

Synthesen von Alkyl- bzw. Cycloalkylpyridinen und Naphthyridinen

Beiträge zur Chemie der Enaminoketone, 13. Mitt.

Von

**Hans Junek, Otto S. Wolfbeis, Hertha Sprintschnik
und Herbert Wolny**

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

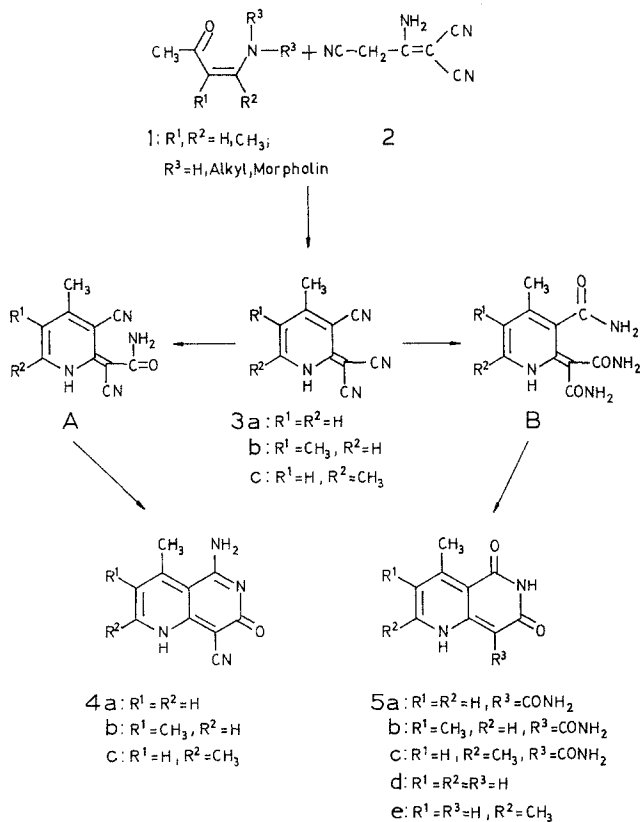
(Eingegangen am 27. September 1976)

*Enaminoketones, XIII: Syntheses of Alkyl-, Cycloalkylpyridines,
resp., and Naphthyridines*

Condensation reactions of alkyl- and cycloalkylenamino-ketones, resp. with cyanoacetamide, malononitrile and 2-amino-1-propene-1,1,3-tricarbonitrile (**2**) are investigated. Hydrolysis of dicyanomethylene substituted alkyl-dihdropyridines **3** leads to 1,6-naphthyridines **4** and **5**. With 2-morpholino-1-cyclohexenyl-1-ethanone (**6**) isoquinolines **8** and **9** are obtained. Condensation of 2-morpholinomethylene-cycloalkanones **11** yields cycloalkanepyridines **12** and **13**. 2-Morpholinomethylene-1,3-cyclohexanediones **18** with malononitrile give the quinolinones **20**.

Durch Kondensation von alkyl- bzw. arylsubstituierten β -Enaminoketonen **1** mit „dimerem Malonsäuredinitril“ **2** werden 2-Dicyanmethylen-1,2-dihdropyridin-3-carbonitrile erhalten, aus welchen durch Hydrolyse der benachbarten Nitrilgruppen ein intramolekularer Ringschluß zu 1,6-Naphthyridinderivaten führt¹⁻³. In der Mehrzahl sind diese weiterführenden Reaktionen mit arylsubstituierten Enaminoketonen durchgeführt worden, während über alkyl- bzw. cycloalkylsubstituierte Verbindungen in dieser Hinsicht noch wenig bekannt ist. Darüber soll die vorliegende Untersuchung referieren. Es wurden zunächst die Dimethyl-dihdropyridine **3 a—c** ausgewählt und deren Verhalten gegenüber einer partiellen sauren bzw. basischen Hydrolyse näher untersucht. Die dabei erhaltenen Folgeprodukte sind die 1,6-Naphthyridine **4 a—c** und **5 a—e**.

Die 5-Amino-7-oxo-1,7-dihydro-1,6-naphthyridin-8-carbonitrile **4 a—c** stellen die Endprodukte des *basischen* Abbaues von **3 a—c** dar. Laut Elementaranalyse ist jeweils 1 Mol H₂O an die Ausgangsverbindung addiert worden, so daß als Zwischenstufe die Struktur **A** in Betracht zu ziehen ist. Zusätzlich zur Verseifung einer Nitrilgruppe zur Carboxamidfunktion muß weiter eine Cycloisomerisierung zum Naphthyridinderivat angenommen werden.



Die *saure* Hydrolyse von **3 a—c** liefert Naphthyridindione **5 a—e**. Dabei werden sämtliche Nitrilfunktionen verseift (**B**) und eine Parallele zum reaktiven Verhalten des dimeren Malonsäuredinitrils geschaffen, welches sich unter diesen Bedingungen zum Glutacincarbonsäureamid cyclisiert⁴. Je nach der Konzentration der zur Hydrolyse verwendeten Schwefelsäure werden entweder die noch eine Carboxamidfunktion enthaltenden Produkte **5 a—c** oder die Naphthyridine **5 d** und **5 e** (R³ = H) erhalten⁵.

Vergleicht man die Elektronenspektren der als Ausgangsmaterialien eingesetzten Dihydropyridinderivate **3** mit denen der Hydrolyseprodukte (**4** und **5**), so werden beträchtliche Unterschiede bemerkbar. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, liegt das $\lambda_{\max}$ der Dihydropyridine **3 a—c** bei 315 nm, während die Hydrolyseprodukte **4** und **5** zusätzlich eine längerwellige Absorption aufweisen (350—440 nm). Dies spricht eindeutig für die zusätzliche Cyclisierung bei der Hydrolyse, so daß die zu **4** bzw. **5** isomeren Strukturen **A** und **B** auszuschließen sind.

