

werden. Die analysenreine Substanz schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 132°. Sie kommt in zwei polymorphen Formen vor (Nadeln und Prismen). Beide Kristallformen schmelzen bei 131—132° und geben im Mischschmp. keine Depression. Da die Schmp. stark variieren (innerhalb 1 Std. wurden aus der gleichen Probe die Schmp. 127°, 132°, 137°, 132° bestimmt), halten wir es für möglich, daß der Schmp. 132° einen Mischschmp. zwischen beiden Kristallformen darstellt. Es wurde beobachtet, daß sich Kristallnadeln während des Erhitzens und auch beim Umkristallisieren in Prismen umwandeln und umgekehrt.

$C_{10}H_{19}NO_4$ (325,3) Ber.: C 70,14 H 5,89
Gef.: C 70,13 H 5,83

In einem Fall wurde durch Reduktion des N-Methyljodids IX bei Raumtemp. direkt I erhalten.

Herrn Prof. Dr. Awe danke ich für seine Förderung und für die Diskussion der synthetischen Fragen, Herrn Doz. Dr. Roth für eine ausführliche Diskussion der TTC-Reaktion.

Anschrift: Dr. W. Wiegrebe, 38 Braunschweig, Pockelsstr. 4.

2356. F. Eiden und B. S. Nagar

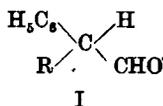
Darstellung, Umsetzungen und Eigenschaften von Enamiden

7. Mitt. über Untersuchungen an Acyl-enaminen^{1a)}

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 5. Februar 1964)

Die Reaktion aryl-substituierter Acetaldehyde mit Säureamiden zu N-Acyl-enaminen (Enamiden) ist in der 3. und 4. Mitteilung dieser Untersuchungsreihe beschrieben worden^{1b) 1c)}. Über die Verwendung der leicht darstellbaren Enamide als Ausgangssubstanzen zur Synthese verschiedener Heterocyclen haben wir ebenfalls berichtet^{2a) 2b)}. In der vorliegenden Arbeit ist untersucht worden, wie Acetaldehyd-derivate des Typs I mit Säureamiden reagieren, und welche chemischen und optischen Eigenschaften die isolierten Reaktionsprodukte besitzen.



- I a. R = CN
b. R = COOCH₃
c. R = COCH₂C₆H₅
d. R = COC₆H₅

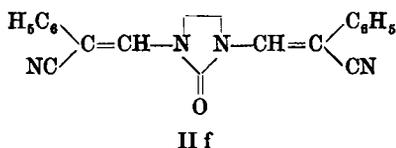
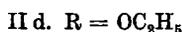
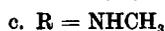
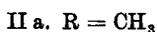
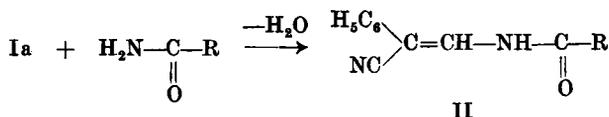
¹⁾ a: 6. Mitt. *F. Eiden* und *B. S. Nagar*, *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 104, 281 (1964); b: 4. Mitt. *Arch. Pharmaz.* 296, 458 (1963); c: 3. Mitt. *Arch. Pharmaz.* 296, 445 (1963).

²⁾ a: 5. Mitt. *F. Eiden* und *B. S. Nagar*, *Naturwissenschaften* 50, 403 (1963); b: *F. Eiden*, Vortrag FIP Münster 1963, ref. *Dtsch. Apotheker-Ztg.* 103, 1224 (1963).

Als Ergebnis des präparativen Teils dieser Untersuchungen fanden wir, daß sich in vielen Fällen Enamide in guten Ausbeuten isolieren lassen, manchmal aber auch Enamine oder Heterocyclen entstehen.

