

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 811–820 (1977)

Johannes Reisch, Karl-Günter Weidmann und Joachim Triebe

Lichtinduzierter Abbau des 4-n-Butyl-1.2-diphenylpyrazolidin-3.5-dions (Phenylbutazon)*)**)

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster und der Bundeswehr-Apotheke, Detmold
(Eingegangen am 27. Oktober 1976)

Der lichtinduzierte Abbau des 4-n-Butyl-1.2-diphenylpyrazolidin-3.5-dions (Phenylbutazon) führt in Wasser zum 2-Oxocapronsäureanilid, n-Butyltartron-säuredianilid, n-Butyl-phenylamino-malonsäuredianilid und Anilin, in Methanol zum n-Butyl-methoxy-malonsäuredianilid und in Wasser/Diäthylamin zum n-Butyl-diäthylamino-malonsäuredianilid neben 2-Oxocapronsäureanilid und n-Butyltartronsäureanilid.

Photodegradation of 4-n-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione (Phenylbutazone)

The photodegradation of 4-butyl-1,2-diphenylpyrazolidine-3,5-dione (phenylbutazone) in aqueous solution leads to 2-oxocapronic anilide, n-butyltartronic dianilide, n-butyl(phenylamino)-malonic dianilide and aniline. In methanolic solution n-butyl(methoxy)malonic dianilide is obtained, and in aqueous solution in the presence of diethylamine the reaction leads to n-butyl-(diethylamino)malonic dianilide, 2-oxocapronic anilide and n-butyltartronic dianilide.

Voraussetzung dafür, daß ein Arzneistoff als Noxe für eine Photodermatose in Frage kommt, ist seine photochemische Reaktivität. Um das derzeit kaum voraussehbare Auftreten von Lichtekzemen zu verhindern, ist es notwendig, die Lichtstabilität zumindest der gebräuchlichsten Arzneistoffe zu überprüfen. Erschwert werden derartige Studien immer dann, wenn der Arzneistoff einer lichtunabhängigen Zersetzung unterliegt. Hierdurch können zwar kaum photochemische Reaktionen vorgetäuscht werden, aber ein photostabiler Arzneistoff kann durchaus lichtempfindliche Zersetzungsprodukte bilden.

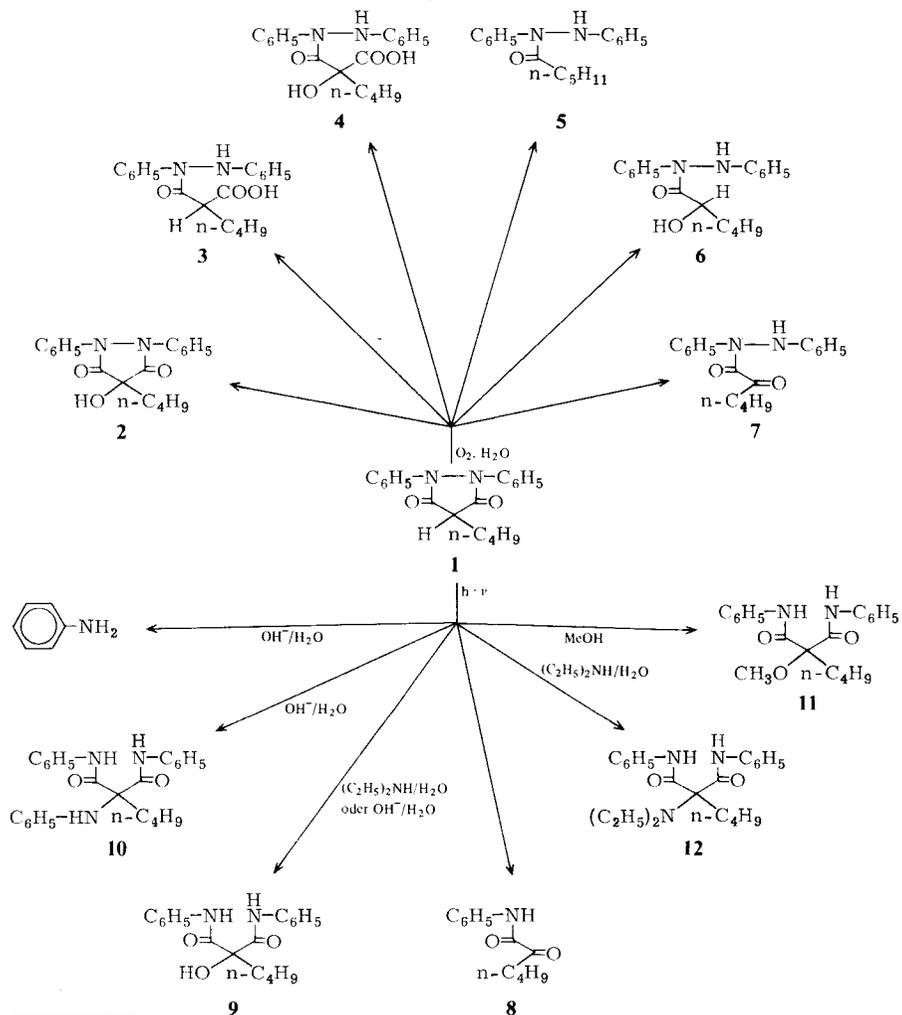
* 34. Mitt. Photo- und strahlenchemische Studien