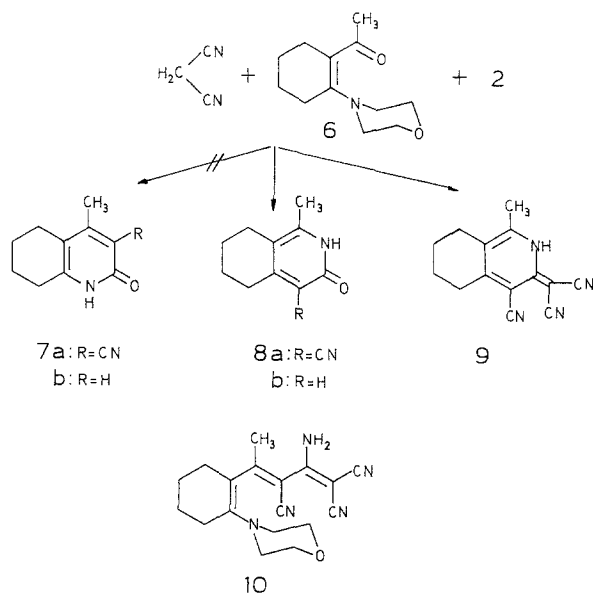
Tabelle 1. Angaben zu den Elektronenspektren von **3 a—c**, **4 a** und **5 a—c** (in CH₃OH; auf die Bestimmung der ϵ -Werte wurde auf Grund der geringen Löslichkeit verzichtet)

	3 a	3 b	3 c	4 c	5 a	5 c	5 d
$\lambda_{\max}$, nm	316	314	315	296, 348	308, 398	308, 388	315, 438

Als weiteres Enaminoketon ist das 2-Morpholino-1-cyclohexenyl-1-äthanon (**6**) in seinem reaktiven Verhalten gegenüber den Nitrilen der Malonsäure untersucht worden. Mit monomerem Malonitril wird bereits ohne Basenkatalyse ein Kondensationsprodukt erhalten, welchem — dem allgemeinen Reaktionsschema eines nukleophilen Angriffes am Carbonyl folgend — die *Chinolin*struktur **7 a** zuzuschreiben wäre. Die ohne Basenzusatz rasch verlaufende Reaktion deutet jedoch bereits darauf hin, daß eine intermediäre hydrolytische Eliminierung des Morpholinrestes nicht auszuschließen ist. Eine solche Verdrängung des Morpholinrestes von **6** würde dann einen Angriff der CH₂-Gruppe des Nitrils an dieser Stelle ermöglichen, wodurch für das Reaktionsprodukt die *Isochinolin*struktur **8 a** zutreffen würde. Eine exakte Entscheidung zwischen diesen beiden Strukturen — bzw. den durch Hydrolyse erhaltenen Abbauprodukten ohne Nitrilgruppe (**7 b** bzw. **8 b**) — ist nur durch Vergleich mit einem durch eine eindeutige Alternativsynthese hergestellten Vergleichspräparat möglich. Dazu wurde die von *Sakurai* und *Midorikawa*⁶ beschriebene Umsetzung von Cyclohexanon mit Acetessigeste in Gegenwart von Ammonacetat gewählt. Hierbei kann ohne Zweifel nur das 4-Methyl-5,6,7,8-tetrahydro-chinolin-2(1*H*)-on (**7 b**) entstehen. **7 b** ist nun nicht identisch mit dem durch Verseifung und Decarboxylierung erhaltenen Folgeprodukt der Umsetzung des Enaminoketons **6** mit Malonitril. Damit ist bewiesen, daß für **8 a—b** die *Isochinolin*struktur zutrifft. Es sei in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß für die Umsetzung von 2-Acetyl-cyclohexanon mit Cyanacetamid bzw. Malonitril, welche zu homologen Produkten führen, bereits von anderen Autoren^{7, 8} die *Isochinolin*struktur

postuliert wurde, die Strukturbeweise sich jedoch nur auf die Anwesenheit einer „Lutherschen“ Isochinolinbande im IR-Spektrum bei 8,75 und 8,72 μ stützten^{9, 10}.

Die basisch katalysierte Reaktion von **6** mit dimerem Malonitril verläuft ebenfalls glatt und liefert das Dicyanmethylen-isochinolin-

