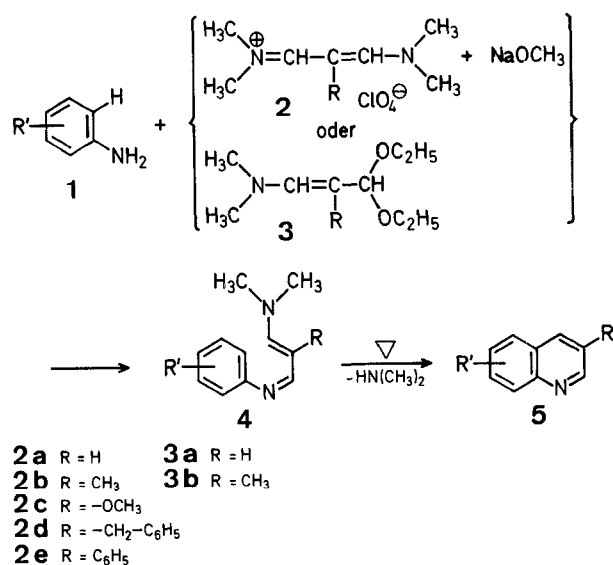


Pyridine durch electrocyclischen Ringschluß mit Eliminierung

Christian JUTZ*, Hans-Georg LÖBERING, Karl-Heinz TRINKL

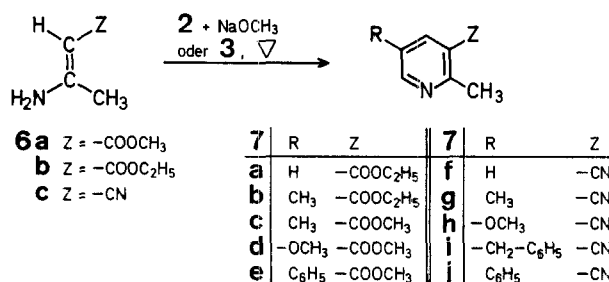
Organisch-Chemisches Laboratorium der Technischen Universität, Arcisstraße 21, D-8000 München 2

Aniline und Arylamine (**1**) reagieren mit Vinamidinium-salzen (**2**)^{1,3} bei Zugabe von Natrium-methanolat bzw. mit 3,3-Diäthoxy-1-dimethylaminopropenen (**3**) zu *N*-(3-Dimethylaminoallyliden)anilinen bzw. -arylaminen (**4**), die beim Erhitzen unter Abspaltung von Dimethylamin zu Chinolinen (**5**)² cyclisieren.



Nach dem gleichen Schema lassen sich auch Pyridine (**7**) herstellen, wenn man anstelle von Anilinen bzw. Arylaminen primäre Enamine einsetzt. Als primäre Enamine, deren Enamin-Struktur durch Resonanz mit einem Akzeptor-Substituenten in β -Stellung stabilisiert ist und die noch zusätzlich ein β -Enamin-Proton besitzen müssen, eignen sich 3-Aminocrotonsäure-ester (**6a,b**) und 3-Aminocrotonitril (**6c**)⁵. Sie sind als Vinyloge des Urethans bzw. Cyanamids aufzufassen.

Dazu wurden äquimolare Mengen der Vinamidinium-salze **2** mit den Estern **6a,b** bzw. dem Nitril **6c** nach Zugabe eines Äquivalents Natrium-methanolat in Pyridin oder Äthanol umgesetzt.

