

Literatur

- 1 H. J. Roth und R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 310, 48 (1977).
- 2 R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 312, 455 (1979).
- 3 A. Bernton, Ark. Kemi 7, 13 (1918); C. 1919, III, 328.
- 4 B. Roth und J. M. Smith, J. Am. Chem. Soc. 71, 616 (1949).
- 5 J. U. Lowe und L. N. Ferguson, J. Org. Chem. 30, 3000 (1965).
- 6 A. Dornow und P. Karlson, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 73, 542 (1940).
- 7 G. E. Hardtmann et al., J. Med. Chem. 17, 636 (1974).
- 8 a) E. F. Silversmith, J. Org. Chem. 27, 4090 (1962);
b) A.L. Vais und V.P. Mamaev, Izv. Sib. Otd. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim. Nauk 6, 148 (1975);
C. A. 84, 121763u (1976).
- 9 R. S. Long, J. Am. Chem. Soc. 69, 990 (1947).
- 10 K. C. Joshi, V. N. Pathak und U. Garg, J. Heterocycl. Chem. 16, 1141 (1979).

[Ph 415]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 207-212 (1982)

C-C-Spaltung bei α -methylverzweigten Ketonen nach Nitrosierung: Beispiel Thujon^{**)}

Carl Heinz Brieskorn* und Wolfgang Schwack¹⁾

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg, Am Hubland,
D 8700 Würzburg
Eingegangen am 18. März 1981

Ethylnitrit spaltet Thujon zu den Estern **1a**, **1b** der α -Thujaoximinocarbonsäure (**1**). Mit weiterem Ethylnitrit entstehen Nitrosimin-N-oxide, die in die Ketoester **2a** und **2b** sowie in Distickstoffmonoxid zerfallen. Mit Natriumpentacyanonitrosylferrat (II) wird aus Thujon **1** erhalten, das als sechster Ligand in den Ferratkomplex eintritt (Farbreaktion nach Duparc und Monnier auf Thujon).

Carbon-Carbon Cleavage of α -Methyl Ketones on Nitrosation: Example Thujone.

Ethyl nitrite cleaves thujone to the esters **1a**, **1b** of α -thuja-oximinocarboxylic acid (**1**). With further ethyl nitrite, nitrosimine N-oxides result which decompose to give the ketoesters **2a**, **2b** and nitrous oxide. Sodium pentacyanonitrosylferrate (II) reacts with thujone to produce **1** which becomes the sixth ligand in the ferrate complex (colour reaction of Duparc and Monnier for thujone).

^{**)} Herrn Prof. Dr. H. Oelschläger zum 60. Geburtstag mit besten Wünschen gewidmet.

Thujon läßt sich nach Duparc und Monnier²⁾ mit Natriumpentacyanonitrosylferrat(II) in alkalischer Lösung nachweisen. Die entstehende rote Farbe wechselt auf Essigsäurezusatz nach Rotviolett. Reagentien und Farbablauf sind identisch mit denen beim Nachweis von Aceton nach Legal³⁾. Es lag daher nahe, für den Reaktionsablauf einen Chemismus anzunehmen, wie ihn Roth und Surborg⁴⁾ für die Reaktion nach Legal vorschlugen. Für den Ablauf der Farbreaktion ist die Gegenwart einer Methyl- oder Methylenketogruppe notwendig. Die aktive Methylengruppe, die im Thujon dem Aceton vergleichbar reagieren sollte, könnte das zur Oxogruppe α -ständige C-2 sein. Analog Roth und Surborg⁴⁾ müßte das Thujon-2-carbanion die Nitrosylgruppe addieren. Aus dem angenommenen 2-Nitrosothujon würde 2-Oximinothujon entstehen. Je nach Wasserstoffionenkonzentration liegt es als Oxim oder als Oximat vor.

Zweifel an diesem angenommenen Chemismus entstanden, als wir das von uns synthetisierte 4 β (Hydroxymethyl)thujon⁵⁾ der Farbreaktion unterzogen. Eine Färbung der Lösung blieb aus. Damit war gezeigt, daß dem 4-H des Thujons und nicht dem 2-H₂ eine für den Ablauf der Reaktion wichtige Bedeutung zukommt.

