Ein neuartiger Zugang zu kondensierten Pyridinen

Nikolaus Risch,* Achim Esser

Fakultät für Chemie der Universität Bielefeld, Universitätsstraße, D-4800 Bielefeld 1, Federal Republic of Germany

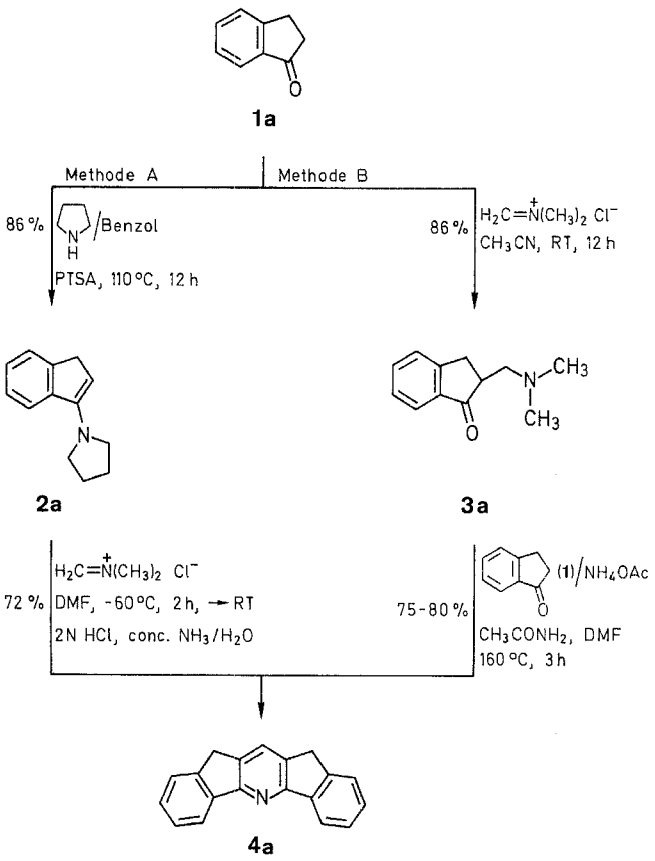
A New Method for the Synthesis of Ring-Fused Pyridines:

An easy, one-step synthesis of pyridine derivatives **4** has been developed by condensation of enamines with iminium salts (Method A). This method could also be modified to yield unsymmetrically substituted derivatives (condensation of Mannich bases with ketones; Method B).

Die vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten machen substituierte Pyridine zu wichtigen Synthesezielen. Sie sind Bestandteile einer großen Zahl von Naturstoffen und zugleich wesentliche Strukturmerkmale von synthetischen Farbstoffen, vieler Pharmaka und katalysieren als Komplexbildner eine Reihe interessanter chemischer und biochemischer Reaktionen. Synthesen dieses Heterocyclus und chemische Modifikationen sind seit langem bekannt, bestehen häufig jedoch aus einer größeren Zahl von Reaktionsschritten.[1-6]

Im Verlauf unserer Untersuchungen zur α-Aminoalkylierung von Enaminen[7] haben wir eine präparativ einfache und neuartige Methode zur Herstellung symmetrischer und unsymmetrischer Pyridine **4** erschlossen. Als Edukte dienen leicht zugängliche (z. T. käufliche) aromatische Ketone wie **1** (Methode

Heruntergeladen von: Collections and Technical Services Department. Urheberrechtlich geschützt.



A): Setzt man beispielsweise das aus Indanon **(1a)** erzeugte Enamin **2a** mit Dimethylmethylenammonium-chlorid in Tetrahydrofuran um, so isoliert man nach Aufarbeiten mit Ammoniak nicht das erwartete β-Aminoketon **3a**[8,9], sondern in Ausbeuten von 75–80% einen kristallinen Feststoff (Fp = 203 °C), der keine Carbonylgruppe (IR) aufweist und im ^{1}H-NMR-Spektrum u.a. die charakteristischen Signale der Dimethylamino-Gruppe vermissen läßt. Wir konnten dem Produkt die Struktur **4a** eines anellierten Pyridins zuordnen.

