

Originalarbeiten · Full Papers

Synthese von cyanosubstituierten Di- und Tetrahydropyridinen in DIMCARB (Dimethylamin-CO₂-Additionsverbindung)

S. Dunkel und U. Heß

Berlin, Institut für Pharmazie der Humboldt Universität

G. Reck

Berlin, Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung

Eingegangen am 4. August 1994 bzw. 28. August 1996

Synthesis of Cyanosubstituted Di- and Tetrahydropyridines in DIMCARB (Dimethylamine-CO₂-Adduct)

Abstract. A new selective method for base-catalyzed ring closure reaction of acetophenones (**1a–I**) with malononitrile in DIMCARB (dimethylamine-CO₂-addition-compound) as solvent of high dimethylamine concentration is reported, which

allows effective syntheses of (1,2-dihydro-4-pyrid-6-yl)di-cyanomethanides and 5-cyano-6-dicyanomethylene-1,2,3,6-tetrahydropyridines in good yields. The structure of the two new classes of compounds is proved by X-ray diffraction analysis.

DIMCARB (**D**) vereinigt in sich die Vorteile eines nicht-wäßrigen Lösungsmittels für zahlreiche organische und anorganische Substanzen wie auch die Möglichkeit des Einsatzes als Dimethylcarbamat-, Dimethylamin- und Kohlendioxid-Precursor für thermochemische [1, 2] und elektrochemische [3] Synthesen. Besonders erfolgreich wurde **D** bisher als „Dimethylamin-Precursor“ [1, 2] bei der nucleophilen Reaktion mit Alkylhalogeniden [1, 4], ungesättigten aktivierten Halogeniden unter Erhalt der Doppelbindung und Thiolen [1, 5] sowie enolischen Carbonylverbindungen [6, 7] unter Bildung entsprechender Dimethylamino-Verbindungen eingesetzt. Ebenso läßt sich **D** für die Mannich- [8] und Willgerodt-Kindler-Reaktion [9] sowie die Leucart-Wallach-Reaktion verwenden. Weiterhin ist mit **D** eine selektive und effektive Hydrodimethylaminierung von ungesättigten Carbonsäurederivaten zu entsprechenden β -Aminosäure-Analoga möglich [2].

Das aus gasförmigem, trockenem Dimethylamin und CO₂ einfach zugängliche **D** [1, 3, 10] stellt eine viskose Flüssigkeit dar (*Kp.* 61 °C), die mit organischen Solventien mischbar ist [11] und beim Destillieren in ihre Komponenten zerfällt. Diese reagieren im Kühler wieder zum strukturvariabel und nicht stöchiometrisch gebundenen Dimethylamin-CO₂-Komplex [(CH₃)₂NH]_n

CO₂ [2, 12], wobei *n* eine Größe darstellt, die den Base-Überschuß kennzeichnet (*n* > 2); im flüssigen **D** beträgt das Verhältnis Dimethylamin:CO₂ = 1,65–1,80:1. Beim Verhältnis 2:1 kristallisiert **D** bei 28 °C aus, so daß es beachtlich von einer Dimethylammoniumdimethylcarbamat-Struktur abweicht. ¹H-NMR-Untersuchungen zeigen, daß die Aminkomponente einem schnellen Wechsel zwischen Ammonium- und Carbamat-Funktion unterliegt, so daß CO₂ gleichsam als „Dimethylamin-Carrier“ zwischen beiden Aminkomponenten pendelt, wobei differenzierte Prototropiebeziehungen involviert sind [12].

Die experimentell ermittelte Akzeptorzahl von **D** beträgt 33,3, die Donorzahl 27,5 [11], die damit geringer als bei aliphatischen Aminen ausfällt (30–40). Damit ergeben sich für **D** schwache protische Eigenschaften und eine geringe „Bulk-Donizität“, die sich jedoch vorteilhaft bei selektiven Aminolysen auswirken kann.

Die geringe Bildungsenthalpie aus den Komponenten, die intermolekulare Wechselwirkung innerhalb eines dynamischen Strukturverhaltens über Ionenpaare sowie die daraus resultierenden bindungsabhängigen Veränderungen komplexer Molekülverbände gestatten, ermöglichen die Nutzung von **D** sowohl als Lösungsmittel wie auch als Elektrolyt und Synthon.

Ergebnisse

Bei der Reaktion der Aryl- und Hetarylacetophenone **1a–l** mit Malodinitril in **D** (s. Schema 1) entstehen über entsprechende Knoevenagel-Produkte **2a–l**, die teilweise isoliert werden können (**2e**, **2k**), substituierte Dimethylammonium-(1,2-dihydropyrid-6-yl)-dicyanomethanide vom Typ **6** (**6a**, **6e**, **6l**) sowie substituierte 5-Cyanomethylen-1,2,3,6-tetrahydropyridine vom Typ **7** (**7a–d**, **7f–j**) als neue Verbindungsklassen (Schema 1 und Tab.1).