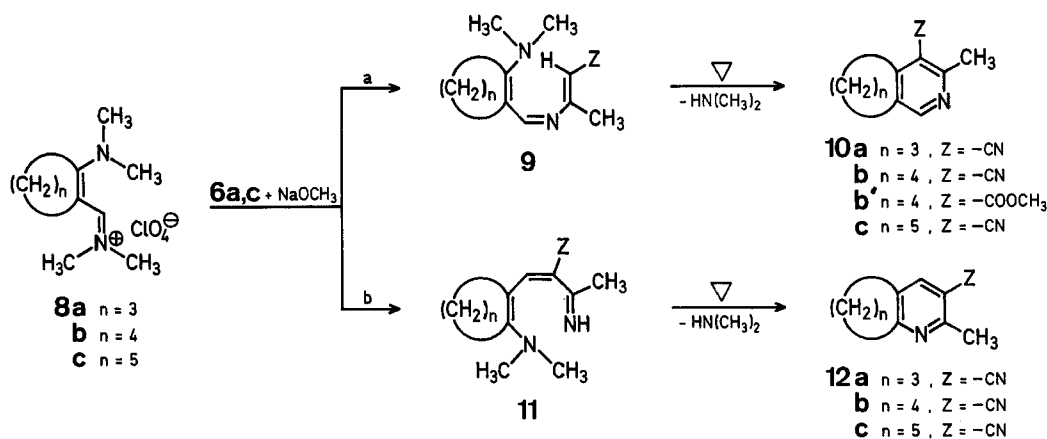


Das reaktivere **6c** kondensiert bereits bei Raumtemperatur oder Erwärmen auf 40–50°, die trägeren Verbindungen **6a** und **6b** erst bei 60–80° zu gelben Azahexatrienen, die beim Erhitzen auf 80° unter Abspaltung von Dimethylamin zu den Pyridincarbonitrilen **7f–j** cyclisieren, während die Bildung der Nicotinsäureester **7a–e** dazu 120–130° benötigt. Methanolat als Base bewirkt bei Ansätzen mit dem Äthylester **6b** eine teilweise Umesterung, so daß man Gemische von Methyl- und Äthylestern erhält. Durch Kondensation der Acetale **3a** und **3b** mit dem Ester **6b** ohne Lösungsmittel und nachfolgende Thermolyse bei 130–140° wurden die reinen Äthylester **7a** und **7b** hergestellt.

Formal besitzt die hier gezeigte Synthese eine Verwandtschaft zu älteren Pyridin-Synthesen, welche ebenfalls **6b** und **6c** als eine Komponente und 1,3,3-Triäthoxypropen⁷ bzw. Propinal⁷ einsetzen, jedoch nach einem anderen Mechanismus ablaufen dürften.

Eine Aussage über die Struktur der intermediären Azahexatriene (entsprechend **4** bei der Chinolin-Synthese) und damit über den Ort des elektrophilen Angriffs von **2** auf **6**, erlaubten die folgenden Umsetzungen mit den cyclischen Vinamidinium-salzen **8a–c**.

Die Salze **8a–c** sind im Unterschied zu **2a–c** empfindlich gegen starke Basen, wobei sie komplexe Selbstkondensationen eingehen. Daher konnte der reaktionsträgere Ester **6a** erfolgreich nur mit **8b**, nicht jedoch mit **8a** und **8c** umgesetzt werden. Als einziges Produkt entsteht dabei das Isochinolin-Derivat **10b**¹, dessen Struktur eindeutig durch ¹H-N.M.R.- und P.F.T.-¹³C-N.M.R.-Spektren und den Spektren-Vergleich mit bekannten Strukturisomeren, dem 3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin (**13**)⁹ und dem Nicotinsäureester **7c** belegt werden konnte (Fig. 1). Das Nitril **6c** reagiert ganz glatt mit allen Salzen **8**, und wir erhielten in guten Ausbeuten Isomerengemische (~1:1) der entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroisochinoline (**10**) und -chinoline (**12**). Die Salze **8** greifen elektrophil ausschließlich mit dem sterisch weniger abgeschirmten Aldiminium-C-Atom das ambidente Nucleophil **6** an und substituieren wahlweise am



Enamin-Stickstoff zum Azaheptatrien **9** (bei den Estern **6a,b** die einzige Reaktion) oder greifen die Enamin-C-2-Position zum Azaheptatrien **11** an. Der folgende elektrocyclische Ringschluß bei der Thermolyse führt dann unter Dimethylamin-Abspaltung von **9** zu **10** bzw. von **11** zu **12**.