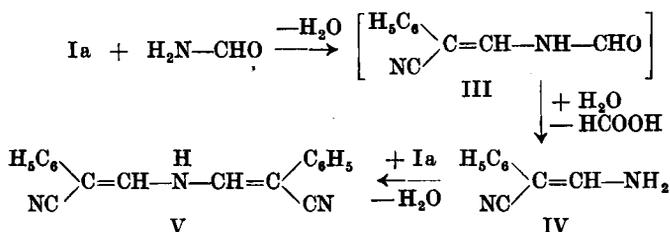
1. Reaktionen von Phenyl-cyan-acetaldehyd mit Säureamiden

Dieser Aldehyd (Ia) reagiert mit den meisten der benutzten Säureamide bei Verwendung des Schlepplittelverfahrens in Anwesenheit saurer Katalysatoren unter Bildung einfacher oder doppelter Enamide (IIa–f):



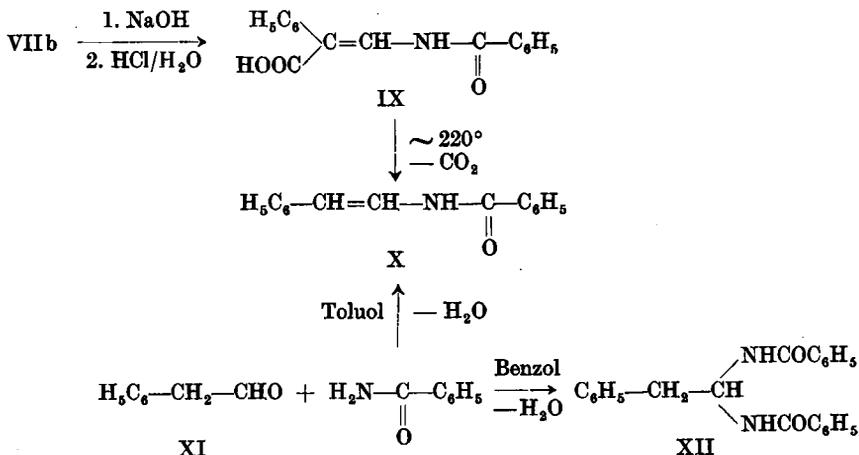
Die Reaktionsprodukte ließen sich durchweg in guten Ausbeuten isolieren, sie sind farblos und kristallin, UV- und IR-Spektren entsprechen den angegebenen Formulierungen (siehe optische Messungen).

Die Umsetzung von Ia mit Formamid jedoch führte, je nach Art des angewandten Schlepplittels, zu verschiedenen Reaktionsprodukten. Bei Verwendung von Benzol fanden wir nach Beendigung der sehr langsam verlaufenden Reaktion (etwa 50 Std.) eine schwach gelbe Substanz mit einem Schmelzpunkt von 175°, die wir ihren Analysen und optischen Eigenschaften nach als V formuliert haben. Wir nehmen an, daß bei dieser Reaktion das zuerst entstandene Enamid (III) mit Hilfe des Reaktionswassers zum Enamin (IV) aufgespalten worden ist. Eine nochmalige Umsetzung mit dem Aldehyd Ia ergibt dann das Bisvinyl-amin V:



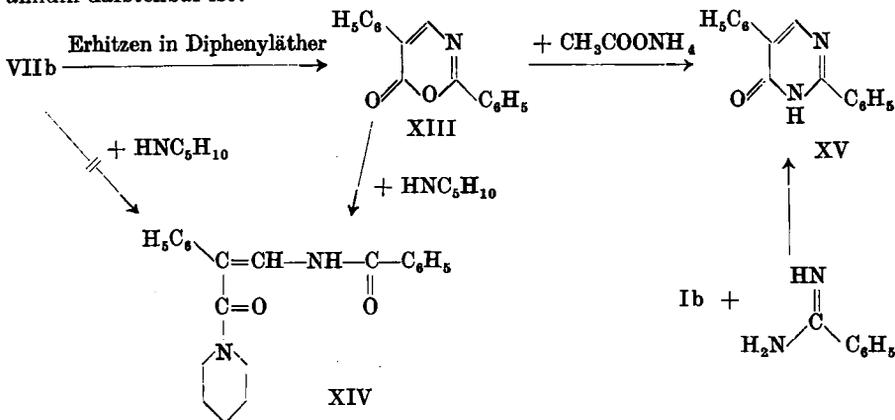
³⁾ Wir werden über Darstellung und Eigenschaften solcher Bisvinyl-aminderivate (Aza-pentadiene) an anderer Stelle zusammenfassend berichten.

