

## Ricinin — einfach synthetisiert

Synthesen mit Nitrilen, 72. Mitt.<sup>1</sup>

### Kurze Mitteilung

**Martin Mittelbach, Gabriele Kastner und Hans Junek\***

Institut für Organische Chemie, Abteilung für Angewandte Chemie, Karl-Franzens-Universität, A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 29. August 1984. Angenommen 8. September 1984)

*Syntheses with Nitriles, LXXII.<sup>1</sup>: Ricinine—A Simple Synthesis*  
(Short Communication)

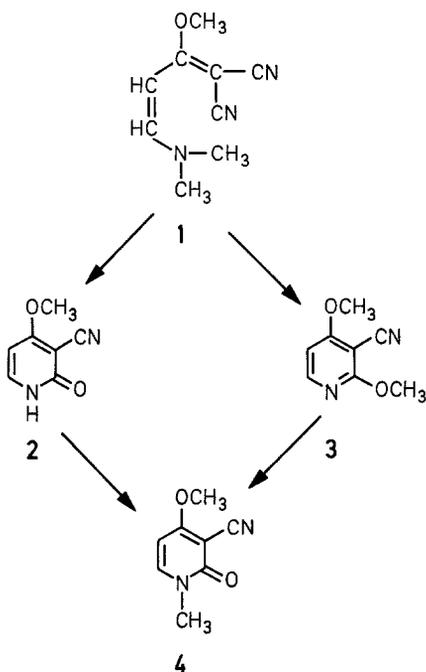
Cyclization of 1,1-dicyano-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methoxy-1,3-butadiene leads to 4-methoxy-2(1*H*)-pyridone-3-carbonitrile and 2,4-dimethoxy-pyridine-3-carbonitrile. Methylation of both products yields ricinine.

[*Keywords:* 4-Methoxy-1-methyl-2(1*H*)-pyridone-3-carbonitrile; Alkaloid synthesis]

Das seit 1864 bekannte, im Samen und den Blättern von *Ricinus communis* L. vorkommende, toxische Alkaloid<sup>2</sup> Ricinin hat, wie bereits *Späth*<sup>3</sup> in einer klassischen Arbeit gezeigt hat, die Struktur des 4-Methoxy-1-methyl-2(1*H*)-pyridon-3-carbonitrils (**4**). Während alle bisher bekannten Synthesen von entsprechend substituierten Pyridinen ausgehen und vielstufige Darstellungen sind, wird im folgenden ein Reaktionsweg beschrieben, der mittels einer einfachen Pyridinsynthese zwei Vorstufen (**2** und **3**) von Ricinin liefert, aus denen durch Methylierung **4** erhalten wird.

Ausgehend von 4-Chlorchinolin konnte *Späth*<sup>4</sup> in zehn Stufen erstmals **4** erhalten. In der Folge sind eine Reihe weiterer Methoden beschrieben worden, welche meist in der vorletzten Stufe **3** lieferten, aus welcher schon *Späth* durch Erhitzen mit Methyljodid im Bombenrohr Ricinin erhielt. So konnte **3** in einer vereinfachten, jedoch auch noch immer vielstufigen Synthese aus 4-Hydroxy-6-methyl-2(1*H*)-pyridon-3-carbonsäureester, dem Kondensationsprodukt aus Malonester und 3-Aminocrotonsäureester, gewonnen werden<sup>5</sup>. *Schroeter* und *Mitrib.*<sup>6</sup> verwendeten als Ausgangsmaterial für ihre Synthese 6-Chlor-4-hydroxy-

2(1*H*)pyridon-3-carbonitril, welches sie durch eine Selbstkondensation von Cyanessigsäurechlorid erhielten. *Reitmann*<sup>7</sup> ging von 3-Nitro-4(1*H*)pyridon aus, das über 3-Amino-4-methoxypyridin und Einführung der Nitrilgruppe mit anschließender Methylierung und Oxidation **4** lieferte. In einer 7stufigen Synthese stellten *Taylor* und Mitarb.<sup>8</sup> **4** ausgehend von 4-Nitro-3-picolin-1-oxid her. Schließlich konnte **4** auch aus 4-Methoxy-1-methyl-2(1*H*)-pyridon erhalten werden, das durch *Vilsmeier*-Formylierung in den Aldehyd und anschließend durch Oximierung und Dehydratisierung in **4** übergeführt wurde<sup>9</sup>. Erwähnt sei noch die Biosynthese von **4**, die von Nicotinamid ausgeht, welches aus Cyanid via Asparagin gebildet wird<sup>10</sup>.