Zur Aufklärung des Chemismus ließen wir in einer Modellreaktion statt Pentacyanonitrosylferrat(II) Ethylnitrit in Natriumethylat auf Thujon einwirken. Es kommt rasch zu einer nahezu vollständigen Umsetzung. Nach Ansäuern des Reaktionsansatzes lassen sich mit Chloroform zwei Reaktionsprodukte ausschütteln. Das Hauptprodukt **2a** kann i. Vak. abdestilliert werden, während Produkt **1a** nur unvollständig destillierbar ist. Durch GC/MS-Kopplung ergeben sich Molmassen für **2a** von 212 und **1a** von 227. Das angenommene 2-Oximinothujon hat eine Mol-Masse von 181, kann also nicht mit **2a** oder **1a** identisch sein.

Wählten wir als alkalisches Reaktionsmilieu statt Natriumethylat Natriummethylat, so zeigten die Substanzen Molmassen von 198 (**2b**) bzw. 213 (**1b**). Die Massendifferenzen betragen bei beiden Substanzen jeweils 14 Masseneinheiten. Hieraus läßt sich folgern, daß **2a** mit der Molmasse 212 ein Ethylester, **2b** mit der Molmasse 198 ein Methylester ist. Ganz analog muß **1a** mit der Molmasse 227 ein Ethylester und **1b** mit der Molmasse 213 ein Methylester sein.

Die IR-Spektren von **2a** und **2b** weisen zwei Carbonylbanden auf, die einer Esterbande und einer Ketonbande entsprechen. Die ¹H-NMR-Spektren haben keine Ähnlichkeit mehr mit dem des Thujons und belegen, daß durch Ethylnitrit eine Öffnung seines Fünfringes erfolgt sein muß. Eine Öffnung des Fünfringes des Thujons ist von der alkalischen Oxidation mit Hypobromit oder Permanganat her bekannt, wobei α -Thujaketocarbonsäure (**2**) entsteht⁶⁾.

Mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren wird **2a** als der Ethylester und **2b** als der Methylester der α -Thujaketocarbonsäure identifiziert.

Die jeweiligen Oxime von **2a** und **2b**, die α -Thujaoximino-carbonsäureester, haben Molmassen von 227 und 213. Diese Werte entsprechen jeweils den zweiten, nicht unzersetzt destillierbaren Reaktionsprodukten **1a** und **1b**. Sie lassen sich aus den Destillationsrückständen von **2a** und **2b** durch Säulenchromatographie isolieren und sind flüssig.

Bei der Einwirkung von Alkoholat auf Thujon entstehen zwar 2,3- und 3,4-Enolat im Gleichgewicht, doch erfolgt die Reaktion mit Ethylnitrit nur am 3,4-Enolat (Abb. 1). Die

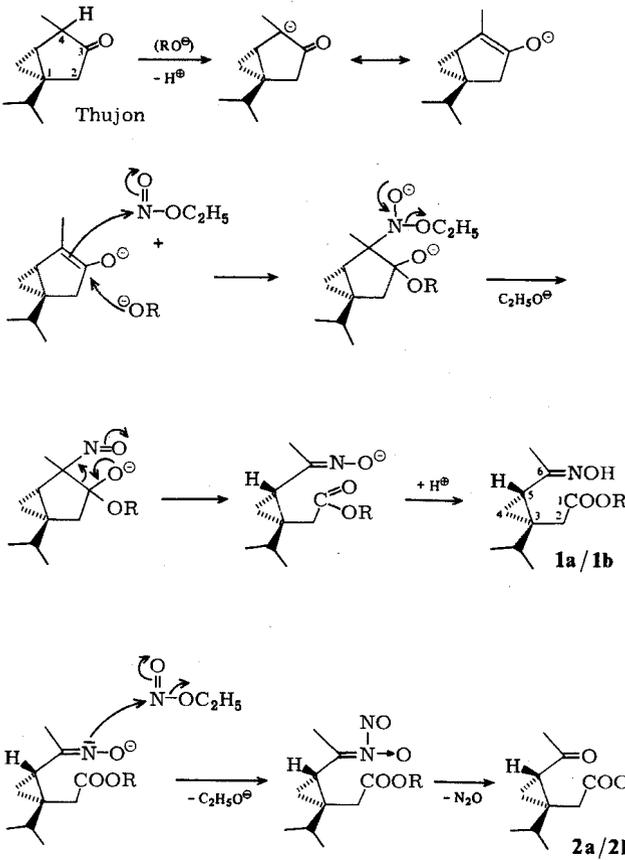


Abb. 1: Mechanismus der Reaktion zwischen Thujon und Ethylnitrit

Nitrosogruppe addiert sich an das C-4, ein Alkoholatrest an C-3. Durch Aufspalten der C-3, C-4-Bindung und Umlagerung entsteht das Oximat des α -Thujaketocarbonsäureesters.

