

- 11 K. Yamasaki, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 233, 10 (1935).
- 12 K. Yamasaki, V. Rosnati, M. Fieser und L. F. Fieser, J. Am. Chem. Soc. 77, 3308 (1955).
- 13 J. Barnett und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta 21, 926 (1938).
- 14 K. Matsumoto, J. Biochem. 36, 173 (1944).
- 15 F. C. Chang, R. T. Blickenstaff, A. Feldstein, J. R. Gray, G. S. McCaleb und D. H. Sprunt, J. Am. Chem. Soc. 79, 2164 (1957).
- 16 L. F. Fieser und S. Rajagopalan, J. Am. Chem. Soc. 72, 5530 (1950).
- 17 W. Bergmann und W. T. Pace, J. Am. Chem. Soc. 65, 477 (1943).
- 18 L. F. Fieser und S. Rajagopalan, J. Am. Chem. Soc. 71, 3935 (1949).
- 19 F. Nakada, Steroids 2, 45 (1963).

[Ph 250]

Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 127–133 (1981)

Untersuchungen zur Stabilität heterocyclischer α -Enaminonitrile

Riitta-Liisa Sarantaus-Zimmermann**), Kurt Eger*) und Hermann J. Roth

Pharmazeutisches Institut der Universität, An der Immenburg 4, 53 Bonn
Eingegangen am 25. März 1980

Enaminonitrile der Furan- bzw. Thiophenreihe werden auf ihr Verhalten gegenüber Licht und Sauerstoff untersucht. Es werden Verbindungen erhalten, die bisher nicht auf photochemischem Weg zugänglich waren.

The Stability of Heterocyclic α -Enaminonitriles

Enaminonitriles of the furane and thiophene series were investigated with regard to their reactions with light and oxygen. The compounds obtained were previously not accessible by photochemical processes.

„ α -Enaminonitrile sind Ausgangsverbindungen, die ebenso vielseitig wie erfolgreich zur Heterocyclensynthese Verwendung finden“. Einen Einblick in die Vielfalt der angesprochenen Reaktionen gib u. a. die Monographie von Taylor¹⁾.

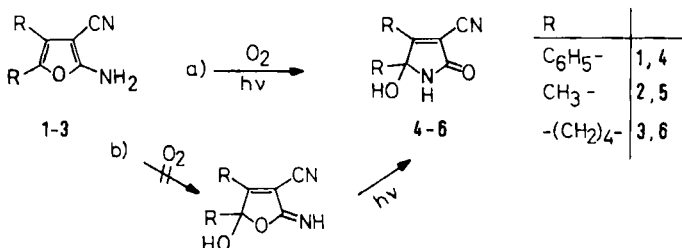
Auch in unserem Arbeitskreis finden Heterocyclensynthesen ausgehend von Enaminonitrilen breite Anwendung²⁾³⁾⁴⁾. Bei diesen Arbeiten wurde beobachtet, daß sich 2-Amino-3-cyano-furane unter Einwirkung von Tageslicht verändern. Dieser Befund und die Tatsache, daß beispielsweise über das photochemische Verhalten der α -Enaminonitrile wenig bekannt ist⁵⁾⁶⁾⁷⁾, waren der Anstoß zu der vorliegenden Arbeit.

Die untersuchten Furane 1–3 werden nach der von Gewald⁸⁾ erstmals beschriebener Methode aus α -Hydroxyketonen und Malonitril bei Raumtemperatur hergestellt. Erhitzen der Komponenten in Dioxan führt in sehr kurzer Zeit zum gleichen Ergebnis⁹⁾.

Läßt man die Verbindungen **1–3** in verschiedenen Lösungsmitteln vor Licht geschützt, jedoch nicht unter Sauerstoffausschluß stehen, so kann man bei allen eine gleichartige Umsetzung feststellen.

Aus den Ansätzen lassen sich die Substanzen **4–6** isolieren. Die Ausbeuten sind unabhängig von der Art des verwendeten Lösungsmittels, sie sind jedoch abhängig von der Dauer der Einwirkung und der Menge des Sauerstoffs.

Die Umsetzungsgeschwindigkeit nimmt erheblich zu, wenn man mit Tageslicht oder UV-Licht (Pyrexglas) die Lösungen bestrahlt.



Die Strukturen der α -Hydroxylaktame **4** und **5** können durch unabhängige Synthese aus Benzil bzw. Diacetyl und Cyanacetamid bewiesen werden, die kürzlich von *Roeber, Hartke* und *Matusch*¹⁰⁾ beschrieben wurde.

