

(56 % d. Th.) eines gelben Öls vom Sdp._{0,01} 131–132°. - ¹H-NMR (CCl₄) : δ = 6,87 ppm (s, breit, NH₂), 2,50 (d, 5-CH₃, J = 1,9 Hz), 4,12 (m) und 1,32 (t, OCH₂CH₃). IR (Film): 3450 und 3330 cm⁻¹ (ν NH₂), 1670 (C=O), 1229 und 1205 (P=O), 1097, 1017 und 967 (C-O-P).

C₁₂H₂₀NO₅PS (321,3); Ber.: C 44,85 H 6,27 N 4,36; Gef.: C 44,71 H 6,26 N 4,30.

3-Amino-4-diäthylphosphono-isothiazol (9a)

Zu 0,05 Mol wäßriger Chloraminlösung⁹⁾ von 0° gibt man unter Rühren eine Lösung des Lithiumsalzes von 2-Mercapto-1-cyanäthyliden-phosphonsäurediäthylester (7, R=H) in 50 ml Eiswasser. Nach 2 stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird mit Äther extrahiert und der Rückstand der Ätherphase destilliert. Das Destillat (Sdp._{0,01} : 120–123°) erstarrt allmählich und wird danach aus Äther umkristallisiert. 1,6 g (14 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 61°. - ¹H-NMR (CCl₄) : δ = 8,85 ppm (d, 5-H, J = 7,0 Hz), 5,92 (s, breit, NH₂), 4,11 (m) und 1,32 (t, OCH₂CH₃). - IR (KBr): 3430, 3315 und 3205 cm⁻¹ (ν NH₂), 1624 (δ NH₂), 1238 (P=O), 1083, 1023, 978 und 960 (C-O-P).

C₇H₁₃N₂O₃PS (236,2) Ber.: C 35,59 H 5,55 N 11,86; Gef.: C 35,22 H 5,47 N 11,86.

3-Amino-4-diäthylphosphono-5-methyl-isothiazol (9b)

Mit 12,9 g (0,05 Mol) frisch gefälltem Natriumsalz des 2-Methyl-2-methylmercapto-1-cyanäthyliden-phosphonsäurediäthylesters (7, R=CH₃) analog 9a. 1,5 g (12 % d. Th.) eines roten Öls vom Sdp._{0,01} 124–127°. - ¹H-NMR(CCl₄) : δ = 6,18 ppm (s, breit, NH₂), 2,53 (d, 5-CH₃, J = 2,0 Hz), 4,07 (m) und 1,30 (t, OCH₂CH₃). - IR (Film): 3420, 3310 und 3190 cm⁻¹ (ν NH₂), 1617 (δ NH₂), 1230 und 1206 (P=O), 1045, 1013 und 965 (C-O-P).

C₈H₁₅N₂O₃PS (250,3); Ber.: C 38,40 H 6,04 N 11,19; Gef.: C 38,52 H 6,09 N 10,82.

9 K. Hartke und L. Peshkar, Arch. Pharmaz. 301, 611 (1968).

Anschrift: Prof. Dr. Klaus Hartke, 355 Marburg, Marbacher Weg 6

[Ph 496]

K. Görlitzer

Untersuchungen an 1,3-Dicarbonyl-verbindungen, 4. Mitt.¹⁾

Reaktionen von β-Keto-nitrilen

Aus dem Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 11. Juli 1974)

Durch *Dieckmann*-Kondensation der Nitrile 1c und 4 werden die heterocyclischen β-Keto-nitrile 2b und 2d erhalten, während das aus 4 erhaltene Amid 13 zum Imidazo-[1,2-a]chinolin-2,5-dion 15 cyclisiert. Die Struktur der Reaktionsprodukte aus den β-Keto-nitrilen 2 mit Thio-phenol, Aminen, Alkoholen bzw. konz. H₂SO₄ wird mit spektroskopischen Methoden bewiesen.

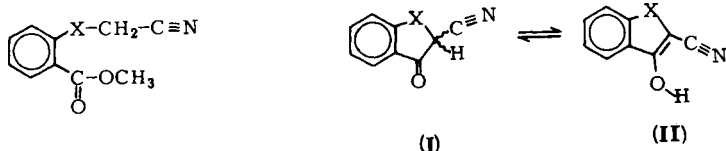
1 3. Mitt. K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 308, 272 (1975).

Reactions of β -Keto-nitriles

Dieckmann-condensation of the nitriles **1c** and **4** gives the heterocyclic β -keto-nitriles **2b** and **2d**, while the amide **13**, obtained from **4**, cyclizes to the imidazo[1,2-a]quinoline-2,5-dione **15**. The structures of the products from the β -keto-nitriles **2** with thiophenol, amines, alcohols or conc. H_2SO_4 are proved by spectroscopic methods.

Nach *Bossert*²⁾ lassen sich anstelle von β -Keto-estern auch β -Keto-nitrile mit Thiophenol in Polyphosphorsäure (PPS) zu Thiochromonen umsetzen. Da die Thiochromon-Synthese bei einigen heterocyclischen β -Keto-estern¹⁾ versagte, blieb es interessant zu prüfen, ob und in welcher Weise die entsprechenden β -Keto-nitrile mit Thiophenol reagieren würden. Im Gegensatz zu β -Keto-estern sollten bei β -Keto-nitrilen intramolekulare H-Brückenbindungen wegen der Linearität der $\text{C}\equiv\text{N}$ -Gruppe nicht in Betracht kommen. Bei 2-Cyano-3-hydroxy-thiophenen³⁾ konnten jedoch intramolekulare H-Brückenbindungen nachgewiesen werden. Die zur Darstellung anellierter Thiochromone benötigten Nitrile **2** sind zum Teil bekannt⁴⁾⁵⁾.

2-Cyano-3-hydroxy-thionaphthen (**2d**) wurde durch Umsetzung von Thiosalicylsäureestern mit α -Chlor-acetonitril und *Dieckmann*-Kondensation des S-alkylierten Produkts **1c** erhalten.