auch direkt aus Phenylacetaldehyd (XI) und Benzamid durch Erhitzen am Wasserabscheider mit Toluol als Schlepplmittel darstellen⁵⁾. Beim Erhitzen der gleichen Reaktionspartner in Benzol am Wasserabscheider entstand das Bisacyl-aminale XII:



Enamid-Ester des Typs VII ließen sich nicht mit sek. Aminen zu Enamid-Amiden (XIV) umsetzen. Die Darstellung solcher Verbindungen gelang jedoch durch Reaktion des aus dem Enamid VIIb darstellbaren Oxo-oxazins XIII⁶⁾ mit sek. Aminen; mit Piperidin z. B. entstand XIV, eine farblose, kristalline Substanz, deren UV-Spektrum dem des Esters VIIb ähnelt (siehe optische Messungen, Abb. 2).

Mit Ammoniumacetat dagegen entstand aus XIII das Pyrimidin-Derivat XV, das, wie in einer Kurzmittteilung berichtet⁶⁾, auch aus dem Aldehyd Ib und Benzamidin darstellbar ist:



⁵⁾ Substanz X läßt sich nach W. Krabbe und Mitarb., Ber. dtsh. chem. Ges. 73, 652 (1940), auch durch Wasserabspaltung aus dem entsprechenden Aminocarbinal gewinnen.

⁶⁾ F. Eiden und B. S. Nagar, Naturwissenschaften 50, 403 (1963).

Mit Hilfe der UV-Spektren ist auch eine gute Unterscheidung zwischen entsprechend substituierten Enaminen, Enamiden und Bisvinyl-aminen möglich (Tab. 2):

Tabelle 2

	$\lambda_{\text{max.}}$ $m\mu$	Lösungsmittel
Enamid IIa	293	M
Enamin IV	285	M
Bisvinylamin V	360	M

Der Enamid-Ester VIIc und das daraus gebildete Pyrimidinderivat VIII zeigen gleiche Lage der Hauptbanden-Maxima, im übrigen ist der Verlauf der Kurven verschieden (Abb. 1):

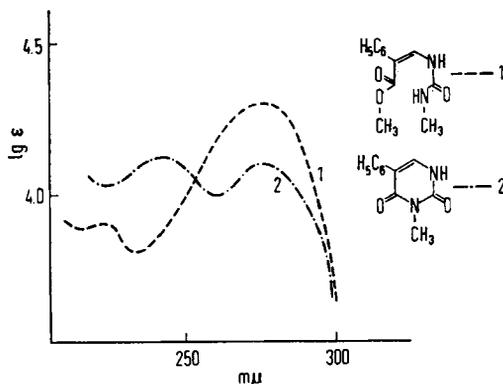


Abb. 1. UV-Spektren von VIIc (1 — — —, in Methanol) und von VIII (2 - - - -, in Dioxan)

Ähnlich sind die Absorptionskurven der Substanzen XIII und XV (Abb. 2). Das Hauptbanden-Maximum des Oxo-oxazins XIII liegt um 5 $m\mu$ weiter im Sichtbaren als beim Pyrimidin-Derivat XV. Dies spricht für eine vergleichbare π -Elektronen-Anordnung bei diesen Molekülen. Wenig verschieden ist auch das optische Verhalten des Enamid-Esters VIIb und des Enamid-Piperidids XIV. Hier bedeutet Amid-Bildung wiederum eine geringe hypsochrome Verschiebung des langwelligen Maximums der Kurve.

Das Pyrimidinderivat XVIII dagegen ergibt eine Absorptionskurve, die keine Ähnlichkeit mit der Ausgangssubstanz XVIIa besitzt. Durch den Ringschluß zum

