

Synthesen mit Nitrilen, 15. Mitt.:

Eine neue Synthese von Derivaten des 1-Pyrindins

Von

H. Junek und R. J. Schaur

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Graz

(Eingegangen am 24. Juli 1967)

1,4-Diketone, wie Acetonylaceton, geben mit Malonsäurenitril Derivate des 1-Pyrindins. Das gebildete 5*H*-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-cyclopenta[*b*]pyridin (**6**) weist eine reaktive Methylengruppe auf, welche zu Kondensationen mit Aldehyden und Nitrosoverbindungen geeignet ist. Die so gebildeten Produkte haben Farbstoffcharakter.

1,4-Diketones e.g. acetonyl-acetone react with malonitrile to 1-pyrindines. The 5*H*-2-amino-3,7-dicyano-4,6-dimethyl-cyclopenta[*b*]pyridine (**6**) condenses with aldehydes and nitroso-compounds. In this way dye-stuffs are formed.

Über das Verhalten von 1,4-Diketonen gegenüber Malonitril sind bisher keine Arbeiten veröffentlicht worden, doch haben sich einige Autoren mit der Reaktion von Acetonylaceton mit Cyanacetamid befaßt. Westöö¹ hat als erster darüber berichtet und ohne experimentelle Beweise die Bildung eines Oxacyclo-heptatriens angenommen. Buchanan et al.² und Rees³ widerlegten durch Röntgenstrukturanalyse des Hydrobromids diese Annahme und leiteten daraus die Struktur eines 4-Acetyl-5-amino-2-methyl-1,4-cyclopentadien-1-carbonsäureamids (**1**, R = CONH₂) ab.

Entgegen den Angaben von Rees³ gibt **1** mit FeCl₃ eine blaue Farbreaktion. Aus dem IR-Spektrum der deuterierten Verbindung ist ersichtlich, daß die

¹ G. Westöö, Acta Chem. Scand. **13**, 604 (1959).

² G. L. Buchanan, J. A. Hamilton, T. A. Hamor und G. A. Sim, Acta Chem. Scand. **16**, 776 (1962).

³ A. H. Rees, J. Chem. Soc. [London] **1963**, 2090.

Carbonylbande nicht durch Absorption einer Ketogruppe, sondern durch eine Carbonsäureamidgruppe verursacht wird. Es tritt eine Verschiebung um 60 K für Amid I und um etwa 400 K (1,6fache Bandenlage) für Amid II ein. Bandenüberlagerungen sind nicht vorhanden. NMR-Aufnahmen in Trifluoressigsäure und Deuteropyridin zeigen jeweils eine Methylengruppe neben zwei Methylgruppen, wodurch Isomere, die sich unter Einbeziehung der Methylengruppe im Cyclopentanring konstruieren lassen, ausgeschlossen werden. (Beschreibung der Spektren siehe experimentellen Teil.)

Diese Ergebnisse zeigen das Vorhandensein einer Enolstruktur **2**, wodurch die völlig fehlende Carbonylaktivität gegenüber Malonitril erklärt wird. Daß unter bestimmten Reaktionsbedingungen das Ketoisomere **1** nicht auszuschließen ist, beweist die Umsetzung mit Hydroxylamin, wobei man ein Hydroxamsäure-oxim **3** erhält.

In Gegenwart von Piperidin oder NaOH läßt sich Acetonylacetone leicht mit Malonitril umsetzen und laut Elementaranalyse treten 2 Mol des Nitrils in Reaktion. Das sauerstofffreie Endprodukt der Zusammensetzung $C_{12}H_{10}N_4$ läßt verschiedene Möglichkeiten zu:

Einerseits kann eine zur Bildung von **1** ($R = CN$) analoge Reaktion angenommen werden, wobei 2 Mol des Malonitrils jeweils mit einer Carbonyl- bzw. Methylengruppe des Hexandions zusammentreten. Das Pentalenderivat, welches dabei entstehen müßte, wird aber durch das UV- bzw. IR-Spektrum ausgeschlossen.