1	x =	2	x =
a	NH	a	CH ₂
b	O	b	NH
c	S	c	O
		d	S

Versuche zur Darstellung von Indoxylsäurenitril (**2b**) sind in Zusammenhang mit Arbeiten über Indigo-Synthesen⁶⁾⁷⁾ unternommen worden. So wurde aus Anthranilsäuremethylester und α -Chloracetonitril **1a**⁸⁾ gewonnen. Beim Nacharbeiten der Vorschrift wurde allerdings ein Gemisch der Nitrile **1a** und **3** erhalten, das durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden konnte. Versuche zur Cyclisierung von **1a** durch Esterkondensation blieben jedoch trotz mannigfaltiger Variationen ergebnislos (vgl. auch ⁷⁾).

2 F. Bossert, *Tetrahedron Letters* (London) 1968, 4377.

3 J. Z. Mortensen, B. Heedegard und S.-O. Lawesson, *Tetrahedron* (London) 27, 3853 (1971).

4 W. S. Johnson und W. E. Sheiberg, *J. Amer. chem. Soc.* 67, 1745 (1945).

5 R. Bryant und D. L. Haslam, *J. chem. Soc. (London)* 1965, 2361.

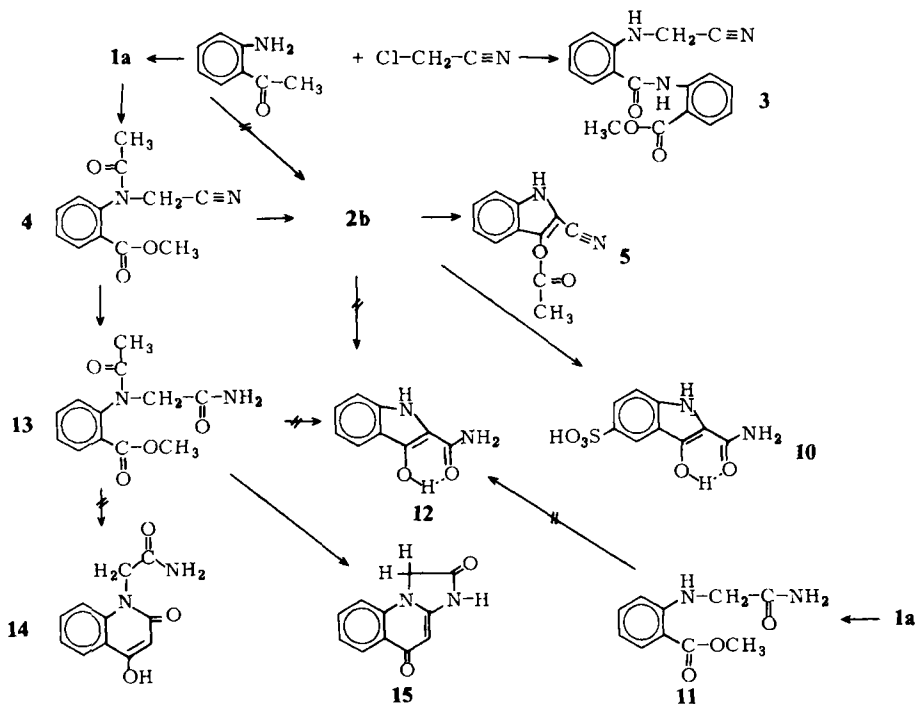
6 D. Vorländer, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 35, 1683, 1696 (1902).

7 H. Erdmann und E. Kohner, *J. prakt. Chem.* 2, 63, 385 (1901).

8 Dissertation C. Koettnitz, Halle/Saale 1901.

N-alkylierte und besser noch N-acylierte Ester der Phenylglycin-o-carbonsäure lassen sich unter milden Bedingungen und mit guten Ausbeuten zu Indoxylsäure-Derivaten kondensieren⁶⁾. Das durch Acetylierung von **1a** erhaltene Amid **4** wurde von *Vorländer*⁶⁾ mit Natriumalkoholat in Benzol umgesetzt. Er erhielt ein Produkt, das keine "Indoxylsäure-Reaktion" mit H_2SO_4 oder FeCl_3 ergab, schloß deshalb die Bildung des Indoxylsäure-nitrils aus und vermutete ein Derivat der Phenylglycin-o-carbonsäure, ohne jedoch einen Strukturvorschlag zu machen. Elementaranalysen des nach *Vorländer*⁶⁾ erhaltenen Produkts stimmen jedoch für die Struktur **2b**.

Das IR-Spektrum zeigt eine scharfe Bande bei $2210/\text{cm}$, die für konjugierte Nitrile typisch ist, sowie OH- und NH-Banden, während eine Carbonyl-Valenzschwingung fehlt. Das beweist, daß aus **4** durch *Dieckmann*-Kondensation bei gleichzeitiger Entacetylierung **2b** gebildet wurde. Auch auf präparativem Wege kann man wahrscheinlich machen, daß ein Indoxyl-Derivat vorliegt, denn **2b** läßt sich durch Lösen in Natronlauge und Versetzen mit Acetanhydrid schnell zu **5** acetylieren.

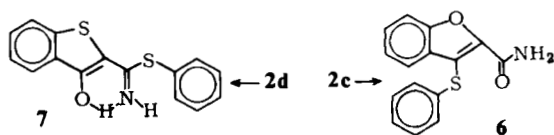


Die β -Keto-nitrile **2** geben keine bzw. nur sehr schwache Eisen(III)-Reaktion. Aufgrund der IR- und NMR-Spektren liegt **2a** als Keton (I) vor, während **2b-d** vollständig enolisiert sind (II).

Festkörper-IR-Spektren von **2b-d** zeigen OH-Valenzschwingungen zwischen $3150\text{--}3300/\text{cm}$, die durch intermolekulare H-Brückenbindungen unterschiedlicher Stärke hervorgerufen werden;

denn die Frequenz der Nitrilbande der β -Keto-nitrile **2b-d** und ihrer O-Acetyl-Derivate bleibt nahezu konstant. Untersuchungen über die OH-Absorption in verdünnten Lösungen zwecks Unterscheidung zwischen inter- bzw. intramolekularen H-Brücken sind wegen der schlechten Löslichkeit in CCl_4 nicht durchführbar.

2b gab mit Thiophenol in PPS nur Schmierer, die sich nicht kristallisieren ließen. Aus **2c** wurde durch Kondensation und partielle Hydrolyse des Nitrils 3-Phenylthio-benzo[*b*]furan-2-carbonsäureamid (**6**) gebildet. 2-Carbäthoxy-3-phenylthio-benzo[*b*]furan⁹⁾ und **6** zeigen vergleichbare Elektronenspektren; im IR-Spektrum von **6** fehlt die Nitril-Bande, während Amid-Schwingungen auftreten.