33. Mitt.: J. Reisch und K. Szendrei, Arch. Pharm. (Weinheim) 308, 983 (1975).

** Teilergebnisse der Dissertation J. Triebe, Münster 1975, teilweise vorgetragen auf dem 33. Internationalen Kongreß der Pharmazeutischen Wissenschaften, Stockholm 3.–7.9.1973, Kurzmitt.: J. Reisch, K. G. Weidmann und J. Triebe, Experientia 30, 451 (1974).

1 "Sunlight and Man", Edit. The Fitzpatrick, University of Tokyo Press 1974.

Im Rahmen unserer Untersuchungen über die Photochemie arzneilich verwendeter Pyrazolidinderivate³⁾ sollte das photochemische Verhalten der Dioxypyrazolidine studiert werden. Vom Phenylbutazon (1) ist seit einiger Zeit bekannt, daß es in wäßriger Lösung ziemlich rasch oxidativ und /oder hydrolytisch abgebaut wird⁴⁾. Bei einer Analyse der Photolysate wurden daher die wichtigsten nicht photochemischen Zersetzungsprodukte 2–7 als Vergleichssubstanzen eingesetzt***).



*** Für die Überlassung der Reinsubstanzen haben wir der Firma Ciba-Geigy Basel zu danken.

3 J. Reisch, *Gyógyzerestet* 19, 81 (1975), Kurzfassg. Dtsch. Apoth. Ztg. 51, 2028 (1974).

4 C. Awang, A. Vincent und F. Matsui, *J. Pharm. Sci.* 62, 1673 (1973).

Problematisch bei der DC ist das Entstehen von Oxidationsprodukten auf der Trägerschicht⁵). Diese "on-plate-air-oxidation", die durch bestimmte Verunreinigungen des Trägermaterials wie Eisenoxid katalysiert werden kann, erfolgt meist schon in der kurzen Zeit des Auftragens. Bei 1 können so die Produkte 2 und 3 auftreten⁴), ohne daß sie in der zu untersuchenden Probe vorhanden waren. Zum Schutz gegen diese Fehlerquelle werden als Trägermaterial Kieselgur/Kieselgel-Gemische oder hochreines Kieselgel empfohlen, sowie das Imprägnieren der Schichten mit Pufferlösung (pH6) und das Arbeiten unter Inertgas. Als hilfreich erwies sich eine Vorbehandlung der Platten mit Eisessigdämpfen****).

Bestrahlung von Phenylbutazon in wäßriger Lösung

In einem Vorversuch wurde eine Probe einer 0,04 M 1-Na-Lösung verschlossen 2 Monate dem Tageslicht ausgesetzt, eine andere unter Lichtschutz aufbewahrt. Dem DC nach enthielt jetzt die unter Lichtschutz aufbewahrte Lösung die bekannten Zersetzungsprodukte 2, 3 und 4, während bei der ungeschützten Lösung ein zusätzlicher Fleck auftrat; spätere Versuche zeigten, daß er aus mehreren Substanzen bestand.

Zur Darstellung ausreichender Mengen an Photoprodukten wurden 1-Na-Lösungen 200 h UV-bestrahlt, wobei alle 24 h Proben entnommen wurden. Schon nach einer h bildete sich ein dünner Belag an der Brennerwandung, der später alle acht bis zwölf h mit Alkohol abgespült wurde. Die pH-Änderung im Versuchsablauf demonstriert Abb. 1.

