

F. Eiden und J. Iwan

Reaktionen von 1-Phenyl-1-cyan-2-aminoäthen mit substituierten Acetaldehyden

21. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin und dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München
(Eingegangen am 16. November 1970)

Aus 1-Phenyl-1-cyan-2-aminoäthen (**2**) und substituierten Acetaldehyden (**3a, b, c**) wurden die 3-Azapenta-1,4-dien-Derivate **4a, b** und **c** dargestellt. Katalytisches Hydrieren führte zu 3-Azapenten-1- bzw. -4-Derivaten (**5, 7, 13, 15**), deren Struktur durch unabhängige Synthese oder durch Hydrolyse sichergestellt wurde.

Reactions of 1-Phenyl-1-cyano-2-aminoethene with Substituted Acetaldehydes

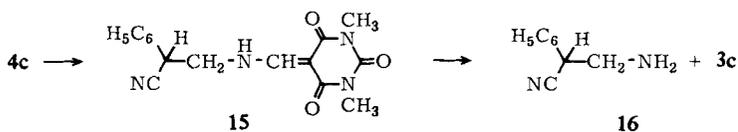
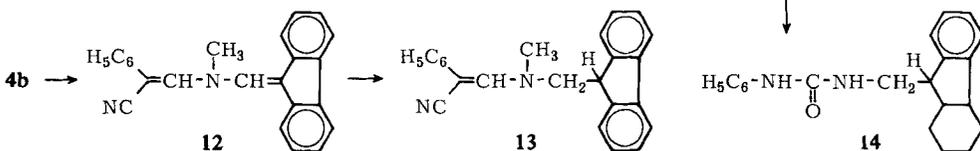
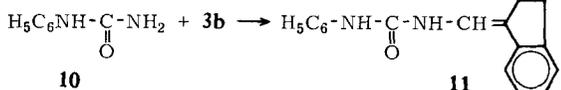
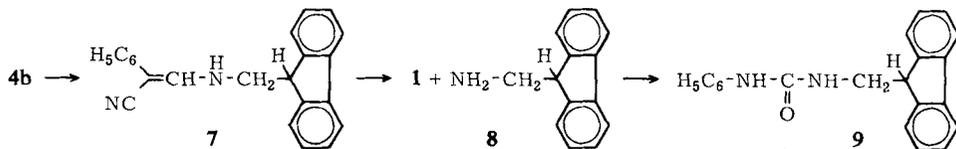
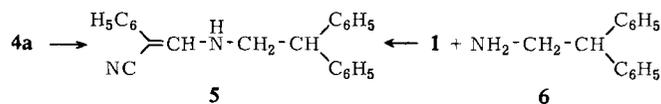
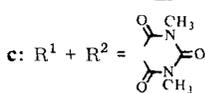
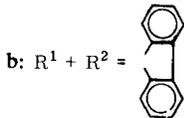
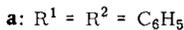
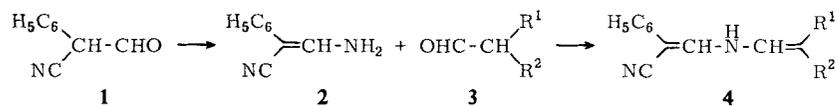
3-Azapenta-1,4-diene derivatives **4a, b** and **c** were prepared from 1-phenyl-1-cyano-2-aminoethene (**2**) and substituted acetaldehydes (**3a, b, c**). Catalytic hydrogenation led to 3-azapentene-1-or-4-derivatives (**5, 7, 13, 15**), whose structures were established by independent synthesis or by hydrolysis.

Das aus Phenylcyanacetaldehyd (**1**) und Formamid leicht darstellbare 1-Phenyl-1-cyan-2-aminoäthen (**2**)²⁾ reagiert mit den Aldehyden **3a, b** und **c** zu den 3-Azapentadien-Derivaten **4a, b** und **c**. Durch katalytisches Hydrieren von **4a** und **b** erhielten wir die 3-Azapenten-1-Derivate **5** und **7**. **5** war auch durch Reaktion von 2,2-Diphenyläthylamin **6** mit **1** zugänglich; **7** ließ sich hydrolytisch in Fluorenyl-methylamin **8** und **1** zerlegen. **8** setzte sich mit Phenylisocyanat zum 1-Phenyl-3-fluorenyl-methylharnstoff **9** um, der auch auf dem Wege **10** → **11** und anschließendes katalytisches Hydrieren des Enamids **11** gewonnen werden konnte. (Hydrieren bei höherer Temperatur führte zu **14**). **4b** reagierte mit Methyljodid zum N-Methyl-Derivat **12**, das sich zum 3-Azapenten **13** hydrieren ließ.