2d gibt mit Thiophenol in PPS ein Produkt, das eine positive Eisen(III)-Reaktion gibt, in Laugen unlöslich ist, im IR-Spektrum weder eine Nitril- noch eine Carbonyl-Schwingung aufweist und dessen UV-Spektrum (s. Abb. 1) sich deutlich von **6** unterscheidet. Die Substanz läßt sich acetylieren und muß aufgrund von Elementaranalysen sowie spektroskopischer Befunde ein Additionsprodukt der Struktur **7** sein.

Das Massenspektrum von **7** weist das Schlüsselbruchstück m/e : 175 (= **2d**) auf. Das UV-Spektrum des Acetylierungsprodukts weist gegenüber dem von **7** deutlich hypsochrom verschobene Banden auf (Aufhebung von H-Brücken) (s. Abb. 1) und ist dem anderer 2-Acyl-3-acetoxy-thionaphthene¹⁰⁾ ähnlich.

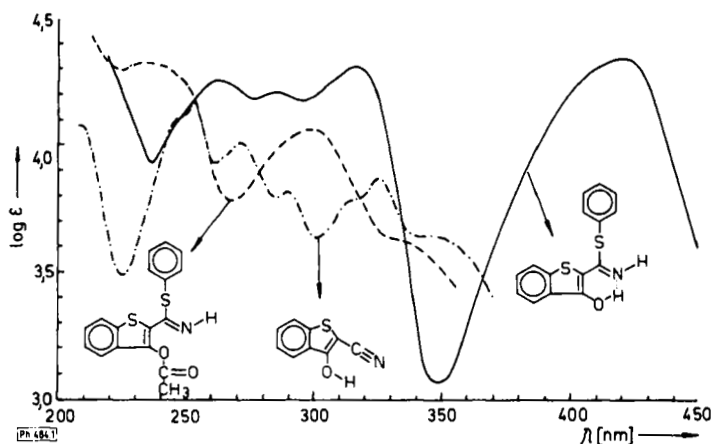


Abb. 1: UV-Spektren von **2d**, **7** und dessen Acetylierungsprodukt (in MeOH)

9 F. Bossert, Tetrahedron Letters (London) 1968, 4375.

10 K. Görlitzer, Arch. Pharmaz. 307, 523 (1974).

Aus **2a** erhält man mit Thiophenol in PPS – wenn auch in geringerer Ausbeute als unter Verwendung des entsprechenden Esters – direkt das anellierte Chromon **8**¹⁾ (s. Schema 2).

Aufgrund der erzielten Ergebnisse kann zusammenfassend festgestellt werden, daß die Thiochromon-Synthese nach *Bossert*²⁾¹¹⁾ nur dann anwendbar ist, wenn die eingesetzte β -Dicarbonyl-Verbindung partiell in der Keto-Form vorliegt (vgl. ¹⁾).

Zur näheren Charakterisierung der Eigenschaften der β -Keto-nitrile **2** sollten weitere allgemeine präparative Verfahren beitragen. Aus Nitrilen lassen sich bei Behandlung mit konz. H_2SO_4 als Hydrolyseprodukte die Säureamide fassen. Da **2b** unter ähnlichen Bedingungen nicht Indigo bildete, erschien diese Reaktion in Zusammenhang mit den Arbeiten *Vorländer*⁶⁾ sehr interessant.

Behandlung der β -Keto-nitrile **2a**, **c** und **d** mit konz. H_2SO_4 bei Raumtemperatur führte erwartungsgemäß zu den Säureamiden **9**, im Falle von **2b** trat jedoch zusätzlich elektrophile Substitution des Indol-Rings in 5-Stellung ein. Die Substanz **10** ließ sich durch Aussalzen als Na-Salz isolieren und leicht zum O-Acetyl-Derivat umsetzen (s. Schema 1). Das Proton H^4 tritt im NMR-Spektrum bei tiefstem Feld auf, die Kopplungskonstanten der weiteren aromatischen Protonen beweisen die Stellung des eingetretenen Substituenten. **9b**¹⁾, **c**¹⁾ und **10** liegen als Enole vor und geben eine positive Eisen(III)-Reaktion, **9a** ist dagegen ein Keton (s. Schema 2). Da Versuche, das aus **1a** mit PPS oder konz. H_2SO_4 dargestellte Amid **11**¹²⁾ zu Indoxylsäureamid (**12**) zu cyclisieren trotz vielfältiger Variationen mißlang, wurde **4** zum Diamid **13** verseift. **13** wurde mit Natriumalkoholat in Dioxan umgesetzt. Das erhaltene Produkt gab jedoch keine Fe^{3+} -Reaktion, war aber sowohl in Säuren als auch in Basen löslich, während eine Acetylierung der Substanz mißlang. Ein Indoxyl-Derivat konnte demnach ausgeschlossen werden. Nun besteht aber auch die Möglichkeit, daß **13** bei der *Dieckmann*-Kondensation ein Chinolon-Derivat¹³⁾ bildet, wenn die N-Acetylgruppe anstelle der Methylen-Gruppe mit dem Ester kondensiert, so daß **14** gebildet wird.

Elementaranalysen und das Massenspektrum weisen jedoch auf die Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ hin. **14** erfüllt diese Bedingung nicht, kann aber unter Wasserabspaltung ein neues heterocyclisches System **15**^{x)} bilden, das diesen Kriterien entspricht und dessen Alkalilöslichkeit auf der NH-Acidität des vinylogenen Imids beruht (s. Schema 1).

Die Umsetzung von β -Keto-nitrilen mit Aminen kann zu Enaminen oder durch Addition an die Cyano-Gruppe zu Amidinen führen. Die enolisierten Verbindungen **2b-d** geben mit sek. Aminen die Amidine **16**, die eine positive Eisen(III)-Reaktion zeigen.

