygruppen der Ester bzw. den beiden Methoxylgruppen der Aromaten entsprechen. Bei 4,30 ppm tritt ein Dublett des Protons in Stellung 5 auf, mit einer Kopplungskonstante von 4 Hz relativ zum Signal bei 4,75 ppm, entsprechend dem CH in 6 und dem NH in 1. Das bei 5,82 ppm auftretende Signal (d, 1 H, CH in 2) koppelt mit dem Proton in 1 ($J = 11$ Hz), das N—H-Proton in 3 findet sich bei 10,44 ppm.

Bekanntlich reagiert Benzaldehyd mit Ammoniak über das primär auftretende Benzaldimin zu N,N' -Dibenzyliden-toluol- α,α' -diamin („Hydrobenzamid“). Bei der Bildung von **8** könnte nun an Stelle eines Moleküls Aldehyd der Ester **2** eingreifen und einen Ringschluß ermöglichen, der mit **2 c** zu 5-Äthoxycarbonyl-2,6-diphenyl-hexahydropyrimidin-4-yliden-cyanessigsäureäthylester (**8 a**), bzw. 5-Äthoxycarbonyl-2,6-(di-*o*-methoxyphenyl)-hexahydropyrimidin-4-yliden-cyanessigsäureäthylester (**8 b**) und 5-Äthoxycarbonyl-(2,6-di-*o*-nitrophenyl)-hexahydropyrimidin-4-yliden-cyanessigsäureäthylester (**8 c**) führt. Mit **2 b**

werden analog 5-Methoxycarbonyl-2,6-diphenyl-hexahydro-pyrimidin-4-yliden-cyanessigsäuremethylester (**8 e**), 5-Methoxycarbonyl-2,6-(di-*o*-methoxyphenyl)-hexahydro-pyrimidin-4-yliden-cyanessigsäuremethylester (**8 e**) und 5-Methoxycarbonyl-2,6-(di-*o*-nitrophenyl)-hexahydro-pyrimidin-4-yliden-cyanessigsäuremethylester (**8 f**) erhalten.

Eine in gewisser Beziehung vergleichbare Cyclisierung aromatischer Ketone mit Cyanessigsäureäthylester in Gegenwart von Ammonacetat zu Tetrahydropyridonen beschreiben *Jahine* et al.⁸. Abbauversuche an **10 a** in saurem oder alkalischem Medium führen zu einer Ringaufspaltung, es kann Benzaldehyd nachgewiesen werden. Erhitzen über den Schmelzpunkt setzt NH_3 frei.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, mit einem Büchi-Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt, sind unkorrigiert. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden mit einem Varian-A 60 A aufgenommen, für die IR-Spektren stand ein Perkin-Elmer 421 und für die Massenspektren ein AEI-MS 20 zur Verfügung. Die Angabe der chemischen Verschiebungen erfolgt in δ -Einheiten gegen *TMS* als inneren Standard.

2-Amino-1-cyan-glutaconsäure-dimethylester (**2 b**, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$)

Zu einer Lösung von 2,3 g (0,1 Mol) Na in 22 ml CH_3OH werden 21,4 g (0,2 Mol) Cyanessigsäuremethylester hinzugefügt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen auf Raumtemp. bildet sich ein farbloser Niederschlag, der unter Rühren in 100 ml eisgekühlte 0,5*N*-HCl eingetragen wird. Die so erhaltenen Kristalle werden abgesaugt, mit H_2O gewaschen und aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ umkristallisiert. Farbl. Nadeln, Schmp. 131°C (Lit.³ $130\text{--}1^\circ\text{C}$), Ausb. 15,0 g (77% d. Th.).

IR (KBr): 3200—3500, CN 2200, C=O 1710 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (*DMSO-d*₆): 3,6 (s, 2 H), 2,7 (s, 3 H), 10,0 ppm (NH_2).

MS [*m/e* (%):] 198 (54), 167 (37), 166 (54), 138 (15), 135 (32), 133 (11).

Darstellung der Kondensationsprodukte **3 a—1***

10,0 mMol **2 a—c** und 10,0 mMol des entsprechenden Aldehyds (**1 a—h**) werden mit 0,5 g Piperidinacetat und 2 ml Eisessig in 20 ml Benzol zum Sieden erhitzt. Hierbei wird das Benzol abdestilliert und das Reaktionsgemisch dabei laufend mit einem Gemisch von 5 ml Eisessig und 50 ml Benzol ergänzt, bis auch dieses verbraucht ist. Hiernach bringt man im Vak. zur Trockene und kristallisiert den Rückstand um.