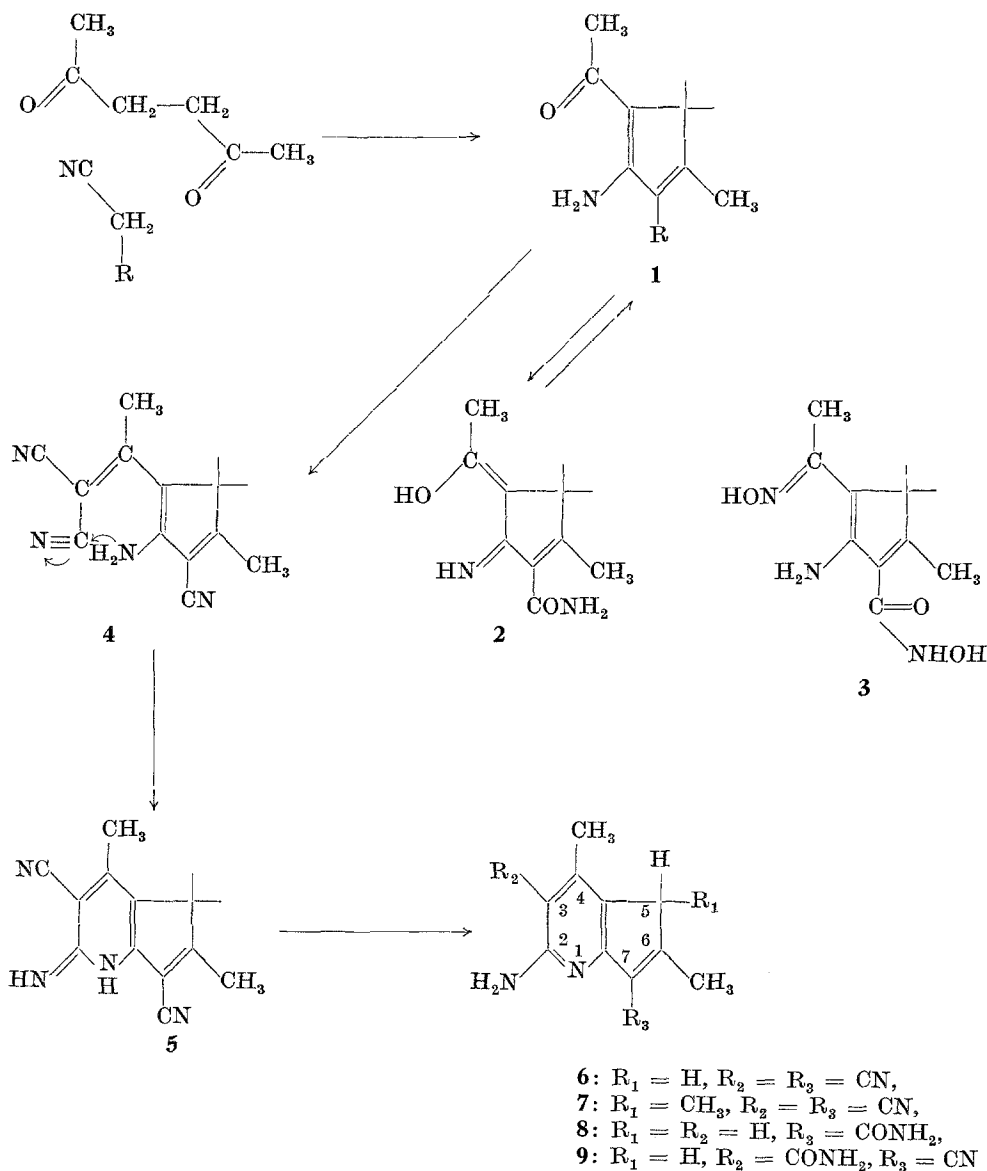
Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Dimerisierung des Malonitrils während der Reaktion⁴. Auch dieser Weg scheidet aus, da sich das Dimere gegenüber Acetonylacetone völlig anders verhält, worüber jedoch getrennt berichtet werden soll.

Eine Kondensation von zwei Mol Malonitril mit anschließender Thorpe-Reaktion über **1** ($R = CN$) zu einem nicht faßbaren Zwischenprodukt **4** ist schließlich der Reaktionsweg, welcher dann im Sinne einer Cyclisierung von o-Amino-zimtsäurenitrilen⁵ über die Iminoform **5** zu einem Derivat des 1-Pyridins (**6**) führt. Es handelt sich um das 5*H*-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-cyclopenta[*b*]pyridin. Das IR-Spektrum der Verbindung ist mit dieser Struktur in Übereinstimmung und weist Banden bei 3460, 3300 und 3160 K auf, welche der NH_2 -Schwingung zugeordnet werden. Die Nitrilgruppen absorbieren bei 2220 und 2200 K, die NH_2 -bending-Schwingung liegt bei 1630 K, der heterocyclische Aromat kommt durch die Bande bei 1600 bzw. 1590 zum Ausdruck und die $C=C$ -Doppelbindungsschwingung des Cyclopentadienringes findet sich bei 1560 K.