Nachstehend aufgeführt sind die negativen δ -Werte [ppm] der P.F.T.- ^{13}C -N.M.R.-Spektren (CDCl_3/TMS intern) von 4-Äthoxycarbonyl-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (**10b'**), 3-Äthoxycarbonyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinolin⁹ (**13**) und 2,5-Dimethyl-3-methoxycarbonylpyridin (**7c**).

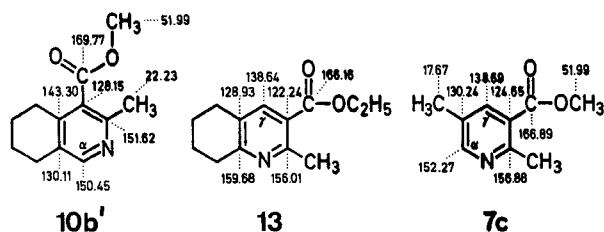


Tabelle 1. Hergestellte Pyridin-Derivate (**7**, **10**, **12**)

Reaktion	Ausbeute [%]	Kp bzw. F	I.R. (KBr) ν_{CN} [cm^{-1}]	Pikrat F	Summenformel der analysierten Substanz ^a
3a+6b → 7a	71	Kp: 52–56°/0.3 torr ^b		145–146°	Pikrat: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_9$ (394.3)
3b+6b → 7b	80	Kp: 70–71°/0.4 torr ^c		148–149°	7b : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (179.2)
2b+6a → 7c	52	Kp: 60–61°/0.3 torr			7c : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (165.2)
2c+6a → 7d	81	F: 71–72° (Hexan)			7d : $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (181.2)
2e+6a → 7e	83	Kp: 134–136°/0.2 torr; F: 83–84° (Hexan); freie Säure: F: 275–280°			Säure: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (213.2)
2a+6c → 7f	86	F: 56–57° (Hexan, subl)	2225	170–171°	Pikrat: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_7$ (347.3)
2b+6c → 7g	91	F: 56–57° (Hexan, subl)	2205, 2175	146–147°	Pikrat: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_7$ (361.3)
2c+6c → 7h	74	F: 95–96° (Hexan, subl)	2220	118°	7h : $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (148.2)
2d+6c → 7i	82	Kp: 121–124°/0.4 torr		127–129°	Pikrat: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7$ (437.4)
2e+6c → 7j	95	F: 98–99° (Hexan, subl)	2230	192°	7j : $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (194.2)
8a+6c → 10a+12a	70	Gemisch; F: 95–99° (Hexan, subl)	2210, 2175	150°	Pikrat: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_7$ (387.3)
8b+6c → 10b+12b	82	Gemisch; F: 72–78° (Hexan, subl)	2205	185–187°	Pikrat: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7$ (401.3)
8b+6a → 10b'	61	Kp: 100–101°/0.2 torr; freie Säure: F: 205–206°		170–172°	Pikrat: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_9$ (434.4)
8c+6c → 10c+12c	72	Gemisch; F: 112–116° (Hexan, subl)	2225	191–195°	Pikrat: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$ (415.4)

^a Die Mikroanalysen zeigten die folgenden maximalen Fehler: C, ± 0.29 ; H, ± 0.18 ; N, ± 0.28 . Die Analysen wurden ausgeführt von A. Richter, Organisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München.

^b Lit.^{6,7}; Kp: 107–108°/12 torr; 105°/12 torr.

^c Lit.⁶; Kp: 62–63°/0.05 torr.

Eine Diskussion der ^{13}C -N.M.R.-Spektren findet sich in Lit.⁹. Die in den Tabellen 2 und 3 aufgeführten ^1H -N.M.R.-Spektren der beschriebenen Pyridin-Derivate, insbesondere die Lage der Pyridin- α - und - γ -Proton-Signale sind weitere Beweise für die angegebenen Strukturen.