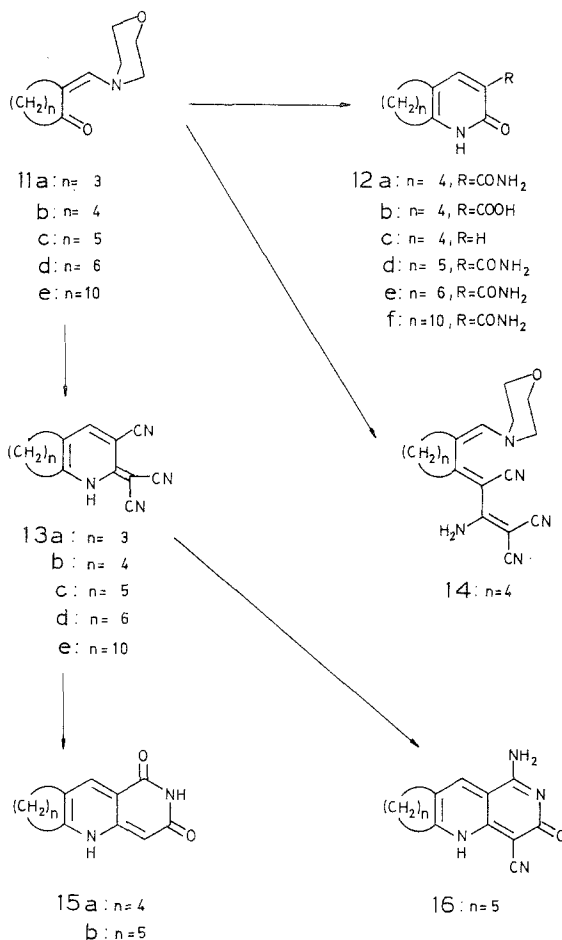


derivat **9**, während dieselbe Umsetzung ohne Katalyse und Lösungsmittel das lineare Kondensationsprodukt **10** ergibt. Unter Erhaltung des Morpholinrestes erfolgt unter diesen Reaktionsbedingungen — Schmelze der Reaktanten bei 160° — die Kondensation der Methylengruppe des dimeren Malonitrils mit der ursprünglichen Carbonylfunktion von **6**.

Schließlich ist die Gruppe der Morpholinomethylenecycloalkanone **11** hinsichtlich ihrer Reaktivität gegenüber Malonitril, Cyanacetamid bzw. **2** geprüft worden. Mit Cyanacetamid wird aus **11 b** das Carbostyryl-derivat **12 a** erhalten, welches hydrolytisch über **12 b** zu **12 c** abgebaut werden kann. Die Kopplungskonstante von 9 Hz in **12 c** weist eindeutig auf die o-Stellung der beiden einzigen olefinischen Protonen in Stellung 3 und 4 hin, womit nachgewiesen ist, daß es sich dabei um ein Chinolinderivat, und nicht um die Isochinolinstruktur, handelt. Daraus folgt, daß auch hier bei der basenkatalysierten Kondensation der Enaminoketone **11** Morpholin abgespalten wird, d. h. die CH-acide Gruppe greift unter Verdrängung des Morpholinrestes am exocycli-

sehen Kohlenstoff von **11** an. Analog dazu werden die ringhomologen Derivate **12 d—f** erhalten.

Das geschilderte Verhalten der Enaminoketone **11** wird durch ihre Umsetzung mit Malonitril bestätigt. Letzteres reagiert sehr rasch, wobei das freigesetzte Morpholin dimerisierend wirkt und dieselben



Cycloalkanopyridine **13 a—e** wie bei der Verwendung von **2** entstehen. Daraus können wieder durch saure Hydrolyse die Cycloalkanonaphthyridine **15 a—b**, bzw. **16** dargestellt werden. Beim Erhitzen von **11 b** mit **2** in einem inerten Lösungsmittel entstehen nicht die erwarteten Trinitrile **13**, sondern es reagiert die Carbonylfunktion

von **11 b** mit der CH_2 -Gruppe von **2**; dies führt zur Bildung des Triens **14**, welches, auch durch konz. Mineralsäuren, keiner Cyclisierung zugeführt werden konnte.

Vor einiger Zeit wurde von *Zacharias, Wolfbeis* und *Junek*¹¹ über die Synthese von Anilinomethylenderivaten von cyclischen 1,3-Diketonen (Cyclohexandionen) berichtet und deren Umsetzung mit Malonitril beschrieben. Diese Einstufensynthese von Enaminoketonen des Typs **18 a** aus Anilin, Orthoester und 1,3-Diketon läßt sich nicht auf alle aliphatischen Amine übertragen, so daß für die Darstellung der Morpholinomethylen- bzw. Benzylaminomethylenderivate **18 b—d** die Hydroxymethylenverbindungen **17 a—b** mit den entsprechenden Aminen zur Reaktion zu bringen sind.

17 a—b erhält man wiederum in guten Ausbeuten durch Hydrolyse der entsprechenden Anilinomethylen-cyclohexan-1,3-dione mit 5 bis 10proz. K_2CO_3 -Lösung¹⁴.

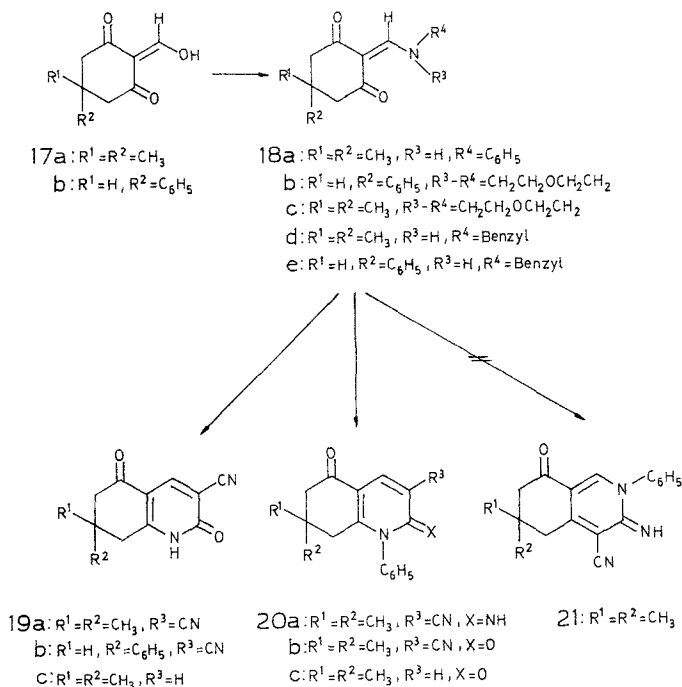
Die Morpholinomethylen-cyclohexandione **18 b** bzw. **18 c** reagieren bereits ohne Basenkatalyse sehr leicht mit Malonitril, es entstehen die 7,7-Dimethyl- bzw. 7-Phenyl-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonitrile **19 a** bzw. **19 b**.