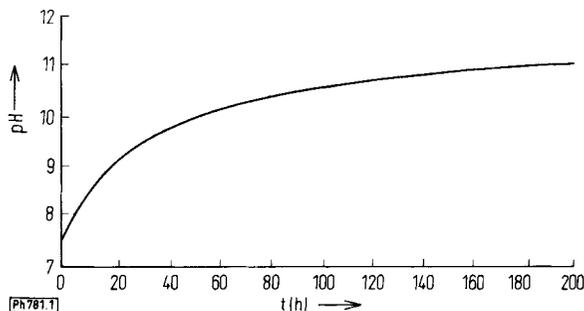


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der pH-Änderung einer 0,04 M Phenylbutazon-Lösung bei 200 h Bestrahlung

Die im Vorversuch beobachteten neuen Substanzen treten bereits nach kurzer Bestrahlungszeit auf. Angereichert fanden sie sich im Brennerbelag und in den während der Bestrahlung entstehenden Abscheidungen.

5 K. Maček, J. Chromatogr. 33, 332 (1968).

**** Platte über Eisessigdämpfe stellen (10 Min.), trocknen bei 60°, auftragen unter Inertgas. Mitt. der Fa. Ciba-Geigy Basel.

Eine gute Abtrennung der Photoprodukte gelingt durch Zentrifugieren. Das Zentrifugat enthält neben Anilin nahezu nur noch **1** zusammen mit seinen nichtphotochemischen Zersetzungsprodukten. Sediment und Brennerniederschläge wurden vereinigt und sc. Dabei ließen sich neben Azobenzol vier weitere Substanzen isolieren, die im folgenden als Photoprodukte A, B, C und D bezeichnet werden. Photoprodukt D, das beim Betrachten im UV-Licht bei 366 nm auf der DC-Platte eine hellblaue Fluoreszenz zeigt, lag in zu geringer Menge vor, um näher charakterisiert zu werden.

Die Ausbeute an reinem Photoprodukt A lag bei 6 % von B bei 5,5 % und von C bei 6,5 %. Da die übrigen Photoprodukte in vernachlässigbaren Mengen anfielen, setzt sich **1** zu etwa 20 % um. In Gegenwart von Bengalrosa als Sensibilisator steigert sich die Gesamtausbeute auf 25 %^{6,7,8)}.

Für Photoprodukt A läßt sich aufgrund der Elementaranalyse und M^+ ($m/e = 205$) die Summenformel $C_{12}H_{15}NO_2$ aufstellen. Auf dem DC reagiert es tiefgelb mit Phenylhydrazin und bildet ein kristallines Hydrazon. Einen tieferen Einblick in die Struktur erlaubt das IR-Spektrum. Durch die Bande bei 1680 cm^{-1} und die sekundäre Amidbande bei 1540 cm^{-1} wird eine Säureanilidgruppierung angezeigt, deren assoziierte NH-Absorption bei 3350 cm^{-1} liegt. Die zugehörige C-Valenzschwingung des aromatischen Systems findet sich bei 1600 cm^{-1} . Die aufgrund der Hydrazonbildung zu erwartende CO-Absorption erscheint bei 1715 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale für eine Butylgruppe enthalten, deren terminale CH_2 -Gruppe bei 3.0 ppm als Tripletts erscheint. Seine gegenüber **1** zu tieferem Feld verschobene Lage beweist, daß der Butylrest an eine CO-Gruppe gebunden ist. Von 6.9–7.9 ppm werden die Phenylprotonen eines Säureanilidrestes angezeigt, deren assoziierte NH-Resonanz bei 8.7 ppm auftritt.

Die Hauptfragmentierung im MS verläuft über die Abspaltung eines Anilidyl-Radikals zum Basispeak m/e 85, einem bei Säureaniliden häufiger zu beobachtenden Abbau⁹⁾. Das verbleibende Acylkation zerfällt unter CO-Verlust in der für aliphatische Ketone charakteristischen Weise weiter. Photoprodukt A ist somit 2-Oxo-capronsäureanilid (**8**).