An Stelle von Acetonylacetone kann auch das 3-Methyl-hexan-2,5-dione eingesetzt werden. Man erhält das Methylderivat **7**. Es gelingt jedoch

⁴ H. Junek, Mh. Chem. **95**, 234 (1964).

⁵ H. Junek, Mh. Chem. **94**, 890 (1963).



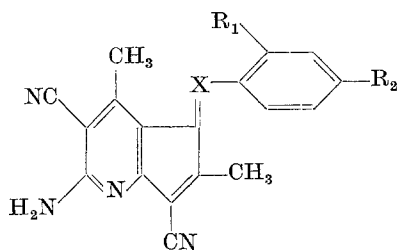
nicht, das Cyclopentadien-carbonsäureamid **1** (R = CONH₂) mit weiterem Malonitril ebenfalls über **4** in einer analogen Reaktion zu kondensieren.

Durch eine im sauren Medium durchgeführte Hydrolyse von **6** kann nachgewiesen werden, daß das Molekül nur zwei Nitrilgruppen enthält. Man gelangt hierbei zu einem 5*H*-2-Amino-4,6-dimethylcyclopenta[*b*]pyridin-7-carbonsäureamid (**8**). Dabei wird eine Nitrilgruppe nach Ver-

seifung zur Carbonsäure durch Decarboxylierung völlig eliminiert, das zweite zum Amid teil-hydrolysiert. Daß **8** im IR-Spektrum keine Nitrilbande mehr zeigt, beweist, daß der Ringschluß von der Zwischenstufe **4** zum Pyrindin **5** bzw. **6** eingetreten ist, da die nicht cyclisierte Form **4** drei Cyangruppen beinhaltet.

Die Stellung des verbleibenden Carbonsäureamidrestes in **8** kann nicht mit Sicherheit festgelegt werden (Stelle 3 oder 7), doch sprechen Beobachtungen von *Hull*⁶ bzw. *Junek*⁷ dafür, daß eine Nitrilgruppe unter diesen Bedingungen in Position 3 am α -Aminopyridin-Ring vollständig entfernt wird.

Die Aminfunktion in **6** erweist sich als reaktionsträge. Unter den Bedingungen einer Acetylierung mit Acetylchlorid wird nach der Aufarbeitung lediglich 5*H*-2-Amino-4,6-dimethyl-7-cyan-cyclopenta[*b*]pyridin-3-carbonsäureamid (**9**) isoliert, d. h., eine Nitrilgruppe wird in das Amid umgewandelt. Auch hier muß eventuell die Stellung 7 am Pyrindin dafür herangezogen werden. Im Gegensatz zur Aminogruppe gelingt es leicht, am Methylen des Cyclopentadienringes von **6** eine Umsetzung mit aromatischen Aldehyden und Nitrosoverbindungen zu Benzyliden-derivaten bzw. Anilen (**10**–**14**) in guter Ausbeute (70–80% d. Th.) zu erreichen.



X = CH

10: $R_1 = R_2 = H$,

11: $R_1 = Cl, R_2 = H$,

12: $R_1 = H, R_2 = N(CH_3)_2$

X = N

13: $R_1 = R_2 = H$,

14: $R_1 = H, R_2 = N(CH_3)_2$.

Die IR-Spektren lassen einwandfrei erkennen, daß ein Angriff stets nur an der Methylenkomponente erfolgt ist, die NH_2 -Absorptionen finden sich in allen Fällen wieder. In den Benzylidenderivaten liegen sie mit einem geringfügigen shift zur Ausgangsverbindung bei 3460, 3350 und 3200 K, in den Anilen bei 3460, 3320 und 3190 K. Durch den Fulven- bzw. Azomethincharakter dieser Produkte kommt es besonders bei **12** und **14** zu einer starken Farbvertiefung (Tab. 1 gibt eine Zusammenstellung der Daten der UV-Absorption).