19 a ist bereits¹¹ aus der Anilinomethylenverbindung **18 a** mit Malonitril in Gegenwart von KOH erhalten worden, jedoch nur in vergleichsweise geringer Ausbeute. Das Vorliegen der Chinolinstruktur wurde durch den hydrolytischen Abbau der Nitrilgruppe und die Feststellung der *cis*-ständigen Protonen in Stellung 3 und 4 in **19 c** gesichert.

In derselben Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß die Umsetzung von **18 a** mit der doppelt molaren Menge an Malonitril in alkalischem Medium unter Erhalt des Anilinrestes zu *Isochinolinderivaten* vom Typ **21** führen sollte. Dies muß insofern einer Korrektur unterzogen werden, als bewiesen werden konnte, daß es sich dabei um das *Chinolin* **20 a** handelt: saure Verseifung desselben führt zu einem Carbonylderivat **20 b**, welches nach hydrolytischem Abbau der Nitrilgruppe schließlich **20 c** liefert, in welchem wiederum die 9,8 Hz-Kopplung der *cis*-ständigen Protonen in Stellung 3 und 4 die Chinolinstruktur beweist. Die zu **20 a** führende Reaktion ist also so zu interpretieren, daß das Malonitril den Anilinrest verdrängt, dieser jedoch wieder unter Bildung des N-Phenyl-chinolinimins eingreift. Die in der erwähnten Arbeit¹¹ unter **4 a—e** angegebenen Hexahydroisochinoline sind deshalb richtig als 2-Imino-1,2,5,6,7,8-hexahydro-5-oxo-1-phenyl-chinolin-3-carbonitrile, z. B. **20 a**, anzusprechen.

Nach *Wolfbeis* und *Ziegler*¹² führt die Umsetzung von Cyanessigester bzw. Malonitril mit Enaminoketonen des Typs **18** in Gegenwart von KOH in *DMF* ebenfalls zu Hexahydrochinolin-3-carbonsäure-

derivaten. Abgesehen von Abbauprobungen ist von den genannten Autoren der Strukturbeweis durch eingehende IR- bzw. ^{13}C -spektroskopische Untersuchungen erbracht worden.



Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte, mit einem Büchi-Apparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt, sind nicht korrigiert. Die Elektronenspektren wurden mit einem Beckman DB-Gerät aufgenommen, für die ^1H -NMR-Spektren stand ein Varian A 60 A-Gerät zur Verfügung; IR-Spektren: Perkin Elmer 421-Spektrophotometer, Massenspektren: AEI-MS 20.

5-Amino-4-methyl-7-oxo-1,7-dihydro-1,6-naphthyridin-8-carbonitril (**4 a**)

2,0 g **3 a** werden mit 20 ml 4N-NaOH 30 Min. zum Sieden erhitzt und der erhaltene Niederschlag (0,9 g) aus verd. HCl umkristallisiert. Gelbliche Nadeln, Schmp. $> 300^\circ$.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$ (200,2) Ber. C 60,05, H 4,00, N 28,03.
Gef. C 60,01, H 3,99, N 27,98.

IR (KBr): 3500, 3320, 3220 (NH_2), 2200 (CN), 1680 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

MS [m/e (%): 200 (100), 172 (86), 157 (14), 129 (46).

5-Amino-3,4-dimethyl-7-oxo-1,7-dihydro-1,6-naphthyridin-8-carbonitril (4 b)

Aus 2,0 g **3 b** wie unter **4 a** angegeben, Ausb. 0,9 g gelbliche Nadeln; aus verd. HCl, Schmp. $> 300^{\circ}$.

$C_{11}H_{10}N_4O$. Ber. N 22,40. Gef. N 22,31.

IR (KBr): 3280, 3100 (NH_2), 2210 (CN), 1680 (CO) cm^{-1} .

5-Amino-2,4-dimethyl-7-oxo-1,7-dihydro-1,6-naphthyridin-8-carbonitril (4 c)

Aus 2,0 g **3 c** wie unter **4 a** angegeben, Ausb. 0,7 g, gelbliche Nadeln; verd. HCl, Schmp. $> 300^{\circ}$.

$C_{11}H_{10}N_4O$ (214,2). Ber. N 22,40. Gef. N 22,27.

IR (KBr): 3270, 3100 (NH_2), 2210 (CN), 1680 (CO) cm^{-1} .

MS [m/e (%): 214 (100), 196 (30), 159 (11), 133 (22).

4-Methyl-5,7-dioxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carboxamid (5 a)

a) 1,8 g **3 a** werden mit 10 ml 50proz. H_2SO_4 5 Min. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen mit 50 ml H_2O versetzt. Der Niederschlag wird mit verd. $NaHCO_3$ -Lösung digeriert, mit H_2O und Äthanol gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Ausb. 0,8 g, farblose Nadeln, Schmp. 310° .

b) Aus **4 a** wie unter a) angegeben.

$C_{10}H_9N_3O_3$. Ber. N 19,17. Gef. N 19,38.

IR (KBr): 3500 (NH_2), 1720 (CO).