Die u. W. bisher noch nicht beschriebene Synthese von **6** gelingt durch analoge Umsetzung von Cyclohexandion-(1,2)-hemihydrat⁷⁾ ohne vorherige Freisetzung des Monomers mit Cyanacetamid und Piperidin als Katalysator.

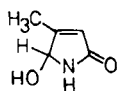
Bei der Bildung von **4** kann man eine interessante Beobachtung machen: **4**, gewonnen aus **1**, unter Sauerstoffbegasung aber Lichtausschluß, hat einen Schmp. von 155–158°. **4**, gewonnen aus **1**, unter Sauerstoffbegasung und Bestrahlung mit UV-Licht, hat einen Schmp. von 173°.

Von beiden Substanzen werden IR-Spektren angefertigt: a) in Form von KBr-Preßlingen, b) in Nujol, c) in Lösung (Chloroform). Es werden unterschiedliche Spektren erhalten. Dies veranlaßte uns zu der Vermutung, es würde zunächst in einer Nicht-Photoreaktion ein α -Hydroxyfuran gebildet, welches in einer Photo-Dimroth-Umlagerung in das α -Hydroxylaktam übergeht (Reaktionsweg b).

Thermomikroskopische Untersuchungen, die Anfertigung von DSC-Thermogrammen mit Gasanalyse und eingehende IR-Untersuchungen zeigen jedoch, daß unterschiedliche Kristallformen vorliegen, die durch Bildung von Lösungsmitteladdukten bedingt sind. Nach Abgabe des Lösungsmittels sind beide Substanzen identisch. Es handelt sich demnach um Pseudopolymorphie.

Die α -Hydroxylaktame **4–6**, besonders aber **5**, zeigen starke Ähnlichkeit zu dem Pyrrolalkaloid Jatropham, welches kürzlich aus der Euphorbiacea *Jatropha macrorhiza* von *Cole* und Mitarb.¹¹⁾ isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt wurde.

* Der Firma Bayer AG, Leverkusen, danken wir für die Überlassung der Substanz.

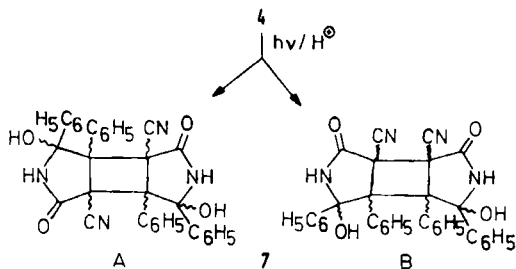


Jatropham

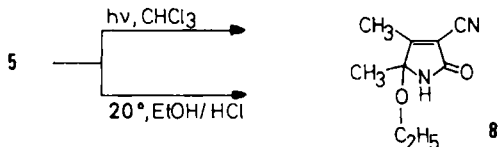
Dem Alkaloid wird eine hemmende Wirkung gegenüber bestimmten Arten der Leukämie zugeschrieben. Entsprechende Untersuchungen an unseren Substanzen sind im Gange. Die α -Hydroxylaktame sind photochemisch instabil und reagieren zu unterschiedlichen Folgeprodukten.

4 bleibt bei Bestrahlung im Pyrexfinger in neutraler methanolischer und acetonischer Lösung unverändert.

Verwendet man Chloroform bzw. saure acetonische Lösung, so läßt sich in sehr guter Ausbeute eine Substanz **7** isolieren, deren Molmasse zu 552 bestimmt wird. Damit hat sich die Molmasse gegenüber der der Ausgangsverbindung verdoppelt. Im UV-Spektrum weisen **4** bei 265 nm und **7** bei 231 nm ihre Maxima auf. Bestrahlt man **7** in neutraler Lösung, so erhält man wieder **4** zurück. Diese Befunde lassen sich mit einer Dimerisierung von **4** unter Aufhebung der Δ^3 -Doppelbindung und Bildung eines Cyclobutanderivates in Einklang bringen. Die Bildung von **7** läßt eine Vielzahl von Isomeren erwarten, von denen im Kalotten- und Dreidingmodell wegen der voluminösen Phenylreste das Isomer A zu verwirklichen ist, in dem eine Art Wannenform bevorzugt zu sein scheint. Weitere Aussagen zur Stereochemie dieses Dimers sind z. Zt. noch nicht möglich.



