

Herstellung und Eigenschaften von 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen

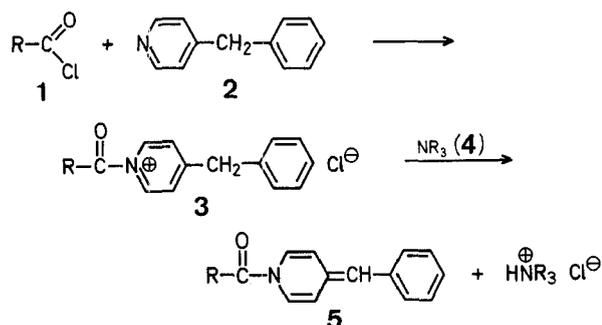
ERNST ANDERS

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Henke-Straße 42, D-8520 Erlangen

Acyl-chloride (**1**) reagieren mit 4-Benzylpyridin (**2**) unter Bildung von 1-Acyl-4-benzylpyridinium-chloriden (**3**), aus denen sich mit Basen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin (**4**) ein benzylisches H-Atom abspalten läßt unter Bildung von 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen (**5**).

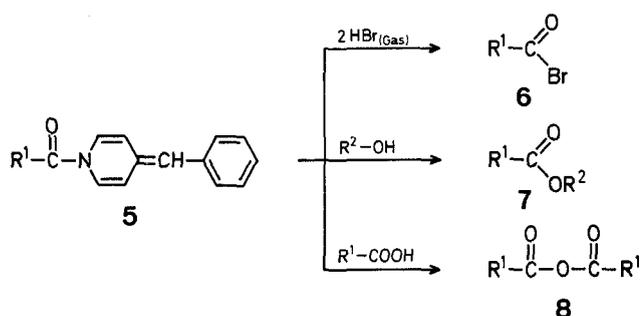
0039-7881/78/0832-0586 \$03.00

© 1978 Georg Thieme Publishers



Die gelben bis dunkelroten Verbindungen **5a–e** entstehen ohne Isolierung von **3** in Ausbeuten von 65–85%.

Im Gegensatz zu den 1-Alkyl- und 1-Aryl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen¹ erweisen sich die 1-Acyl-Derivate **5** als sehr reaktiv gegenüber aciden Reaktionspartnern. So werden die farbigen Lösungen von **5a–e** in Benzol durch Umschütteln mit verdünnter Salzsäure sofort entfärbt. Dieser Befund war Anlaß, die bisher nicht beschriebenen heterocyclischen *N*-Acyl-Derivate **5**² als Acylgruppen-Überträger zu testen. Nachstehend wird die Herstellung von Carbonsäure-Derivaten aus **5** nach dem folgenden Schema beschrieben.



Die Synthese der Acyl-bromide **6** gelingt aus den Verbindungen **5a–e** in Ausbeuten von 71–100%. Die Ester **7** werden in Ausbeuten von 63–97% erhalten und die Anhydride **8** in Ausbeuten von 57–72%.

Sämtliche Verbindungen **5a–e** zeigen im ¹H-N.M.R.-Spektrum (CDCl₃) im Bereich δ = 5.75–6.50 ppm zwei von anderen Protonen-Signalen nicht überlagerte charakteristische Multipletts, die im Verlauf der Konzentrationsabnahme von

Tabelle 1. Hergestellte 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridine (**5**)

5	R	F	Ausbeute [%]	Bruttoformel ^{a, b}
a		91–92°	85	C ₁₉ H ₁₅ NO (273.3)
b		65–68°	85	C ₂₀ H ₁₇ NO (287.3)
c		104–106°	82	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ (303.4)
d		78–79°	65	C ₁₄ H ₁₃ NO (211.3)
e		118–119°	68	C ₂₁ H ₁₇ NO (299.4)

^a Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein; C, ±0.25%; H, ±0.25%; N, ±0.17%.

^b Sämtliche Verbindungen **5** zeigen im ¹H-N.M.R.-Spektrum (CDCl₃) im Bereich δ = 5.75–6.50 ppm zwei charakteristische Multipletts.

5 verschwinden. Somit ist neben der im Reaktionsverlauf auftretenden Farbaufhellung der Reaktionslösung eine zweite einfache Möglichkeit zur Prüfung des Umsatzes gegeben.

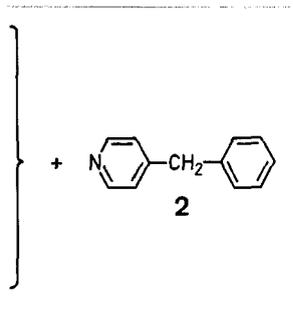
Alle nachfolgend beschriebenen Reaktionen werden unter Stickstoff und unter Ausschluß von Feuchtigkeit durchgeführt.