3,4-Dimethyl-5,7-dioxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carboxamid (5 b)

a) 2,0 g **3 b** und 10 ml 50proz. H_2SO_4 erhitzt man 5 Min. zum Sieden, fällt mit H_2O und nimmt in verd. $NaHCO_3$ -Lösung auf. Nach Waschen mit H_2O und Äthanol erhält man aus DMF 0,8 g gelbl. Plättchen, Schmp. 315° .

b) Aus **4 b** wie unter a) angegeben.

$C_{11}H_{11}N_3O_3$. Ber. C 53,80, H 4,41, N 16,90.

Gef. C 54,28, H 4,32, N 16,95.

IR (KBr): 3350 (NH_2), 1690 (CO) cm^{-1} .

2,4-Dimethyl-5,7-dioxo-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-8-carboxamid (5 c)

2,0 g **3 c** werden mit 10 ml CF_3COOH 6 Stdn. im geschlossenen Rohr auf 110° erhitzt; Aufarbeitung durch mehrmaliges Aufnehmen in H_2O und Abdunsten der Lösung im Vak. Gelbl. Plättchen (0,5 g), Schmp. (aus Butanol) 300° . $C_{11}H_{11}N_3O_3$ *.

4-Methyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-5,7-dion (5 d)

a) 1,8 g **3 a** und 10 ml konz. H_2SO_4 werden 10 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation mit verd. $NaHCO_3$ -Lösung wird aus DMF umkristallisiert. Ausb. 0,6 g, gelborange Nadeln, Schmp. 250° . $C_9H_8N_2O_2$ *.

b) Aus **5 a** wie unter a) angegeben.

* Die Analyse (CH, N) bestätigte die angegebene Summenformel.

2,4-Dimethyl-1,5,6,7-tetrahydro-1,6-naphthyridin-5,7-dion (5 e)

1,9 g **4 c** werden mit 10 ml konz. H_2SO_4 10 Min. bis zum Dunkelwerden der Lösung erhitzt und nach dem Erkalten mit verd. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert. Ausb. 0,5 g, orangefarbene Nadeln, Schmp. (aus Äthanol): 245° .

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. N 15,91. Gef. N 15,29.

IR (KBr): 3400, 3050 (NH), 1670 (CO) cm^{-1} .

1-Methyl-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-4-carbonitril (8 a)

2,0 g 1-Acetyl-2-morpholinocyclohexen¹³ (**6**) werden mit 0,7 g Malonsäuredinitril in 20 ml Äthanol verrieben. Nach 5 Min. wird abgesaugt und aus Butanol umkristallisiert. Ausb. 1,2 g, farblose Nadeln, Schmp. 357° (Lit.⁷ $357\text{--}359^\circ$).

1-Methyl-3-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin (8 b)

2,0 g **8 a** wird mit 7 ml konz. H_2SO_4 10 Min. auf 80° erhitzt, das abgekühlte Reaktionsgemisch mit verd. NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und der Niederschlag (0,7 g) aus H_2O umkristallisiert; gelbl. Nadeln, Schmp. 235° (Lit.⁷ 236°), Identitätsnachweis durch Vergleich der IR-Spektren.

3-Dicyanmethylen-1-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-isochinolin-4-carbonitril (9)

2,0 g **6** erhitzt man mit 1,3 g **2** und 0,5 ml Piperidin 20 Min. in 15 ml Äthanol zum Sieden. Anschließend wird der Alkohol abgedunstet. Ausb. 1,1 g, gelbgrüne Plättchen, Schmp. (aus Eisessig) 310° .

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4$. Ber. C 71,17, H 5,12, N 23,71.

Gef. C 71,29, H 5,18, N 23,98.

2-Amino-4-methyl-4-(2-morpholino-1-cyclohexenyl)-1,3-butadien-1,1,3-tricarbonitril (10)

2,0 g **6** und 1,3 g **2** werden 15 Min. auf 160° erhitzt und die erkaltete Schmelze mit CH_3OH angerieben. Gelbl. Plättchen (1,1 g), Schmp. (aus Äthanol) 235° .

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$. Ber. C 66,85, H 6,55, N 21,66.

Gef. C 66,95, H 6,56, N 21,79.

IR (KBr): 3490, 3370 (NH₂), 2190 (CN).

¹H-NMR (DMSO): 2,0—2,9 (m, 6 H), 3,65 (m, 2 H), 4,50 (t, 1 H) ppm.

2-Oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-3-carboxamid (12 a)

4,5 g 2-Morpholinomethylen-cyclohexanon (**11 b**) und 2,5 g Cyanacetamid werden mit 0,5 ml Piperidin in 20 ml Äthanol 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdunsten des Alkohols wird mit Eisessig angerieben und aus Äthanol umkristallisiert. Farbl. Nadeln, Schmp. 295° , Ausb. 4,5 g.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Ber. C 62,48, H 6,29, N 14,57.

Gef. C 62,65, H 6,30, N 14,51.

IR (KBr): 3330—3120 (NH), 2950—2800 (CH_2), 1670 (CO) cm^{-1} .

2-Oxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-chinolin-3-carbonsäure (12 b)

1,0 g **12 a** werden mit 20 ml konz. HCl 12 Std. im geschlossenen Rohr auf 150° erhitzt, das Reaktionsgemisch mit H₂O aufgenommen und aus H₂O umkristallisiert. Farblose Nadeln (0,5 g), Schmp. 270°. C₁₀H₁₁NO₃*.

¹H-NMR (DMSO): 1,6—1,9 (m, 2 H), 8,0 (s, 1 H), 9,8 (OH) ppm.

5,6,7,8-Tetrahydro-chinolin-2(1H)-on (12 c)

0,5 g **12 b** werden mit 10 ml konz. HCl 12 Std. im geschlossenen Rohr auf 150° erhitzt und wie unter **12 b** angegeben, aufgearbeitet. Farblose Plättchen (0,3 g), Schmp. (aus H₂O) 192°.