Beim Ansäuern des Reaktionsansatzes konnte eine Gasentwicklung beobachtet und ein chloroformartiger Geruch wahrgenommen werden. Bekannt ist, daß Oxime mit salpetriger Säure oder deren Estern zu Nitrosimin-N-oxiden reagieren, die unter Distickstoffmonoxid-Abspaltung Ketone ergeben⁷⁾. Der Beweis, daß das freiwerdende Gas Distickstoffmonoxid ist, wurde IR-spektroskopisch geführt. Im IR-Spektrum waren in Übereinstimmung mit der Literatur⁸⁾ und mit einer authentischen Probe die charakteristischen Banden bei 3470, 2550, 2215(!), 1288 und 580 cm^{-1} zu erkennen. Die beiden zuletzt aufgeführten Banden konnten zur Identifizierung nicht herangezogen werden, da auch Ethylnitrit, das in Spuren ebenfalls in die Meßlösung gelangte, in diesem Bereich stark absorbiert.

Wie in Abb. 1 formuliert, reagiert das Oximat mit Ethylnitrit weiter zum Nitrosimin-N-oxid. Beim Ansäuern zerfällt es in Distickstoffmonoxid und α -Thujaketocarbonsäureester. Bei dieser Folgereaktion des Oxims handelt es sich um eine Konkurrenzreaktion mit dem nichtumgesetzten Thujon, da auch bei einem äquimolaren Ansatz beide Reaktionsprodukte isoliert werden.

Nach diesem Modellversuch wurde Natriumpentacyanonitrosylferrat (II) in methanol. Kalilauge mit Thujon 1 Std. reagieren gelassen. Nach Abziehen des Methanols wird nicht umgesetztes Thujon mit Ether extrahiert. Das Farbprodukt wird mit wäßriger Natronlauge hydrolysiert, mit Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die nach Verdunsten des Chloroforms verbleibende Substanz wird mit Diazomethan verestert. Das gc-einheitliche Reaktionsprodukt verhält sich chromatographisch und spektroskopisch wie **2b**.

Daraus folgt, daß auch während der Farbreaktion mit Natriumpentacyanonitrosylferrat(II) eine C-4-Nitrosierung mit anschließender Ringöffnung abläuft und α -Thujaoximino-carbonsäure entsteht, die im Laufe der Aufarbeitung zum Ketoderivat hydrolysiert.

Der Ablauf der Reaktion dürfte dem in Abb. 2 wiedergegebenen entsprechen. Das Oximat der α -Thujaketocarbonsäure (**2**) geht in wäßrig-alkalischer Lösung in das Salz dieser Säure über. Im essigsauren Milieu liegt α -Thujaoximino-carbonsäure vor, die als sechster Ligand im Pentacyanoferrat(II)-Komplex fungiert (Abb. 2).

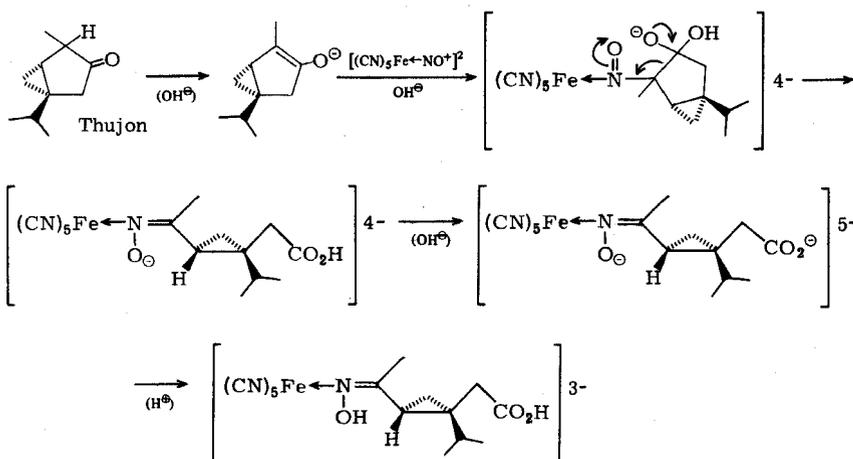


Abb. 2: Mechanismus der Reaktion nach Duparc und Monnier

Experimenteller Teil

α -Thujaketocarbonsäureethylester (**2a**)