Infolge ihrer hoher Unlöslichkeit haben sie die Eigenschaften von ziegelroten bis schwarzblauen Pigmentfarbstoffen, doch ist ihre Lichtechtheit gering⁸.

⁶ *R. Hull*, J. chem. Soc. [London] **1951**, 1136.

⁷ *H. Junek*, Mh. Chem. **96**, 2048 (1965).

⁸ Diese Untersuchungen wurden von der *J. R. Geigi AG.*, Basel, durchgeführt, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

Tabelle 1. UV-Spektren

Formel	Maximum, nm	Extinktion, lg ϵ
10	329	4,22
	246	4,41
12	495	3,94
	355	4,08
	290	4,05
	260	4,23
	236	4,46
13	450	3,49
	336	3,88
	292	4,52
	246	4,46
14	610	3,65
	330	3,68
	290	4,03
	250	4,03

Herrn Dr. *H. Sterk* verdanken wir die Anfertigung und Auswertung der IR-Spektren.

Experimenteller Teil

1. 2-Methyl-4-(1'-hydroxy-äthyliden)-5-imino-cyclopenten-1-carbonsäure-amid (**2**)

Bandenzuordnung der IR-Spektren, in K:

Absorbierende Gruppe	2	Deuterierte Form von 2	Hydrochlorid von 2
NH ₂	3420	2560	3340, 3300
NH	3340, 3280	2500, 2400	3150, 2900
OH, NH	3180	2350	2700
CO (Amid)	1660	1640	1660
NH ₂ bend.	1630	1230	
C=C konj.	1570	1570	1600
NH ₂ Cl bend.			1640

2. 2-Methyl-4-(1'-N-hydroxy-imino)-5-amino-1,4-cyclopentadien-1-hydroxamsäure (**3**)

0,5 g **2** werden mit 0,5 g Hydroxylamin · HCl in 10 ml Äthanol unter Zusatz von 0,5 ml Piperidin 30 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wird die Lösung eingengt und mit 10 ml Wasser versetzt. Beim Abkühlen fällt ein farbloser Niederschlag aus (0,3 g). Sechseckige Plättchen aus Wasser vom Schmp. 165° (u. Zers.).

C₉H₁₃N₃O₃ · ½ H₂O. Ber. C 49,09, H 6,41, N 19,08.
Gef. C 49,47, H 6,44, N 19,26.

Dampfdruckosmometrische Mol.-Gew.-Bestimmung in Dioxan:

$C_9H_{13}N_3O_3 \cdot 1$ Dioxan. Ber. 299, Gef. 294, 284.

3. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-cyclopenta[b]pyridin (6)*

5 g Malonsäuredinitril löst man in 8 ml Äthanol, gibt 4,6 ml Acetonyl-aceton zu und erhitzt 10 Min. bis zum beginnenden Sieden. Die Lösung färbt sich dunkel; der Niederschlag wird noch in der Hitze abgetrennt und mit Äthanol ausgewaschen. Ausb. 4,4 g. Gelbliche Prismen aus Dioxan vom Schmp. 280°.

An Stelle von Piperidin kann zur Umsetzung auch 2,4 *n*-NaOH verwendet werden.

$C_{12}H_{10}N_4$. Ber. C 68,56, H 4,79, N 26,65.
Gef. C 68,56, H 4,91, N 26,58.

UV-Spektrum, Max.: 340, 290, 240 nm (lg ϵ 3,4, 3,6, 4,1).

4. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,5,6-trimethyl-cyclopenta[b]pyridin (7)*

2,2 g Malonitril werden in 3 ml Äthanol mit 2,2 ml 3-Methylhexan-2,5-dion und 0,3 ml Piperidin 30 Min. unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen kristallisieren aus der braunen Lösung 0,8 g gelbliche Nadeln, die aus Äthanol umkristallisiert werden. Schmp. 208—211°.

$C_{13}H_{12}N_4$. Ber. C 69,60, H 5,40. Gef. C 69,38, H 5,55.

5. *5H-2-Amino-4,6-dimethyl-cyclopenta[b]pyridin-7-carbonsäureamid (8)*

0,5 g Pyrindin **6** löst man in 6 ml H_2SO_4 konz. und erhitzt 30 Min. auf 100°. Die klare, erkaltete Lösung wird in Eiswasser gegossen und das ausfallende Produkt abgesaugt. Ausb. 0,3 g. Die erste Reinigung erfolgt durch Umfällen aus NaOH—HCl, anschließend kristallisiert man aus Wasser um. Farblose Nadeln vom Schmp. 196°.