C₉H₁₁NO. Ber. N 9,45. Gef. N 9,58.

IR (KBr): 3300 (NH, OH), 2920 (CH₂), 1660 (CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO): 1,5—1,8 (m, 4 H), 2,2—2,6 (m, 4 H), 6,1 (d, *J* = 9 Hz), 7,1 (d, *J* = 9 Hz), 14,4 (br. s, 1 H) ppm.

2-Oxo-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-3-carboxamid (12 d)

1,0 g 2-Morpholinomethylen-cycloheptanon (**11 c**) und 0,5 g Cyanacetamid werden in 15 ml Äthanol mit 0,5 ml Piperidin 30 Min. zum Sieden erhitzt, nach dem Abdunsten des Äthanol mit Eisessig angerieben und aus Eisessig umkristallisiert. Farblose Nadeln (0,9 g), Schmp. 310°.

C₁₁H₁₄N₂O₂. Ber. C 64,20, H 6,80, N 13,58.

Gef. C 64,29, H 6,82, N 13,53.

2-Oxo-1,2,5,6,7,8,9,10-octahydro-cycloocta[b]pyridin-3-carboxamid (12 e)

1,5 g 2-Morpholinomethylen-cyclooctanon (**11 d**) und 0,9 g Cyanacetamid werden in 15 ml Äthanol und 0,5 ml Piperidin 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Nach Anreiben mit Eisessig farblose Nadeln (1,0 g), Schmp. (aus Butanol) 275°. C₁₂H₁₆N₂O₂*.

IR (KBr): 3310 (NH), 2900 (CH₂), 1660 (CO) cm⁻¹.

2-Oxo-1,2,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-dodecahydro-cyclododeca[b]pyridin-3-carboxamid (12 f)

Aus 2-Morpholinomethylen-dodekanon (**11 e**), 1,0 g Cyanacetamid, 15 ml Äthanol, 0,5 ml Piperidin, wie bei **12 e**. Farblose Nadeln (0,6 g), Schmp. (aus DMF) 255°.

C₁₆H₂₄N₂O₂. Ber. C 69,57, H 8,68, N 10,15.

Gef. C 69,68, H 8,67, N 10,16.

IR (KBr): 3310 (NH), 2900 (CH₂), 1670 (CO) cm⁻¹.

¹H-NMR (DMSO): 1,2—1,8 (m, 2 H), 8,2 (s, 1 H), 9,1 (NH) ppm.

2-Dicyanmethylen-1,2,6,7-tetrahydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-3-carbonitril (13 a)

0,9 g 2-Morpholinomethylen-cyclopentanon** (**11 a**) und 0,7 g **2** erhitzt man 30 Min. in 10 ml Äthanol und 0,1 ml Piperidin zum Sieden, dunstet

* Die Analyse (CH, N) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

** Dargestellt aus 2-Hydroxymethylen-cyclopentanon und Morpholin.

den Alkohol ab und reibt mit Eisessig an. 0,9 g gelbl. Kristalle, Schmp. 260°

$C_{12}H_8N_4$. Ber. C 69,22, H 3,87, N 26,91.

Gef. C 68,71, H 3,92, N 26,60.

IR (KBr): 3020 (NH), 2200 (CN) cm^{-1} .

1H -NMR (DMSO): 1,8—2,4 (m, 2 H), 2,6—3,3 (m, 4 H), 7,8 (s, 1 H) ppm.

2-Dicyanmethylen-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonitril (13 b)

0,9 g 2-Morpholinomethylen-cyclohexanon (**11 b**), 0,6 g **2**, 10 ml Äthanol, 0,5 ml Piperidin, 20 Min. Rückfluß. Plättchen (0,8 g), Schmp. (aus Eisessig) 270°.

An Stelle von **2** kann gleichwertig Malonsäuredinitril verwendet werden.

$C_{13}H_{10}N_4$. Ber. C 70,22, H 4,50, N 25,15.

Gef. C 69,77, H 4,59, N 24,88.

2-Dicyanmethylen-1,2,6,7,8,9-hexahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-3-carbonitril (13 c)

5,0 g **11 c**, 3,0 g **2** (oder Malonsäuredinitril), 20 ml Äthanol, 1,0 ml Piperidin, 30 Min. Rückfluß, anreiben mit Eisessig. Gelbgrüne Nadeln (4,0 g), Schmp. (aus Eisessig) 281°.

$C_{14}H_{12}N_4$. Ber. C 71,17, H 5,12, N 23,73.

Gef. C 70,97, H 5,14, N 23,83.

2-Dicyanmethylen-1,2,5,6,7,8,9,10-octahydro-cycloocta[b]pyridin-3-carbonitril (13 d)

2,0 g **11 d**, 1,4 g **2** (oder Malonsäuredinitril), 15 ml Äthanol, 1 ml Piperidin, 40 Min. Rückfluß. Aus Eisessig gelbe Plättchen (1,5 g), Schmp. 285°. $C_{15}H_{14}N_4^*$.

IR (KBr): 3200, 3100 (NH), 2900 (CH_2), 2210, 2180 (CN) cm^{-1} .

2-Dicyanmethylen-1,2,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14-dodecahydro-cyclododeca[b]pyridin-3-carbonitril (13 e)

2,7 g Morpholinomethylen-cyclododecanon (**11 e**), 1,3 g **2** (oder Malonsäuredinitril), 20 ml Äthanol, 1,5 ml Piperidin, 30 Min. Rückfluß. Aus Amylalkohol (2,0 g) gelbe Balken, Schmp. 261°.

