

Die Gründe für die Beständigkeit beider desmotroper Formen bei solchen Verbindungen sind noch nicht bekannt, dürften aber sterischer Art sein. In Abhängigkeit vom Substituenten am Ringstickstoff ist demgegenüber bei 2,6-dialkylsubstituierten Piperidondicarbonsäureestern die bevorzugte Bildung einer der beiden Formen ausgeprägter, die Ursache dafür bekannt¹³⁾.

Herrn Dr. W. Stöcker, Farbwerke Hoechst, danken wir für wertvolle Anregungen.

13 R. Haller und W. Hänsel, *Tetrahedron* (London) 26, 2035 (1970).

Anschrift: Prof. Dr. R. Haller, 78 Freiburg i.Br., Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 344]

H.-H. Otto

Zur Darstellung einiger Cycloalka[b]pyridinderivate

6. Mitt.¹⁾ Reaktionen von 1,4-Pentadien-3-onen

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn (Eingegangen am 2. August 1973)

Durch basenkatalysierte Addition von Malondinitril an Dibenzylidencyclopentanon (1) und Dibenzylidencycloheptanon (8) und nachfolgende Cyclisierung erhält man die Cycloalka[b]pyrane 3 und 9, die durch weitere Basenbehandlung leicht in die Cycloalka[b]pyridine 6 und 10 umgelagert werden. Ein denkbarer Mechanismus wird diskutiert.

Synthesis of Some Cycloalka[b]pyridines

Cycloalka[b]pyranes 3 and 9 are prepared by basic addition of malodinitrile to dibenzylidencyclopentanone (1) or dibenzylidencycloheptanone (8) followed by cyclisation. By further treatment with a basic catalyst 3 and 9 are rearranged to the cycloalka[b]pyridines 6 and 10. A possible mechanism is discussed.

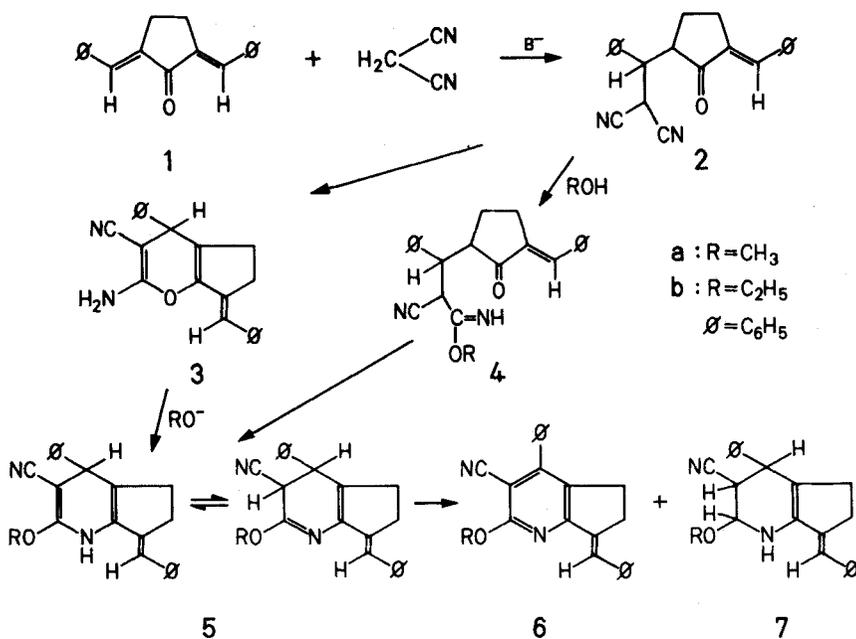
Während o-Aminonitrile der Furan-Reihe seit langem bekannt sind²⁾, gelang es uns vor einiger Zeit erstmals entsprechende Cyclohexa-4H-pyran-derivate darzustellen¹⁾. Sie lassen sich in guten Ausbeuten durch basenkatalysierte Reaktion von Malondinitril mit Diarylidencyclohexanon erhalten. Um die Anwendungsbreite dieser Syn-

1 5. Mitt. *Arch. Pharmaz.* 307, 367 (1974).