Pyridin-3-carbonitrile (**7f-i**, **10a-c**, **12a-c**); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Zu einer Lösung von 3-Aminocrotonnitril (**6c**; 1.65 g, 20 mmol) und dem Vinamidinium-salz **2** bzw. **8** (20 mmol) in absolutem Äthanol (~ 30 ml) läßt man unter einem schwachen Stickstoff-Strom unter Rühren langsam eine 2.5–3.5 normale methanolische Natrium-methanolat-Lösung (20 mmol) tropfen. Das Gemisch wird 12 h bei Raumtemperatur oder 5 h bei 40–50° gerührt und dann 8 h unter Rückfluß erhitzt. Der Fortgang der Kondensation und Cyclisierung kann acidimetrisch am freigesetzten Dimethylamin verfolgt werden. Nach Beendigung der Reaktion wird das Äthanol im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit Dichloromethan digeriert und in Dichloromethan an Aluminiumoxid (Aktivität II, basisch) chromatographiert (Säule: $l = 30$ cm, $\phi = 1.2$ cm). Destillation bzw. Sublimation bzw. Kristallisation des Eluates gibt die z. T. sehr flüchtigen Nitrile.

Pyridin-3-carbonsäureester (**7c-e**, **10b'**); allgemeine Herstellungsvorschrift:

Die Umsetzung von 3-Aminocrotonsäure-ester **6a** bzw. **6b** mit den Vinamidinium-salzen **2** bzw. **8** erfolgt wie vorstehend beschrie-

ben, jedoch als Lösungsmittel anstelle von Äthanol wird absolutes Pyridin verwendet. Für die Kondensation muß 2–3 h auf 60–80°, zur Cyclisierung 5 h zum Rückfluß (120–130°) erhitzt werden. Aufarbeitung und Reinigung erfolgt wie bei den Nitrilen beschrieben.

3-Äthoxycarbonyl-2-methyl- (7a) und -2,5-dimethylpyridin (7b): Äquimolare Mengen 3-Aminocrotonsäure-äthylester (6b) und 3-Dimethylaminoacrolein- (3a)⁴ bzw. 3-Dimethylamino-2-methylacrolein-diäthylacetal (3b) werden vermengt und das Gemisch unter Stickstoff 18 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird 3 h auf 120–140° erhitzt und das Produkt im Vakuum destilliert.

3,3-Diäthoxy-1-dimethylamino-2-methylpropen (Acetal 3b):

Das Addukt aus 3-Dimethylamino-2-methylacrolein und Dimethylsulfat wird, wie für 3a beschrieben⁴ mit Natrium-äthanolat umgesetzt und das Produkt durch Destillation im Vakuum isoliert; Ausbeute: 81%; gelbliches Öl, Kp: 48°/0.05 torr.

2-Dimethylamino-1-dimethyliminomethylcyclopenten-perchlorat (8a):

2-Hydroxymethylcyclopentanone wird, wie für 8b beschrieben⁸, mit Dimethylamin in Benzol zu 2-Dimethylaminomethylcyclopentanone umgesetzt; Ausbeute: 80%; Kp: 93–96°/0.1 torr. Dieses Produkt wird über das Dimethylsulfat-Addukt in das Perchlorat 8a umgewandelt; Ausbeute: 60% (bezogen auf 2-Hydroxymethylcyclopentanone); aus Äthanol blaßgelbe Blättchen, F: 76°.

C₁₀H₁₉ClN₂O₄ ber. C 45.02 H 7.18 N 10.50
(266.7) gef. 45.36 7.46 10.18

Tabelle 2. ¹H-N.M.R.-Spektren (CDCl₃/TMS intern) der Pyridin-Derivate 10a–c und 12a–c

Ver- bindung	H-α	δ [ppm] H-γ	CH ₃
10a	8.47		2.72
10b	8.38		2.69
10b'	8.20		2.47
10c	8.32		2.67
12a		7.67	2.72
12b		7.59	2.69
12c		7.52	2.67

