Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 535–540 (1979)

Die Aminomethinylierung H-aktiver Verbindungen in Gegenwart sekundärer Amine

Alfred Kreutzberger* und Dagmar Wiedemann

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2 + 4, 1000 Berlin 33 (Dahlem)
Eingegangen am 21. Juli 1978

Die unter der Einwirkung von s-Triazin **(1)** auf 2,2'-(1,4-Phenylen)bis-(acetonitril) **(2)** gebildete aminomethinylierte Zwischenstufe **3** kann in Gegenwart von Morpholin **(5b)** durch Isolierung des Morpholinoacrylonitril-Derivats **6** nachgewiesen werden. Nach zweifacher Aminomethinylierung von **2** erfolgt in Gegenwart sekundärer Amine **5** Bildung des Acrylonitriltyps **7**. Analog lassen sich bei der Umsetzung von **1** mit 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril **(8)** das durch einfache Aminomethinylierung gebildete Intermediärprodukt **9** mittels **5** in Form der Derivate **11a** und **11b**, das aus zweifacher Aminomethinylierung hervorgegangene Zwischenprodukt **10** als **12a** und **12b**, abfangen.

The Aminomethinylation of H-Active Compounds in the Presence of Secondary Amines

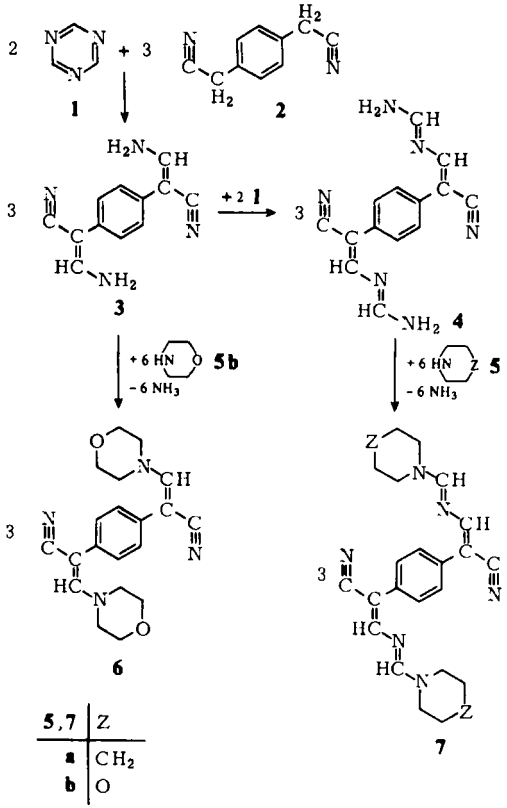
The aminomethinylated intermediate **3** which is formed during the reaction of s-triazine **(1)** with 2,2'-(1,4-phenylene)bis(acetonitrile) **(2)** is trapped in the presence of morpholine **(5b)** and can be isolated as the morpholinoacrylonitrile derivative **6**. After double aminomethinylation of **2**, acrylonitriles of type **7** are formed in the presence of secondary amines **5**. Similarly, the intermediate product **9** formed through single aminomethinylation of 5-amino-4-cyano-1-phenyl-3-pyrazole-acetonitrile **(8)** with **1** can be isolated after its reaction with **5** in the form of the acrylo derivatives **11a** and **11b**, while the intermediate product **10** that results from a twofold aminomethinylation yields **12a** and **12b**.

Bei der unter Aminomethinylierung verlaufenden Einwirkung des s-Triazins **(1)** auf H-aktive Verbindungen erweist sich in einem Teil dieser Reaktionen das entstehende Primärprodukt als isolierbar, wie in zahlreichen Fällen der blausäurefreien *Gattermann-schen* Aldehydsynthese[1] oder bei Pyrazolidin-3,5-dionen[2]. Andererseits werden bei verschiedenen Ausgangskomponenten durch das Eintreten von Sekundärreaktionen Folgeprodukte gebildet, wie 4-Chinazolone aus Anthranilsäuren[3] oder 5-substituierte 4-Aminopyrimidine aus Acetonitrilen[4]. Die im Vergleich zu anderen Verfahren[5,6] auffallend leichte Durchführbarkeit der letztgenannten, erstmals an Phenyl- und (4-Nitrophenyl)acetonitril beobachtete[7] Reaktionsweise warf die Frage nach Varianten der Reaktionsbedingungen auf. Als daraufhin die Einwirkung von **1** auf substituierte Acetonitrile in Gegenwart sekundärer Amine untersucht wurde, ergaben sich Hinweise dafür, daß der aminomethinylierende Schritt nicht nur einmal, sondern unter Beibehaltung

0365–6233/79/0606–0535 $ 02.50/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979

der gleichen Reaktionspartner wiederholt erfolgen kann. Die primär entstehenden Reaktionsprodukte werden von sekundärem Amin abgefangen.