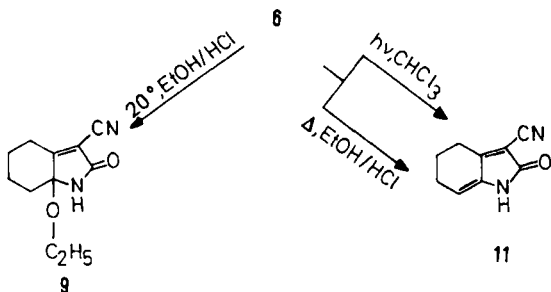
5 verhält sich beim Bestrahlen in Chloroform anders, es bildet sich der Ethylether **8**, welcher auch bei mehrstündigem Stehenlassen von **5** in Ethanol und konzentrierter Salzsäure bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß erhalten wird.



Es läßt sich zeigen, daß der Alkohol durch Fragmentierung des Moleküls aus Acetoin bzw. Acetaldehyd entstanden sein muß. Bestrahlt man Acetaldehyd einige Stunden in Chloroform, setzt anschließend **5** zu und läßt einige Stunden unter Lichtausschluß stehen, so bildet sich ebenfalls **8**. Die Photoreaktion läuft nur in Chloroform ab, das legt die Vermutung nahe, daß das Lösungsmittel photolytisch zersetzt wird und die dabei gebildete

Salzsäure für die Umsetzung notwendig ist. Ein Versuch mit salzsaurer Acetonlösung bestätigt diese Vermutung. Die Zersetzung des Chloroforms läßt sich mit Hilfe der Isonitrilreaktion nachweisen.

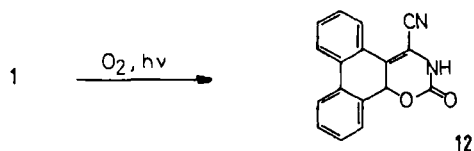
6 reagiert beim Bestrahlen in Chloroform zu dem Cyclohexenderivat **11**. Läßt man **6**, wie **5**, einige Stunden in Ethanol und konzentrierter Salzsäure unter Lichtausschluß stehen, so erhält man ebenfalls den entsprechenden Ethylether **9**. Beim Kochen in ethanolischer Salzsäure bildet sich **11**. Unter denselben Bedingungen erhält man aus **4** wiederum nur den Ether **10**.



Einen anderen Verlauf nimmt die Bestrahlung der Enaminonitrile **1–3**, wenn sie im Quarzfinger bei gleichzeitiger Einleitung von Sauerstoff vorgenommen wird. Beim Arbeiten unter Stickstoff findet wiederum keine Reaktion statt.

1 setzt sich zum 1,3-Oxazin **12** um. **12** bildet sich nur sehr langsam. Wie dünn-schicht-chromatographische Untersuchungen nach Bestrahlung von **4** zeigen, läuft die Reaktion nicht über das α -Hydroxylaktam.

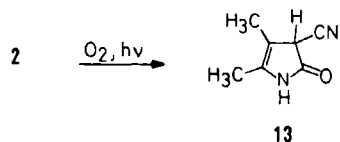
Die Bildung des 1,3-Oxazins ist durch das Massenspektrum, das ^1H -NMR-Spektrum, sowie die für diese Verbindungsklasse typischen Signale im Fingerprintbereich des IR-Spektrums gesichert^[2].



Möglicherweise besteht der einleitende Reaktionsschritt in der Photodehydrierung zum Dihydrophenanthrenderivat, für die in der Literatur Beispiele beschrieben sind^[3].

Anschließende Oxidation der Aminogruppe zum Hydroxylamin bzw. Oxim und deren photochemische Beckmann-Umlagerung^[4] sollten das 1,3-Oxazin ergeben.

2, unter denselben Bedingungen bestrahlt, führt nicht zu einem Oxazin, sondern zu dem Pyrrolidon **13**.



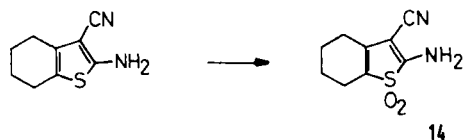
Das Singulett im $^1\text{H-NMR}$ bei $\delta = 3,35$ ppm für ein Proton, sowie das Maximum im UV-Spektrum bei 206 nm werden als Kriterien für die angegebene Struktur herangezogen.

In diesem Fall ist demnach durch eine Photo-*Dimroth*-Umlagerung das Pyrrolidon entstanden.

Die Bestrahlung von **3** hat bisher nicht zu faßbaren Produkten geführt.

Die entsprechenden Enaminonitrile der Pyrrolreihe ergeben bei der Bestrahlung unter analogen Bedingungen eine Vielzahl von Photoprodukten, deren Isolierung uns wegen der minimalen Ausbeuten bisher nicht gelungen ist.