$C_{11}H_{13}N_3O$. Ber. C 65,02, H 6,45, N 20,68.
Gef. C 64,76, H 5,93, N 20,68.

IR-Spektrum: 3430, 3150 K (NH_2), 1650 K ($C=O$), 1610 K (NH_2 -bend), 1590 K ($C=C$ Pyrindin), 1550 K (Cyclopentadien).

6. *5H-2-Amino-4,6-dimethyl-7-cyan-cyclopenta[b]pyridin-3-carbonsäureamid (9)*

1 g des Pyrindins **6** wird in 10 ml Dioxan mit 5 ml Acetylchlorid 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; nach dem Abkühlen wird mit der doppelten Menge Wasser verdünnt. Die aus der eingengten Lösung erhaltenen Kristalle (0,5 g) werden aus DMF/Äthanol gereinigt. Farblose Nadeln, Schmp. 295° (u. Zers.).

$C_{12}H_{12}N_4O$. Ber. C 63,15, H 5,30, N 24,55.
Gef. C 63,00, H 5,45, N 32,94.

7. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-5-benzyliden-cyclopenta[b]pyridin (10)*

1 g Pyrindin **6** suspendiert man in 15 ml Benzol unter Zugabe von 1 ml Benzaldehyd und erhitzt mit 50 ml Piperidinacetat 10 Min. zum Sieden. Unter Dunkelfärbung geht das Pyrindin in Lösung und die Ausscheidung von **10**

beginnt (Ausb. 1,3 g). Orangerote Nadeln aus Chlorbenzol vom Schmp. 255 bis 258° (u. Zers.).

$C_{19}H_{14}N_4$. Ber. C 76,48, H 4,73, N 18,78.
Gef. C 76,51, H 4,53, N 18,39.

8. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-5-(2'-chlor-benzyliden)-cyclopenta[b]pyridin (11)*

1 g Pyridin **6** wird in 15 ml Benzol mit 1,4 g o-Chlorbenzaldehyd und 50 mg Piperidinacetat, wie unter 7. angegeben, zur Reaktion gebracht. Ausb. 1,5 g. Orange Nadeln aus Chlorbenzol vom Schmp. 280° u. Zers.

$C_{19}H_{13}ClN_4$. Ber. Cl 10,24. Gef. Cl 10,66.

9. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-5-(4'-dimethylaminobenzyliden)-cyclopenta[b]pyridin (12)*

Die Darstellung erfolgt unter denselben Bedingungen wie vorstehend angegeben. Ausb. 1,2 g bei gleichen Ausgangsmengen. Rote Spieße aus Nitrobenzol, Schmp. 244° (u. Zers.).

$C_{21}H_{19}N_5$. Ber. C 73,88, H 5,61. Gef. C 74,01, H 5,12.

10. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-5-anil-cyclopenta[b]pyridin (13)*

0,3 g Pyridin **6** suspendiert man in der Hitze in 3 ml Eisessig und fügt eine Lösung von 0,15 g Nitrosobenzol in ebensoviel Eisessig hinzu. Nach 5 Min. wird abgekühlt und die rotbraunen Nadeln abgesaugt. Ausb. 0,3 g. Umkristallisation aus Nitrobenzol, Schmp. 246°.

$C_{18}H_{13}N_5$. Ber. C 72,23, H 4,38. Gef. C 71,82, H 4,42.

11. *5H-2-Amino-3,7-dicyan-4,6-dimethyl-5-(4'-dimethylamino)-anil-cyclopenta[b]pyridin (14)*

1,5 g Pyridin **6** werden in 20 ml Dioxan zum Sieden erhitzt und 1,36 g p-Dimethylamino-nitrosobenzol in 10 ml Eisessig zugetropft. Nach 30 Min. Rühren wird der Niederschlag abgetrennt und aus Nitrobenzol umkristallisiert (Ausb. 1,7 g). Schwarzblaue Nadeln, Schmp. 255—260° (u. Zers.).

$C_{20}H_{18}N_6$. Ber. C 70,16, H 5,30, N 24,55.
Gef. C 70,76, H 5,11, N 23,99.