Während bei der Umsetzung von 2,2'-(1,4-Phenylen)bis(acetonitril) **(2)** mit **1** in methanolischem Natriummethylat 5,5'-(1,4-Phenylen)bis [4-aminopyrimidin] gebildet wird[4], geht aus der Reaktion von **2** mit **1** in Gegenwart von Piperdin **(5a)** 2,2'-(1,4-Phenylen)bis[(piperidinomethylenaminomethylen)acetonitril] **(7a)** hervor. Die Bildung des Strukturtyps **7** wird eingeleitet durch den elektrophilen Eingriff von **1** an der aktiven Methylengruppe von **2** unter Bildung der aminomethinylierten Zwischenstufe **3.** Wird die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt, so vollzieht sich ein zweiter aminomethinylierender Schritt unter Ausbildung der Intermediärstufe **4,** die mit **5a** als isolierbares Produkt **7a** abgefangen wird.

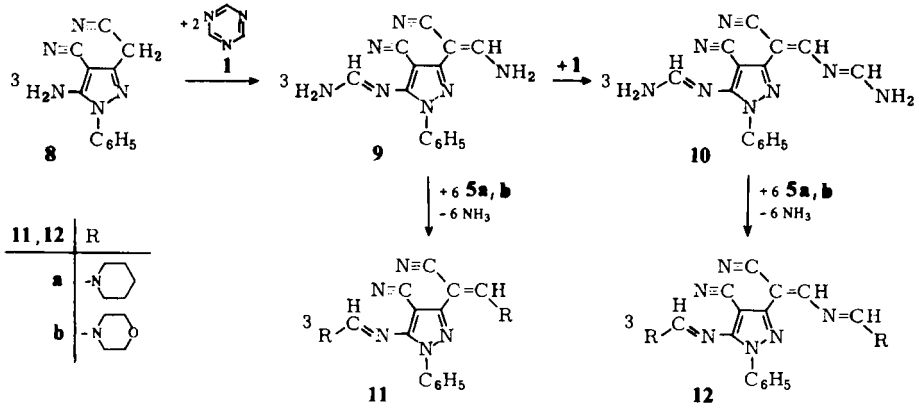


5,7	Z
a	CH_2
b	O

Unter den gleichen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung von **1** mit **2** in Gegenwart von Morpholin **(5b)** jedoch nicht zum Strukturtyp **7,** sondern zu 2,2'-(1,4-Phenylen)bis[(morpholinomethylen)acetonitril] **(6).** Erst bei Einhalten von niedrigeren Reaktionstemperaturen reagiert **1** mit **2** und **5b** unter Bildung von **7b.** Eine Erklärung

finden diese verschiedenartigen Reaktionsweisen in der unterschiedlichen Reaktivität sekundärer Basen bei Austauschreaktionen. Entsprechend der Reaktionsfreudigkeit cyclischer Basen in der Reihe Pyrrolidin > Morpholin > Piperidin[8] reagiert **5b**, sobald der zu **3** führende erste Aminomethinylierungsschritt vollzogen ist, während **5a** erst nach dem zweiten Aminomethinylierungsschritt in Reaktion tritt.

Eine zweifache Aminomethinylierung konnte auch bei der Umsetzung von **1** mit anderen substituierten Acetonitrilen durch Abfangreaktionen mittels sekundärer Amine nachgewiesen werden. So bildet sich bei der Reaktion von **1** mit 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril **(8)** in Gegenwart von **5a** 2-[4-Cyan-1-phenyl-5-(piperidinomethylenamino)-3-pyrazolyl]-3-piperidinoacrylonitril **(11a)**, in Anwesenheit von **5b** das entsprechende Morpholinderivat **11b**. Das in diesen Reaktionen in geringerer Menge gebildete 2-[4-Cyan-1-phenyl-5-(piperidinomethylenamino)-3-pyrazolyl]-3-(piperidinomethylenamino)acrylonitril **(12a)** und das analoge Morpholinderivat **12b** beweisen, daß an dem bei der Bildung von **11a** und **b** auftretenden Intermediärprodukt **9** in dessen Acetonitrilseitenkette ein zweiter zu der Zwischenstufe **10** führender Aminomethinylierungsschritt möglich ist.