Für Photoprodukt B konnte durch Elementaranalyse und M^+ die Summenformel $C_{19}H_{22}N_2O_3$ ermittelt werden. Das IR-Spektrum enthält wie Photoprodukt A die für Säureanilide charakteristischen Banden. Eine neuauftretende Bande bei 1100 cm^{-1} könnte der CO-Valenzschwingung einer tertiären Hydroxylgruppe zugeordnet werden. Tertiäre Alkohole zeigen zusätzlich eine ebene OH-Deformationsschwingung, deren Bande hier bei 1370 cm^{-1} liegt. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wird die tertiäre Hydroxylgruppe durch ein Singulett bei 5.1 ppm bestätigt. Daneben zeigen Resonanzen

6 J. Reisch und W. F. Ossenkop, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 679 (1973).

7 J. Reisch, K. G. Weidmann und J. Triebe, Experientia 30, 451 (1974).

8 R. Baught, R. T. Calvert und J. T. Fell, J. Pharm. Pharmacol. 1974, 68P.

9 A. Fitzek, Dissertation Münster 1970.

bei 2.1, 1.3 und 0.9 ppm die intakte Butylseitenkette an. Zwei Säureanilidreste erscheinen von 7.1–7.7 (Phenylprotonen) und bei 9.2 ppm (NH).

Wie **8** spaltet auch Photoprodukt **B** im Hauptabbauweg eine Säureanilidgruppe ab. Dies führt unter Verlust eines neutralen Phenylisonitrilmoleküls zum Radikalion bei 207 m/e (= 100 %). Der Übergang ist durch einen metastabilen Peak gesichert. Analog dem Massenspektrum von **8** wird der intensive Peak bei m/e 93 durch das freie Amin hervorgerufen. Daneben tritt mit 62 % rel. Intensität Ion 94⁺ auf, das durch Hochauflösung als protoniertes Anilinion identifiziert werden konnte. Seine Entstehung ist unter zweifacher Wasserstoffwanderung aus Bruchstück 207⁺ denkbar. Photoprodukt **B** ist demnach Butyltartronsäuredianilid (**9**).

M⁺ des Photoproduktes **C** lag mit 401 m/e wesentlich höher als bei den beiden bisher beschriebenen Photoprodukten. Aufgrund der ungeraden Mol.-Masse waren drei Stickstoffatome im Molekül zu erwarten, eine Annahme, die durch die Elementaranalyse (C₂₅H₂₇N₃O₂) bestätigt wurde.

Das UV-Absorptionsmaximum liegt – ähnlich dem von **9** – bei 243,2 nm, zeigt aber eine beträchtlich höhere Extinktion. Demnach sollte gegenüber **9** die Zahl der aromatischen Ringsysteme im Molekül zugenommen haben. Auch im IR-Spektrum ähneln sich Photoprodukt **C** und **9**. Auffällig ist eine zusätzliche Bande bei 1500 cm⁻¹, die der NH-Deformationsschwingung eines sekundärenamins zugeschrieben wurde. Das NMR-Spektrum enthält die Resonanzen einer unveränderten Butylseitenkette. Darüberhinaus werden von 6.7–7.7 ppm fünfzehn aromatische Protonen angezeigt, was drei monosubstituierten Phenylringen entspricht. Die NH-Protonen der Anilidgruppen erscheinen bei 9,4 ppm und 5.5 ppm, wobei das zuletzt genannte Signal, dem Einfluß der basischen Aminogruppe (Phenylaminogruppe) zufolge, in diesen Bereich verschoben wird. Dieser Einfluß ist auch für die leichte Eliminierbarkeit dieses Signals durch Deuteriumaustausch (im Gegensatz zum NH-Signal bei 9.4 ppm) verantwortlich zu machen (s. auch ¹²).

Den spektralen Daten nach zu urteilen sollte Photoprodukt **C** ebenfalls ein Butylmalonsäuredianilid-Derivat sein, in dem – wie bereits die Summenformel vermuten läßt – eine weitere Phenylaminogruppe enthalten ist. Die daraus abgeleitete Struktur eines Butyl-phenylamino-malonsäuredianilids (**10**) bestätigt das Massenspektrum.

Beim elektronenstoßinduzierten Abbau von **10** lassen sich die bei **9** aufgefundenen Abbauwege nachvollziehen. Infolge Abspaltung eines C₇H₆NO-Radikals geht das Molekülion in den Basispeak 281 m/e über, ein Prozeß, der durch einen metastabilen Peak belegt werden kann. Im weiteren zerfällt 281⁺ unter Verlust der zweiten Säureanilidgruppe in Form von C₇H₇NO zum intensiven Ion 160.

Bestrahlung von Phenylbutazon in methanolischer Lösung

Beim Bestrahlen von methanolischen 1-Lösungen entstand bald eine grünliche Färbung, die ständig zunahm; die Lösung blieb jedoch klar. Bereits nach 24 h waren die

zwei neue Substanzen zu erkennen, von denen eine später als (nichtphotochemisches) Zersetzungsprodukt **2** identifiziert wurde.