Tabelle 3. ¹H-N.M.R.-Spektren (CDCl₃/TMS intern) der Pyridin-Derivate 7a–i

Ver- bindung	H-6	H-4	2-CH ₃	sonstige
7a	8.63 (dd)	8.20 (dd)	2.85 (s)	7.21 (dd, 5-H), J _{4,5} =8 Hz, J _{4,6} =2 Hz, J _{5,6} =5 Hz
7b	8.50 (d)	8.04 (d)	2.80 (s)	2.33 (s, 5-CH ₃), J _{4,6} =2.2 Hz
7d	8.39 (d)	7.78 (d)	2.77 (s)	3.88 (s, 5-OCH ₃), J _{4,6} =3 Hz
7f	8.74 (dd)	7.96 (dd)	2.79 (s)	7.30 (dd, 5-H), J _{4,5} =8 Hz, J _{4,6} =2 Hz, J _{5,6} =5 Hz
7g	8.49 (d)	7.69 (d)	2.72 (s)	2.37 (s, 5-CH ₃), J _{4,6} =2 Hz
7h	8.40 (d)	7.38 (d)	2.69 (s)	3.89 (s, 5-OCH ₃), J _{4,6} =3 Hz
7i	8.60 (d)	7.67 (d)	2.71 (s)	3.97 (s, 5-CH ₂ —), J _{4,6} =2 Hz 8.27 (m, C ₆ H ₅)

2-Dimethylamino-1-dimethyliminomethylcyclohepten-perchlorat (8c):

2-Hydroxymethylcycloheptanon wird, wie für 8b beschrieben⁸, mit Dimethylamin in Benzol zu 2-Dimethylaminomethylcycloheptanon umgesetzt; Ausbeute: 75%; Kp: 105–107°/0.4 torr. Dieses Produkt wird über das Dimethylsulfat-Addukt in das Perchlorat 8c umgewandelt; Ausbeute: 64%; aus Isopropanol gelbliche Nadeln, F: 76–77°.

C₁₂H₂₃ClN₂O₄ ber. C 48.89 H 7.86 N 9.50
(294.8) gef. 49.15 7.90 9.31

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie sowie der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik AG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 15. Dezember 1976

- ¹ Zur Bezeichnung „Vinamidinium-salz“: D. Lloyd, H. MacNab, *Angew. Chem.* **88**, 496 (1976); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15**, 459 (1976).
- ² C. Jutz, R. M. Wagner, *Angew. Chem.* **84**, 299 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **11**, 315 (1972).
R. M. Wagner, *Dissertation*, Technische Universität München, 1972.
- ³ Z. Arnold, F. Šorm, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **23**, 452 (1958).
Z. Arnold, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **26**, 3051 (1961).
J. Kucera, Z. Arnold, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **32**, 3792 (1967).
Z. Arnold, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **38**, 1168 (1973).
C. Jutz, R. Kirchlechner, H. J. Seidel, *Chem. Ber.* **102**, 2301 (1969).
C. Jutz, E. Schweiger, *Chem. Ber.* **107**, 2383 (1974).
- ⁴ C. Jutz, R. M. Wagner, H. G. Löbering, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 874.
A. Kraatz, *Dissertation*, Technische Universität München, 1976.
- ⁵ H. Adkins, G. M. Whitman, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 152 (1942).
- ⁶ E. Breitmaier, E. Bayer, *Angew. Chem.* **81**, 785 (1969); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **8**, 765 (1969).
E. Breitmaier, S. Gassemann, E. Bayer, *Tetrahedron* **26**, 5907 (1970).
- ⁷ P. Baumgarten, A. Dornow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **72**, 563 (1939).
A. Dornow, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **72**, 1548 (1939).
A. Dornow, W. Schacht, *Chem. Ber.* **82**, 117 (1949).
F. Bohlmann, D. Rahtz, *Chem. Ber.* **90**, 2265 (1957).
- ⁸ R. M. Wagner, C. Jutz, *Chem. Ber.* **104**, 2975 (1971).
- ⁹ G. Bouchon, K. H. Spohn, E. Breitmaier, *Chem. Ber.* **106**, 1736 (1973).