Katalytisches Hydrieren von **4c** führte im Gegensatz zum Verhalten von **4a** und **b** zum 3-Azapenten-4-Derivat **15**, das durch saure Hydrolyse in 2-Phenyl-2-cyano-äthylamin **16** und 5-Formyl-N,N'-dimethyl-barbitursäure (**3c**) gespalten werden konnte; **4c** lieferte bei der sauren Hydrolyse **1**, Ammoniak und **3c**.

1 20. Mitt.: F. Eiden und U. Schaffer, Arch. Pharmaz., 304, 514 (1971).

2 F. Eiden und B. S. Nagar, Arch. Pharmaz. 297, 367 (1964).



Die UV-Spektren der 3-Azapentadiene **4a**, **b**, **c** und **12** zeigen Hauptmaxima bei 345, 390, 367 und 395 nm. Die Maxima der Spektren der 3-Azapenten-1-Derivate **5**, **7** und **13** liegen bei 314, 320 und 318 nm, das 3-Azapenten-4-Derivat **15** zeigt ein Maximum bei 302 nm. Hydrieren des Enamids **11** verschiebt das Absorptionsmaximum von 341 auf 302 (**9**) bzw. 274 nm (**14**).

Eine in den IR-Spektren der Verbindungen **4a** und **b** auftretende ausgeprägte Bande bei 3380 bzw. 3420/cm fehlt im Spektrum von **4c**. Dies läßt sich durch Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen H- und Carbonylgruppe (des Barbitursäurerestes) erklären.

Die Spektren von **4a** und **b**, **5**, **7**, **12** und **13** zeigen eine starke Nitrilbande bei 2200/cm; die Nitrilbande von **4c** liegt bei 2220/cm, von **15** bei 2260/cm (geringe Intensität).

Typisch für die NMR-Spektren der untersuchten Azapentadiene sind die Signale der Methinprotonen in 2- bzw. 4-Stellung, die als Dubletts auftreten ($J = 12 - 14$ Hz):

$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{CH}-\text{N}^{\text{H}} \\ \diagup \\ \text{R}^2 \end{array}$	Chemische Verschiebung des Methinprotonen-Signals (δ ppm)
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{CH}_3$	6,57 - 6,62
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$	6,68 - 6,74
$\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5, \text{R}^2 = \text{CN}$	7,36 - 7,58
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{COO}_2\text{H}_5$	7,80 - 8,10
$\text{R}^1 + \text{R}^2 = $ 	8,14 - 8,22

Die NH-Signale liegen zwischen 7,3 und 14,3 ppm, abhängig von Lösungsmitteln, der Elektro-negativität der Substituenten in 1- und 5-Stellung und einer Wasserstoffbrückenbindung.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linström-Gerät (nicht korr.); UV-Spektren: Spektralphotometer PMQII (Zeiss), in Methanol; IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A 60 A (Varian), TMS als innerer Standard, in CDCl_3 ; Mol.-Gew.-Best.: Dampfdruck-Osmometer Mechrolab und Knauer; Elementaranalysen: Pharm. Institut der Freien Univers. Berlin und I. Beetz, Kronach/Ofr.; Ausbeuteangaben: einmal umkristallisierte und getrocknete Substanzen; DC: Kieselgel GF₂₅₄ (Merck), Benzol/Aceton 95 : 5.

Katalytisches Hydrieren

2 g der zu hydrierenden Verbindung wurden in 100 ml Dioxan bzw. Eisessig gelöst und mit 0,2 g Palladium/Kohle (E. Merck, Darmstadt) versetzt. Dieses Gemisch wurde bei einer Temperatur von 50 bis 90° unter Einleiten von Wasserstoff einige Stunden geschüttelt. Nach dem Erkalten wurde der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum-Umlaufverdampfer entfernt und der Rückstand umkristallisiert bzw. destilliert.

Hydrolysen

1 g Substanz wurde in einem Gemisch von 80 ml Äthanol und 20 ml 25proz. Salzsäure gelöst. Nach 1 stdg. Erhitzen unter Rückfluß wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rück-

stand mehrmals mit Aceton extrahiert. Die so gewonnene Lösung wurde unter Verwendung von Vergleichssubstanzen zur Identifizierung der Hydrolysenprodukte dc, während der Extraktionsrückstand zum Nachweis von Ammoniak mit Bariumhydroxid verrieben wurde. (Derivate der N,N'-Dimethyl-5-formyl-barbitursäure wurden 24 Std. in Äthanol/Salzsäure rückfließend erhitzt. Zur anschließenden DC der Hydrolysenprodukte wurde gleichzeitig ein Blindversuch mit Vergleichssubstanzen angesetzt).