Zur Isolierung der Photoprodukte wurde das Photolysat eingedampft und sc. Dabei konnte neben cis u. trans Azobenzol (vgl. ⁹⁾) in etwa 10 proz. Ausbeute ein farbloses Produkt isoliert werden. Die Verbindung besitzt die Mol.-Masse 340 mit der Summenformel $C_{20}H_{24}N_2O_3$. Auch hier signalisierte das IR-Spektrum eine Butylmalonsäuredianilid-Struktur. Daneben erscheint eine weitere Bande bei 1750 cm^{-1} im für CO-Gruppen charakteristischen Bereich. Diese Bande wurde nur bei Photoprodukten mit einer Äthergruppierung in Nachbarstellung zu einer Carbonylgruppe festgestellt und ist wohl mit einer Wechselwirkung zwischen beiden Strukturteilen zu erklären. Ähnliches wird bei α -Hydroxyketonen beschrieben¹⁰⁾. Eine breite Absorptionsbande bei 1100 cm^{-1} wird durch die Alkyläthergruppierung hervorgerufen.

Im NMR-Spektrum zeigt ein scharfes Singulett bei 3.83 ppm eine Methoxygruppe am zentralen C-Atom des Malonsäurerestes an. Resonanzen für die Butylseitenkette und zwei Säureanilidgruppen vervollständigen das Bild. Nach diesen Angaben müßte aus **1** in Methanol vornehmlich Butyl-methoxy-malonsäuredianilid (**11**) entstehen. Sein Zerfall entspricht dem bei den anderen Malonsäuredianiliden (s. oben) aufgefundenen Mechanismen. Der Verlust des C_7H_6NO -Radikals aus M^+ führt zum Oxoniumion m/e 220 mit 100 % rel. Intensität.

Bestrahlung von Phenylbutazon in diäthylaminhaltiger wäßriger Lösung

Nach den bisherigen Befunden war zu erwarten, daß die Bestrahlung von **1** in diäthylaminhaltiger wäßriger Lösung im wesentlichen zum Diäthylaminderivat **12** führen sollte.

Nach dem Bestrahlen einer Lösung von **1** in Diäthylamin/Wasser wurde die nun stark getrübe Lösung zentrifugiert. Wie in den oben beschriebenen Versuchen gelingt auch hier mit dieser Maßnahme eine nahezu vollständige Abtrennung der Photoprodukte, von denen drei sc in zur Strukturanalyse ausreichenden Mengen isoliert werden konnten. Zwei von ihnen ließen sich als die schon aus der Bestrahlung der wäßrigen **1**-Na-Lösung bekannten Photoprodukte **8** und **9** identifizieren, während das dritte, das in der höchsten Ausbeute anfiel, neu war.

Das neue Photoprodukt hat die Mol.-Masse 381 mit der Summenformel $C_{23}H_{31}N_3O_2$. Im IR-Spektrum zeigen sich gewisse Übereinstimmungen mit **10**, wobei die stark in Erscheinung tretende Schwingung bei 1320 cm^{-1} der C-N-Schwingungen des tertiärenamins zukommen sollte. Das NMR-Spektrum bestätigt die oben angenommene Struktur durch Banden für zwei monosubstituierte Phenylkerne, eine Butylgruppe und zwei N-Äthylreste. Neben diesen Signalen erscheinen die zwei NH-Resonanzen bei 8.65 ppm und 5.9 ppm, wobei die starke Verschiebung des einen Protonen-

10 L. M. Volkmann, Handbuch d. Infrarot-Spektroskopie, S. 357, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

signals zum höheren Feld mit einer möglichen stärkeren Abschirmung durch die diesem Proton sterisch näher stehende Aminogruppierung erklärbar wäre (s. ¹⁰). Damit scheint auch die Wasserstoff-Brückenbindungstendenz zwischen NH-Proton und Carbonylgruppe abgeschwächt zu werden, denn wie Austauschversuche mit D₂O zeigten, verschwindet das Signal bei 5.9 ppm schon nach wenigen Minuten, während bei 8.65 ppm keine Abschwächung in diesem Zeitraum erfolgt. Dies deckt sich mit Beobachtungen, nach denen Amidprotonen in Gegenwart basischer Katalysatoren wesentlich schneller austauschbar sind^{11,12}).

Die Struktur des Butyl-diäthylamino-malonsäuredianilids (12) kann somit als gesichert gelten.