$C_{19}H_{22}N_4$. Ber. C 68,50, H 7,51, N 16,80.

Gef. C 68,55, H 7,48, N 16,62.

6,7,8,9-Tetrahydro-benzo[b][1,6]naphthyridin-1,3(2H,5H)-dion (15 a)

2,0 g **13 b** werden mit 5 ml konz. H_2SO_4 1 Stde. zum Sieden erhitzt; beim Neutralisieren mit $NaHCO_3$ fällt ein Niederschlag an, der aus Eisessig umkristallisiert wird. Orangerote Nadeln (0,7 g), Schmp. 265°.

$C_{12}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 60,80, H 5,80, N 10,10.

Gef. C 60,66, H 5,79, N 10,17.

5,6,7,8,9,10-Hexahydro-1H-cyclohepta[b][1,6]naphthyridin-1,3(2H)-dion (15 b)

1,0 g **13 c**, 7 ml konz. H_2SO_4 , 15 Min. Siedehitze; Neutralisation mit $NaHCO_3$. 0,4 g orangerote Nadeln, Schmp. (aus Äthanol) 310°. $C_{13}H_{14}N_2O_2^*$.

IR (KBr): 3520, 3440 (NH), 2900 (CH_2), 1660 (CO) cm^{-1} .

* Die Analyse (CH, N) bestätigte die angegebene Bruttoformel.

1-Amino-3-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydro-3H-cyclohepta[b][1,6]-naphthyridin-4-carbonitril (16)

2,0 g **13 c** werden mit 20 ml 4*N*-NaOH 20 Min. zum Sieden erhitzt, mit verd. HCl neutralisiert und aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Plättchen (1,1 g), Schmp. 305°.

C₁₄H₁₄N₄O. Ber. G 66,12, H 5,55, N 22,04.

Gef. C 66,19, H 5,66, N 21,78.

IR (KBr): 3450—3200 (NH, NH₂), 2200 (CN), 1670 (CO) cm⁻¹.

2-Amino-3-(2-morpholinomethylen-1-cyclohexyliden)-1-propen-1,1,3-tricarbonitril (14)

0,5 g **11 b** und 0,4 g **2** erhitzt man 20 Min. in 30 ml Toluol zum Sieden. 0,3 g gelbe Nadeln, Schmp. (aus Toluol) 205°.

C₁₇H₁₉N₅O. Ber. C 66,00, H 6,15, N 22,60.

Gef. C 65,94, H 6,32, N 22,25.

¹H-NMR (DMSO): 1,8 (m, 4 H), 2,7 (m, 2 H), 3,1 (m, 2 H), 3,3 (s, 2 H), 3,7 (s, 2 H), 7,1 (br. s, 1 H), 8,5 (s, 1 H) ppm.

2-Hydroxymethylen-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (17 a)

2,0 g Anilinomethylen-dimedon¹¹ werden mit 100 ml 5proz. K₂CO₃-Lösung bis zum Ende der Anilinentwicklung (Geruch!) in Analogie zu einer bereits beschriebenen Methode^{14, 15} verseift. Nach dem Ansäuern der erkalteten Lösung wird mit Äther extrahiert. Die ätherische Phase wird mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. 1,0 g (72% d. Th.) sehr reines **17 a**. Aus wenig Äthanol lange Balken, Schmp. 77° (Lit. Schmp. 76—66°¹⁶, 80°¹⁷).

2-Hydroxymethylen-5-phenyl-1,3-cyclohexandion (17 b)

5,0 g Anilinomethylen-5-phenyl-1,3-cyclohexandion¹² wird wie unter **17 a** angegeben verseift. Meist fällt in konz. Lösung schon das schwerlösliche K-Salz von **17 b** aus. Durch Ansäuern und Extrahieren erhält man **17 b** in 81% Ausb. (3,0 g) in Form von Prismen. Schmp. 81—83°.

C₁₃H₁₂O₃. Ber. C 72,21, H 5,59. Gef. C 72,40, H 5,47.

IR (KBr): 1666, 1590 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 2,5—2,8 (m, 5 H), 7,0—7,3 (m, 5 H), 9,50 (s, 1 H) ppm.

2-Morpholinomethylen-5-phenyl-1,3-cyclohexandion (18 b)

1,0 g **17 b** in 5 ml Diäthyläther wird mit der ber. Menge Morpholin bei 0 °C stehengelassen. Nach kurzer Zeit scheiden sich aus der Lösung gelbl. Kristalle, Schmp. 146 °C (aus Äthanol) ab. Ausb. 83% d. Th. (1,1 g).

C₁₇H₁₉NO₃. Ber. C 71,56, H 6,71, N 4,91.

Gef. C 71,44, H 6,68, N 4,75.

5,5-Dimethyl-2-morpholinomethylen-1,3-cyclohexandion (18 c)

Sinngemäß wie für **18 b** aus **17 a** und Morpholin in Äther. Ausb. 78% d. Th. (1,1 g). Schmp. 122 °C. $C_{13}H_{19}NO_3$ *.

IR (KBr): 2955, 2930, 1656, 1597, 1585 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): 1,02 (s, 6 H), 2,29 (s, 4 H), 3,6—3,9 (m, 8 H), 7,80 (s, 1 H) ppm.

2-Benzylaminomethylen-5,5-dimethyl-1,3-cyclohexandion (18 d)

Beim Zusammengeben von 0,3 g **17 a** mit 0,2 g Benzylamin in 2 ml Äthanol bildet sich sofort ein Niederschlag. Man läßt noch 10 Min. stehen und saugt dann ab. Aus Eisessig silbrige Blättchen, Schmp. 176°, Ausb. 0,4 g (87% d. Th.).