Die Synthese erfolgt durch Einbringen von **1a–l** und Malonsäuredinitril (Molverhältnis 1:1,2) ohne bzw. mit Lösungsvermittler bei Raumtemperatur unter 1-stündigem Rühren (s. Tab. 1 und exp. Teil).

Die Reinigung der Rohprodukte, die durch Abdestillieren der Lösungsmittel i. Vak. gewonnen werden, erfolgt durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie. Durch Zufügen von verd. Salzsäure zu Produkten des Typs **6** in Ethanol bei 5 °C bis pH 3 findet eine Umwandlung zu Verbindungstyp **7** statt. Abb. 1 und 2 repräsentieren anhand des Prototyps **6a** alle Kristallstrukturen des Typs **6**.

Bindungsabstände und -winkel sind in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt. Die in **6a** enthaltenen Chloroformmoleküle sind nur über schwache van der Waals-Kontakte gebunden und können daher die Kristallstruktur leicht verlassen. Die Dimethylammonium-Struktureinheit liegt als Kation des (5-Cyano-2-methyl-2,4-diphenyl-1,2-dihydropyrid-6-yl)dicyanomethanid-Anions vor. Dies wird insbesondere durch den Nachweis zweier Wasserstoffatome am N27 bewiesen. Diese ermöglichen die Bildung zweier symmetrieunabhängiger intermolekularer Wasserstoffbrücken mit folgenden Parametern: N7–N24=2,85 Å; H1–N24=1,97 Å; N27–N26'=2,86 Å und H2–N26'=2,00 Å (Abb. 2). Durch diese sowie die symmetrieäquivalenten Brücken werden die Moleküle in z-Richtung des Kristalls zu endlichen Ketten verknüpft.

Formal sind im Pyridinring Doppelbindungen zwischen den Atomen C5 und C6 sowie zwischen C3 und C4 zu erwarten. Die ermittelten Bindungsabstände C3–C4=1,347 Å; C4–C5=1,438 Å; C5–C6=1,411 Å und C6–N1=1,344 Å lassen jedoch auf eine weitgehende Delokalisierung der π -Elektronen schließen. Der Wert von 1,344 Å für N1–C6 entspricht dem einer Peptidbindung. Dieser Wert zeigt zusammen mit dem Bindungswinkel C2–N1–C6=122,1°, daß N1 in einem sp^2 -ähnlichen Hybridzustand vorliegt.

Der zentrale Ring bildet eine SOFA-Konformation, in der die Atome N1, C3, C4, C5 und C6 in guter Näherung eine Ebene bilden, wobei die mittlere Abweichung 0,044 Å beträgt; C2 weicht um 0,515 Å von dieser Ebene ab.

Die Delokalisierung der π -Elektronen erstreckt sich

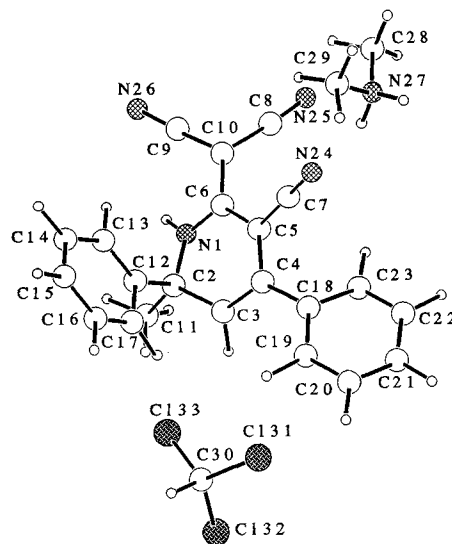


Abb. 1 Röntgenstruktur von **6a** als Prototyp der Strukturen vom Typ **6**

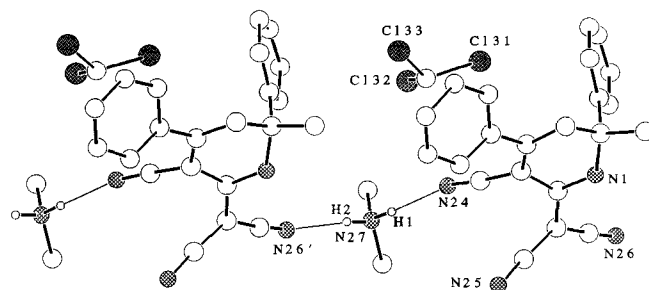


Abb. 2 Röntgenstruktur von **6a** unter Berücksichtigung zweier symmetrieunabhängiger intermolekularer Wasserstoffbrücken

auch auf die 5-Cyano-Gruppe, womit sich die gelbe Farbe der Kristalle erklärt. Eine Ausweitung der Delokalisierung auf die Dicyanomethanid-Funktion ist im Kristall nicht möglich, da diese Gruppe 28° um die Bindung C6–C10 aus der Ebene N1–C6–C5–C4–3 herausgedreht ist. Die durch den Einfluß von Röntgenstrahlen verursachte Zersetzung der Kristalle könnte jedoch zu einer Coplanarität beider Gruppen unter weiterer π -Elektronendelokalisierung führen, womit sich die Verfärbung von gelb nach rot erklären läßt.