1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridine (**5**); allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu einer auf 10° gekühlten Lösung des Acyl-chlorids **1** (0.1 mol) in absolutem Benzol (150 ml) gibt man unter kräftigem Rühren 4-Benzylpyridin (**2**; 12.7 g, 0.075 mol) und Diisopropylethylamin (19.4 g, 0.15 mol). Nach 17 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird vom Amin-hydrochlorid abfiltriert und das Benzol im Vakuum abdestilliert, wobei die Verbindungen **5** meist kristallisieren. Die Umkristallisierung aus Aceton ist in den meisten Fällen nicht erforderlich.

Acyl-bromide (**6**); allgemeine Herstellungsverfahren:

Durch die Lösung eines 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridins (**5**; 0.3 mol) in Benzol oder Ether (150 ml) leitet man unter kräftigem Rühren trockenen Bromwasserstoff solange, bis die Lösung entfärbt ist und das 4-Benzylpyridinium-chlorid kristallisiert. Zu schnelles Einleiten verhindert häufig die Kristallisation, es bilden



sich dann zwei flüssige Phasen. Das Acyl-bromid wird aus der Benzol- bzw. Ether-Phase durch Abdampfen des Solvens und anschließende Destillation isoliert.

Tabelle 2. Acyl-bromide (**6**) aus 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen (**5**) und Bromwasserstoff

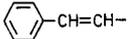
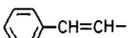
6	R ¹	Ausbeute [%]	Kp/torr	(Kp/torr aus Lit.)
a		98	95°/12	218–220°/739 ³
b		98	100–110°/12	145–149°/42 ³
c		100	162–165°/12	183–186°/27 ³
d		71 ^a	77–82°/760	76°/760 ⁴
e		95	148–150°/12	180–184°/40 ³

^a Als Solvens wurde Ether verwendet.

Carbonsäure-methylester bzw. -phenylester (**7**); allgemeine Herstellungsverfahren:

Zu der Lösung eines 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridins (**5**; 0.05 mol) in absolutem Benzol (300 ml) gibt man Methanol (5 ml, 0.16 mol) bzw. Phenol (0.05 mol) und erhitzt dann das Gemisch zum Sieden, bis Entfärbung eingetreten ist. Die Reaktionszeiten sind abhängig von der Art der Acyl-Gruppe und betragen 2–17 h. Die benzolische Lösung wird rasch mit verdünnter Salzsäure und mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert und das zurückbleibende Produkt im Vakuum destilliert.

Tabelle 3. Methyl- und Phenyl-carboxylate (7) aus 1-Acyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridinen (6) und Methanol bzw. Phenol

7	R ¹	R ²	Aus- beute [%]	Kp/torr	(Kp/torr aus Lit.)
a		-CH ₃	84	82-85°/12	199.45°/760 ⁴
a			97	160-165°/12	314°/760 ⁴
d	H ₃ C-	-CH ₃	63 ^a	70°/760	56.95°/760 ⁴
d	H ₃ C-		72	80-82°/12	195.7°/760 ⁴
e		-CH ₃	77	135-138°/12	261.9°/760 ⁴
e			79	205-207°/12	190-210°/16 ⁴

^a Die Ausbeute wurde in dem bis 70° siedenden Produktgemisch ¹H-N.M.R.-spektrometrisch bestimmt.

Carbonsäure-anhydride (8): Herstellungsvorschriften:

Benzoessäure-anhydrid: Ein Gemisch von 1-Benzoyl-4-benzyliden-1,4-dihydropyridin (**5a**; 16.9 g, 0.062 mol), Benzoessäure (7.5 g, 0.062 mol) und Benzol (250 ml) wird 3 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Gemisch rasch mit verdünnter Salzsäure und mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abdestilliert und das zurückbleibende Produkt im Vakuum destilliert; Ausbeute: 10 g (72%); Kp: 130°/0.06 torr; F: 38-41° (Lit. ⁴, Kp: 360°/760 torr; F: 42-43°).

Zimtsäure-anhydrid: Ein Gemisch von 4-Benzyliden-1-cinnamoyl-1,4-dihydropyridin (**5e**; 11.9 g, 0.040 mol), Zimtsäure (5.9 g, 0.040 mol) und Benzol (250 ml) wird 17 h zum Sieden erhitzt. Anschließend wird das Gemisch rasch mit verdünnter Salzsäure und mit verdünnter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Benzol wird abgezogen und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute: 6.3 g (57%); F: 134° (Lit. ⁴, F: 138°).

Eingang: 16. Januar 1978

¹ A. Tschitschibabin, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **61**, 547 (1928).

² Vgl. H. A. Staab, in: W. Foerst, *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie*, Band V, Verlag Chemie, Weinheim, 1967, S. 53; und dort zitierte Literatur.

³ R. Adams, L. H. Ulich, *J. Chem. Soc.* **42**, 609 (1920).

⁴ D'ans Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Bd. II, Organische Verbindungen, 3. Auflage, Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg, 1964.