

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 285–286 (1987)

Cyclokondensationen von 3-Acetylhexan- und 4-Acetylheptandinitrilen zu Hexahydro-1H-pyrrolo[2,3b]pyridinen und Octahydro-1H-1,8-naphthyridinen

Cyclocondensations of Acetylhexane- and 4-Acetylheptane-dinitriles to Hexahydro-1H-pyrrolo [2,3b] pyridines and Octahydro-1H-1,8-naphthyridines

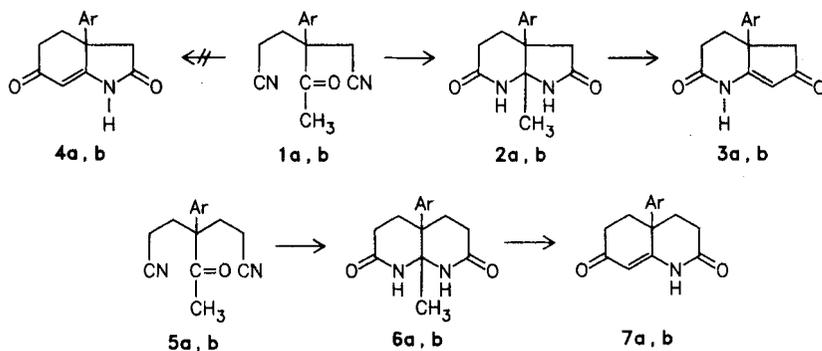
Gunter Metz

Forschung und Entwicklung, Merckle GmbH, D-7902 Blaubeuren

Eingegangen am 14. Oktober 1986

Bei niederen Temp. (40–70°) cyclisieren die Dinitrile **1a, b** in H_2SO_4 zu den Dilactamen **2a, b**¹⁾. Das Indolon **3** wird aus **1** oder **2** bei höheren Temp. sowohl in H_2SO_4 ²⁾ wie auch Polyphosphorsäure (PPA) erhalten, während das Isomere **4** nur aus einem Hydrolysezwischenprodukt mit PPA zugänglich ist³⁾. Die Übertragung dieser Reaktion auf die homologen Dinitrile **5a, b** versagte jedoch. Zwar entstand **7a, 5)** bei höheren Temp. in H_2SO_4 , die homologen Dilactame **6a, b** bildeten sich jedoch nicht.

Beim Versuch der partiellen Hydrolyse von **1** mit K_2CO_3 in wäßrigem EtOH wurde nun gefunden, daß fast ausschließlich Ringschluß zu **2** erfolgte, auch gelang unter diesen Bedingungen die Synthese der bisher nicht beschriebenen Dilactame **6a** und **6b** aus **5a, b**.



a: Ar = Phenyl

b: Ar = 3, 4-Dimethoxyphenyl

Fo. 1

Die Struktur **6** wurde analytisch gesichert. Charakteristisch sind das Singulett der hoch abgeschirmten Methylgruppe im 1H -NMR- und im ^{13}C -Spektrum die für C-4a und C-8a erwarteten Singulettts im Off resonance-Spektrum. Letzteres zeigt auch aufgrund der Symmetrie nur je ein Signal für die Carbonyl- und Methylengruppen. Wie **2** zu **3** kann auch **6** bei höheren Temp. in H_2SO_4 zu **7** umgesetzt werden.

0365-6233/87/0303-285 \$ 02.50/0

© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1987

Die Dilactame **2** und **6** bleiben auch beim Kochen in K_2CO_3 -Lösung unverändert. Gegenüber dem analogen Ringschluß zu **2** in H_2SO_4 bietet die Carbonat-katalysierte Reaktion den Vorteil, daß Folgereaktionen ausbleiben und **2** in wesentlich besserer Ausbeute und Reinheit erhalten wird. Der Mechanismus dieser Umsetzung, für den es in der Literatur keine Hinweise gibt, ist derzeit in Bearbeitung.

Experimenteller Teil

Darstellung von **2a**, **b** in wäßrig-alkoholischer K_2CO_3 -Lösung

Dinitril **1** (5.2 mM) wird in 60 ml MeOH oder EtOH suspendiert und mit 15 ml einer 10%igen wäßrigen K_2CO_3 -Lösung versetzt. Im Ultraschallbad (15–20 min) entsteht eine klare Lösung. Nach weiterem Rühren bei Raumtemp. oder Erwärmen wird die Lösung i. Vac. eingedampft, der Rückstand mit 15 ml Wasser verrührt und das verbleibende Kristallisat abgesaugt. Nach mehrmaligem Waschen mit wenig Wasser und Trocknen wird das Rohprodukt aus Propanol-2 umkristallisiert. **2a**: 41 % (8 h, R.T.), 80 % (30 h, R.T.), 91 % (4 h, 80°). Schmp. 247–48° (Mettler FP5)¹⁾.

2b: 84 % (20 h, R.T.), 91 % (30 h, R.T.), 93 % (4 h, 80°). Schmp. 235–36° (2 x krist.); Lit.¹⁾ Schmp. 217–18°.

Darstellung von **6a**, **b** in wäßrig-alkoholischer K_2CO_3 -Lösung

Dinitril **5** (20.8 mM), in 100 ml EtOH suspendiert, wird mit 50 ml 10%iger wäßriger K_2CO_3 -Lösung 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wird mit 20 ml Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroformphase wird zunächst aus Essigsäureethylester, dann aus EtOH kristallisiert.

6a: 36 %, Schmp. 270–71°. – IR (KBr): 3255, 3140 (NH), 1677, 1635 cm^{-1} (Lactamcarbonyl). – ¹H-NMR (DMSO- d_6 ; 250, 13 MHz): δ (ppm) = 1.16 (s, 3H, CH_3), 2.25 (m, 8H, CH_2), 7.76 (s, 2H, NH). – ¹³CNMR (DMSO- d_6 , 62.89 MHz): δ (ppm) = 170.25 (s, C-2, C-7), 71.14 (s, C-8a), 41.24 (s, C-4a), 28.39 (t, C-3, 4, 5, 6), 26.50 (q, CH_3). – $C_{15}H_{18}N_2O_2$ (258.3) Ber. C 69.7, H 7.02 N 10.8 Gef. C 69.7, H 7.01, N 10.8.

6b: 34 %, Schmp. 251–52°. – IR (KBr): 3215 (NH), 1670, 1630 cm^{-1} (Lactamcarbonyl). – ¹H-NMR (DMSO- d_6 ; 250, 13 MHz): δ (ppm) = 1.17 (s, 3H, CH_3), 2.23 (m, 8H, CH_2), 3.71 (s, 6H, OCH_3) 7.76 (s, 2H, NH). – $C_{17}H_{22}N_2O_4$ (318.4) Ber. C 64.1, H 6.97, N 8.8 Gef. C 63.4, H 6.98, N 8.7.

Literatur

- 1 G. Metz und G. Schwenker, Arch. Pharm. (Weinheim), 318, 189 (1985).
- 2 G. Schwenker und G. Metz, J. Chem. Res. (S), 1985, 112.
- 3 G. Metz, J. Chem. Res. (S), 1985, 382.
- 4 C. F. Koelsch und H. M. Walker, J. Am. Chem. Soc. 72, 346 (1950).
- 5 G. Metz und G. Schwenker, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 918 (1972).