Abb. 1 weist für das asymmetrische C2-Atom eine *R*-Konfiguration nach. Da es sich jedoch um eine zentrosymmetrische Kristallstruktur handelt, sind im Kristall ebenso Moleküle der *S*-Konfiguration vorhanden, so daß ein Racemat vorliegt.

Diskussion

Die C,H-Acidität der KNOEVENAGEL-Produkte **2a–e** läßt (Schema 1, G1. 1) in **D** die Bildung entsprechen-

Tab. 2 Bindungsabstände (Å) von **6a**

Atom 1	Atom 2	Abstand	Atom 1	Atom 2	Abstand
N1	C2	1.479(8)	C12	C17	1.354(9)
N1	C6	1.334(8)	C13	C14	1.418(11)
N24	C7	1.144(9)	C14	C15	1.345(13)
N25	C8	1.150(9)	C15	C16	1.343(15)
N26	C9	1.162(9)	C16	C17	1.425(13)
C2	C3	1.512(9)	C18	C19	1.394(9)
C2	C11	1.539(9)	C18	C23	1.384(9)
C2	C12	1.556(9)	C19	C20	1.405(11)
C3	C4	1.347(9)	C20	C21	1.372(11)
C4	C5	1.438(9)	C21	C22	1.367(11)
C4	C18	1.489(9)	C22	C23	1.391(9)
C5	C6	1.411(9)	N27	C28	1.465(14)
C5	C7	1.418(9)	N27	C29	1.462(10)
C6	C10	1.434(9)	C131	C30	1.775(14)
C8	C10	1.408(9)	C132	C30	1.727(14)
C9	C10	1.387(9)	C133	C30	1.587(14)
C12	C13	1.358(11)			

Tab. 3 Bindungswinkel (°) von **6a**

Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Winkel
C2	N1	C6	122.1(6)	C8	C10	C9	119.0(6)
N1	C2	C3	107.6(6)	C2	C12	C13	122.0(8)
N1	C2	C11	108.2(6)	C2	C12	C17	118.9(7)
N1	C2	C12	109.9(6)	C13	C12	C17	119.0(8)
C3	C2	C11	111.4(6)	C12	C13	C14	120.9(8)
C3	C2	C12	110.5(6)	C13	C14	C15	120.5(9)
C11	C2	C12	109.2(6)	C14	C15	C16	118.1(9)
C2	C3	C4	120.4(6)	C15	C16	C17	122.5(9)
C3	C4	C5	118.6(6)	C12	C17	C16	118.8(8)
C3	C4	C18	120.2(6)	C4	C18	C19	119.8(6)
C5	C4	C18	121.2(6)	C4	C18	C23	122.0(6)
C4	C5	C6	119.4(6)	C19	C18	C23	118.2(6)
C4	C5	C7	122.0(6)	C18	C19	C20	121.2(6)
C6	C5	C7	118.7(6)	C19	C20	C21	118.7(8)
N1	C6	C5	118.2(6)	C20	C21	C22	120.8(8)
N1	C6	C10	116.6(6)	C21	C22	C23	120.5(8)
C5	C6	C10	125.1(6)	C18	C23	C22	120.5(6)
N24	C7	C5	177.9(8)	C28	N27	C29	113.3(9)
N25	C8	C10	176.7(8)	C131	C30	C132	107.5(8)
N26	C9	C10	177.5(8)	C131	C30	C133	112.2(8)
C6	C10	C8	122.0(6)	C132	C30	C133	115.6(8)
C6	C10	C9	119.0(6)				

der mesomeriestabilisierter Methylen-Ketenimin Anionen **3** zu (Gl. 2), die mit neutralem **2a–e** zu den weitgehend konjugierten dimeren Anionen **4** reagieren (Gl. 3). Als reaktive Zwischenprodukte vom Ketenimin-Typ [13] besitzt deren Imin-C-Atom eine ausgeprägte Elektrophilie [14], die als Triebkraft der anionotropischen Umlagerung in **5** anzusehen ist, das sich unter Ringschluß zu Dimethylammonium-(1,2-dihydropyrid-6-yl)dicyanomethaniden vom Typ **6** stabilisiert (Gl. 4). **6** geht beim Erhitzen unter Rückfluß in **D** oder durch Behandlung in verd. Salzsäure (Gl. 5) in die Tetrahydropyridine vom Typ **7** über, die in der Regel direkt aus

1a–I mit Malodinitril in **D** als stabile Endprodukte entstehen.