Der durch Elektronenbeschuß ausgelöste Massenverlust $M^+ - 100 \rightarrow$ Basision m/e 281 kann durch ein metastabiles Ion als gesichert angesehen werden. Dieser Übergang ist in zwei zur gleichen Zeit verlaufenden Fragmentierungsschritten denkbar. So erfolgt einmal in einer *Mc-Lafferty*-Umlagerung Abspaltung von C₄H₉N, gleichzeitig aber auch radikaler Bruch der Butylseitenkette zwischen C-2 und C-3. Aus Ion 281⁺ wird nach Abspaltung eines Formanilidmoleküls das zweithäufigste Ion bei 160 m/e registriert. Daneben entsteht Bruchstück 261⁺ aus M⁺ durch den mehrfach erwähnten Verlust eines C₇H₆NO-Radikals.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für Sachbeihilfen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

A) Brenner: 1) UV-Tauchlampe mit Hg-Niederdruckbrenner (Typ TNN 15/44, Quarzlampen GmbH, Hanau). Der von einem Kühlmantel aus Quarzglas umgebene UV-Brenner hat eine Leistung 15 W (Strahlendosis 0,0487 Molquanten/h). Während der Bestrahlung wurde mit Wasser gekühlt und N₂ begast.

2) Bestrahlungsreaktor 400 (A. Gräntzel, Karlsruhe). Leistung des Brenners: 400 W. Während der Bestrahlung wurde mit Wasser gekühlt und mit N₂ begast. Bestrahlungsversuche mit dem Reaktor konnten auf Grund seiner hohen Leistung schon nach 24–30 Std. beendet werden.

B) Weitere Geräte: Schmp.: Mikroskop-Heiztisch 350 (Leitz, Wetzlar), (nicht korr.). pH-Messung: WTW-pH-Meter, Type pH 39.

Chromatographie

DC: selbstgestrichene Platten (Kieselgel GF₂₅₄ Merck) – Fließmittel: Zur Unterscheidung von 1 und seinen Hydrolyse- bzw. Oxidationsprodukten: Fließmittel I: Cyclohexan/Chloroform/Methanol/Eisessig (45 + 45 + 5 + 5)¹³. Zur Auftrennung der Photoprodukte von 1 und nicht-

11 L. M. Jackmann und S. Sternhell, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry" 2. Aufl., S. 360, Pergamon Press, London 1969.

12 A. Saika, J. Am. Chem. Soc. 82, 3540 (1960).

13 T. Mark, Pharm. Ztg. 115, 139 (1970).

photochemischen Abbauprodukten: Fließmittel II: a) Benzol/Chloroform (9 + 1); b) Chloroform/Aceton (97 + 3); Fließmittel III: Benzol/Dichlormethan (95 + 5). – Detektion: (1) UV-Licht; (2) o-Toluidin/Cl₂-Reagens¹³⁾; (3) Kaliumdichromat/Schwefelsäure-Reagens. (4) Ehrlichs Reagens¹⁴⁾; (5) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung¹⁴⁾, (6) Anilin-Sprühareagens: 0,1 N Ammonium-Cer (IV)-sulfatlösung (DAB 7).

Sc: Glassäule 2 cm Durchmesser, 130 cm Fülllänge, Kieselgel Merck 0,05–0,2 mm. Nach einem Vorlauf von 200 ml wurden Fraktionen von 15 ml aufgefangen.

D) Bestrahlung und Aufarbeitung der Phenylbutazon-Lösungen

1) I in wäßriger, alkalischer Lösung:

2,25 g I (0,02 M) bzw. 4,48 g (0,04 M) wurden in 340 ml Wasser suspendiert und langsam bis zur vollständigen Lösung (nach 24 h) 1 N NaOH zugegeben. Die schwach alkalische Lösung (pH 8–9) wurde 200 h mit Brenner 1) bestrahlt. Das Photolysat wurde solange bei 5000–5500 U/min zentrifugiert, bis die überstehende Lösung nahezu klar war (nach ca. 20 Min.). Brennerbelag und Sediment wurden vereinigt (ca. 20 % der Ausgangsmenge) und sc (Fließmittel IIa).

Fraktionen		Ausbeute; hRf (IIa)	
6– 11	Azobenzol		
24– 34	Photoprodukt A (8)	6 %	37
39– 54	Photoprodukt B (9)	6 %	32
65–113	Photoprodukt C (10)	6–7 %	19
117–155	Photoprodukt D (nicht identifiz.)	–	15

9 wird mit Sprühreagens 3 violett, mit Reagens 4 rot-violett.