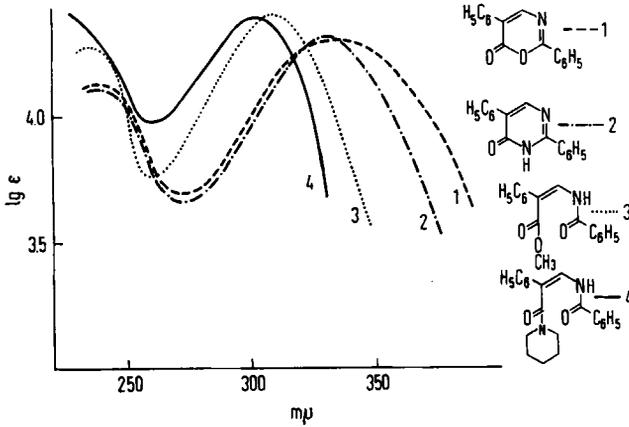
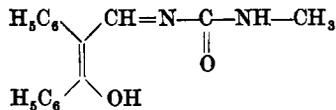


Abb. 2. UV-Spektren von XIII (1 ———, in Methanol), XV (2 ———, in Dioxan), VIIb (3 , in Methanol) und XIV (4 ———, in Methanol)

Pyrimidin XVIII wird eine Anordnung der Doppelbindungen erzwungen, die der Enolform des Enamids XVIIb entspricht:



Das ist vielleicht eine Erklärung für die Verschiebung des Hauptmaximums der Kurve von Substanz XVIII, wie sie Abb. 3 zeigt.

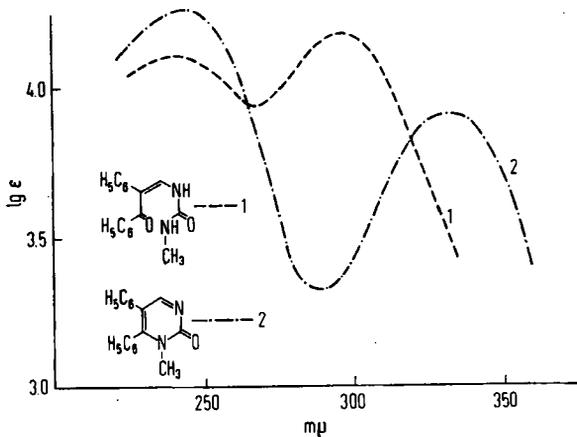


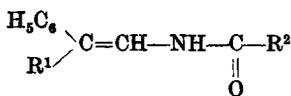
Abb. 3. UV-Spektren von XVIIa (1 ———, in Methanol) und XVIII (2 ———, in Methanol)

Bisacyl-aminale vom Typ XII liefern bei entsprechenden Konzentrationen Lösungs-Spektren mit Hauptbanden, die bei 220 $m\mu$ liegen. Dies ist verständlich, da hier die Enamid-Doppelbindung fehlt. Das Bisacyl-aminale XIX zeigt dagegen eine Maximal-Absorption bei 248 $m\mu$ (in Methanol). Das stimmt gut überein mit dem optischen Verhalten von ω -Phenyl-acetophenon (Desoxybenzoin), dessen Hauptbande bei 245 $m\mu$ liegt (in Äthanol)⁸.

IR-Spektren

Wie aus Tabelle 3 zu entnehmen ist, zeigen die IR-Spektren der dargestellten Enamide erwartungsgemäß NH-Banden bei 3200—3400 cm^{-1} . Bei 1670—1700 cm^{-1} werden Absorptionsmaxima registriert, die den Carbonylbanden der Säureamide zuzuordnen sind. Als charakteristisch für Enamide¹⁰ können die bei 1630 bis 1650 cm^{-1} auftretenden Banden angesehen werden. Bei Enamiden mit Cyangruppen tritt eine scharfe Nitrilbande bei 2200 cm^{-1} auf (alle Substanzen in Kaliumbromid gemessen):

Tabelle 3



Absorptionsbereiche
(Wellenzahlen in cm^{-1})

R ¹	R ²	NH—	—CO—	>C=C—NH—	—CN
CN	CH ₃	3280	1720/1680	1620	2200
CN	C ₆ H ₅	3400	1720	1650	2260
CN	NHCH ₃	3340/3250	1680	1635	2210
COOCH ₃	CH ₃	3200	1675	1625	—
COOCH ₃	C ₆ H ₅	3280	1678	1640	—
COOCH ₃	NHCH ₃	3350/3325	1665	1625	—
C ₆ H ₅ CH ₂ CO	CH ₃	3200	1700	1645	—
C ₆ H ₅ CH ₂ CO	C ₆ H ₅	3380	1680	1650	—
C ₆ H ₅ CH ₂ CO	NHCH ₃	3340/3225	1675	1660	—
C ₆ H ₅ CO	C ₆ H ₅	3400	1690	1635	—
C ₆ H ₅ CO	NHCH ₃	3300/3190	1710	1635	—