Im Verlaufe der Entwicklung einer neuen Synthese der pharmakologisch interessanten 4-Hydroxy-nicotinsäure<sup>1</sup> ist es nun gelungen, aus Malonitrilderivaten auch geeignete Ricininvorstufen zu erhalten. So wird aus Malonitril und Triethylorthoacetat 1,1-Dicyan-2-ethoxypropen-1 gewonnen, welches mit Methanol und Dimethylformamid-dimethylacetal direkt 1,1-Dicyan-4(*N,N*-dimethylamino)-2-methoxy-1,3-butadien (**1**) liefert<sup>1</sup>. Mit Schwefelsäure kann **1** zum 4-Methoxy-2(1*H*)pyridon-3-carbonitril (**2**) cyclisiert werden<sup>1</sup>, welches mit Dimethylsulfat bereits Ricinin ergibt. Eine weitere Möglichkeit ergibt die Cyclisierung von **1** in Natriummethylat, wobei 2,4-Dimethoxy-pyridin-3-carbonitril (**3**) entsteht, welches durch die bereits erwähnte Reaktion mit

Methyljodid ebenfalls **4** liefert. Beide Synthesewege verlaufen in guten Ausbeuten und unterstreichen die Bedeutung der Cyankohlenstoffchemie für direkte Pyridinsynthesen mit vorgegebenem Substituentenmuster.

Herrn Prof. Th. Kappe verdanken wir wertvolle Anregungen zu dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt und sind unkorrigiert. Die Spektren wurden an folgenden Geräten aufgenommen: IR-Perkin-Elmer-421-Spektralphotometer;  $^1\text{H-NMR}$ -Varian 360 A (*TMS* als innerer Standard).

#### 2,4-Dimethoxy-pyridin-3-carbonitril (**3**)

In eine Lösung von 0,69 g (30 mmol) Natrium in 30 ml Methanol werden 1,77 g (10 mmol) 1,1-Dicyan-4-(*N,N*-dimethylamino)-2-methoxybutadien-1,3 (**1**)<sup>1</sup> eingebracht. Man erhitzt 15 h unter Rückfluß, läßt abkühlen und versetzt mit Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus wäßrigem Methanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 143 °C (Schmp. Lit.<sup>4</sup> 145–146 °C). Ausb. 1,4 g (87%). — IR (KBr): 3 010, 2 960 (CH), 2 230 (CN)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,95$  (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,98 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,51 (d, 1 H,  $J = 6$  Hz, CH), 8,10 (d, 1 H,  $J = 6$  Hz, CH).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  (164,1); Ber. C 58,53, H 4,91, N 17,06; Gef. C 58,26, H 5,06, N 16,99.

#### 4-Methoxy-1-methyl-2(1*H*)-pyridon-3-carbonitril (**4**)

a) Man versetzt 2,0 g (12,2 mmol) **3** mit 20 ml Methyljodid und erhitzt 6 h in einem Bombenrohr auf 130 °C. Anschließend destilliert man das Methyljodid ab, nimmt in Chloroform auf, filtriert ab und dunstet ein.

Ausb. 1,4 g (70% d. Th.), Schmp. 195 °C (Schmp. Lit.<sup>4</sup> 197 °C).

b) 0,75 g (5 mmol) 4-Methoxy-2(1*H*)pyridon-3-carbonitril (**2**)<sup>1</sup> in 5 ml 2*n* NaOH werden unter Eiskühlung mit 0,63 g (5 mmol) Dimethylsulfat versetzt. Man läßt über Nacht rühren und saugt den gebildeten Niederschlag ab. Das Produkt wird mit Chloroform versetzt und von Unlöslichem abfiltriert. Die Chloroformlösung wird eingedampft. Ausb.: 0,4 g (53% d. Th.); Schmp. 197 °C.

Reinigung durch Sublimation bei 170–180 °C (0,05 mm).

IR (KBr): 2 220 (CN)  $\text{cm}^{-1}$  —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,43$  (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,86 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,94 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, CH), 7,39 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, CH).

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  (164,1); Ber. C 58,53, H 4,91, N 17,06; Gef. C 58,63, H 5,07, N 16,94.

### Literatur

- <sup>1</sup> Synthesen mit Nitrilen, 71. Mitt.: *Mittelbach M., Kastner G., Junek H.*, Arch. Pharm., im Druck.
- <sup>2</sup> *Marion L.*, The Alkaloids: Chemistry and Physiology (*Manske R. H. E., Holmes H. G.*, Hrsg.), Vol. 1, S. 206. New York: Academic Press. 1950.
- <sup>3</sup> *Späth E., Koller G.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 880 (1923).
- <sup>4</sup> *Späth E., Koller G.*, Ber. dtsh. chem. Ges. **56**, 2454 (1923).

- <sup>5</sup> Späth E., Koller G., Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2124 (1925).  
<sup>6</sup> Schroeter G., Seidler C., Sulzbacher M., Kanitz R., Ber. dtsh. chem. Ges. **65**, 432 (1932).  
<sup>7</sup> Reitman J., Med. und Chem. Abh. Med.-chem. Forschungsstätten, I. G. Farb. **2**, 384 (1934); Chem. Zentralbl. **105**, 3597 (1934); C. A. **29**, 4359 (1935).  
<sup>8</sup> Taylor E. C., Crovetti A. J., J. Amer. Chem. Soc. **78**, 214 (1956).  
<sup>9</sup> Sugasawa T., Sasakura K., Toyoda T., Chem. Pharm. Bull. **22**, 763 (1974).  
<sup>10</sup> Ferris J. P., The Chemistry of the Cyano Group (*Rappoport Z.*, Hrsg.), S. 370. New York: Interscience. 1970.