2-Oxocaprönsäureanilid(8)

Schmp. 82–83° (Pentan). C₁₂H₁₅NO₂ (205,26) Ber.: C 70,21 H 7,37 N 6,82; Gef.: C 70,49 H 7,39 N 6,61.

Ber.: Mol.-Masse 205. Gef.: Mol.-Masse 205 (ms). – IR (KBr): 3350–3450 (NH, OH), 1715 (CO), 1680 (CONH-), 1600 (Arom.), 1540 cm⁻¹ (CONH-). – UV (Methanol, H⁺): λ_{max} (log ε) = 220 (3.74); 243 (3.70), 282.5 nm (3.59). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.7 (br. s; NH), 7.8–6.9 (m; 5H arom.), 3.0 (t; -CH₂-CO), 1.8–1.2 (m; -(CH₂)₂-), 0.9 (t; CH₃). – MS (70 eV, 60°): m/e (>20 %) = 205 (50 % M⁺), 120 (35 %), 93 (50 %), 85 (100 %), 77 (25 %), 57 (80 %). Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 180–182° (Äthanol).

Butyltartrönsäuredianilid (9)

Schmp. 151–152° (Pentan). C₁₉H₂₂N₂O₃ (326,39) Ber.: C 69,90 H 6,79 N 8,58; Gef.: C 69,63 H 6,84 N 8,08.

Ber.: Mol.-Masse 326. Gef.: Mol.-Masse 326 (ms). – IR (KBr): 3350 (NH), 1680 (CONH-), 1600 (Arom.), 1530 (CONH-), 1370 u. 1100 cm⁻¹ (tert. OH). – UV (Methanol): λ_{max} (log ε) = 245 nm (4.17). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 9.2 (br. s; NH), 7.7–7.1 (m; 10 H arom.), 5.1 (s; tert. -OH), 2.1, 1.3 u. 0.9 (CH₃-(CH₂)₃). – MS (70 eV; 90°): m/e (>20 %) = 326 (35 % M⁺), 207 (100 % M⁺-119, m* = 130), 206 (70 % M⁺-120, m* = 131), 164 (60 %), 94 (62 %, C₉H₈N, 94,06455), 93 (50 %), 85 (23 %), 57 (27 %).

Butyl-phenylamino-malonsäuredianilid (10)

Schmp. 163–164° (Pentan). $C_{25}H_{27}N_3O_2$ (401,52) Ber.: C 74,79 H 6,78 N 10,47; Gef.: C 74,10 H 6,87 N 10,07.

Ber.: Mol.-Masse 401. Gef.: Mol.-Masse 401 (ms). – IR (KBr): 3500, 3350 (NH), 1680 (CONH-), 1600 (Aromat.), 1530 (CONH-), 1500 cm^{-1} (NH). – UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 243 nm (4.39). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 9.4 (br. s; NH), 7.7–6.7 (m; 15 H aromat.), 5.5 (br. s; NH), 2.35, 1.2 u. 0.75 (CH_3 -(CH_2) $_3$ -). – MS (70 eV; 200°): m/e ($>20\%$) 401 (10% M^+), 281 (100%, M-120, $m^* = 198$), 160 (50%).

Zum Nachweis des bei der Bestrahlung entstandenen Anilins wurde das alkalische Zentrifugat mit Äther ausgeschüttelt und das Anilin als Benzanilid identifiziert.

2) **1** in methanolischer Lösung.

2,24 g **1**, in 340 ml Methanol gelöst, wurden 200 h mit dem Brenner 1) bestrahlt. Die grün-gelb gefärbte Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand sc.

Ergebnis der SC: (Fließmittel II)

Fraktionen		Ausbeute; hRf (I)	
15–25	Azobenzol	5–10 %	
60–84	10	10–15 %	19

Butyl-methoxy-malonsäuredianilid (11)

Schmp. 115° (Methanol/Wasser). $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot H_2O$ (358,42) Ber.: C 67,02 H 7,32 N 7,82; Gef.: C 65,92 H 6,92 N 7,29.