$C_{16}H_{19}NO_2$. Ber. C 74,68, H 7,44, N 5,44.

Gef. C 74,73, H 7,43, N 5,38.

IR (KBr): 3220, 2960, 1663, 1592, 1578 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 0,99 (s, 6 H), 2,31 (s, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 4,68 (d, $J = 6$ Hz), 8,08 (d, $J = 14$ Hz), 11,1 (breit, 1 H) ppm.

2-Benzylaminomethylen-5-phenyl-1,3-cyclohexandion (18 e)

Wie unter **18 d** angegeben, aus 1,0 g **17 b** und der ber. Menge Benzylamin in Dioxan. Ausb. 1,2 g (85% d. Th.), Schmp. (aus Isopropylalkohol) 164°. $C_{20}H_{19}NO_2$ *.

7,7-Dimethyl-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonitril¹¹ (19 a)

0,6 g **18 c** werden mit 0,2 g Malodinitril in 5 ml Äthanol auf 70 °C erhitzt. Nach 10 Min. kühlt man ab und versetzt mit 5 ml 5proz. HCl. Ausb. 0,4 g (73% d. Th.), Schmp. (aus DMF/Äthanol) 310°. $C_{12}H_{12}N_2O_2$ *.

2,5-Dioxo-7-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonitril (19 b)

0,7 g **18 b** und 0,3 g Malodinitril hält man in 5 ml absol. Äthanol 10 Min. bei 70 °C. Nach Versetzen mit 3 ml 5proz. HCl bildet sich ein Öl, das nach wenigen Stunden kristallisiert. Aus Eisessig schwach gelbe Kristalle, Schmp. 280—284°, Ausb. 0,4 g (62% d. Th.).

$C_{16}H_{12}N_2O_2$. Ber. C 72,72, H 4,58, N 10,60.

Gef. C 72,50, H 4,71, N 10,58.

7,7-Dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin-3-carbonitril (20 b)¹²

Wird in quantit. Ausb. erhalten, indem man **20 a** (dargestellt nach Lit.¹¹, dort aber als Isochinolin formuliert!) in überschüssiger, 10proz. HCl löst und 1 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindunsten wird aus DMF/ C_2H_5OH umkristallisiert. Gelbl. Nadeln, Schmp. 232°.

$C_{16}H_{12}N_2O_2$. Ber. N 10,60. Gef. N 10,54.

* Die Analyse (CH, N) bestätigte die angegebene Summenformel.

7,7-Dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydrochinolin (20 c)

4,0 g **20 b** werden im geschlossenen Rohr mit 50 ml konz. HCl 14 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Abfiltrieren und Eindunsten der Lösung wird mit Na₂CO₃-Lösung behandelt. Aus C₂H₅OH/H₂O farblose Nadeln (1,5 g), Schmp. 166°.

C₁₇H₁₇NO₂. Ber. C 76,38, H 6,41, N 5,24.

Gef. C 76,21, H 6,40, N 5,22.

IR (KBr): 3050, 1690, 1677 und 1656 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃): 0,98 (s, 6 H), 2,25 (s, 2 H), 2,31 (s, 2 H), 6,40 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 6,8—7,5 (m, 5 H), 7,88 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H) ppm.

Literatur

- ¹ H. Junek, Mh. Chem. **95**, 1473 (1964); **96**, 2046 (1965).
- ² H. Junek, H. Sterk und H. Schmidt, Z. Naturforsch. **21 b**, 1145 (1966).
- ³ H. Junek und A. Schmidt, Mh. Chem. **99**, 635 (1968); Tetrahedron Letters **29**, 2439 (1969).
- ⁴ H. Junek und A. Schmidt, Mh. Chem. **98**, 1097 (1967).
- ⁵ H. Junek, G. Stolz und A. R. O. Schmidt, Mh. Chem. **102**, 154 (1971).
- ⁶ A. Sakurai und H. Midorikawa, Bull. Chem. Soc. Japan **41**, 165 (1968).
- ⁷ F. Freeman, D. K. Farquhar und R. L. Walker, J. Org. Chem. **33**, 3648 (1968); F. Freeman und T. I. Ito, ibid. **34**, 3670 (1969).
- ⁸ J. W. Ducker und M. J. Gunter, Austral. J. Chem. **28**, 581 (1975).
- ⁹ A. Dornow und E. Neuse, Arch. Pharmaz. **287**, 361 (1954).
- ¹⁰ H. Luther, Arch. Pharmaz. **287**, 383 (1954).
- ¹¹ G. Zacharias, O. S. Wolfbeis und H. Junek, Mh. Chem. **105**, 1283 (1974).
- ¹² O. S. Wolfbeis und E. Ziegler, Z. Naturforsch. **31 b**, 1519 (1976).
- ¹³ B. Eistert und R. Wesendorf, Chem. Ber. **94**, 2550 (1961).
- ¹⁴ P. Ollinger, O. S. Wolfbeis und H. Junek, Mh. Chem. **106**, 963 (1975).
- ¹⁵ F. A. L'Eplattenier, L. Vuitel, H. Junek und O. S. Wolfbeis, Synthesis **1976**, 543.
- ¹⁶ B. D. Akehurst und J. R. Bartels-Keith, J. Chem. Soc. [London] **1957**, 4798.
- ¹⁷ S. Forsèn und M. Nilson, Arkiv Kemi **19**, 569 (1963).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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