Zur Frage, ob sich dieser Schritt an der Acetonitrilseitenkette oder an der NH_2-Gruppe von **9** vollzieht, haben sich aus den spektroskopischen Daten entscheidende Rückschlüsse ziehen lassen. Das Vinylenproton von **11a** befindet sich im Multiplett der ortho- und para-Protonen des Aromaten bei $\delta = 7.43$ ppm. Das Proton von $-N=CH-$ erscheint als Singulett bei $\delta = 8.20$ ppm. Die Lage dieses Signals bleibt unverändert, während die Protonen an der zweifach aminomethinylierten Acetonitrilseitenkette in **12** durch die zusätzliche konjugierte Doppelbindung eine Tieffeldverschiebung erfahren.

Weiteren Aufschluß zur Konstitutionszuordnung gibt ein Vergleich der IR-Spektren des Acrylonitriltyps **6** mit dem (Aminomethylenamino)acrylonitriltyp **7**. Im Bereich der C=C- und C=N-Valenzschwingungen um 1600 cm^{-1} tritt bei **7** eine um 20 bis 30 cm^{-1} höhere und eine zusätzliche Absorption zwischen 1530 und 1550 cm^{-1} auf. Diese

Absorption kann dem Strukturelement $-N=CH-NR^1R^2$ zugeordnet werden. Diese Beobachtungen treffen analog auch auf die aus **8** hervorgegangenen Reaktionsprodukte **11a, 11b, 12a** und **12b** zu, indem die Verbindungen **12a** und **b** zusätzliche Absorptionsbanden zwischen 1530 und 1550 cm^{-1} zeigen.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparatur nach Linström, unkorr. – *IR-Spektren:* Perkin-Elmer 237 und 421. – *^{1}H-NMR:* Varian A-60 A und T 60, TMS als inn. Stand. Symbolik: 1 = angespalten; 2 = breit. – *Massenspektren:* Varian CH 7. – DC oder SC an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

2,2'-(1,4-Phenylen)bis[2-(piperidinomethylenaminomethylen)acetonitril] **(7a)**

Die Lösung von 1.56 g (10 mmol) 2,2'-(1,4-Phenylen)bis[acetonitril][9] **(2)** in 20 ml wasserfreiem Piperidin **(5a)** wurde mit 1.6 g (20 mmol) *s*-Triazin **(1)** versetzt, 5 h unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen i. Vak. konzentriert. Das rohe Festprodukt wurde aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 1.6 g (40 %) gelbe feine Nadeln; Zers.-P. 307°. – IR (KBr): 2935, 2850 (CH_2), 2195 (C ≡ N), 1620, 1560 bis 1520 cm^{-1} (C=N, C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 255 (4.50), 315 (4.63), 380 nm (4.90). – ^{1}H-NMR (CF_3CO_2D): δ (ppm) = 8.47 (s_1,2 −N=CH−), 7.85 (s_1,2 =CH−), 7.63 (s_1,4 H, Aromaten-H), 3.97 (s_2,8 H, Piperidin), 1.93 (s_2, 12 H, Piperidin). $C_{24}H_{28}N_6$ (400.5) Ber.: C 72.0 H 7.05 N 21.0; Gef.: C 72.0 H 7.27 N 21.1 Molmasse 400 (ms).

2,2'-(1,4-Phenylen)bis[2-(morpholinomethylen)acetonitril] **(6)**

Eine aus 1.56 g (10 mmol) **2**, 20 ml wasserfreiem Morpholin **(5b)** und 1.6 g (20 mmol) **1** bestehende Lösung wurde wie bei **7a** beschrieben behandelt. Ausb. 1.55 g (44 %) elfenbeinfarbene feine Nadeln vom Schmp. 292° (Eisessig). – IR (KBr): 2955, 2910, 2845 (CH_2), 2175 (C ≡ N), 1590, 1500 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 233 (4.09), 341 nm (4.42). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO: δ (ppm) = 7.35 (s, 2 =CH−), 7.25 (s_1, 4 H, Aromaten-H), 3.67 (s, 16 H, Morpholin). $C_{20}H_{22}N_4O_2$ (350.4) Ber.: C 68.6 H 6.29 N 16.0; Gef.: C 68.4 H 6.32 N 15.9 Molmasse 350 (ms).