In der Thiophenreihe kann lediglich bei der Bestrahlung des 2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylthiophens¹⁵⁾ in Methanol im Pyrexfinger in Gegenwart von Sauerstoff ein Umsetzungsprodukt **14** gewonnen werden.



Die Darstellung substituierter Sulfone aus Thiophenen gelingt auch mit Hilfe von Perbenzoesäure¹⁶⁾.

14 bleibt in Methanol photochemisch stabil, in Aceton wird es schon nach kurzer Zeit fragmentiert.

Es bleibt festzustellen, daß wir in keinem Fall die nach *Ferris*¹⁷⁾ zu erwartende Bildung von Imidazolen beobachtet haben.

Wir danken Frau Prof. Dr. M. Kuhnert-Brandstätter, Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck, für die umfangreichen kristallographischen Untersuchungen.

Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR-Spektren}$: T-60 Varian. IR-Spektren : IR 33, IR 20A (Beckmann), IR 257 (Perkin-Elmer). UV-Spektren : DB-GT (Beckmann). *Schmp.*: Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert), Tottoli-Gerät. *Thermogramme*: Differential Scanning Calorimeter 1B (Perkin-Elmer). *Massenspektren*: CH_4 -Gerät (MAT, Bremen).

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der α -Hydroxylaktame 4–6

10 mmol der Furane **1–3** werden in Methanol im Quarzfinger unter Einleitung von Sauerstoff mehrere Std. bestrahlt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingeeengt. Evtl. nicht umgesetzte Ausgangssubstanz läßt sich durch Extraktion mit Chloroform entfernen. Den Rückstand kristallisiert man im angegebenen Lösungsmittel um.

(Tabelle s. Seite 132)

6 Analog ¹⁰⁾ aus 2,42 g (10 mmol) Cyclohexandion-(1,2)-hemihydrat und 1,68 g (20 mmol) Cyanacetamid. Ausb. 1.16 g (65 % d. Th.).

Substanz	Summenformel (Molmasse)	Ausb. %	Schmp. ^o	Ber. C Gef.	H	N
4⁺	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₂ (276,3)	67	174 (Chloroform)			
5⁺	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂ (152,2)	20	146 (Methanol)			
6	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂ (178,2)	20	165 (Dichlormethan)	60,7 60,5	5,7 5,9	15,7 15,6

⁺ Beide Substanzen stimmen in ihren Eigenschaften mit den Literaturangaben überein¹⁰⁾.

5-Ethoxy-2-oxo-4,5-dimethyl-3-pyrrolin-3-carbonitril (8)

a) 3,0 g (20 mmol) **5** werden in Chloroform als Suspension im Quarzfinger 7 h bestrahlt. Nicht umgesetztes **5** wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 106–108°. Ausb. 1,14 g (38 % d. Th.). C₉H₁₂N₂O₂ Ber.: C 60,0 H 6,7 N 15,6 Mol.-Masse 180,2 Gef.: C 60,6 H 6,8 N 16,0 Mol.-Masse 180 (ms).

b) 0,75 g (5 mmol) **5** werden in 10 ml Ethanol nach Zusatz von 1 Tr. konz. Salzsäure 3 h stehengelassen. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. kristallisiert man aus Ethanol um. Ausb. 0,59 g (65 % d. Th.).

5-Ethoxy-2-oxo-4,5-tetramethylen-3-pyrrolin-3-carbonitril (9)

Wie unter **8** b) angegeben aus 0,89 g (5 mmol) **6**. Farblose Kristalle, Schmp. 138° (Ethanol), Ausb. 0,65 g (63 % d. Th.). C₁₁H₁₄N₂O₂ (206,2) Ber.: C 64,0 H 6,8 N 13,6 Gef.: C 64,5 H 6,6 N 14,0.

5-Ethoxy-2-oxo-4,5-diphenyl-3-pyrrolin-3-carbonitril (10)

0,55 g (2 mmol) **4** werden in 10 ml eines Gemisches aus 25 ml Ethanol und 5 ml konz. Salzsäure 2,5 h am Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle an, Schmp. 185–186°. (Ethanol); Ausb. 0,5 g (83 % d. Th.). C₁₉H₁₆N₂O₂ (304,3) Ber.: C 75,0 H 5,3 N 9,2 Gef.: C 73,9 H 5,1 N 9,1.

