

Synthesen mit Nitrilen, 17. Mitt.:
Bildung und Eigenschaften von Bi-pyridonylen

Von

H. Junek und A. Schmidt

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 10. November 1967)

Die Darstellung von Homologen des Bi-3-cyan-4-phenyl-2-pyridon-6-yls aus substit. Enaminoketonen und dimerem Malonitril wird beschrieben und der Reaktionsverlauf diskutiert. Abbauergebnisse liefern weitere Strukturbeweise.

The synthesis of homologous Bi-3-cyano-4-phenyl-2-pyridon-6-yls from substituted enaminoketones and dimeric malonitrile is given and the reaction discussed. Hydrolysis brings additional proof of structure.

Nach Junek¹ sind Enaminoketone geeignet, mit dimerem Malonitril (1,3,3-Tricyan-2-amino-propen, **1**) Ringschlüsse zu 1,2-Dihydro-pyridinen zu geben². Bei Verwendung von 1-Methylamino-3-phenyl-1-propen-3-on (**2**) kann neben 2-(1'-Cyan-1'-carbonamid-methylen)-3-cyan-4-phenyl-1,2-dihydropyridin (**12**) noch ein in Lauge schwer lösliches, intensiv gelbes Produkt erhalten werden, für welches mit Hilfe des IR-, NMR- und Massenspektrums die Struktur eines Bi-3-cyan-4-phenyl-2-pyridon-6-yls (**8**) festgelegt worden ist³.

Als Reaktionsmedium bei dieser Umsetzung dient Eisessig, wobei außer dem N-Methylderivat **2** auch das N-Dimethyl-phenyl-propenon (**3**) sowie das Natriumsalz des Hydroxymethylenacetophenons (**4**) zur Gewinnung des Bi-pyridonyls **8** eingesetzt werden können.

¹ H. Junek, Mh. Chem. **95**, 1473 (1964).

² H. Junek, Mh. Chem. **96**, 2046 (1965).

³ H. Junek, H. Sterk und A. Schmidt, Z. Naturforsch. **21 b**, 1145 (1966).

Die Ausbeute an **8** sowie das Verhältnis Bipyridonyl:Carbonsäureamid **12** ist sowohl abhängig von der Art der eingesetzten Komponenten (**2**, **3** oder **4**) als auch von der Reaktionstemperatur und Zeit. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß die besten Ausbeuten an **8** bei 50° erzielt werden, da bei höheren Temperaturen der Anteil des Amids **12** stark ansteigt. Eine Ausnahme bildet das Na-Salz **4**, welches auch bei 110° nur das Bipyridonyl **8** liefert.

Tabelle 1

Enaminoketon	Mol-Verhältnis Dimeres: Enamino- keton	T, °C	Zeit, Std.	Ausb., % d. Th.	
				8	12
N-Methyl (2)	1 : 0,5	100	1	4	8
	1 : 1	100	1	17	25
	1 : 2,4	100	1	35	40
	1 : 1	50	1	40	—
N-Dimethyl (3)	1 : 1	100	1	53	25
	1 : 1	50	1	79	—
	1 : 1,5	50	2	95	—
Na-Salz (4)	1 : 1,2	110	2	23	—

In gleicher Weise lassen sich auch die Methylhomologen **5** und **6** sowie das 1-Dimethylamino-3-p-methoxyphenyl-1-propen-3-on (**7**) zu den entsprechend substituierten Bi-pyridonylen **9**, **10** und **11** kondensieren. Die benötigten Enaminoketone sind nach der allgemein anwendbaren Vorschrift von *Benary*⁴ über die Na-Salze der substit. Hydroxymethylenacetophenone (nach *v. Auwers* und *W. Schmidt*⁵) leicht darzustellen. Bei den erhaltenen Bi-pyridonylen handelt es sich durchwegs um sehr schwer lösliche, intensiv gelbe Körper. Die Prüfung auf ihre Pigmenteigenschaften hat jedoch keine günstigen Resultate ergeben⁶.

Der Reaktionsverlauf, welcher zur Bildung der Bi-pyridonyle führt, ist ein komplexer Vorgang. Einerseits ist er durch die Rückbildung monomeren Malonitrils aus dem Dimeren **1** gekennzeichnet. Dieser als Zeitreaktion vor sich gehende Vorgang¹ ist eine Voraussetzung für die dabei ablaufende Dimerisierung des verwendeten Enaminoketons, da mit dem monomeren Nitril nur einfache 1,2-Dihydropyridine erhalten werden. Andererseits ist die dehydrierende Dimerisierung der Enamingruppierung der wesentliche Reaktionsschritt, wobei Methyl- bzw. Dimethylamin abgespalten und der Pyridonring geschlossen wird. Eine solche Amin-Austauschreaktion haben bereits *Martin*,

⁴ *E. Benary*, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 1577 (1930).