2,2'-(1,4-Phenylen)bis[2-(morpholinomethylenaminomethylen)acetonitril] **(7b)**

Die Darstellung erfolgte aus 1.56 g (10 mmol) **2**, gelöst in 20 ml wasserfreiem **5b**, und 1.6 g (20 mmol) **1** durch 8stdg. Rühren bei Raumtemp. Ausb. 1.28 g (31 %) gelbe feinkristalline Würfel, Zers.-P. 303° (Aceton). – IR (KBr): 2965, 2890, 2855 (CH_2), 2190 (C ≡ N), 1625, 1550 bis 1530 cm^{-1} (C = N, C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 255 (4.55), 314 (4.67), 382 nm (4.94). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.17 (s, 2 −N=CH−), 8.14 (s, 2 =CH−), 7.45 (s, 4 H, Aromaten-H), 3.70 (m, 12 H, Morpholin), 3.52 (m, 4 H, Morpholin). $C_{22}H_{24}N_6O_2$ (404.5) Ber.: C 65.4 H 5.94 N 20.8; Gef.: C 65.3 H 6.00 N 21.0 Molmasse 404 (ms).

2-[4-Cyan-1-phenyl-5-(piperidinomethylenamino)-3-pyrazolyl]-3-piperidinoacrylonitril **(11a)**

Die Umsetzung von 2.23 g (10 mmol) 5-Amino-4-cyan-1-phenyl-3-pyrazolacetonitril[10] **(8)**, gelöst in 20 ml wasserfreiem **5a**, mit 1.6 g (20 mmol) **1** erfolgte wie bei **7a** angegeben. Aus Ethanol gelbe

Nadeln, Schmp. 143°, Ausb. 2.9 g (70 %). – IR (KBr): 2930, 2845 (CH_2), 2220 (C≡N), 1590, 1510, 1485 cm^{-1} (C = N, C = C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 233 (4.32), 303 nm (4.53). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.20 (s, –N=CH–), 7.73 (m, *m*-H von C_6H_5), 7.43 (m, =CH– und *o*-, *p*-H von C_6H_5), 3.57 (s_2, 8H, Piperidin), 1.63 (s_2, 12H, Piperidin). $C_{24}H_{27}N_7$ (413.5) Ber.: C 69.7 H 6.54 N 23.7; Gef.: C 69.7 H 6.56 N 24.0 Molmasse 413 (ms).

2-[4-Cyan-1-phenyl-5-(piperidonomethylenamino)-3-pyrazolyl]-3-(piperidinomethylenamino)-acrylonitril **(12a)**

Der acetonunlösliche Teil des Rohprodukts bei der Darstellung von **11a** wurde aus Dimethylsulfoxid umkristallisiert. Ausb. 250 mg (6 %) gelbe Würfel vom Schmp. 240° (DMSO). – IR (KBr): 2930, 2845 (CH_2), 2200 (C≡N), 1600, 1550, 1530 cm^{-1} (C=N, C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 249 (4.50), 340 (4.33), 383 nm (4.14). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.86 (s, –N=CH– an der Acetonitrilseitenkette), 8.39 (s, =CH–), 8.18 (s, –N=CH–), 7.91 (m, *m*-H von C_6H_5), 7.43 (m, *o*-, *p*-H von C_6H_5), 3.58 (s_2, 8H, Piperidin), 1.59 (s_2, 12H, Piperidin). $C_{25}H_{28}N_8$ (440.6) Ber.: C 68.2 H 6.36 N 25.5; Gef.: C 68.2 H 6.42 N 25.4 Molmasse 440 (ms).

2-[4-Cyan-5-(morpholinomethylenamino)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-3-morpholinoacrylonitril **(11b)**

Darstellung aus 2.23 g (10 mmol) **8**, gelöst in 20 ml wasserfreiem **5b**, und 1.6 g (20 mmol) **1** entsprechend **7a**. Nach Umkristallisieren aus Ethanol Ausb. 2.9 g (70 %) gelbe Nadeln vom Schmp. 168°. – IR (KBr): 2955, 2900, 2850 (CH_2), 2200 (C≡N), 1595, 1485 cm^{-1} (C=N, C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 233 (4.30), 302 nm (4.52). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.29 (s, –N=CH–), 7.73 (m, *m*-H von C_6H_5), 7.44 (m, =CH– und *o*-, *p*-H von C_6H_5), 3.70 (s, 8H, Morpholin), 3.60 (s, 8H, Morpholin). $C_{22}H_{23}N_7O_2$ (417.5) Ber.: C 63.4 H 5.52 N 23.6; Gef.: C 63.3 H 5.58 N 23.6 Molmasse 417 (ms).