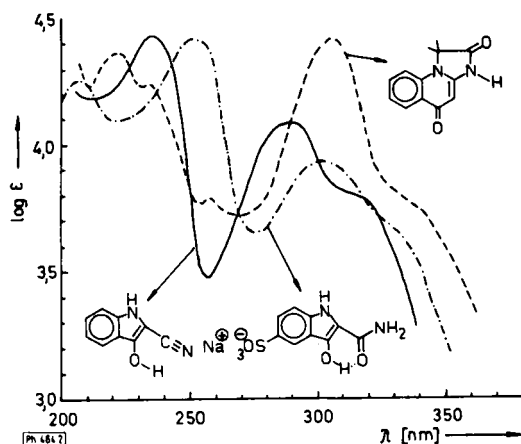
11 F. Bossert, *Liebigs Ann. Chem.* **680**, 40 (1964).

12 Badische Anilin & Soda Fabrik AG, *DRP* 136779; *C.* **1902** II, 1351.

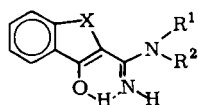
13 R. E. Lutz und R. J. Rowlett, *J. Amer. chem. Soc.* **68**, 1285 (1946); vgl. H. Henecka, *Chemie der Beta-Dicarbonyl-Verbindungen*, Springer-Verlag, Berlin 1950, S. 141 ff.

14 R. J. Grout, B. M. Hynam und M. W. Partridge, *J. C. S. Perkin I*, **1973**, 1314.

+ Imidazo[1,2-a]chinoline sind kürzlich auf anderem Wege dargestellt worden¹⁴⁾.

Abb. 2: UV-Spektren von 2b, 15 (in MeOH) und 10 (in H₂O)

Wie bei 7 führt die Fragmentierung von 16 im Massenspektrometer unter Abspaltung des Amins zum β -Keto-nitril 2; der weitere Abbau ist mit 2 identisch. Die UV-Spektren von 16 ähneln denen entsprechender β -Keto-ester¹⁾; die Absorptionsbanden der Amidinium-Salze sind stark hypsochrom verschoben, was für eine Aufhebung der intramolekularen H-Brücke in 16 spricht und dem Effekt vergleichbar ist, der durch Acetylierung eines β -Keto-esters bewirkt wird¹⁾.



16	X=	R ¹	R ²
a	O	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
b	O	(CH ₂) ₂ -O-	(CH ₂) ₂
c	O		(CH ₂) ₄
d	S		(CH ₂) ₄
e	NH		(CH ₂) ₄

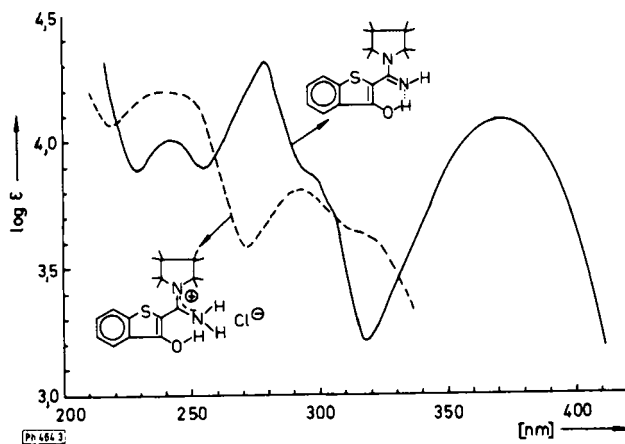
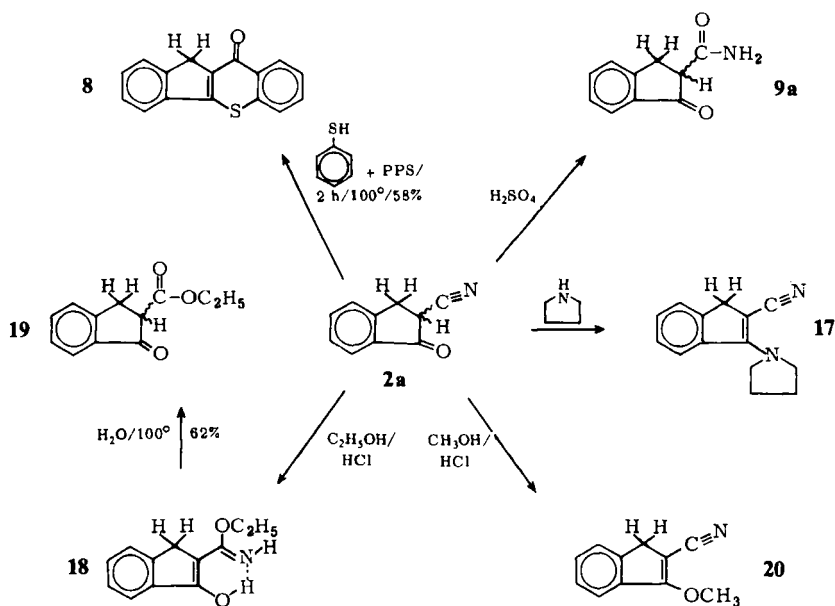


Abb. 3: UV-Spektren von 16d (in MeOH) und 16d · HCl (in 0,1N HCl)

2a als Keton gibt dagegen ein β -Enamino-nitril **17**, was durch die Erhaltung der Nitril-Bande im IR-Spektrum bewiesen wird. Auch Alkohole lassen sich in Gegenwart von Chlorwasserstoff an β -Keto-nitrile addieren. Die Reaktionsprodukte von **2b-d** mit Äthanol oder Methanol hydrolysierten sofort zu den Ausgangsprodukten. **2a** zeigte ein ungewöhnliches Verhalten. Das durch Umsetzung mit Äthanol erhaltene Produkt gab mit Fe^{3+} Blaufärbung, enthielt Chlor und Stickstoff und erwies sich als Imido-ester-hydrochlorid, aus dem mit verd. Laugen der Imidoester **18** erhalten wurde, der sich zum β -Keto-ester **19**¹⁵⁾ hydrolysieren ließ. Das nach Reaktion von **2a** mit Methanol erhaltene Produkt enthielt zwar Stickstoff aber kein Halogen und gab auch keine Reaktion mit Fe^{3+} . Das IR-Spektrum wies ein konjugiertes Nitril aus, NMR- und Massenspektrum bewiesen, daß 3-Methoxy-2-cyano-inden¹⁶⁾ (**20**) entstanden war.