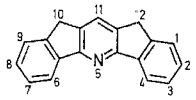
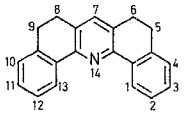
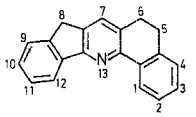
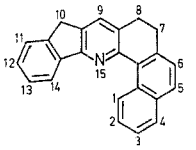
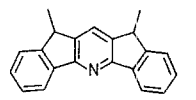
Der Bildungsmechanismus dürfte dem der Hantz'schen Dihydropyridinsynthese[10,11] ähneln (die mit Varianten z.B. in Lit.[11] anschaulich erläutert wird): ein intermediär wahrscheinlich aus Enamin und bereits gebildetem α,β-ungesättigtem Keton[9,12] erzeugtes aber nicht isoliertes Diketon schließt beim Aufarbeiten mit Ammoniak zum Heterocyclus und aromatisiert spontan zu **4a**.

Da unter diesen Bedingungen die Ausbeuten bei einigen Derivaten **4** unbefriedigend blieben, haben wir die experimentelle Durchführung später z.T. deutlich modifiziert. Es zeigte sich, daß die Mannich-Base direkt eingesetzt werden kann und Acetamid bzw. Ammoniumacetat als Ammoniakquelle dienen (Methode B).

Diese modifizierte Form der Reaktionsführung ermöglicht auch die Synthese unsymmetrisch substituierter Derivate **4**, wenngleich immer noch in nur befriedigenden Ausbeuten.

Das Potential dieser Reaktion ist sicher noch nicht ausgeschöpft; zur Zeit untersuchen wir geeignete Synthesewege ausgehend von

Tabelle. Charakteristische Daten einiger hergestellter Pyridin-Derivate **4**

Produkt	Struktur	Methode	Ausbeute[a] (%)	mp (°C)	MS (70 eV)[b] *m/z* (%)	^{1}H-NMR ($CDCl_3$/TMS)[c] δ, *J*(Hz)
4a		A	75	203[3]	255 (M^+, 100)	3.91 (s, 4H, $2CH_2$); 7.44–7.65 (m, $6H_{arom}$); 7.93 (s, $1H_{arom}$); 8.29 (m, $2H_{arom}$)
4b		B	48	156[2]	283 (M^+, 100)	2.95 (s, 8H, $4CH_2$); 7.3 (m, $7H_{arom}$); 8.51 (m, $2H_{arom}$)
4c		B	31	155	269 (M^+, 100)	2.99 (s, 4H, $2CH_2$); 3.88 (s, 2H, CH_2); 7.3 (m, $6H_{arom}$); 7.65 (s, $1H_{arom}$); 8.2 (m, $1H_{arom}$); 8.55 (m, $1H_{arom}$)
4d		B	16	172	319 (M^+, 100)	2.98 (s, 4H, $2CH_2$); 3.91 (s, 2H, CH_2); 7.3–7.9 (m, $8H_{arom}$); 7.75 (s, $1H_{arom}$); 8.17 (m, $1H_{arom}$); 9.83 (s, $1H_{arom}$)
4e		B	22	–[d]	283 (M^+, 100)	1.56 (d, 6H, J = 7.5, $2CH_3$); 3.87 (q, 2H, J = 7.5, 2CH); 7.42–8.20 (m, $9H_{arom}$)

[a] Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf isolierte Produkte **4** nach chromatographischer Reinigung; befriedigende Mikroanalysen erhalten: C ±0.23, H ±0.19, N ±0.29.
[b] Erhalten auf einem Gerät Mod. 311A, Varian-MAT.
[c] Aufgenommen auf einem Spektrometer Bruker WP 80 DS.
[d] Isomerengemisch; die NMR-Angaben beziehen sich auf das in großem Überschuß vorliegende Hauptprodukt.

Heruntergeladen von: Collections and Technical Services Department. Urheberrechtlich geschützt.

hetero-aromatischen Ketonen und von di- und polyfunktionellen Ketonen. Aktuelle praktische Anwendungen unserer Produkte sehen wir u.a. bei der Synthese möglicher Komplexbildner[13] (z.B. Azakekulene) als Ligand bei pharmakologisch interessanten Strukturen und zur Untersuchung stereochemischer Fragestellungen (helicale Chiralität).