Einige Hydrolysenprodukte wurden mit Hilfe der präp. DC aus dem Reaktionsansatz isoliert und nochmals gesondert nachgewiesen:

3b: Identifizierung als Phenylhydrazon (Schmp. 126°)³⁾

1: Identifizierung durch Schmp.- und Mischschmp. (157°)⁴⁾.

1-Phenyl-1-cyan-5,5-diphenyl-3-aza-pentadien-1,4 (4a)

Aus **2** und **3a**; Schlepptomittelmethode (Xylol); schwach gelbe Nadeln (Methanol); Schmp. = 162°, Ausbeute: 78 % d. Th.

$C_{23}H_{18}N_2$	Ber.: C 85,70	H 5,59	N 8,71	Mol.-Gew. 322,4
	Gef.: C 85,67	H 5,38	N 8,54	Mol.-Gew. 316 (Aceton)

(1-Phenyl-1-cyan-äthenyl)-(9-fluorenyliden-methyl)-amin (4b)

Aus **2** und **3b**; Schlepptomittelmethode (Xylol); gelbe Nadeln (Aceton/Äthanol = 2 : 1 v/v); Schmp. = 203°. Ausbeute: 91 % d. Th.

$C_{23}H_{16}N_2$	Ber.: C 86,22	H 5,03	N 8,74	Mol.-Gew. 320,4
	Gef.: C 86,15	H 4,92	N 8,48	Mol.-Gew. 309 (Aceton)
Hydrolyse: 1 , 3b und Ammoniak.				

N-(1-Phenyl-1-cyan-äthenyl)-aminomethyliden-1,3-dimethyl-5-barbitursäure (4c)

Aus **2** und **3c**; Schlepptomittelmethode (Xylol); gelbe Nadeln (Dioxan); Schmp. = 313°. Ausbeute: 76 % d. Th.

$C_{16}H_{14}N_4O_3$ (310,3)	Ber.: C 61,95	H 4,55	N 18,05	
	Gef.: C 62,18	H 4,58	N 18,00	
Hydrolyse: 1 , 3c und Ammoniak.				

1-Phenyl-1-cyan-5,5-diphenyl-3-aza-penten-1 (5)

1. Durch katalytisches Hydrieren von **4a** in Dioxan (80°); farblose Nadeln (Äthanol); Schmp. = 126°. Ausbeute: 80 % d. Th.

$C_{23}H_{20}N_2$	Ber.: C 85,10	H 6,21	N 8,64	Mol.-Gew. 324,4
	Gef.: 85,01	H 6,28	N 8,74	Mol.-Gew. 328 (Chloroform)

2. Aus **6** und **1**; Schlepptomittelmethode (Toluol); Ausbeute: 82 % d. Th.

Gef.: C 85,24	H 5,87	N 8,59	Mol.-Gew. 326 (Aceton)
---------------	--------	--------	------------------------

N-(1-Phenyl-1-cyan-äthenyl)-(9-fluorenyl-methyl)-amin (7)

Durch katalytisches Hydrieren von **4b** in Dioxan (70°); farblose Nadeln (Ligroin); Schmp. = 139°. Ausbeute: 67 % d. Th.

³ W. Wislicenus und M. Waldmüller, Ber. dtsh. chem. Ges. 42, 788 (1909).

⁴ W. Wislicenus, Liebigs Ann. Chem. 291, 202 (1896).

$C_{23}H_{18}N_2$	Ber.: C 85,75	H 5,62	N 8,69	Mol.-Gew. 322,4
	Gef.: C 85,56	H 5,81	N 8,66	Mol.-Gew. 316 (Aceton)
	Hydrolyse: 1 und 8.			

1,1-Diphenyl-2-aminoäthan (6)

In einem 1 l-Dreihalskolben (mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler) wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit 0,55 Mol Lithiumalanat und 150 ml abs. Äther vorgelegt. Unter ständigem Rühren wurde eine Lösung von 0,5 Mol Diphenylacetonitril in 500 ml abs. Äther so zuge tropft, daß der Äther mäßig siedete. Nach beendetem Zutropfen wurde 1 Std. rückfließend erhitzt, im Eisbad gekühlt und der Kolbeninhalt vorsichtig mit Eiswasser versetzt. Die ätherische Lösung wurde anschließend von dem abgeschiedenen Aluminiumhydroxid abgesaugt und über Ätznatron getrocknet. Nach Verreiben des Äthers blieb 6 als ölig Rückstand: Sdp.₁₁ 170°.

9-Fluorenylmethylamin-hydrochlorid (Hydrochlorid von 8)

Durch Hydrolyse von 7; der Destillationsrückstand wurde mit Aceton gewaschen und aus Wasser umkristallisiert; farblose Schuppen; Schmp. 258° (Zers.). Ausbeute: 75 % d. Th.