Beschreibung der Versuche

Allgemeine Angaben, Geräte¹⁰⁾. **UV-Spektren:** Spektralphotometer Beckman DK 1A und Zeiss DMR 10; UV (Lösungsmittel): λ_{max} in nm (log ϵ). Analysen, IR- (cm^{-1}) und NMR-Spektren (δ , TMS inn. Stand.) aus der Analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie der FU Berlin.

15 A. F. Titley, J. chem. Soc. (London) 1928, 2571.

16 A. D. Mitchell und J. F. Thorps, J. chem. Soc. (London) 1910, 2278 schreiben dem aus dem Kaliumsalz von **2a** mit CH_3J erhaltenen farblosen Öl, Sdp.₂₀: 185°, die Struktur **20** zu.

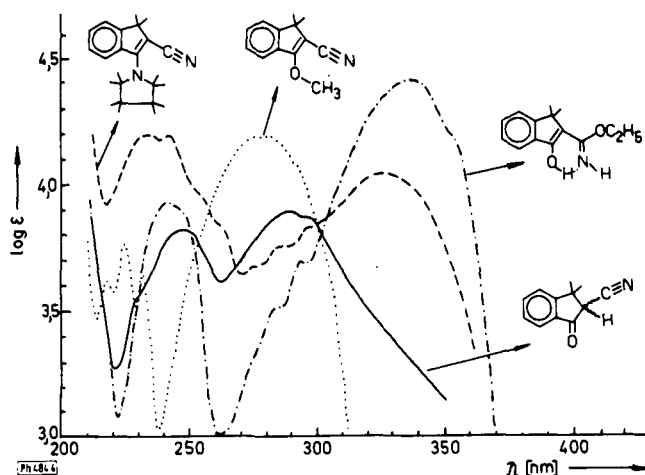


Abb. 4: UV-Spektren von 2a, 17, 18 und 20 (in MeOH)

2-Cyano-indan-1-on (2a)⁴⁾

IR (KBr): 1700 (C=O), 1595 (C=C), 2247 (C≡N); NMR (CDCl₃): δ 7,23–7,9 (4 arom. H), δ 3,27–3,9 (CH-CH₂) (AB₂-System mit δ_A : 3,75, δ_B : 3,62, J_{AB} : 5,7 $\Delta\nu/J$: 2,12).

2-Cyano-3-pyrrolidino-inden (17)

10 mmol 2a und 40 mmol Pyrrolidin werden in 80 ml Benzol 4 h unter Rückfluß am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 3N HCl ausgeschüttelt. Unter Kühlung wird mit 3N NaOH alkalisch gemacht, abgesaugt und mit H₂O gewaschen. Farblose Nadeln, Schmp. 166–167° (Äthanol). Ausb.: 20 % d. Th.

C₁₄H₁₄N₂ (210,3) Gef.: Mol.-Masse: 210 (ms) Ber.: N 13,33 Gef.: N 13,54

IR (KBr): 2160 (C≡N), 1683 (C=C); NMR (CDCl₃): δ 7,62–7,9 (1 arom. H), δ 7,15–7,45 (3 arom. H), δ 3,8–4,15 (N-CH₂), δ 1,85–2,15 (C-CH₂), δ 3,55 (Inden-CH₂).

3-Hydroxy-inden-2-imidocarbonsäureäthylester (18)

1 g 2a wird in 5 ml Äthanol gelöst, auf 0° abgekühlt und 1 h trockenes HCl eingeleitet. Nach Stehen über Nacht bei 0° wird abgesaugt, mit Äthanol und Äther gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 149–152° (unscharf). Ausb.: 73 % d. Th.

IR (KBr): 1635 (C=N), 3360, 3280 (NH), 2350 (=NH₂⁺).

0,5 g Imidoester-hydrochlorid werden in 25 ml H₂O suspendiert, mit N NaOH neutralisiert und dreimal mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird i. Vak. eingeeengt, Ligroin zugesetzt und abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. 186–188° (Dioxan). + Fe³⁺: blau. Ausb.: 82 % d. Th.

C₁₂H₁₃NO₂ (203,1) Gef.: Mol.-Masse: 203 (ms) Ber.: N 6,89 Gef.: N 7,20

IR (KBr): 1625 (C=N), 1605 (C=C), 3185 (NH); NMR (DMSO d₆): δ 7,3–7,8 (4 arom. H), δ 3,43 (CH₂), δ 4,27 (J=7) (CH₂), δ 1,35 (J=7) (CH₃).

+ enthält Kristallbenzol.

3-Methoxy-2-cyano-inden (20)

Darstellung analog 18 mit MeOH.

Fast farblose Nadeln, Schmp. 102–103° (MeOH/H₂O). Ausb.: 59 % d. Th.

C₁₁H₉NO (171,2) Gef.: Mol.-Masse: 171 (ms) Ber.: N 8,19 Gef.: N 8,10

IR (KBr): 2185 (C≡N), 1600 (C=C); NMR (CDCl₃): m 7,23–7,66 (4 arom. H), s 4,37 (CH₃), s 3,58 (CH₂).

N-(2-Cyanomethyl-amino-benzoyl)-anthranilsäuremethylester (3)

0,2 Mol Anthranilsäuremethylester und 0,1 Mol Chloracetonitril werden 8 h auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei die Mischung fest wurde. Nach dem Abkühlen wird mit Eis und 3N HCl im Mörtel durchgearbeitet, abgesaugt, mit verd. HCl, H₂O und verd. MeOH gewaschen.

Fast farblose Kristalle, Schmp. 199–201° (Äthanol). Ausb.: 26 % d. Th.

C₁₇H₁₅N₃O₃ (309,3) Gef.: Mol.-Masse: 309 (ms) Ber.: N 13,59 Gef.: N 13,66

UV (MeOH): 253 (4,11), 304 (3,83), 315 (3,86), 340 (3,88); IR (KBr): 1680 (Ester), 1640 (Amid), 1600 (C=C), 3300 (NH, Amin), 3165 (NH, Amid), keine Nitrilbande; NMR (CDCl₃): m 6,53–8,35 (8 arom. H), s 8,35 (CO-NH), d 4,53 (J=4,5) (CH₂), nach D₂O-Austausch s 4,55; s 3,88 (OCH₃), NH: –.