Die Bildung der Produktpalette **6** und/oder **7** ist unabhängig von den unterschiedlichen pK_a -Werten der Edukte **1a–I**. Bei Vergleichsexperimenten zur Synthese von **6a** aus **1a** und Malodinitril unter Verwendung verschiedener Basen wie DBU, Collidin und Dimethylamin resultieren jedoch unterschiedliche Ausbeuten (15%, 20%, 50%), mit **D** hingegen 73%.

Die Untersuchungen zeigen, daß mit **D** ein vielseitiges Lösungsmittel hoher Dimethylaminkonzentration zur Verfügung steht, das für basenkatalysierte proto-

trope Reaktionen und Umlagerungen ausgezeichnet geeignet ist.

Beschreibung der Versuche

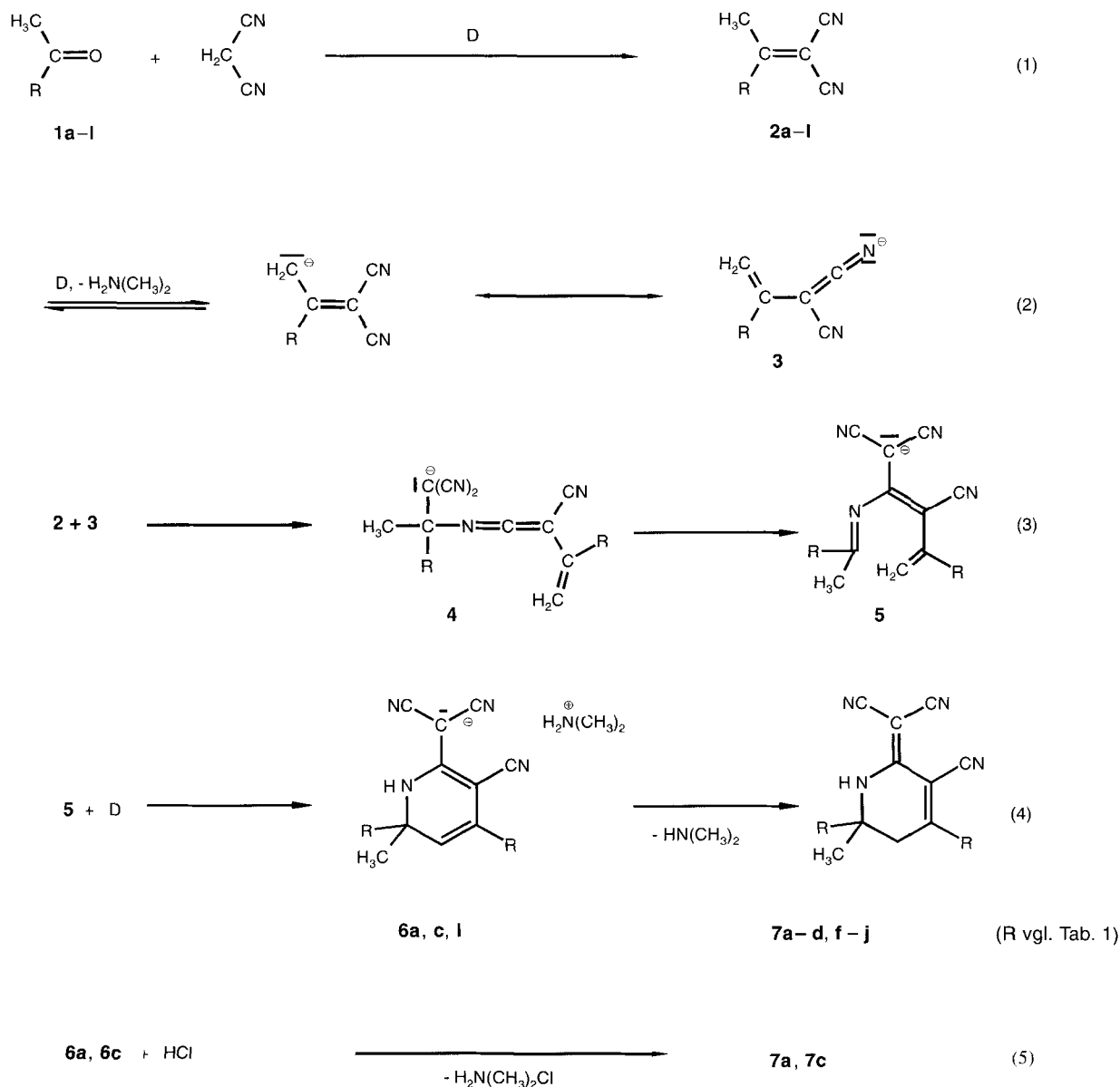
1a–l standen als kommerzielle Produkte zur Verfügung und können entsprechend [17] synthetisiert werden.

Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren (δ in ppm) erfolgte mit einem 300 MHz Kernresonanzspektrometer vom Typ BRUKER AM 300, die Massenspektren wurden mit einem Gerät der Firma HEWLETT-PACKARD 5995A-GC/MS und die IR-Spektren mit dem IR-Spektrometer UR20 der Firma Carl Zeiss Jena erstellt. Für DC fanden Fertigplatten Kieselgel 60 (Merck, Schichtdicke 0,25 mm) Verwendung. Laufmittelsysteme: E = Essigsäureethylester; H = Hexan. Zur De-

tektion dienten UV-Licht, I_2 -Dämpfe und Dragendorff-Reagens.

6a kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $\text{P2}_1/\text{c}$ mit 4 Formeleinheiten $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N} \times \text{C}_2\text{H}_8\text{N} \times \text{CHCl}_3$ in der Elementarzelle. Die Gitterkonstanten betragen $a = 13,911(3) \text{ \AA}$, $b = 10,493(8) \text{ \AA}$, $c = 18,112(3) \text{ \AA}$ und $\beta 97,64(3)^\circ$ (5). Die berechnete Dichte ist $1,268 \text{ g/cm}^3$.

Von einem gelben Kristall mit den Abmessungen $0,3 \times 0,35 \times 0,45 \text{ mm}^3$ wurden auf einem ENRAF-NONIUS CAD-4 Diffraktometer die Intensitäten von 2682 unabhängigen Reflexen im Bereich $1,5^\circ < 2\theta < 25^\circ$ mit monochromatisierter $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung gemessen. 2327 Reflexe mit $I(\text{hkl}) > \sigma(I)$ wurden für die Strukturanalyse verwendet. Während einer Expositionszeit von 36 Std. sank die Intensität zweier Referenzreflexe um 25%. Dies deutet auf die Zersetzung des Kristalls unter dem Einfluß von Röntgenstrahlen hin. Ursache



Schema 1 Reaktionsablauf zu Produkten des Typs **6** und **7**

hierfür ist wahrscheinlich der Austritt des mitkristallisierten Chloroforms aus dem Kristall, was zu einer Zerstörung großer Bereiche der geordneten Struktur unter Verfärbung von gelb nach rot führt.

Die Struktur wurde mit dem Programm MULTAN-82 [15] zur direkten Phasenbestimmung und mit Differenzfouriersynthesen gelöst. Nahezu alle Wasserstoffatome konnten ebenfalls mit Differenzfouriersynthesen lokalisiert werden. Die Verfeinerung der Atomkoordinaten und anisotropen Temperaturfaktoren der Nichtwasserstoffatome konvergierte mit einem *R*-Wert von 0,139 für alle beobachteten Reflexe. Die resultierenden Atomparameter sind in Tab. 2 aufgeführt. Der verhältnismäßig hohe *R*-Wert ist mit der erwähnten Kristallzerstörung zu erklären.

Weitere Einzelheiten zur Kristalluntersuchung können im Fachinformationszentrum Karlsruhe, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, unter der Hinterlegungsnummer CSD angefordert werden.

Allgemeine Synthesevorschrift und Aufarbeitung, vgl. Tab. 1

11,0–16,5 g (100 mMol) **1a–l** reagieren mit 7,9 g (105 mMol) Malonsäuredinitril in 10 ml **D** unter Rühren bei 25 °C innerhalb von 1–3 h zu **6a**, **6c**, **6l**, **7a–d** und **7f–i** (s. Variante 1, Tab. 1). Im Fall einer heftigen Reaktion setzt man nach 2) unter Zusatz von Chloroform oder Ether um (s. Tab. 1). Nach Beendigung der Reaktion wird i. Vak. eingengt und das Rohprodukt umkristallisiert oder über SC gereinigt (Variante a). Zur Darstellung von Verbindungen des Typs **7** löst man die Produkte des Typs **6** (s. Schema 1) in Ethanol, tropft bei 5 °C verd. Salzsäure bis pH 2 zu und reinigt das anfallende Rohprodukt durch Umkristallisieren oder durch SC (Variante b).