10,12-Dihydrodiindeno[1,2-*b*:2′,1′-*e*]pyridine (4a, 4e), 5,6,8,9-Tetrahydrodibenz[*c*,*h*]acridin (4b), 5,6-Dihydro-8*H*-benz[*h*]indeno[1,2-*b*]chinolin (4c), und 7,8-Dihydro-10*H*-indeno[1,2-*b*]naphtho[1,2-*h*]chinolin (4d); allgemeine Arbeitsvorschrift:

Methode A: In einem ausgeheizten Zweihalskolben wird unter Stickstoff das Enamin (**2**; 10 mmol) in wasserfreiem DMF (20 mL) bei −60°C vorgelegt. Man gibt unter Rühren Dimethylmethylenammonium-chlorid (1.03 g, 11 mmol) mit einem Feststoffdosierer zu und beläßt den Ansatz weitere 2 h bei dieser Temperatur. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel weitgehend im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 2 N HCl (10 mL) versetzt und mit konz. NH_3/H_2O auf pH 12 eingestellt. Dabei scheidet sich ein gelbbraunes Öl ab, das sich mit CH_2Cl_2 (30 mL) extrahieren läßt. Die organische Phase wird getrocknet (Na_2SO_4) und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie an Kieselgel (40 × 2 cm, 230–400 mesh) mit CH_2Cl_2 als Laufmittel liefert das Pyridin-Derivat **4**.

Methode B: In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Magnetrührer wird unter Stickstoffatmosphäre das Keton (**1**; 5 mmol) in DMF (20 mL) vorgelegt und auf 160°C erhitzt. Man läßt das Hydrochlorid der Mannich-Base (**3**; 5 mmol), Acetamid (1 g, 17 mmol) und Ammonium-acetat (2 g, 26 mmol) in DMF (30 mL) als Suspension innerhalb 1 h zu der siedenden Lösung tropfen, erhitzt weitere 2 h unter Rückfluß, engt weitgehend ein und gibt den Rückstand auf H_2O (50 mL). Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 (2 × 30 mL) und Trocknen (Na_2SO_4) werden die Pyridin-Derivate **4** durch Chromatographie an Kieselgel (40 × 2 cm, 230–400 mesh) mit CH_2Cl_2 als Laufmittel erhalten.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

Received: 7 September 1987; revised: 17 November 1987

(1) Thummel, R.P., in: *Heterocyclic Compounds Pyridines and Derivatives*, Newkome, G.R. (ed.), 1984, Vol. 14, Chap. 5, pp. 253–445. Newkome, G.R., Gupta, V.K., Sauer, J.D. *Macrocyclic Pyridines*, in: s.o., 1984, pp. 447–633.
(2) Cologne, J., Dreux, J., Delplace, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1957**, 447.
(3) Newkome, G.R., Fishel, D.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, *4*, 427.
(4) Kellogg, R.M., van Bergen, T.J., van Doren, H., Hedstrand, D., Kooi, J., Kruizinga, W.H., Troostwijk, C.B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2854.
(5) Ruangsiyanand, C., Rimek, H.J., Zymalkowski, F. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2403.
(6) Nietsch, K.H., Troschütz, R., Roth, H.J. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1985**, *318*, 175.
(7) Diese Untersuchungen stehen im Zusammenhang mit unseren Arbeiten über stereokontrollierte Mannich-Reaktionen: Risch, N., Esser, A. *Chemiedozententagung 1987*, Göttingen.
(8) Das Indanongrundgerüst ist offenbar unter den von uns angewendeten Reaktionsbedingungen zu reaktiv, um auf der Stufe der Mannich-Base zu stoppen. Wir haben diese Bedingungen jetzt verfeinert und können durch eine modifizierte Aufarbeitung[6,9] eine Weiterreaktion verhindern.
(9) Risch, N., Esser, A., unveröffentlicht.
(10) Eisner, U., Kuthan, J. *J. Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
(11) Bossert, F., Meyer, H., Wehinger, E. *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 755; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762.
(12) In wechselnden Mengen sind im Produktgemisch auch immer etwas Eliminierungsprodukt und die entsprechende dimere Spiroverbindung zu erkennen.[9]
(13) Katritzky, A.R., Marson, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3279.
Thummel, R.P., Jang, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2407.
Ransohoff, J.E.B., Staab, H.A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6179.
Zirnstein, M.A., Staab, H.A. *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 460.

Heruntergeladen von: Collections and Technical Services Department. Urheberrechtlich geschützt.