3 a: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4$ (220,2), Ausb. 64%, Schmp. (aus *EtOH*): 223°C

3 b: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ (250,2), Ausb. 56%, Schmp. (aus *EtOH*): 197°C

3 c: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ (266,2), Ausb. 61%, Schmp. (aus *EtOH*): 218°C

3 d: $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$ (265,2), Ausb. 52%, Schmp. (aus *EtOH*): 279°C

3 e: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (286), Ausb. 83%, Schmp. (aus *MeOH/H}_2\text{O}*): 178°C

3 f: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ (316,3), Ausb. 76%, Schmp. (aus *MeOH/H}_2\text{O}*): 135°C

* Die Analysen (N, in den meisten Fällen wurden auch C + H bestimmt) stehen mit den erwarteten Formeln in Einklang.

- 3 g**: $C_{15}H_{13}N_3O_6$ (331,2), Ausb. 49%, Schmp. (aus *MeOH/H_2O*): 173 °C
3 h: $C_{17}H_{18}N_2O_4$ (314,3), Ausb. 51%, Schmp. (aus *EtOH/H_2O*): 147 °C
3 i: $C_{18}H_{20}N_2O_5$ (344,3), Ausb. 41%, Schmp. (aus *EtOH/H_2O*): 134 °C
3 j: $C_{18}H_{20}N_2O_4$ (328,3), Ausb. 20%, Schmp. (aus *EtOH/H_2O*): 122 °C
3 k: $C_{19}H_{23}N_3O_4$ (357,4), Ausb. 19%, Schmp. (aus *EtOH*): 222 °C
3 l: $C_{17}H_{17}N_3O_6$ (359,3), Ausb. 50%, Schmp. (aus *EtOH/H_2O*): 149 °C

(3-Methoxycarbonyl-1,2-dihydro-2-chinolinyliden)-cyanessigsäure-methylester (**4**)

0,5 g (0,2 mMol) **3 g** und 0,25 g Eisenpulver werden in 20 ml Eisessig 2 Min. zum Sieden erhitzt; dann wird heiß filtriert und das Filtrat mit Wasser verdünnt. Gelbe Nadeln (aus Eisessig), Schmp. 200 °C, Ausb. 0,3 g (70% d. Th.).

$C_{15}H_{12}N_2O_4$. Ber. C 63,37, H 4,25, N 9,86.
 Gef. C 63,38, H 4,31, N 9,85.

IR (KBr): CO 1730, CN 2200, NH 3300 cm^{-1} .

MS [*m/e*, (%): 284 (60), 253 (22), 252 (31), 226 (14), 225 (24), 224 (36), 210 (12), 209 (30), 194 (17), 185 (36), 183 (37), 181 (24).

2-Methylchinolin-3-carbonsäure (**6**)

0,5 g (0,2 mMol) **4** werden in 5 ml konz. HCl 7 Stdn. im Bombenrohr auf 170 °C erhitzt. Die Lösung wird mit 25 ml Wasser verdünnt und im Vak. eingedunstet. Man wiederholt diesen Vorgang so lange, bis die Lösung nur mehr schwach sauer ist. Farbl. Nadeln (aus Äthanol), Schmp. 236 °C (Zers.), Ausb. 0,25 g (73% d. Th.).

IR (KBr): CO 1700, COOH 2500—3000 cm^{-1} .

Die Verbindung ist identisch mit einem nach *Friedländer*⁶ hergestellten Vergleichspräparat.

β -Amino- α -cyano-(2-oxo-1,2-dihydro-3-chinolinyl)-propensäure-methylester (**5 a**)

a) 2,4 g (2,0 mMol) **1 h**, 2,0 g (1,0 mMol) **2 b** und 0,5 g Piperidinacetat werden mit 2 ml Eisessig und 20 ml Benzol zum Sieden erhitzt und das Benzol abdestilliert, wobei noch mit 2 ml Eisessig + 20 ml Benzol ergänzt wird. Nachdem 30 ml Benzol abdestilliert wurden, kühlt man und saugt ab. Farbl. Nadeln (1,5 g = 56% d. Th.); aus CH_3OH Schmp. 257 °C.

Aus der Mutterlauge der Kondensationsreaktion werden nach Kühlen 0,5 g **4** erhalten.

b) 1,2 g (1,0 mMol) **1 h** und 1,0 g (0,5 mMol) **2 b** werden mit 0,2 ml Piperidin in 5 ml Methanol 1 Stde. am siedenden Wasserbad erhitzt. 0,9 g (60% d. Th.) farbl. Nadeln, Schmp. 257 °C.

$C_{14}H_{11}N_3O_3$. Ber. C 62,45 H 4,12 N 15,60.
 Gef. C 62,23 H 4,10 N 15,40.

IR (in KBr): CO 1680, CN 2200, NH_2 und NH 3000—3500 cm^{-1} .