Tab. 1 Cyanosubstituierter Tetrahydropyridine (**7a–j**) aus Aryl- bzw. Hetaryl-acetophenonen

Edukte		Produkte	
Nr.	R	Nr.	Ausbeute/%
1a	C ₆ H ₅	7a	73 ^{a,b)}
1b	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	7b	57 ^{a)}
1c	4-Cl-C ₆ H ₄	7c	77 ^{a,c)}
1d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	7d	60 ^{a)}
1e	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	–	– ^{d)}
1f	4-CN-C ₆ H ₄	7f	50 ^{b)}
1g	4-F-C ₆ H ₄	7g	64 ^{a)}
1h	Thiophen-2-yl	7h	53 ^{a)}
1i	4-Chlor-thiophen-2-yl	7i	96 ^{a)}
1j	Benzofuran-2-yl	7j	64 ^{b)}
1k	Indol-3-yl	–	– ^{d)}
1l	Pyrid-3-yl	–	– ^{e)}

^{a)} 1 Std. Reaktion bei 25 °C unter Rühren; ^{b)} wie ^{a)} unter Zusatz von Ether oder Chloroform im Molverhältnis 1:5; ^{c)} als Dimethylammonium(1,2-dihydropyrid-6-yl)-dicyanomethanid **6a** u. **6c** synthetisierbar, nach Ansäuern mit HCl auf pH 2 werden **7a** u. **7c** erhalten (s. exp. Teil); ^{d)} nur Knoevenagel-Produkt isolierbar (s. exp. Teil **2e**, **2k**); ^{e)} nur **6l** synthetisierbar

Dimethylammonium[(5-cyano-2-methyl-2,4-diphenyl-1,2-dihydropyrid-6-yl)dicyanomethanid] × CHCl₃ (**6a**)

12 g (100 mMol) **1a** und 7,9 g (105 mMol) Malonsäuredinitril

werden in 10 ml **D** nach 1) zur Reaktion gebracht. Die Aufarbeitung nach Variante a und Umkristallisieren aus Chloroform führt zu 17,1 g **6a** × CHCl₃ bzw. nach Variante b zu 12,3 g **6a**. Aus Chloroform. *F.* 114–16 °C (Zers.); Ausb. 70%; C₂₅H₂₄Cl₃N₅ (488,84); ber. C 59,95, H 4,83, Cl 21,67, N 13,98; gef. C 60,20, H 4,88, Cl 21,23, N 13,78. – MS(70 eV): *m/e* (%) = 381 (M⁺, 1); 366(19); 336(32); 321(62); 103(7); 44(100). – ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ = 1,55 (s, 3 H); 2,52 (s, 6 H); 5,29 (s, 1 H); 6,50 (s, 1 H); 7,16–7,44 (10 ar. H); 8,13 (s, b, 2 H); 8,30 (s, 1 H) ppm. – IR(KBr): ν_{NH} 3280, 3400; ν_{CN} 2160–95 cm^{–1}.

5-Cyano-6-dicyanomethylen-2-methyl-2,4-diphenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**7a**)

SC: **7a**: *F.* 199–201 °C; Ausb. 73%; C₂₂H₁₆N₄ (336,40); ber. C 78,55, H 4,79, N 16,66; gef. C 78,18, H 4,87, N 16,47. – MS (70 eV): *m/e* (%) = 336 (M⁺, 11); 321(21); 207(12); 130(19); 103(41); 77(100). – ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ = 1,90 (s, 3 H); 3,40 (dd, 2 H); 7,29–7,61 (10 ar. H); 8,41 (s, 1 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3280; ν_{CN} 2215 cm^{–1}.

5-Cyano-6-dicyanomethylen-2-methyl-2,4-bis(p-tolyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**7b**)

13,4 g (100 mMol) **1b** und 7,9 g (105 mMol) Malonsäuredinitril in 9 ml **D** reagieren nach 1) und Aufarbeitung b zu 20,75 g **7b**. *F.* 173–75 °C (SC); Ausb. 57%; C₂₄H₂₀N₄ (364,45); ber. C 79,09; H 5,53, N 15,37; gef. C 78,42, H 5,63, N 15,20. – MS(70 eV): *m/e* (%) = 364 (M⁺, 14); 349 (28); 220 (11); 144 (38); 115 (45). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,76 (s, 3 H); 2,32 (s, 3 H); 2,36 (s, 3 H); 3,30 (dd, 2 H); 6,96–7,34 (8 ar. H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3285; ν_{CN} 2220 cm^{–1}.

Dimethylammonium {[2,4-bis(p-chlorphenyl)-5-cyano-2-methyl-1,2-dihydropyrid-6-yl]dicyano-methanid} (**6c**) (Aufarbeitung und 2,4-Bis(p-chlorphenyl)-5-cyanomethylen-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**7c**)

Die Reaktion von 15,4 g (100 mMol) **1c** und 7,9 g (105 mMol) Malonsäuredinitril in 8 ml **D** ergibt nach 1) und Aufarbeitung a 15,4 g **6c** bzw. nach Aufarbeitung b 15,2 g **7c**. **6c**: *F.* 165–70 °C; Ausb. 70% C₂₄H₂₁Cl₂N₅ (450,37); ber. C 64,01, H 4,70, N 15,55, Cl 15,74; gef. C 63,91, H 4,57, N 15,38, Cl 16,79. – MS(70 eV): *m/e* (%) = 406 (43); 405 (M⁺, 45, 21); 404 (64); 389 (100); 164 (89); 138 (59). – ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ = 1,54 (s, 3 H); 2,53 (s, 6 H); 5,31 (s, 1 H); 6,71 (s, 1 H); 7,39 (8 ar. H); 8,13 (s, b, 2 H) ppm.