2-[4-Cyan-5-(morpholinomethylenamino)-1-phenyl-3-pyrazolyl]-3-(morpholinomethylenamino)acrylonitril **(12b)**

Die Isolierung erfolgte durch fraktioniertes Umkristallisieren des bei der Darstellung von **11b** erhaltenen Rohprodukts aus Ethanol. Ausb. 200 mg (5 %) gelbe Nadeln vom Schmp. 278° (DMSO). – IR (KBr): 2960, 2900, 2850 (CH_2), 2200 (C≡N), 1595, 1545, 1530 cm^{-1} (C=N, C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ε) = 251 (4.52), 340 (4.33), 384 nm (4.13). – ^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm) = 8.79 (s, –N=CH– an der Acetonitrilseitenkette), 8.41 (s, =CH–), 8.26 (s, –N=CH–), 7.91 (m, *m*-H von C_6H_5), 7.44 (m, *o*-, *p*-H von C_6H_5), 4.35 (m, 12H, Morpholin), 4.10 ppm (m, 4H, Morpholin). $C_{23}H_{24}N_8O_2$ (444.5) Ber.: C 62.2 H 5.41 N 25.2; Gef.: C 62.4 H 5.51 N 25.0 Molmasse 444 (ms).

Literatur

* Als Teil eines Referats vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Pharmazeutisch-chemischen Instituts der Universität Heidelberg, Januar 1978.

1 A. Kreutzberger, Angew. Chem. *79*, 978 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 6, 940 (1967).

2 A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Tetrahedron *31*, 93 (1975).

3 A. Kreutzberger und M.U. Uzbek, Arch. Pharm. (Weinheim) *305*, 171 (1972).

4 A. Kreutzberger und D. Wiedemann, Justus Liebigs Ann. Chem. *1977*, 537.

5 W.H. Davies und H.A. Piggot, J. Chem. Soc. *1945*, 347.
6 E.C. Taylor und J.G. Berger, J. Org. Chem. *32*, 2376 (1967).
7 A. Kreutzberger und D. Abel, Arch. Pharm. (Weinheim) *301*, 881 (1968).
8 R. Tschesche und G. Snatzke, Chem. Ber. *90*, 579 (1957).
9 A.F. Titley, J. Chem. Soc. *1926*, 508.
10 R.A. Carboni, D.D. Coffman und E.G. Howard, J. Am. Chem. Soc. *80*, 2838 (1958).

[Ph 29]

Arch. Pharm. (Weinheim) *312*, 540–547 (1979)

Neue Substanzen aus ätherischen Ölen verschiedener Artemisia-Species, 3. Mitt.**)

α-Cadinol aus Beifußkrautöl

Hellmut Jork* und S. Monrad-Krohn Juell

Fachbereich Analytische und Biologische Chemie der Universität des Saarlandes, Im Stadtwald, 66 Saarbrücken
Eingegangen am 1. August 1978

Aus dem durch Wasserdampfdestillation gewonnenen ätherischen Krautöl vonArtemisia vulgaris L. var. vulgatissima wurde der tertiäre Sesquiterpenalkohol α-Cadinol isoliert und mithilfe physikalisch-chemischer sowie spektroskopischer Methoden charakterisiert.

New Substances from the Essential Oils of Artemisia-Species*), III: α-Cadinol

α-Cadinol is a tertiary sesquiterpenic alcohol. For the first time it has now been found in the volatile oil of Artemisia vulgaris L. var. vulgatissima. Its identity was established by physicochemical and spectroscopic methods.

1. Einleitung

Bei phytochemischen Untersuchungen an Artemisia vulgaris L. wurde festgestellt, daß aufgrund botanischer Merkmale 4 verschiedene Beifuß-Populationen im Saarland vorkommen[1)], deren ätherische Ölzusammensetzung jedoch kaum variiert. Sie unterscheidet sich allerdings qualitativ und quantitativ deutlich von der anderer Provenienzen (z. B.

0365-6233/79/0606-0540 $ 02.50/0
© Verlag Chemie, GmbH, Weinheim 1979