¹H-NMR (in *DMSO-d_6*): 3,7 (s, 3 H, OCH_3), 7,0—7,8 (m, Aromat), 8,2 (s, 1 H, olef. Proton), 8,9 (d, 2 H, NH_2), 12,4 ppm (1 H, NH).

1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-carbonsäure (7 a)

2,1 g (0,75 mMol) **5 a** werden mit 40 ml CH₃OH und 40 ml konz. HCl 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung wird im Vak. zur Trockene gebracht, mit verd. NaOH aufgenommen und die Säure mit HCl gefällt. Schmp. 330 °C, Ausb. 1,2 g (97% d. Th.).

IR (in KBr): CO 1710, COOH 3000—3200 cm⁻¹.

7 a ist identisch mit der nach *Friedländer*⁹ hergestellten Säure.

β-Amino-α-cyan-(1,2-dihydro-2-oxo-1-benzopyran-3-yl)-propensäure-methylester (5 b)

2,0 g (1,0 mMol) **2 b**, 1,2 ml (1,0 mMol) Salicylaldehyd und 0,2 ml Piperidin werden in 5 ml Äthanol 30 Min. auf 60 °C erhitzt. Schwachgelbe Nadeln; Schmp. (aus Eisessig) 234 °C, Ausb. 1,9 g (70% d. Th.).

C₁₄H₁₀N₂O₄. Ber. C 62,22 H 3,73 N 10,36.

Gef. C 61,92 H 3,84 N 10,15.

IR (KBr): CO 1690, CN 2200, NH₂ 3200—3400 cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 3,7 (s, 3 H, OCH₃), 7,3—7,8 (m, Aromat), 8,4 (s, 1 H, olef. Proton), 9,1 ppm (d, 2 H, NH₂).

2-Oxo-2H-1-benzopyran-3-carbonsäure aus 5 b

2,0 g **5 b** werden mit 40 ml Äthanol und 40 ml HCl konz. 4 Stdn. zum Sieden erhitzt; dann wird Vak. zur Trockene gebracht, mit verd. NaOH aufgenommen und mit HCl gefällt. Ausb. 1,3 g = 97% d. Th.

7 b ist identisch mit der nach *Knoevenagel*⁹ hergestellten Säure.

*Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Verbindungen 8 a—f**

10,0 mMol **2 b** bzw. **2 c** werden mit 20 mMol der Aldehyde **1 a**, **1 b** bzw. **1 g** und 1,0 g Ammoniumacetat unter Zusatz von Benzol wie unter **3 a—f** angegeben kondensiert.

8 a: C₂₄H₂₅N₃O₄ (419,4), Ausb. 43%, Schmp. (aus EtOH): 146 °C

8 b: C₂₆H₂₉N₃O₈ (479,5), Ausb. 42%, Schmp. (aus EtOH): 187 °C

8 c: C₂₄H₂₃N₅O₈ (509,4), Ausb. 37%, Schmp. (aus EtOH): 156 °C

8 d: C₂₂H₂₁N₃O₄ (391,4), Ausb. 41%, Schmp. (aus Acetonitril): 190 °C

8 e: C₂₄H₂₅N₃O₆ (451,4), Ausb. 67%, Schmp. (aus Acetonitril): 180 °C

8 f: C₂₂H₁₉N₅O₈ (481,4), Ausb. 48%, Schmp. (aus MeOH): 166 °C

MS von **8 a** [*m/e*, (%): 419 (1), 346 (1), 314 (1), 241 (1), 196 (2), 195 (17), 194 (100), 193 (3), 169 (2), 167 (5), 165 (3), 152 (2).

Literatur

¹ R. A. Carboni, D. D. Coffmann und E. G. Howard, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 2828 (1958).

² H. Junek, Mh. Chem. **94**, 890 (1963).

³ Y. Kuwayama und S. Katakoka, Yakugaku Zasshi **85**, 387 (1965); Chem. Abstr. **63**, 834 2 h (1965).

* Die Analysen (CH, N) stehen mit den angegebenen Bruttoformeln in Einklang.

- ⁴ H. Junek und H. Wilfinger, *Mh. Chem.* **101**, 1208 (1970).
⁵ H. Junek und F. Frosch, *Z. Naturforsch.* **26 b**, 1124 (1971).
⁶ P. Friedländer und C. F. Göhring, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **17**, 459 (1884).
⁷ P. Friedländer und C. F. Göhring, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **16**, 1836 (1883).
⁸ H. Hahine, H. A. Zaher, A. A. Sayed und O. Sherif, *Indian J. Chem.* **11**, 1122 (1973).
⁹ E. Knoevenagel, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **31**, 2593 (1898).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

*Prof. Dr. H. Junek
Institut für Organische Chemie
Abteilung für Organische Chemie I
Universität Graz
Heinrichstraße 28
A-8010 Graz
Österreich*