7c (Aufarbeitung b): *F.* 163–65 °C; Ausb. 77%; C₂₂H₁₄Cl₂N₄ (405,29); ber. C 65,19, H 3,48, N 13,82, Cl 17,49; gef. C 64,39, H 3,57, N 13,60, Cl 14,47. – MS (70 eV): *m/e* (%) = 405 (M⁺, 20); 404 (60); 240 (47); 189 (23); 164 (100); 102 (46). – ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ = 1,72 (s, 3 H); 3,53 (dd, 2 H); 7,52 (8 ar. H); 9,74 (s, 1 H) ppm. – IR(KBr): ν_{NH} 3280, 3400; ν_{CN} 2160–95 cm^{–1}.

5-Cyano-6-dicyanomethylen-2-methyl-bis(p-nitrophenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**7d**)

Nach 2) und Aufarbeitung b): *F.* 244–47 °C (Aceton/Methanol); Ausb. 60%; C₂₂H₁₄N₆O₄ (426,38). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 426 (M⁺, 12); 411 (25); 303 (29); 251 (56); 150 (24); 43 (17); 18 (100). – ¹H-NMR (DMSO-D₆): δ = 1,78 (s, 3 H); 3,65 (dd, 2 H); 7,01–8,33 (8 ar. H); 9,89 (s, 1 H) ppm. IR (KBr): ν_{NH} 3440; ν_{CN} 2220 cm^{–1}.

5-cyano-2,4-bis(p-cyanophenyl)-6-dicyanomethylen-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7f)

Nach 2 und Aufarbeitung b): *F.* 237–40 °C; Ausb. 50%; $C_{24}H_{14}N_6$ (386,40). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 386 (M^+ , 46); 371 (100); 284 (21); 231 (89); 129 (41); 102 (25). – 1H -NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 1,97 (s, 3 H); 3,74 (dd, 2 H); 7,62–7,93 (8 ar. H); 8,50 (s, 1 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3420; ν_{CN} 2210 cm^{-1} .

5-cyano-6-dicyanomethylen-2,4-bis(p-fluorphenyl)-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7g)

Nach 1) und Aufarbeitung b): *F.* 210 °C; Ausb. 64%; $C_{22}H_{14}N_4F_2$ (372,36). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 372 (M^+ , 68); 357 (100); 224 (48); 148 (49); 95 (25). – 1H -NMR(DMSO- D_6): δ = 1,72 (s, 3 H); 3,54 (dd, 2 H); 7,20–7,57 (8 ar. H); 9,74 (s, 1 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3270; ν_{CN} 2220 cm^{-1} .

5-Cyano-6-cyanomethylen-2-methyl-2,4-dithien-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7h)

Nach 1) und Aufarbeitung b): *F.* 224–228 °C (Ethanol); Ausb. 53%; $C_{18}H_{12}N_4S_2$ (348,45). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 348 (M^+ , 44); 212 (97); 197 (17); 136 (100); 109 (70); 97 (16). – 1H -NMR(DMSO- D_6): δ = 2,77 (s, 3 H); 3,64 (dd, 2 H); 689–8,22 (6 ar. H); 9,83 (s, 1 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3270; ν_{CN} 2230 cm^{-1} .

2,4-Bis(5-chlo-thien-2-yl)-5-cyano-6-dicyanomethylen-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7i)

Nach 1) und Aufarbeitung b): *F.* 232–36 °C (Ethanol/Essigester); Ausb. 96%; $C_{18}H_{10}Cl_2N_4S_2$ (417,34). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 418 (M^+ , 55); 416 (74); 401 (35); 246 (100); 172 (34); 170 (88). – 1H -NMR(DMSO- D_6): δ = 1,75 (s, 3 H); 3,21 (dd, 2 H); 6,90–8,15 (6 ar. H); 9,90 (s, 1 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3260; ν_{CN} 2230 cm^{-1} .

2,4-Di(benzofur-2-yl)-5-cyano-6-dicyano-methylen-2-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (7j)

Nach 2 und Aufarbeitung b): *F.* 235–8 °C (Ethanol); Ausbeute 64%; $C_{26}H_{16}N_4O_2$ (416,42). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 416 (M^+ , 100); 401 (91); 246 (45); 170 (73); 144 (27); 115 (52). – 1H -NMR(DMSO- D_6): δ = 1,86 (s, 3 H); 3,70 (dd, 2 H); 6,79–8,25 (10 ar. H); 9,89 (s, 1 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3280; ν_{CN} 2210 cm^{-1} .