2 E.C. Taylor und A. McKillop, *The chemistry of cyclic enamionitriles and o-aminonitriles*, Interscience Publishers, New York 1970.

these zu prüfen, wurden u.a. entsprechende Umsetzungen mit 2.5-Dibenzylidencyclopentanon (**1**) und 2.7-Dibenzylidencycloheptanon (**8**) durchgeführt, über die hier berichtet werden soll.

Ausgehend von **1** erhält man bei der Umsetzung mit Malondinitril in Methanol bei Siedehitze ein einheitliches kristallines Produkt, welches in verdünnter Lösung (Methanol, Äthanol, DMF, DMSO) eine intensive violette Fluoreszenz zeigt, wie sie bei den bisher dargestellten Verbindungen nicht beobachtet wurde. Auch die übrigen Spektren entsprechen nicht den Erwartungen. So findet man im IR anstelle der stark zu kleineren Wellenzahlen verschobenen Bande eine für konjugierte Nitrile charakteristische Schwingung bei 2218 cm^{-1} , sowie zwei intensive Banden bei 1572 und 1553 cm^{-1} . Das NMR-Spektrum zeigt nur 3 Signale bzw. Signalgruppen, und zwar ein Multiplett bei $\tau = 2.5$ ppm für 11 H, 3 H als Singulett bei $\tau = 5.78$ ppm sowie 4 H wieder als Multiplett bei etwa $\tau = 7$ ppm. Führt man die Reaktion statt in Methanol in Äthanol durch, so erhält man eine ähnliche Verbindung, deren NMR-Spektrum statt des Singulett bei $\tau = 5.78$ ppm 2 Protonen als Quartett bei $\tau = 5.40$ ppm und 3 weitere Protonen als Triplett bei $\tau = 8.35$ ppm aufweist, also auf das Vorhandensein einer Äthylgruppe hinweist. Zusammen mit den Elementaranalysen sprechen diese Daten für die Struktur **6**, für deren Bildung folgendes angenommen werden kann.

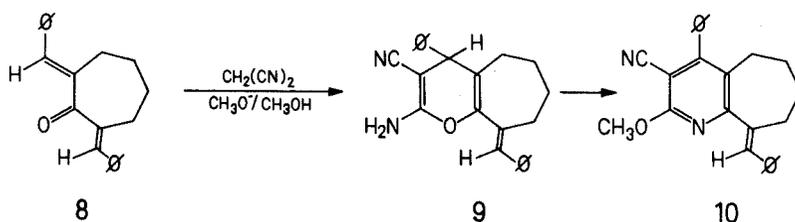


Wie bei den bereits beschriebenen Reaktionen scheint auch hier zunächst eine Addition des Malondinitrils an eine Seite des ungesättigten Systems zu erfolgen, wobei die beiden möglichen Monoadditionsprodukte wiederum identisch sein sollten, da beide Doppelbindungen die E-Konfiguration besitzen³⁾. Reaktion einer Nitrilgruppe des Additionsproduktes mit dem Alkohol könnte zum Iminoester **4** führen, der zum Dihydropyridinderivat **5** cyclisiert, welches schließlich durch Oxidation oder Disproportionierung in **6** übergeht. Für eine Disproportionierung sprechen einmal die Ausbeuten, die in allen Fällen unter 50 % d.Th. liegen, zum anderen die Tatsache, daß diese Reaktion schon früher bei Dihydropyridinen beobachtet wurde⁴⁾. Allerdings fehlen bisher Angaben über die hydrierten Produkte. Um diesen Reaktionsweg zu bestätigen, wurde versucht, durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen Zwischenprodukte zu isolieren. Dazu wurde die Reaktion in Methanol bzw. Äthanol bei Raumtemperatur mit wässrigem Natriumhydroxid als Katalysator durchgeführt. Nach 3–5stdg. Reaktionszeit wurden dabei wieder die Verbindungen **6** isoliert. Aus dem methanol. Ansatz konnte durch vorsichtiges Einengen und fraktionierte Kristallisation ein weiterer Stoff in sehr geringer Ausbeute isoliert werden, bei dem es sich nach Aussage der Spektren und der Analyse um die Dihydroverbindung **5** handelt. Es gelang allerdings nicht, diese Verbindung zum alleinigen Reaktionsprodukt zu machen. Bei allen Versuchen, die bei Raumtemperatur durchgeführt wurden, bildete sich nach kurzer Zeit ein Niederschlag, der sich jedoch bald wieder auflöste unter Bildung von **6**. Dieser Niederschlag wurde isoliert und als 4H-Pyrandervivat **3** identifiziert. Damit konnte eindeutig gezeigt werden, daß **6** nicht über den Iminoester **4** gebildet wird, vielmehr erfolgt auch hier ein nucleophiler Angriff der Carbonylgruppe an einer Nitrilgruppe des Additionsproduktes und Bildung des 4H-Pyrandervivates, welches auch nach Isolierung durch erneute Basenbehandlung glatt in **6** umgelagert werden kann, wobei in Abhängigkeit vom Lösungsmittel **6a** oder **6b** entsteht. Die Struktur von **3** ergibt sich aus dem IR- und NMR-Spektrum eindeutig. So findet man die NH-Schwingungen bei 3440 und 3320 cm^{-1} und das entsprechende breite Singulett bei $\tau = 3.12$ ppm. Die Nitrilbande ist nach 2190 cm^{-1} verschoben und das 4H-Proton erscheint als Singulett bei $\tau = 5.71$ ppm. Das olefinische Proton bei $\tau = 3.50$ ppm zeigt Allylkopplung ($J = 1$ Hz) und bestätigt damit ebenfalls die Struktur.