⁵ *K. v. Auwers* und *W. Schmidt*, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 535 (1925).

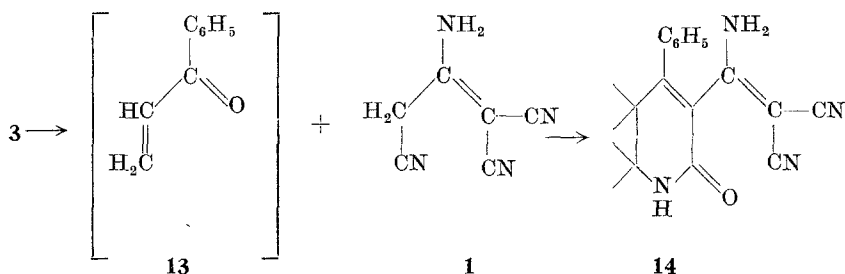
⁶ Diese Untersuchungen wurden von der *J. R. Geigy AG*, Basel, durchgeführt, wofür an dieser Stelle unser Dank ausgesprochen sei.

Barton, Gott und Meen⁷ am Dimethylamino-methyl-pentenon beschrieben. Barat⁸ erwähnt die Trimerisierung des Hydroxymethylen-acetophenons zu symm. Tribenzoylbenzol, und Benary⁴ weist auf die Bildung von 2-Phenyl-5-benzoyl-pyridin bei der Einwirkung von Ammoniak auf Hydroxymethylen-acetophenon hin. Diese Umsetzungen bestätigen die Eigenschaft solcher Propenone, Oligomere zu bilden.

Ein Arbeiten unter Sauerstoffausschluß hat bei der Darstellung des Bi-pyridonyls **8** keinen Einfluß auf den Reaktionsablauf, ebenso kann durch Zusatz von Radikalkettenstartern bzw. -inhibitoren keine Änderung erreicht werden.

Die Annahme einer dehydrierenden Dimerisierung, wobei ein Teil des eingesetzten Enaminoketons als Wasserstoffakzeptor dient, wird auch gestützt durch die Identifizierung eines farblosen Nebenprodukts **14**, welches aus der Mutterlauge der Darstellung von **8** isoliert werden kann.

Dieses Pyridon, dessen Struktur durch das IR-Spektrum bestätigt wird (s. exper. Teil), weist noch den gesamten Dimerenanteil auf. Es handelt sich jedoch nicht um ein 1,2-Dihydropyridin vom Typ **12**. Somit muß angenommen werden, daß Methylengruppe und benachbartes Cyan des Dimeren **1** mit einem durch Abspaltung von Dimethylamin und Aufnahme von Wasserstoff aus **3** entstandenem Vinylketon **13** zum 3-(1'-Amino-2',2'-dicyan-äthylen)-4-phenyl-5,6-dihydro-2-pyridon (**14**) reagiert haben. Diese Cyclisierung kann als Ritter-Reaktion⁹, d. h. Umsetzung eines Alkens mit einem Nitril, aufgefaßt werden.



Zufolge der äußerst geringen Löslichkeit des Bi-pyridonyls **8** sind Abbaureaktionen schwer durchführbar. Acetylierung und Hydrolyse liefern jedoch weitere Strukturbeweise. Mit Acetanhydrid entstehen zwei Produkte, von denen das als Hauptmenge vorliegende mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie isoliert und als Diacetat **15** identifiziert werden kann. Die Verseifung von **8** mit alkohol. NaOH führt zur

⁷ J. C. Martin, K. R. Barton, P. G. Gott und R. H. Meen, J. Org. Chem. **31**, 943 (1966).

⁸ Ch. Barat, J. Indian chem. Soc. **8**, 801 (1931).

⁹ F. Johnson und R. Madronero in Adv. Heterocyclic Chem. **6**, 95; Acad. Press, 1966.

Öffnung eines der beiden Pyridonringe, wobei Benzoesäure als das eine Bruchstück und 3-Cyan-4-phenyl-6-carbonsäureamid-2-pyridon (16) als Restmolekül gewonnen wird.