$C_{14}H_{14}NCl$ (231,7)	Ber.: C 72,60	H 6,10	N 6,05	Cl 15,31
	Gef.: C 72,34	H 6,20	N 5,99	Cl 15,89

N-Phenyl-N'-(9-fluorenylmethyl)-harnstoff (9)

1. 0,005 Mol des Hydrochlorids von 8 wurden in 50 ml siedendem Wasser gelöst, dann wurde 30 ml 40proz. Natronlauge zugegeben, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung über Kaliumhydroxid getrocknet. Nach Verreiben des Äthers i. Vak. wurde der Rückstand in 20 ml Benzol aufgenommen und mit 0,01 Mol Phenyl-isocyanat versetzt. Der sich aus der Lösung abscheidende Harnstoff (9) wurde abgesaugt und umkristallisiert; farblose Nadeln (Methanol); Schmp. = 207°. Ausbeute: 44 % d. Th.

$C_{21}H_{18}N_2O$	Ber.: C 80,25	H 5,76	N 8,91	Mol.-Gew. 314,4
	Gef.: C 80,01	H 5,82	N 8,96	Mol.-Gew. 310 (Aceton)

2. Durch katalytisches Hydrieren von 11 in Eisessig (50°); Ausbeute: 62 % d. Th.

Gef.: C 80,10	H 5,58	N 9,26
---------------	--------	--------

N-Phenyl-N'-(9-fluorenylidenmethyl)-harnstoff (11)

Aus Phenylharnstoff und 3b; Schlepptomittelmethode (Toluol); farblose Nadeln (Methanol); Schmp. = 211°. Ausbeute: 67 % d. Th.

$C_{21}H_{16}N_2O$	Ber.: C 80,75	H 5,16	N 8,97	Mol.-Gew. 312,4
	Gef.: C 80,96	H 5,03	N 8,77	Mol.-Gew. 313 (Aceton)

N-Phenyl-N'-(hexahydro-9-fluorenylmethyl)-harnstoff (14)

Durch katalytisches Hydrieren von 11 in Dioxan (90°); farblose Nadeln (Methanol); Schmp. = 210°. Ausbeute: 79 % d. Th.

$C_{21}H_{24}N_2O$	Ber.: C 78,75	H 7,55	N 8,75	Mol.-Gew. 320,4
	Gef.: C 78,51	H 7,62	N 8,80	Mol.-Gew. 320 (ms)

N-(1-Phenyl-1-cyanäthenyl)-(9-fluorenylidenmethyl)-methylamin (12)

Aus 4b und Methyljodid nach einer Vorschrift von Kuhn und Neugebauer⁵⁾; gelbe Würfel (Aceton/Äthanol = 1 : 7 v/v); Schmp. = 137°. Ausbeute: 34 % d. Th.

5 R. Kuhn und F. Neugebauer, Mh. Chem. 95, 3 (1963).

$C_{24}H_{18}N_2$	Ber.: C 86,30	H 5,42	N 8,38	Mol.-Gew. 334,4
	Gef.: C 87,20	H 5,48	N 8,34	Mol.-Gew. 334 (Aceton)

N-(1-Phenyl-1-cyan-äthylenyl)-(9-fluorenyl-methyl)-methylamin (13)

Durch katalytisches Hydrieren von **12** in Dioxan (85°); farblose Nadeln (Methanol); Schmp. = 137°. Ausbeute: 76 % d. Th.

$C_{24}H_{20}N_2$	Ber.: C 85,75	H 5,99	N 8,33	Mol.-Gew. 336,4
	Gef.: C 85,68	H 6,54	N 8,38	Mol.-Gew. 331 (Aceton)

N-(2-Phenyl-2-cyan-äthyl)-aminomethyliden-1,3-dimethyl-5-barbitursäure (15)

Durch katalytisches Hydrieren von **4c** in Dioxan (85°); farblose Würfel (Acetonitril); Schmp. = 192°. Ausbeute: 63 % d. Th.

$C_{16}H_{16}N_4O_3$	Ber.: C 61,55	H 5,16	N 17,93	Mol.-Gew. 312,3
	Gef.: C 61,30	H 5,22	N 18,79	Mol.-Gew. 321 (Aceton)

Hydrolyse: **16** als Hydrochlorid und **3c**.

2-Phenyl-2-cyan-äthylamin-hydrochlorid (16 als Hydrochlorid)

Durch Hydrolyse von **15**; farblose Nadeln (Aceton); Schmp. = 173°. Ausbeute: 69 % d. Th.

$C_9H_{11}N_2Cl$ (182,7)	Ber.: C 59,15	H 6,07	N 15,34	Cl 19,42
	Gef.: C 59,53	H 6,46	N 15,33	Cl 19,93