Ein analoges Verhalten zeigt 2.7-Dibenzylidencycloheptanon (**8**). Bei Raumtemperatur und kurzen Reaktionszeiten läßt sich in guter Ausbeute **9** isolieren, während nach längeren Reaktionszeiten und/oder erhöhter Temperatur ebenso wie aus dem isolierten **9** nur das Pyridinderivat **10** erhalten wird.

3 H. George und H.J. Roth, Tetrahedron Letters (London) 1971, 4057.

4 E.P. Kohler und B.L. Souther, J.Amer.chem.Soc. 44, 2903 (1922); C. Barat, J. Indian Chem. Soc. 8, 699 (1931) C.A. 26, 1608 (1932).



Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft wird für die Förderung der Arbeit gedankt.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmp. sind mit einem Linström-Block aufgenommen und nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in KBr mit dem Gerät Perkin-Elmer 257, die der NMR-Spektren mit einem Varian A 60 D Gerät, TMS als innerer Standard, Meßtemperatur etwa 40°. Werte in τ ppm.

4H-2-Amino-7-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-6,7-dihydrocyclopenta(b)-pyran (3)

2.6 g (0.01 M) 2.5-Dibenzylidencyclopentanon und 0.7 g (0.011 M) Malondinitril werden in 100 ml Methanol oder Äthanol unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2 ml 20proz. Natronlauge versetzt. Nach kurzer Zeit erstarrt der gesamte Kolbeninhalt. Der Niederschlag wird abgesaugt, und aus Eisessig oder Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 2.9 g, 89 % d.Th. Schmp. 217–19°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (326,4) Ber.: C 80,96; H 5,56; N 8,58; Gef.: C 81,18; H 5,56; N 8,46.

IR: 3440, 3320, 2191, 1680, 1641, 1588 cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): 2,6 m (10 H), 3,12 bs (2 H), 3,50 d (1 H), 5,71 s (1 H), 7,5 m (4 H).

2-Methoxy-7-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-6,7-dihydrocyclopenta (b)-pyridin (6a)

2.6 g (0.01 M) 2.5-Dibenzylidencyclopentanon und 0.7 g (0.011 M) Malondinitril werden in 50 ml Methanol zum Sieden erhitzt. Man fügt eine Spatelspitze NaOCH_3 zu und läßt 30 Min. sieden. Der beim Abkühlen entstehende Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol oder Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 1.6 g 48 % d.Th. Schmp. 193–94°.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ (338,4) Ber.: C 81,63; H 5,36; N 8,28; Gef.: C 81,67; H 5,22; N 8,21.