Den Spektren der Enamine IV, V, VI fehlt die Amid-Carbonylbande bei 1670 bis 1700 cm^{-1} . Die Lage der NH-, CN- und C=C-Banden (in KBr) zeigt Tab. 4:

⁸ N. Sperber, R. Fricano und D. Papa, J. Amer. chem. Soc. 72, 3070 (1950); P. B. Russell, J. Amer. chem. Soc. 74, 2654 (1952).

Tabelle 4

Substanz	Absorptionsbereiche (Wellenzahlen in cm^{-1})		
	—NH—	—CN	>C=C—
IV	3450/3330	2200	1650 (1625)
V	3320	2200	1640
VI	3200	2180	1612

Erwähnenswert ist schließlich eine beim Oxo-oxazin-Derivat XIII auftretende Bande bei 1750 cm^{-1} , die man der CO-Gruppe eines 6-Ring-Lactons zuordnen kann⁹⁾. Eine NH-Bande fehlt hier.

Das aus XIII dargestellte Pyrimidinderivat XV zeigt eine breite Bande bei 1640 cm^{-1} , die durch Überlappen einer NH—CO-Schwingung mit einer C=C-Valenzschwingung erklärt werden kann. Eine schwache NH-Bande liegt bei 3010 cm^{-1} .

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

Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben: Schmp. mit Linström- und Opfer-Schaum-Geräten (nicht korrigiert). UV-Spektren mit dem Spektralphotometer M4Q II (Zeiss); IR-Spektren mit dem Photometer 221 (Perkin-Elmer). CH- und N-Analysen mit Mikro-Automaten von *Heraeus* und *Coleman*. Ausbeuteangaben: einmal umkristallisierte und getrocknete Substanzen.

Ia: Nach *Wislicenus*¹⁰⁾, von uns wie folgt modifiziert: Im Ölbad bei 160° i. Wasserstrahlvak. getrocknetes Kalium-methylat (aus 7,8 g Kalium) wurde mit 100 ml trockenem Äther überschichtet, dann eine Mischung von 23,4 g Benzylcyanid und 15,0 g Ameisensäureäthylester langsam zugetropft (Eiskühlung, wenn die Reaktion zu lebhaft wird). Nach kurzer Zeit setzte sich ein weißer Niederschlag ab, der nach dem Stehenlassen über Nacht abgesaugt, auf der Nutsche mit Äther gewaschen, dann zerrieben und in Wasser gelöst wurde. Der beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure ausfallende Niederschlag wurde mehrmals aus 70proz. Äthanol umkristallisiert und getrocknet. Schmp. 157° . Ausbeute 80% d. Th.

Ib: Aus Phenyl-essigsäuremethylester und Ameisensäureäthylester nach *Wislicenus*¹¹⁾. Die bei 0,6 Torr und 120° destillierende Flüssigkeit wurde nach der Schlepplmittelmethode umgesetzt.

Ic: Das nach *Prelog*¹²⁾ aus Dibenzyl-keton und Ameisensäureäthylester gewonnene Natriumsalz wurde in Wasser gelöst, mit Äther überschichtet und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die ätherische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand ohne weitere Reinigung umgesetzt.

⁹⁾ L. J. Bellamy, *Infra-red Spectra of Complex Molecules*, Verlag Methuen u. Co., London 1960, S. 179.

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. 291, 202 (1896).

¹¹⁾ Liebigs Ann. Chem. 413, 248 (1917).

¹²⁾ Helv. chim. Acta 34, 258 (1951).

Id: Aus Phenyl-benzyl-ke-ton und Ameisensäureäthylester nach *Wislicenus*¹³⁾.

Die in folgender Tabelle aufgeführten Substanzen wurden durch Schlepplmitteldestillation in Anwesenheit geringer Mengen Schwefelsäure nach dem unter 1c publizierten Verfahren hergestellt.