Aus der Mutterlauge nach Einengen i. Vak. und Zusatz von H₂O farblose Nadeln (1a), Schmp. 106,5° (Äthanol/H₂O) (Lit.⁶): 106–108°. Ausb.: 26 % d. Th.

2-Cyano-3-hydroxy-indol (2b)

10 mmol frisch dargestelltes NaOMe werden mit 10 mmol 4 in 25 ml Benzol 2 h bei Raumtemp. gerührt. Nach 12stdg. Stehen wird mit H₂O ausgeschüttelt und CO₂ eingeleitet, wobei ein kristalliner Niederschlag anfällt. Fast farblose Plättchen, Schmp. 165–167° (Zers.) (Äthanol/H₂O) (vgl. Lit.⁶): bei 165° (Zers.)). Ausb.: 64 % d. Th.

C₉H₆N₂O (158,2) Gef.: Mol.-Masse: 158 (ms) Ber.: N 17,72 Gef.: N 17,74

NMR (CD₃COCD₃): m 6,9–7,5 (3 arom. H), 7,6–8,0 (1 arom. H), s 9,02 (OH), s 10,1 (NH).

2-Cyano-3-acetoxy-indol (5)

0,5 g 2b, in 1 proz. NaOH gelöst, werden unter Rühren und Kühlung tropfenweise mit Acetanhydrid bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Man saugt ab und wäscht mit viel H₂O. Fast farblose Drusen, Schmp. 111° (Benzol/Ligroin). Ausb.: 79 % d. Th.

C₁₁H₈N₂O₂ (200,2) Gef.: Mol.-Masse: 200 (ms) Ber.: N 14,00 Gef.: N 14,11

UV (MeOH): 224 (4,55), 284 (4,24); IR (KBr): 1615, 1578 (C=C), 1780^s, 1755 (OAc), 2230 (C≡N), 3300 (NH); NMR (CDCl₃): m 7,0–7,6 (4 arom. H), s 2,42 (CH₃), s 8,8 (breit, NH).

2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-acetylamino)-acetamid (13)

1 g 4 wird unter Eiskühlung in 10 g konz. H₂SO₄ gelöst. Nach 3 h bei Raumtemp. wird in viel Eiswasser gegossen und mit CHCl₃ extrahiert. Nach Waschen mit NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wird eingeengt, mit Ligroin versetzt und abgesaugt. Fast farblose Kristalle, Schmp. 148–150° (H₂O unter Zusatz von NaCl). Ausb.: 68 % d. Th.

C₁₂H₁₄N₂O₄ (250,3) Gef.: Mol.-Masse: 250 (ms) Ber.: N 11,20 Gef.: N 11,28

IR (KBr): 1715 (tert. Amid), 1680 (arom. Ester), 1640, 1630 (prim. Amid I und II), 1590 (C=C), 3400, 3175 (NH₂); NMR (CDCl₃): s 2,07 (C-CH₃), s 4,05 (O-CH₃), d 4,02 (J=15) und d 4,74 (J=15) (CH₂), m 7,25–7,65 (3 arom. H), m 7,82–8,07 (1 arom. H).

1,2,3,5-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]-chinolin-2,5-dion (15)

Die Suspension von 10 mmol NaOMe, frisch hergestellt, in 20 ml Dioxan wird mit einer Lösung von 10 mmol 13 in 40 ml Dioxan versetzt. Man rührt 2 h und läßt über Nacht stehen. Man saugt ab, wäscht mit Dioxan, löst den Rückstand in H₂O und leitet CO₂ ein, wobei gelbliche Kristalle ausfallen. Farblose Kristalle, Schmp. 290–295° (Zers.) (DMSO/H₂O). Ausb.: 21 % d. Th.

C₁₁H₈N₂O₂ + H₂O (218,2) Ber.: N 12,84 Gef.: N 12,79

Nach Trocknen in der Trockenpistole über P₄O₁₀ bei 120°/12 Torr:

C₁₁H₈N₂O₂ (200,2) Gef.: Mol.-Masse: 200 (ms) Ber.: N 14,00 Gef.: N 13,89

IR (KBr): 1680 (C=O), 1640^s (Amid), 1600, 1580 (C=C), 3350 (NH); NMR (AsCl₃): s 6,02 (CH₂), s 7,30 (=CH-), m 8,25–9,45 (4 arom. H), s 9,6 (NH).

2-Cyano-3-acetoxy-benzo[b]furan

1 g 2c⁵), 1 g wasserfreies NaOAc und 10 ml Acetanhydrid werden 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Gießen auf Eiswasser wird abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. 52° (Äthanol/H₂O). Ausb.: 50 % d. Th.

C₁₁H₇NO₃ (201,2) Gef.: Mol.-Masse: 201 (ms) Ber.: N 6,97 Gef.: N 6,89

UV (MeOH): 218 (4,20), 267 (4,26), 296^s (3,64); IR (KBr): 1600 (C=C), 1770 (OAc), 2220 (C≡N); NMR (CCl₄): s 2,53 (CH₃), m 7,5–7,9 (4 arom. H).

3-Phenylthio-benzo[b]furan-2-carboxamid (6)

11 mmol 2c und 10 mmol Thiophenol werden mit 50 g PPS 2 h unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zersetzung mit Eiswasser setzt sich ein rotes Öl ab. Man dekantiert, wäscht mit H₂O, nimmt in Äthanol auf, macht mit 3N NaOH schwach alkalisch und fällt durch Zugabe von H₂O. Gelbliche Nadeln, Schmp.: 145–146° (Äthanol/H₂O). Ausb.: 24 % d. Th.

C₁₅H₁₁NO₂S (269,3) Gef.: Mol.-Masse: 269 (ms) Ber.: N 5,20; S 11,90; Gef.: N 5,10; S 11,82

UV (MeOH): 220^s (4,18), 257^s (4,02), 284 (4,06), 311^s (3,72); IR (KBr): 1685^s, 1675 (C=O), 3475, 3400 (NH₂); NMR (CDCl₃): m 7,5–7,85 (2 arom. H), m 7,25–7,5 (7 arom. H + NH₂).