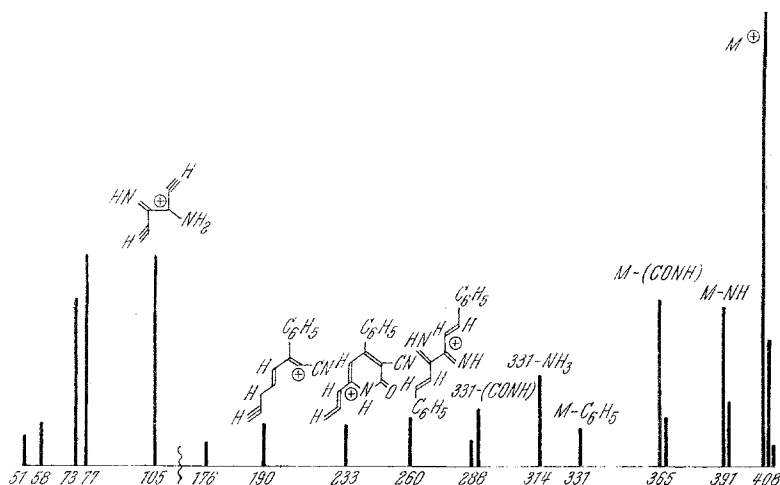
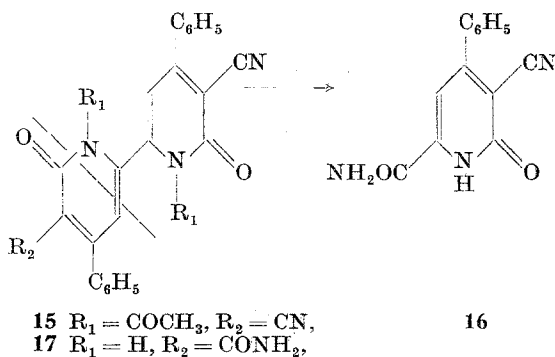


Abb. 1. Massenspektrum von 17

Die saure Hydrolyse von 8 führt zur Umwandlung einer Nitrilgruppe in das Amid und damit zur Bildung des 3-Cyan-3'-carbonamid-bi-4-phenyl-2-pyridon-6-yls (17). Das Massenspektrum dieser Verbindung weist den Parentpeak bei 408 auf, wodurch das Mol-Gewicht gesichert ist. Weiters finden sich eine Reihe von Bruchstücken, die einerseits strukturspezifisch sind und andererseits mit Fragmenten übereinstimmen, welche im Spektrum des Bi-pyridonyls 8 gefunden werden³ (Abb. 1).



Die Anfertigung des Massenspektrums verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Doz. Dr. G. Snatzke, Organisch-chemisches Institut der

Universität Bonn, die IR-Spektren Herrn Dr. *H. Sterk* vom hiesigen Institut, der auch die Auswertung vornahm.

Experimenteller Teil

1. 1-Dimethylamino-3-p-methyl-phenyl-1-propen-3-on (5)

7 g des Na-Salzes von p-Methyl-hydroxymethylen-acetophenon werden in 75 ml H₂O gelöst und mit 4 g Dimethylamin · HCl in 10 ml H₂O versetzt. Nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. wird über Nacht auf 0° gekühlt und der erhaltene Niederschlag (4 g) aus Cyclohexan umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 90°.

C₁₂H₁₅NO. Ber. N 7,40. Gef. N 7,28.

2. 1-Methylamino-3-(2',4'-dimethyl)phenyl-1-propen-3-on (6)

Wie unter 1. angegeben, aus 7 g Na-Salz des Hydroxymethylen-2,4-dimethylacetophenons und 3,5 g Methylamin-HCl. Aus Cyclohexan farblose Nadeln, Schmp. 100°.

C₁₂H₁₅NO. Ber. C 76,15, H 7,98, N 7,40.
Gef. C 75,81, H 7,94, N 7,16.

3. 1-Dimethylamino-3-p-methoxyphenyl-1-propen-3-on (7)

Darstellung analog zu 1. über das Na-Salz des Hydroxymethylen-p-methoxy-acetophenons. Gelbliche Spieße aus Cyclohexan—Benzol, Schmp. 90°.

C₁₂H₁₅NO₂. Ber. C 70,22, H 7,36, N 6,83.
Gef. C 70,61, H 7,09, N 7,18.

4. Darstellung der Bi-pyridonyle 8, 9, 10 und 11

Die Umsetzung von dimerem Malonitril mit den einzelnen Enaminoketonen schließt sich an die Vorschrift an, welche für das Bipyridonyl 8 bereits beschrieben wurde³; s. dazu auch Tab. 1.