Ber.: Mol.-Masse 340 Gef.: Mol.-Masse 340 (ms). – IR (KBr): 3450, 3350 (NH), 1750 (CO), 1675 (CONH-), 1600 (Arom.), 1535 (CONH-) 1100 cm^{-1} (Alk-O-). – 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) = 8.8 (br. s; NH), 7.7–6.6 (m; 10 H aromat.), 3.85 (s; 3H CH_3 -O), 2.45, 1.1 u. 0.8 (CH_3 -(CH_2) $_4$ -). – MS (70 eV, 100°); m/e ($>20\%$) = 340 (8% M^+), 220 (100%), 160 (35%).

3) **1** in Diäthylamin/Wasser

6,16 g **1** in 1000 ml Diäthylamin/Wasser (0,03 M Diäthylaminlösung) wurde 24 h mit dem Brenner 2) bestrahlt. Die gelbverfärbte trübe Lösung wurde zentrifugiert und das Sediment sc.

Ergebnis der SC: Fließmittel II

Fraktionen		Ausbeute; hRf (IIc)	
62–76	8	3–5 %	37
90–130	9	5 %	32
217–245	11	5 %	20

Butyl-diäthylamino-malonsäuredianilid (12)

Schmp. 172–173° (Aceton/Wasser). $C_{23}H_{31}N_3O_2$ (381,52) Ber.: C 72,41 H 8,19 N 11,01; Gef.: C 72,34 H 8,11 N 11,03.

Ber.: Mol.-Masse 381. Gef.: Mol.-Masse 381 (ms). – IR (KBr): 3390, 3280 (NH), 1690 (CONH-), 1600 (Aromat.), 1540 (CONH-), 1320 cm^{-1} (C-N-). – 1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8,65 (br.

s; NH), 8.0–6.9 (m; 10H arom.), 5.9 (s; NH), 3.8–3.4 (m; 4H N-CH₂-), 2.45, 1.4 u. 0.7 (CH₃-(CH₂)₄-). – MS (70 eV, 120°): m/e (>20 %) = 381 (5 % M⁺), 281 (100 %; M⁺-100, m* = 207) 281 (20 %), 160 (83 %, m/e 281–121, m* - 125), 164 (22 %).

Anschrift: Prof. Dr. Dr. med. J. Reisch, Hittorfstr. 58–62, 4400 Münster

[Ph 781]

Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 820–827 (1977)

Richard Neidlein und Ute Askani

Zum Reaktionsverhalten von Isonitrildichloriden, Iminothiokohlensäure-esterchloriden und Bis-methylmercaptomethylenecyanamid gegenüber Enaminen sowie Oximen⁺, 2. Mitt.

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Karlsruhe (TH).
(Eingegangen am 28. Oktober 1976)

Das Reaktionsverhalten von N-Sulfonylisonitrildichloriden **1** gegenüber Enaminen **4**, von N-(C-Chlor-methylmercapto-methylen)-arylsulfonamiden **8** gegenüber **7** sowie von N-Cyanimidodithiokohlensäuredimethylester (**11**) gegenüber **12**, **14** sowie Benzamidoximen **18** werden geprüft, die Strukturen der erhaltenen Reaktionsprodukte aufgeklärt.

The Reactivity of Isonitrile Dichlorides, Iminothiocarbonic Ester Chlorides and Bis(methylmercapto)methylenecyanamide Towards Enamines and Oximes, II.

The reactivities of *N*-sulfonylisonitrile dichlorides **1** towards enamines **4**, of *N*-(C-chloromethylmercapto)methylenearylsulfonamides **8** towards **7** and of dimethyl *N*-(cyano)imidodithiocarbonate (**11**) towards **12** and **14**, and of benzamide oximes **18** were investigated. The structures of the reaction products were elucidated.

Vor einiger Zeit beschäftigten wir uns^{2–7)} mit dem Reaktionsverhalten von N-Sulfonylisonitrildichloriden **1** und deren Derivaten. In Fortführung dieser Untersuchun-

+ U. Askani, Dissertation Fakultät für Chemie, Karlsruhe 1972.

- 1 1. Mitt. R. Neidlein und U. Askani, *Synthesis* 1975, 48.
- 2 R. Neidlein und W. Haussmann, *Tetrahedron Lett.* 1965, 1753.
- 3 R. Neidlein und W. Haussmann, *Tetrahedron Lett.* 1966, 5401.
- 4 R. Neidlein und W. Haussmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 180 (1967).
- 5 R. Neidlein und W. Haussmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 553 (1967).
- 6 R. Neidlein, R. Bottler und W. Haussmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 579 (1967).
- 7 R. Neidlein und W. Haussmann, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 300, 609 (1967).