Substanz, Summenformel (Mol.-Gew.)	Schlepplmittel, Eigenschaften, Ausbeuten	Analysen %		
		Ber.: Gef.:	C	H
IIa C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O (186,2)	Toluol, farblose Nadeln (Benzol), Schmp. 161°, 72% d. Th.	70,98 71,18	5,37 5,41	15,05 14,92
IIb C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O (248,3)	Xylol, farblose Nadeln (Amylalk.), Schmp. 170°, 78% d. Th.	77,41 77,03	4,84 5,06	11,29 11,02
IIc C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O (201,2)	Toluol, farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 180°, 71% d. Th.	65,67 65,48	5,47 5,59	20,90 20,76
II d C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (216,2)	Toluol, farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 100°, 68% d. Th.	66,68 66,63	5,55 5,74	12,96 13,03
IIe C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂ (264,3)	Toluol, farblose Nadeln (Ligroin), Schmp. 143—144°, 68% d. Th.	72,71 72,77	4,58 4,65	10,60 10,16
II f C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O (340,3)	Toluol, farblose Kristalle (Dioxan), Schmp. 265—269°	74,14 73,74	4,74 4,83	16,47 16,58
IV C ₉ H ₈ N ₂ (144,1)	Amylalkohol, farblose Blättchen (CCl ₄), Schmp. 135°, 67% d. Th.	75,00 74,93	5,55 5,90	19,45 19,46
V C ₁₈ H ₁₃ N ₃ (271,2)	Benzol, gelbe Nadeln, (Äthanol), Schmp. 175°, 48% d. Th.	79,70 79,69	4,80 5,07	15,50 15,53
VIIa C ₁₂ H ₁₃ NO ₃ (219,2)	Toluol, farblose Nadeln (CCl ₄), Schmp. 114°, 44% d. Th.	65,77 65,55	5,93 6,09	6,39 6,41
VIIb C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ (281,3)	Xylol, farblose Kristalle (Ligroin), Schmp. 116°, 73% d. Th.	72,59 72,72	5,33 5,56	4,98 5,14
VIIc C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ (234,2)	Toluol, farblose Nadeln (Acetonitril), Schmp. 226 — 228°, 37% d. Th.; daneben eine in Methanol leicht lösl. Substanz, Schmp. 198—200° (CHCl ₃ /CCl ₄)	61,55 61,65 61,70	5,98 6,18 6,37	11,97 12,11 11,67

¹³⁾ Liebigs Ann. Chem. 379, 230 (1911).

Substanz, Summenformel. (Mol.-Gew.)	Schleppmittel, Eigenschaften, Ausbeuten	Analysen %		
		Ber.: Gef.:	C	H
VII d $C_{13}H_{15}NO_4$ (249,2)	Toluol, farblose Kristalle (Petroläther), Schmp. 71°, 63% d. Th.	62,65 62,81	6,02 6,07	5,62 5,56
X $C_{15}H_{13}NO$ (223,3)	Toluol, farblose Kristalle (CCl_4), Schmp. 162°, 42% d. Th.	80,73 80,85	5,83 5,89	6,27 6,56
XII $C_{22}H_{20}N_2O_2$ (344,4)	Benzol, farblose Kristalle (Dioxan), Schmp. 224°, 46% d. Th.	76,74 76,43	5,81 5,82	8,13 8,08
XVI a $C_{18}H_{17}NO_2$ (279,3)	Toluol, farblose Nadeln (Methanol), Schmp. 103°, 72% d. Th.	77,45 77,57	6,08 6,29	5,01 5,20
XVI b $C_{23}H_{19}NO_2$ (341,4)	Xylol, farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 138°, 70% d. Th.	80,93 80,87	5,57 5,45	4,12 3,91
XVI c $C_{28}H_{18}N_2O_2$ (294,3)	Toluol, farblose Kristalle (Äthanol), Schmp. 178°, 68% d. Th.	73,48 73,38	6,12 5,96	9,53 9,67
XVII a $C_{22}H_{17}NO_2$ (327,4)	Xylol, schwach gelbe Krist. (Benzol), Schmp. 162°, 58% d. Th.	80,74 81,06	5,20 5,54	4,28 4,40
XVII b $C_{17}H_{16}N_2O_2$ (280,3)	Toluol, farblose Kristalle (Methanol), Schmp. 181°, 53% d. Th.	72,85 73,24	5,71 5,90	10,00 9,91
XVIII $C_{17}H_{14}N_2O$ (262,3)	1. Toluol, 2. Xylol, farbl. Nadeln (Äthanol), Schmp. 251°, 47% d. Th.	77,85 77,62	5,36 5,73	10,67 10,78
XIX $C_{19}H_{20}N_2O_3$ (324,3)	Toluol, farbl. Krist. (Äthanol), Schmp. 213°, 25% d. Th.	70,37 70,12	6,17 6,21	8,64 8,76
XX $C_{21}H_{17}NO$ (299,3)	Xylol, gelbe Nadeln (Ligroin), Schmp. 92°, 64% d. Th.	84,28 84,15	5,68 6,00	4,68 4,90