2-(2'-Carbomethoxy-phenyl-thio)-acetonitril (1c)

10 mmol Thiosalicylsäuremethylester in 5 ml MeOH werden mit 10 ml methanolischem N NaOMe versetzt und auf 0° abgekühlt. 10 mmol Chloracetonitril in 5 ml MeOH, ebenfalls auf 0° abgekühlt werden hinzugefügt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. wird abgesaugt, mit wenig MeOH und dann viel H₂O gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 124° (Benzol/Ligroin). Ausb.: 91 % d. Th.

C₁₀H₉NO₂S (207,3) Gef.: Mol.-Masse: 207 (ms) Ber.: N 6,76; S 15,48; Gef.: N 6,53; S 15,27

UV (MeOH): 254 (3,75), 310 (3,41); IR (KBr): 1683 (Ester), 2240 (C≡N); NMR (CDCl₃): s 3,72 (CH₂), s 3,93 (OCH₃), m 7,2–7,6 (3 arom. H), m 7,92–8,13 (1 arom. H).

2-Cyano-3-hydroxy-benzo[b]thiophen (2d)

10 mmol frisch hergestelltes NaOMe, in 30 ml Benzol suspendiert, werden mit einer Lösung von 10 mmol **1 c** in 50 ml Benzol versetzt. Unter Rühren wird 1,5 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit H₂O ausgeschüttelt, mit 3 N HCl angesäuert und abgesaugt. Farblose Nadeln, Schmp. ab 163° Zers. (unscharf) (Benzol). Ausb.: 71 % d. Th.

C₉H₅NOS (175,2) Gef.: Mol.-Masse: 175 (ms) Ber.: N 8,00; S 18,31; Gef.: N 6,99⁺; S 16,33⁺
IR (KBr): 1565 (C=C), 2215 (C≡N), 3160 (OH); NMR (CD₃COCD₃): δ 7,3–8,1 (4 arom. H), δ 10,75 (OH).

2-Cyano-3-acetoxy-benzo[b]thiophen

Darstellung analog zur Acetylierung von **2c** aus **2d**. Farblose Kristalle, Schmp. 86° (Äthanol/H₂O). Ausb.: 65 % d. Th.

C₁₁H₇NO₂S (217,2) Gef. Mol.-Masse: 217 (ms) Ber.: N 6,45; S 14,76; Gef.: N 6,19; S 14,54
UV (MeOH): 228 (4,30), 240 (4,25), 273 (4,17), 283 (4,23), 307 (3,69), 318 (3,69); IR (KBr): 1590 (C=C), 1770 (OAc), 2215 (C≡N); NMR (CCl₄): δ 2,49 (CH₃), δ 7,55–8,1 (4 arom. H).

3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carboximidsäure-thiophenylester (7)

12 mmol **2d** und 10 mmol Thiophenol werden mit 70 g PPS 2 h unter Rühren im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Zersetzung mit Eiswasser wird vom öligen Rückstand dekantiert, dieser in Äthanol aufgenommen und mit H₂O bis zur ersten Trübung versetzt. Nach 2 h wird abgesaugt. Gelbe Nadeln, Schmp. 157–160° unscharf (Zers.) (Äthanol/H₂O). Ausb.: 32 % d. Th. + Fe³⁺: grün.

C₁₅H₁₁NOS₂ (285,4) Gef.: Mol.-Masse: 285 (ms) Ber.: N 4,98; S 22,47; Gef.: N 4,81; S 22,17
IR (KBr): 1570 (C=N, C=C), 3260 (NH); IR (CHCl₃): 1587 (C=N, C=C), 3450 (NH, frei); NMR (CDCl₃): δ 7,1–7,8 (8 arom. H), δ 7,85–8,05 (1 arom. H), δ 8,2 (NH, breit).

3-Acetoxy-benzo[b]thiophen-2-carboximidsäure-thiophenylester

0,3 g **7** werden in 15 ml Acetanhydrid gelöst, 3 Tr. konz. H₂SO₄ zugesetzt und 2 h bei Raumtemp. belassen. Nach Gießen auf Eis wird abgesaugt, Gelbliche Nadeln, Schmp. 136–138° (Äthanol/H₂O). Ausb.: 44 % d. Th.

C₁₇H₁₃NO₂S₂ (327,4) Gef.: Mol.-Masse: 327 (ms) Ber.: N 4,28; S 19,59; Gef.: N 4,17; S 19,31
IR (CHCl₃): 1673 (C=N), 1710 (OAc), 3245 (NH); NMR (CDCl₃): δ 2,56 (CH₃), δ 7,2–7,4 (5 arom. H), δ 7,45–7,75 (2 arom. H), δ 7,9–8,2 (2 arom. H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von β -Keto-carbonsäureamiden aus β -Keto-nitrilen (AAV 1)

0,5 g β -Keto-nitril werden unter Eiskühlung in 5 g konz. H₂SO₄ gelöst. Nach 3stdg. Stehen bei Raumtemp. wird in 100 ml Eiswasser gegossen, abgesaugt und mit viel Wasser gewaschen.

Indan-1-on-2-carboxamid (9a)

Aus **2a** nach AAV 1. Fast farblose Kristalle, Schmp. 177–180° (Benzol/Ligroin). + Fe³⁺: rot-violett. Ausb.: 71 % d. Th.

+ durch 2stdg. Erhitzen in der Trockenpistole über P₄O₁₀ auf 120° erhalten.

$C_{10}H_9NO_2$ (175,2) Gef.: Mol.-Masse: 175 (ms) Ber.: N 8,00 Gef.: N 7,98

UV (MeOH): 247 (4,09), 295 (3,58); IR (KBr): 1600 (C=C), 1648, 1653 (Amid), 1715 (Keton), 3180, 3380 (NH₂); NMR (DMSO d_6): m 7,3–7,8 (4 arom. H), s 7,15 (NH₂, breit), m 3,2–3,8 (CH-CH₂, AB₂-System mit δ_A : 3,67; δ_B : 3,42; J_{AB} : 5,3 und $\Delta\nu/J$: 2,81).

3-Hydroxy-benzo[b]furan-2-carboxamid (9b)¹⁾

Aus 2c nach AAV 1. Ausb.: 55 % d. Th.

3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-carboxamid (9c)¹⁾

Aus 2d nach AAV 1. Ausb.: 57 % d. Th.