Bi-3-cyan-4-p-methylphenyl-2-pyridon-6-yl (9)

Ansatz: 1,6 g 1-Dimethylamino-3-p-methylphenyl-1-propen-3-on (5), 1,2 g Dimeres (1), 10 ml Eisessig, 5 Min. 100°. Ausb. 1,4 g. Digerieren mit NaOH und Umkristallisation aus Dioxan liefert gelbe Nadeln, Schmp. über 300°.

C₂₆H₁₈N₄O₂. Ber. C 74,63, H 4,37. Gef. C 74,29, H 4,45.

Bi-3-Cyan-4-(2,4-dimethylphenyl)-2-pyridon-6-yl (10)

Ansatz: 1,5 g 1-Methylamino-3-(2',4'-dimethylphenyl)-1-propen-3-on (6), 1,2 g 1, 10 ml Eisessig, 2 Stdn. zum Sieden erhitzen. Ausb. 0,7 g. Gelbe Nadeln aus Butanol, Schmp. 242°.

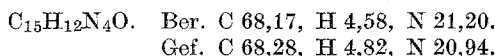
C₂₈H₂₂N₄O₂. Ber. C 75,32, H 4,96, N 12,55.
Gef. C 75,01, H 4,88, N 12,82.

Bi-3-Cyan-4-p-methoxyphenyl-2-pyridon-6-yl (11)

Ansatz: 0,8 g 1-Dimethylamino-3-p-methoxyphenyl-1-propen-3-on (7), 0,6 g Dimeres 1, 8 ml Eisessig, 5 Min. 100°. Ausb. 0,7 g. Gelbe Nadeln aus Nitrobenzol vom Schmp. über 300°.

5. *3-(1'-Amino-2',2'-dicyan)äthylen-4-phenyl-5,6-dihydro-2-pyridon (14)*

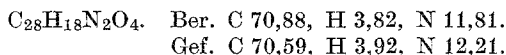
Aus der Eisessig-Mutterlauge der Darstellung des Bipyridonyls 8 fällt nach mehrstündigem Stehen ein farbloser Niederschlag aus, welcher durch mehrmaliges Umkristallisieren aus wenig Eisessig gereinigt wird. Nadeln vom Schmp. 240° u. Zers.



IR-Spektrum: NH_2 , NH 3480, 3350 und 3140, CN 2200, C=O 1680 und 1640, NH_2 bend. 1630, Aromat 1600, C=C konj. 1580 K.

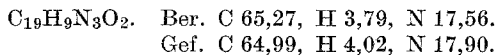
6. *Diacetat des Bi-pyridonyls 8 (15)*

1 g 8 wird in 50 ml Ac_2O unter Zusatz von 0,5 g Na-acetat und 0,5 ml Pyridin 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Der nach dem Erkalten abgesaugte Rückstand wird der präparativen Dünnschichtchromatographie unterworfen (Benzol : Aceton 10 : 1, R_F 0,3). Durch Eluieren des Kieselgels mit Dimethylformamid (DMF) und Ausfällen mit H_2O erhält man 80 mg Rohprodukt, welches aus Eisessig umkristallisiert wird. Gelbe Nadeln, Schmp. 291°.

7. *3-Cyan-4-phenyl-6-carbonsäureamid-2-pyridon (16)*

0,5 g 8 und 7 g NaOH (gelöst in 75 ml Äthanol) erhitzt man 30 Min. zum Sieden. Vom Ungelösten wird heiß abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Durch Zusatz von HCl wird auf pH 8 eingestellt und nach einigem Stehen die ausgefallenen Kristalle abgesaugt (durch weiteres Ansäuern der Mutterlauge wird Benzoesäure erhalten).

Umkristallisation aus Eisessig oder Dioxan, farblose Plättchen; Schmp. 280° (u. Zers.).



IR-Spektrum: NH_2 , NH 3420, 3320, 3200, CN 2205, CO-Amid 1670, CO-Pyridon 1660, NH_2 -bend. 1630, Aromat 1600, NH-bend. 1560 K.

8. *3-Cyan-3'-carbonamid-bi-4-phenyl-2-pyridon-6-yl (17)*

1 g 8 wird in 15 ml konz. H_2SO_4 gelöst und nach 10täg. Stehen bei Zimmertemp. auf Eis gegossen. Gelbe Nadeln aus DMF; Schmp. 360° (u. Zers.), Ausb. 1 g.