3-Cyano-2-oxo-2H,4H-5,6-dihydroindol (11)

a) 1,8 g (10 mmol) **6** werden in Chloroform als Suspension im Quarzfinger 7 h bestrahlt. Nicht umgesetztes **6** wird abfiltriert, man engt ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Rote Nadeln. Schmp. 211°, Ausb. 0,75 g (42 % d. Th.). C₉H₈N₂O Ber.: Mol.-Masse 160,2; Gef.: Mol.-Masse 160 (ms).

b) Wie unter (9) angegeben aus 0,89 g (5 mmol) **6**.

4-Cyano-phenanthro[9,10-d]5H-2,3-dihydro-1,3-oxazin-2-on (12)

2,6 g (10 mmol) **1** werden in Methanol im Quarzfinger unter Sauerstoffeinleitung 30 h bestrahlt. Nach dem Einengen fallen weiße Kristalle an. Schmp. 297° (Ethanol), Ausb. 1,95 g (75 % d. Th.). C₁₇H₁₀N₂O₂ Ber.: C 74,4 H 3,7 N 10,2 Mol.-Masse 274,3; Gef.: C 74,2 H 3,8 N 10,1 Mol.-Masse 274 (ms). IR: 2240, 1665, 1050, 925, 830 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7,13–8,13 (m, H arom.) 12,83 (s. NH).

2-Oxo-4,5-dimethyl- Δ^4 -pyrrolin-3-carbonitril (13)

2,7 g (20 mmol) **2** werden in Methanol im Quarzfinger unter Luftzutritt 18 h bestrahlt. Die ausgefallene Substanz wird mit Methanol gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 208° (Methanol), Ausb. 0,6 g (30 % d. Th.). $C_7H_8N_2O$ Ber.: Mol.-Masse 136,15 Gef.: Mol.-Masse 136 (ms). IR: 3200, 3080, 2225, 1700 cm^{-1} (breit). 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 3,35 (s, 1H), 9,1 (breit, 1H, H/D-Tausch). UV (Methanol): λ_{max} = 206 nm.

2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylensulfon (14)

1,8 g (10 mmol) 2-Amino-3-cyano-4,5-tetramethylenthiofen werden in Methanol mit Pyrexfinger im offenen Gefäß 25 h bestrahlt. Man engt ein und wäscht den Rückstand mit Ethanol. Gelbliche Kristalle, Schmp. 260°, Ausb. 0,5 g (28 % d. Th.). $C_9H_{10}N_2SO_2$ (210,2) Ber.: C 51,4 H 4,7 N 13,3 S 15,2 Gef.: C 51,8 H 4,6 N 14,3 S 16,5. IR: 2200 cm^{-1} . 1H -NMR (DMSO- d_6): δ (ppm) = 4,03 (breit, 2H, H/D-Tausch), 1,66–2,69 (m, 8H).

Literatur

** Aus der Dissertation R. Sarantaus, Bonn 1977.

- 1 E. C. Taylor and A. McKillop, The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and α -Aminonitriles in Adv. Org. Chem., Vol. 7, Interscience Publ., New York 1970.
- 2 H. J. Roth und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 179, 252 (1975).
- 3 W. Zimmermann, K. Eger und H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 309, 597 (1975).
- 4 W. Zimmermann und K. Eger, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 552 (1979).
- 5 J. P. Ferris und F. R. Antonucci, J. Am. Chem. Soc. 96, 2010 (1974).
- 6 J. P. Ferris und J. E. Kuder, J. Am. Chem. Soc. 92, 2527 (1970).
- 7 J. P. Ferris und R. W. Trimmer, J. Org. Chem. 41, 19 (1976).
- 8 K. Gewald, Chem. Ber. 99, 1002 (1966).
- 9 Dissertation K. Eger, Bonn 1973.
- 10 H. Roerber und K. Hartke, Chem. Ber. 108, 3262, 3274 (1975).
- 11 R. M. Wiedhopf, E. R. Trumbull und J. R. Cole, J. Pharm. Sci. 62, 1206 (1973).
- 12 Z. Eckstein, P. Gluzinski, W. Hofmann und T. Urbanski, J. Chem. Soc. 1961, 489.
- 13 A. Couture, A. Lablanche-Combiere und H. Ofenberg, Tetrahedron Lett. 31, 2023 (1975).
- 14 H. Izawa, P. De Mayo und T. Tabata, Can. J. Chem. 47, 51 (1969).
- 15 K. Gewald, M. Kleinert, B. Thiele und M. Hentschel, J. Prakt. Chem. 314, 303 (1972).
- 16 J. L. Melles und H. J. Backer, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. 72, 314 (1953).
- 17 J. P. Ferris, V. Ramachandra Rao und T. A. Newton, J. Org. Chem. 44, 4381 (1979).