Dimethylammonium[(5-cyano-2-methyl-2,4-dipyrid-3-yl)-1,2-dihydropyrid-6-yl)dicyanomethanid] (6l)

Nach 2): *F.* 207 °C (Et_2O); Ausb. 30%; $C_{22}H_{21}N_7$ (383,46); ber. C 68,91, H 5,52, N 25,57; gef. C 69,87, H 5,67, N 25,06. – MS(70 eV): *m/e* (%) = 338 (M^+ – 45, 82), 323 (100); 296 (12); 219 (19); 165 (13); 131 (25). – 1H -NMR [$(CD_3)_2CO$]: δ = 1,16 (s, 3 H), 2,08 (s, 6 H), 4,98 (s, 1 H); 6,42 (s, 1 H); 6,87–8,21 (8 ar. H); 7,40 (s, b, 2 H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3250, 3080; ν_{CN} 2150 cm^{-1} .

2-Cyano-3-methyl-o-nitrozimsäurenitril (2e)

2 g (12 mMol) **1e** reagiert nach 2) sowie anschließender Aufarbeitung entsprechend a mit 0,96 g (13 mMol) Malonsäuredinitril in 5 ml **D** zu einem Rohprodukt, das nach SC-Trennung (Hexan:Essigester = 4:1) 0,73 g reines **2e** ergibt.

F. 133 °C; Ausb. 28%; $C_{11}H_7N_7O_2$ (213,19). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 213 (M^+ , 4); 140 (13); 104 (17); 102 (10); 63 (12); 43 (100). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2,71 (s, 3 H); 7,45–8,47 (4

ar. H). IR(KBr): ν_{CN} 2240 cm^{-1} .

2-Cyano-3-indol-3-yl-crotonsäurenitril (2k)

Entsprechend 2) erhält man aus 3,2 g (20 mMol) **1k** und 1,6 g (21 mMol) Malonsäuredinitril in 5 ml **D** nach SC-Trennung (H:E=2:3) 0,41 g **2k**. *F.* 233–6 °C; Ausb. 10%; $C_{13}H_9N_3$ (207,23). – MS(70 eV): *m/e* (%) = 207 (M^+ , 100); 179 (19); 152 (12); 142 (15); 117 (54); 90 (12). – 1H -NMR (DMSO- D_6): δ = 2,74 (s, 3 H); 3,38 (s, b, 1 H); 7,20–8,39 (5 ar. H) ppm. IR(KBr): ν_{NH} 3320; ν_{CN} 2230 cm^{-1} .

Literatur

- [1] W. Schroth, J. Andersch, H.–D. Schädler, R. Spitzner, *Chemiker-Ztg.* **113** (1989) 261
- [2] U. Hess, S. Dunkel, B. Müller, *Pharmazie* **48** (1993) 591
- [3] C.–P. Maschmeyer, J. Krahnstöver, H. Matschiner, U. Hess, *Electrochimica Acta* **35** (1990) 769
- [4] Union Carbide (Erf. S. Theodoropoulos) EP 62161; *Chem. Abstr.* **98** (1983) 88442
- [5] W.–D. Rudolf, M. Augustin, *J. Prakt. Chem.* **319** (1977) 545
- [6] J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta* **31** (1955) 1712
- [7] S. A. Glickman, A. C. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **67** (1945) 101
- [8] H. Kühn, O. Stein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **70** (1937) 567
- [9] E. V. Brown, *Synthesis* **1975**, 358
- [10] U. Petersen, in Houben–Weyl: *Methoden der Organischen Chemie* 4. Aufl., Bd. E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983, S. 142
- [11] W. Schroth, H.–D. Schädler, J. Andersch, *Z. Chem.* **29** (1989) 56, 129
- [12] R. Radeaglia, J. Andersch, W. Schroth, *Z. Naturforsch.* **44** (1989) 181
- [13] M. W. Barker, W. E. McHenry, in: *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Hrsg. S. Patai), S. 702, John Wiley and Sons, New York 1980
- [14] G. R. Krow, *Angew. Chem. Int. Ed.* **10** (1971) 435
- [15] P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq, M. M. Wolfson: MULTAN-82, A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-Ray Diffraction Data. University of York, England 1982
- [16] G. Reck, R.–G. Kretschmer, G. Walther: CELLGRAF, A Programm for Representation of Organic and Inorganic Crystal Structures, Bundesanstalt für Materialforschung 1992
- [17] K. Freudenberg, K. Weinges, *Liebigs Ann. Chem.* **590** (1954) 149

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. sc. nat. U. Hess

Humboldt-Universität zu Berlin

Institut für Pharmazie

Goethestraße 54

D-13086 Berlin