VI: Eine Suspension von 1,4 g IV in 8 ml Äthanol wurde mit 0,9 g Piperidin und 1 ml 30proz. Formaldehydlösung versetzt und dann $\frac{1}{2}$ Std. am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Erkalten fiel eine Substanz aus, die mehrfach aus 60proz. Methanol umkristallisiert wurde. Schmp. 102°. Ausbeute 52% d. Th.

$C_{15}H_{19}N_3$ (241,3)	Ber.: C 74,69	H 7,88	N 17,43
	Gef.: C 74,44	H 7,99	N 17,32

IIa aus IV: 0,2 g IV wurden in 20 ml Acetanhydrid 5 Std. zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Wasserstrahlvak. abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 161°. Identisch mit der nach der Schlepplmittelmethode aus Ia und Acetamid dargestellten Substanz.

$C_{11}H_{10}N_2O$ (186,2)	Ber.: C 70,98	H 5,37	N 15,05
	Gef.: C 71,05	H 5,29	N 15,08

VIII, Methode a: 1,0 g VIIc wurde mit einer aus 0,1 g Natrium und 10 ml Äthanol bereiteten Lösung versetzt und die Lösung am Rückflußkühler 3 Std. gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Eisessig neutralisiert. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgeseugt und aus Dioxan umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 258°. Ausbeute 63% d. Th.

$C_{11}H_{10}N_2O_2$ (202,3)	Ber.: C 65,33	H 4,95	N 13,86
	Gef.: C 65,68	H 4,96	N 13,81

VIII, Methode b: 2 g VIIc wurden in 15 g Diphenyläther 1 Std. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wurde Petroläther zugesetzt, der dann ausfallende Niederschlag abgeseugt und aus Dioxan umkristallisiert. Schmp. 258°, identisch mit der nach Methode b dargestellten Verbindung. Ausbeute 82% d. Th.

IX: 1,0 g VIIb wurde in 50 ml alkohol. Kalilauge (5 g/50 ml 50proz. Methanol) gelöst und 15 Min. rückfließend erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit verd. Salzsäure angesäuert. Der abgeseugte Niederschlag wurde mehrmals aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 187—189°, beim Schmelzen Gasentwicklung. Ausbeute 53% d. Th.

$C_{18}H_{13}NO_3$ (267,3)	Ber.: C 71,90	H 4,88	N 5,24
	Gef.: C 71,77	H 4,74	N 5,40

X: 0,3 g IX wurden im Silikon-Ölbäd auf 220—230° erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Der Rückstand wurde aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert. Die Substanz ist identisch mit der nach Schlepplmittelmethode aus XI und Benzamid dargestellten Verbindung.

XIV: 0,1 g VIIb und 1 ml Piperidin wurden in 5 ml Dioxan gelöst und 2 Std. rückfließend erhitzt. Dann wurde i. Wasserstrahlvak. eingedampft, der Rückstand in Methanol gelöst und mit einigen Tropfen Wasser versetzt. Der ausgeschiedene Niederschlag wurde abgeseugt und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 154°.

$C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334,4)	Ber.: C 75,46	H 6,56	N 8,38
	Gef.: C 75,75	H 6,64	N 8,56
	C 75,56	H 6,61	