3-Hydroxy-indol-2-carboxamid-5-sulfonsaures Natrium (10)

Man verföhrt mit 2b nach AAV 1. Nach Gießen auf Eis wird filtriert, durch Zugabe von festem Na₂CO₃ neutralisiert, mit NaCl gesättigt und mit wenig kaltem H₂O gewaschen. Goldgelbe Nadeln, ab 300° Dunkelfärbung und Zers. (H₂O, unter Zusatz von NaCl). + Fe³⁺: vorübergehend grün. Ausb.: 38 % d. Th.

NaC₉H₇N₂O₅S + 3H₂O (332,3) Ber.: N 8,37; H₂O 16,26 Gef.: N 8,53; H₂O⁺ 15,0

NaC₉H₇N₂O₅S⁺ (278,3) Ber.: N 10,07 Gef.: N 9,83

IR (KBr): 1605 (C=C), 1635 (Amid), 3335, 3400, 3500 (NH, NH₂), 1355, 1145 (SO₃); NMR (DMSO d_6): d 7,20 (J=8) (H⁷), dd 7,50 (J=8, J=2) (H⁶), d 8,10 (J=2) (H⁴), s 10,7 (NH), s 7,2 (NH₂, breit), s 3,4 (H₂O).

3-Acetoxy-indol-2-carboxamid-5-sulfonsaures Natrium

Darstellung analog 5 aus 10 und Aussalzen mit NaCl. Grünliche Nadeln, Schmp. ca. 280–300° unscharf (Zers.) (H₂O). Ausb.: 58 % d. Th.

NaC₁₁H₉N₂O₆S + 2H₂O (356,3) Ber.: N 7,87 Gef.: N 7,83

UV (H₂O): 235 (4,48), 295 (4,08); IR (KBr): 1590 (C=C), 1655 (Amid), 1740 (OAc), 3415 (NH), 3215 (NH₂); NMR (D₂O): s 2,62 (CH₃), m 7,46–7,83 (H^{6,7}), m 7,93–8,03 (H⁴).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von β -Keto-amidinen aus heterocyclischen β -Keto-nitrilen (AAV 2)

10 mmol β -Keto-nitril, 20 mmol sek. Amin und 20 mg p-Toluolsulfonsäure werden in 80 ml Benzol oder Toluol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemp. werden ausgeschiedene Kristalle abgesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand entweder mit 1 proz. NaOH versetzt und abgesaugt oder nach Zusatz von H₂O mit 3N HCl auf pH 1 eingestellt, filtriert, mit 3N NaOH alkalisch gemacht und abgesaugt. Die abgesaugten Produkte werden vereinigt, in Eisessig oder verd. HCl gelöst und durch vorsichtiges Alkalisieren mit verd. NaOH zum Kristallisieren gebracht.

Aus den alkalischen Lösungen wird nach Ansäuern mit verd. HCl und Absaugen unumgesetztes β -Keto-nitril zurückgewonnen.

3-Hydroxy-benzo[b]furan-2-N¹-diäthyl-carboxamidin (16a)

Aus 2c mit Diäthylamin nach AAV 2. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 184–185°. + Fe³⁺: rot. Ausb.: 16 % d. Th.

$C_{13}H_{16}N_2O_2$ (232,3) Gef.: Mol.-Masse: 232 (ms) Ber.: N 12,07 Gef.: N 12,25

UV (MeOH): 228 (4,18), 257 (4,10), 293 (3,94), 301 (4,01), 348 (4,32); IR (KBr): 1555, 1610, 1650 (s,s,m; C=C, C=N), 3110, 3170^s (OH, NH); IR (CHCl₃): 1550, 1615 (C=C, C=N), 3295 (OH), 3485 (NH); NMR (CDCl₃): t 1,30 (J=7) (CH₃), q 3,67 (J=7) (CH₂), m 7,0–7,6 (3 arom. H), m 7,75–8,0 (1 arom. H), s 8,55 (breit, NH, OH).

3-Hydroxy-benzo[b]furan-2-N¹,N¹-(1,1'-diäthyl-2,2'-oxy)-carboxamidin (16b)

Aus **2c** mit Morphinol nach AAV 2. Gelbe Nadeln, Schmp. 204–206°. + Fe³⁺: rot. Ausb.: 18 % d. Th.

$C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246,3) Gef.: Mol.-Masse: 246 (ms) Ber.: N 11,38 Gef.: N 11,37.

3-Hydroxy-benzo[b]furan-2-N¹,N¹-tetramethylen-carboxamidin (16c)

Aus **2c** mit Pyrrolidin nach AAV 2. Hellgelbe Kristalle, Schmp. 236–239° Zers. + Fe³⁺: rot. Ausb.: 19 % d. Th.

$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230,3) Gef.: Mol.-Masse: 230 (ms) Ber.: N 12,17 Gef.: N 11,90.

3-Hydroxy-benzo[b]thiophen-2-N¹,N¹-tetramethylen-carboxamidin (16d)

Aus **2d** mit Pyrrolidin nach AAV 2. Hellgelbe Nadeln, Schmp. 252–254° Zers. + Fe³⁺: rot-violett. Ausb.: 11 % d. Th.

$C_{13}H_{14}N_2OS$ (246,3) Gef.: Mol.-Masse: 246 (ms) Ber.: N 11,38; S 13,02; Gef.: N 11,17; S 12,89.

IR (KBr): 1545, 1585, 1625 (s, m, m; C=C, C=N), 3240 (NH); NMR (AsCl₃): m 2,35–2,8 (C-CH₂), m 3,85–4,65 (N-CH₂), m 7,7–8,35 (3 arom. H), m 8,53–8,75 (1 arom. H), s 7,37, s 8,95 und s 9,9 (=NH₂⁺, = NH, OH).

3-Hydroxy-indol-2-N¹,N¹-tetramethylen-carboxamidin (16e)

Aus **2b** mit Pyrrolidin nach AAV 2. Feine hellgelbe Nadeln, Schmp. 234° Zers. + Fe³⁺: grün. Ausb.: 18 % d. Th.

$C_{13}H_{15}N_3O$ (229,3) Gef.: Mol.-Masse: 229 (ms) Ber.: N 18,34 Gef.: N 18,29

UV (MeOH): 238 (4,24), 275 (4,05), 307 (4,11), 316 (4,15), 380 (3,92); IR (KBr): 1555, 1608, 1625 (s, s, m; C=C, C=N), 3190 (breit; NH, OH).