Zu 4,0 g (26,3 mmol) Thujon, gelöst in 50 ml Ethanol, das 0,6 g Natrium enthält, läßt man unter Kühlung mit Eis/Natriumchlorid und Rühren Ethylnitrit zutropfen. Nach 4 h Reaktionszeit wird mit

20 ml Wasser verdünnt und mit 10 proz. Schwefelsäure angesäuert. Dreimal wird mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformfraktionen werden über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das Chloroform abdestilliert. Das verbliebene Öl wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 3,8 g **2a** (68 %), farbloses Öl, Sdp. $63^\circ/0,06$ Torr; IR (kap.): 3080, 3010, 2980-2880, 1745 (C=O Ester), 1705 (C=O Keton), 1435, 1395, 1365, 1165, 1090, 1015 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (C_6D_6): δ (ppm) = 3,89 (2H,q, -COO-CH₂CH₃, J=7,5 Hz); 2,09 (2H,s, C-2); 2,15 (3H,s, C-7); 1,66 (1H,dd, H-4cis, $J_{\text{gem}}=5,4$ Hz, $J_{\text{H-4cis,H-5}}=7,5$ Hz); 1,28 (1H,dd, H-4trans, $J_{\text{gem}}=5,4$ Hz, $J_{\text{H-4trans,H-5}}=4,2$ Hz); 0,8 (6H,d, C-9 und C-10); 0,54 (1H,dd, H-5, $J_{\text{H-5,H-4cis}}=7,5$ Hz, $J_{\text{H-5,H-4trans}}=4,2$ Hz). MS (70 eV): m/e = 212 (0,3 %, M⁺), 194 (1,3 %), 167 (13 %), 166 (8 %), 125 (20 %), 124 (41 %), 123 (22 %), 109 (41 %), 95 (30 %), 81 (14 %), 69 (23 %), 55 (15 %), 43 (100 %).

α -Thujaketocarbonsäuremethylester (**2b**)

2b: Sdp. $56^\circ/0,1$ Torr; $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (C_6D_6): δ (ppm) = 3,23 (3H,s, -COO-CH₃). MS (70 eV): m/e = 198 (0,2 %, M⁺), 167 (10 %), 166 (12 %), 125 (24 %), 124 (55 %), 123 (29 %), 81 (21 %), 69 (28 %), 43 (100 %), 41 (32 %).

Darstellung von Ethylnitrit

Zu 25 g Natriumnitrit, in 100 ml Wasser gelöst und mit 10 ml Ethanol versetzt, läßt man eine Mischung aus 20 ml konz. Schwefelsäure und 10 ml Ethanol in 150 ml Wasser zutropfen. Der Veresterungsansatz wird auf 30° erwärmt. Das entstehende Ethylnitrit wird über eine Destillationsbrücke in den obigen Reaktionsansatz geleitet.

Nachweis von Distickstoffmonoxid

In einer geschlossenen, mit Helium gespülten Apparatur wird 10 proz. Schwefelsäure durch einen Tropftrichter zum Reaktionsansatz Thujon-Ethylnitrit gegeben. Das entweichende Gas treibt man mit einem langsamen Heliumstrom durch einen Intensivkühler (Methanol -50°) in eine Kühlfalle, die sich in flüssiger Luft befindet. Die Kühlfalle läßt man bei -50° auftauen und leitet das entweichende Gas in 10 ml trockenen Tetrachlorkohlenstoff. IR (NaCl-Küvetten, 0,200 mm, CCl_4): 3470, 2550, 2215 (intensivste Bande), 1288, 580 cm^{-1} .