6a läßt sich ebenfalls erhalten, wenn 3 in Methanol suspendiert und mit 2 ml 20proz. Natronlauge bei Raumtemperatur 12 Std. gerührt wird. Aus dem Filtrat kann durch vorsichtiges Einengen im Vakuum und fraktionierte Kristallisation 5 erhalten werden.

2-Methoxy-7-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-tetrahydrocyclopenta (b)-pyridin (5)

Schmp. 150–51° (Eisessig).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (340,4) Ber.: C 81,15; H 5,92; N 8,23; Gef.: C 81,19; H 5,76; N 8,17.

NMR (CDCl_3): 2.6 m (11 H), 5.80/5.88 ss (1 : 2) (3 H), 7.3 bm (6 H).

2-Äthoxy-7-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-6,7-dihydrocyclopenta (b)-pyridin (6b)

Wie **6a** jedoch in Äthanol. Ausbeute 1,55 g 44 % d.Th. Schmp. 136–37° (Äthanol).

$C_{24}H_{20}N_2O$ (352,4) Ber.: C 81,79; H 5,72; N 7,95; Gef.: C 82,07; H 5,69; N 8,03.

4H-2-Amino-9-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-5,6,7,8,9-pentahydrocyclohepta(b)pyran (9)

Aus 2,7-Dibenzylidencycloheptanon und Malondinitril wie **3**. Ausbeute 73 % d.Th. Schmp. 171–72° (Benzol oder Eisessig).

$C_{24}H_{22}N_2O$ (354,5) Ber.: C 81,33; H 6,26; N 7,90; Gef.: C 81,31; H 6,29; N 7,92.

IR: 3438, 3320, 2185, 1660, 1633, 1595 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$): 2,65 s (5 H), 2,70 s (5 H), 2,96 s (1 H), 5,44 bs (2 H), 6,09 s (1 H), 7,9 bm (8 H).

2-Methoxy-9-benzyliden-3-cyan-4-phenyl-5,6,7,8,9-pentahydrocyclohepta(b)pyridin (10)

Aus 2,7-Dibenzylidencycloheptanon und Malondinitril wie **6a** oder aus **9**. Ausbeute 42 % d.Th. Schmp. 159–61° (Eisessig).

$C_{25}H_{22}N_2O$ (366,5) Ber.: C 81,94; H 6,05; N 7,64; Gef.: C 81,85; H 6,19; N 7,66.

IR: 2215, 1561, 1538 cm^{-1} .

NMR ($CDCl_3$): 2,6 m (11 H), 5,88 s (3 H), 7,3 m (4 H), 8,3 m (4 H).

Anschrift: Prof.Dr. H.-H. Otto, 3550 Marburg, Marbacher Weg 6

[Ph 345]

H. Weitkamp und R. Barth

Die IR-Spektrophotometrie als universelle Methode zur quantitativen Analyse von Penicillinen

Aus dem Analytischen Laboratorium der Bayer AG. Werk Wuppertal-Elberfeld (Eingegangen am 3. August 1973).

Es werden Lösungsmittelkombinationen angegeben, in denen Penicillinsalze bzw. Penicillinsäuren gut löslich sind und eine gute Transmittance im Bereich der Carbonylabsorption haben. NaCl-Küvetten werden von diesen Lösungsmitteln nicht angegriffen. Zur quantitativen Bestimmung können die verschiedenen Carbonylfrequenzen herangezogen werden. Bei einheitlichen Penicillinen wurde die β -Laktambande ausgewählt, weil sie eine Absorptionslage hat, die von anderen Gruppen nicht gestört wird. Gleichzeitig wird damit ein charakteristischer Molekülteil, der besonders leicht Veränderungen erfährt, erfaßt. Zur Analyse von Mischungen zweier Penicillinsalze werden die β -Laktambande und eine weitere Carbonylbande herangezogen. Beide Absorptionen werden aus einer Lösung bestimmt. Die Komponenten einer Mischung einer Penicillinsäure mit einem Penicillinsalz werden an der β -Laktambande in verschiedenen Lösungsmitteln bestimmt, wobei jeweils eine Verbindung im benutzten Lösungsmittel praktisch unlöslich ist.