α -Thujaoximino-carbonsäureethylester (**1a**)

Der nach der Vakuumdestillation von **2a** verbleibende Rückstand wird sc (SiO_2 Merck 60, 0,063-0,200; Benzol/Essigester 95:5; Eisessig 0,2 %); 0,2 g **1a**, zähes, gelbes Öl. IR (kap.): 3500-3200 (OH), 3080, 2980-2880, 1740 (C=O Ester), 1650 (C=N), 1465, 1385, 1370, 1170, 1030, 900 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ 60 MHz (CDCl_3): δ (ppm) = 4,05 (2H,q, -COOCH₂CH₃, J=7,5 Hz); 2,22 (2H, ABq, C-2, J = 15,7 Hz); 1,9 (3H,s, C-7); 2,1 - 1,8 (1H,m, verdeckt, H-4); 1,2 (3H,t, -COOCH₂CH₃, J = 7,5 Hz); 1,0 - 0,8 (6H,d, C-9 und C-10, J = 6 Hz). MS (70 eV): m/e = 213 (4 %, M⁺), 196 (33 %), 170 (75 %), 122 (50 %), 110 (96 %), 94 (67 %), 86 (71 %), 69 (83 %), 42 (67 %), 41 (100 %).

α -Thujaoximino-carbonsäuremethylester (**1b**)

MS (70 eV): m/e = 227 (5 %, M⁺), 210 (32 %), 184 (64 %), 122 (64 %), 110 (96 %), 94 (80 %), 69 (88 %), 43 (64 %), 42 (72 %), 41 (100 %).

Farbreaktion nach Duparc und Monnier²⁾

Zu einer Lösung von 1 Tropfen Thujon in 10 ml 60 proz. Ethanol gibt man 0,5 ml einer frisch bereiteten 10 proz. Natriumpentacyanonitrosylferrat(II)-Lösung und 1 ml 5 proz. methanol. KOH.

Es tritt sofort eine intensive dunkelrote Farbe auf, die nach Ansäuern mit Essigsäure rotviolett wird.

Isolierung des Reaktionsproduktes nach Duparc und Monnier.

0,5 g Thujon in 30 ml Methanol werden mit 10 ml 10 proz. Natriumpentacyanonitrosylferrat(II)-Lösung und 10 ml 5 proz. methanol. KOH versetzt. Man läßt 1 h bei Raumtemp. stehen, destilliert dann i. Vak. Methanol ab und schüttelt nicht umgesetztes Thujon mit Ether aus. Zu der wäßrigen Phase gibt man 10 ml 4N-NaOH und läßt 30 min bei 40° stehen.

Unter Eiskühlung säuert man mit 10 proz. H₂SO₄ schwach an und extrahiert dreimal mit je 20 ml Ether. Der Etherextrakt wird mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 1 ml Methanol aufgenommen und mit Diazomethan verestert. Nach Abdunsten des Lösungsmittels erhält man 0,1 g eines fast dc- und gc-reinen Öles, identisch mit **2b**.

Literatur

- 1 Teil der Dissertation W. Schwack, Würzburg 1980.
- 2 L. Duparc und A. Monnier, Ann. Chim. Anal. 13, 378 (1908).
- 3 E. Legal, Jahresber. Fortsch. Chem. Verw. Teile Anderer Wiss. 1883, 1648.
- 4 H.J. Roth und K.H. Surborg, Arch. Pharm. (Weinheim) 301, 686 (1968).
- 5 C.H. Brieskorn und W. Schwack, Tetrahedron Lett. 21, 255 (1980) und Chem. Ber. 114, 1993 (1980).
- 6 F. Tiemann und F. W. Semmler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 30, 431 (1897).
- 7 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. X/4, S. 242 ff und 271 ff, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.
- 8 C.N.R. Rao, Applications of Infrared Spectroscopy, Fig. I, p 50, Academic Press, New York 1963. [Ph416]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 212-221 (1982)

Massenspektrometrische Untersuchungen an Edukten für die Synthese H₂-aktiver Substanzen

Hannelore Sitzius**, Hans-Joachim Sattler und Walter Schunack*

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstr. 21, 6500 Mainz 1.
Eingegangen am 19. März 1981

Unter den Bedingungen der Elektronenstoßionisation wurden 4-[(2-Aminoethoxy)-methyl]-5-methyl-imidazo (**1**), die Imidazolderivate mit N-substituierter Ethylendiamin-Struktur **2-5** sowie die Imidazolcarboxamide **6-8** massenspektrometrisch untersucht. Der Mechanismus der konkurrierenden Bindungsspaltungen und der Umlagerungsprozesse wird formuliert. Die Wechselwirkung der

**') Ergebnisse der zukünftigen Dissertation H. Sitzius, Mainz.