

A. Kreutzberger*) und D. Abel**)

Aminomethinylierung im System des Phenylacetonitrils

Aus dem Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Eingegangen am 1. April 1968)

Die bei dem nucleophilen Eingriff von Phenylacetonitril (V) und dessen Derivaten, wie IX, in das *s*-Triazin (I) intermediär gebildeten Aminomethinylierungsprodukte (VI und X) können sich je nach Reaktionspartner und Reaktionsbedingungen zu verschiedenen Endprodukten stabilisieren. Wiederholte Aminomethinylierung führt zu 4-Amino-5-aryl-pyrimidinen (VIII und XII), intermolekulare Kondensation des ursprünglichen Aminomethinderivates zu Bis-Enaminen (XIIIa), Teilnahme sekundärer Amine (XVII und XXX) zu Enaminen (XVIII, XIX und XXXI). Die neuen Strukturen werden durch Abbaureaktionen, Gegensynthesen und spektroskopische Methoden bewiesen.

The aminomethinylation products (VI and X) formed as intermediates by the nucleophilic action of phenylacetonitrile (V) and its derivatives such as IX on *s*-triazine (I) may attain stabilization through the formation of various end products depending on the selection of reaction conditions and the nature of the reactants. Repeated aminomethinylation leads to 4-amino-5-aryl-pyrimidines (VIII and XII), intermolecular condensation of the original aminomethinylation product to bis-enamines (XIIIa), participation of secondary amines (XVII and XXX) to enamines (XVIII, XIX and XXXI). The structures are established by degradation, independent syntheses, and spectroscopic methods.

Aus der unter der Einwirkung nucleophiler Reaktionskomponenten erfolgenden Ringspaltung des *s*-Triazins (I) erschließen sich der Arzneistoffsynthese neue Wege¹⁾. Obgleich dieser Reaktionstyp zu den verschiedenartigsten Endprodukten führen kann²⁾, ist allgemein der Primärschritt des Reaktionsgeschehens in der Aminomethinylierung des nucleophilen Reaktionspartners zu suchen. Hier haben wegen ihrer auffallenden Reaktionsbereitschaft gegenüber *s*-Triazin aktive Methylenverbindungen R—CH₂—R' besondere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Die geringe Anzahl der bisher untersuchten Vertreter dieses Verbindungstyps und die

*) Vorgetragen vor der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, Rheinische Landesgruppe, Bonn, Juni 1968.

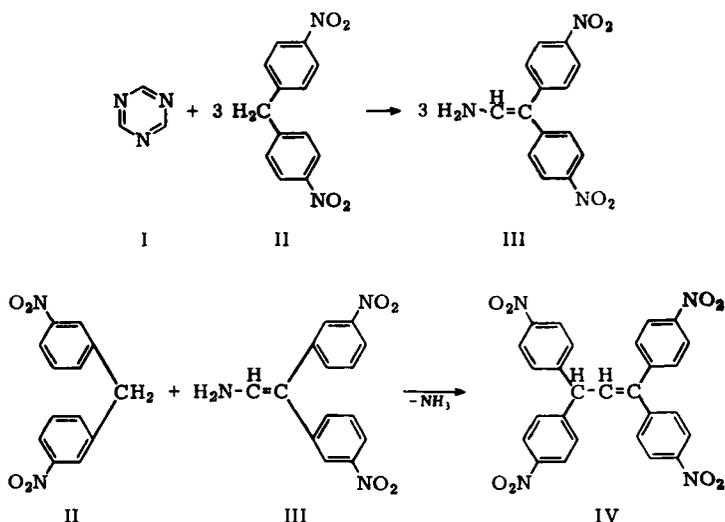
***) Teilergebnis der Dissertation D. Abel, Münster 1968.

1) A. Kreutzberger, Dtsch. Apotheker-Ztg. 103, 1131 (1963).

2) A. Kreutzberger, Fortschr. chem. Forsch. 4, 291 (1963).

Möglichkeit der Nuancierung der Aktivität durch Variation von R und R' ließen ausgewählte aktive Methylenverbindungen als geeignetes Objekt für weitere Untersuchungen erscheinen.

Die bereits früher gewonnene Erkenntnis, daß Triphenylmethan nicht mit s-Triazin (I) reagiert, regte nunmehr dazu an, das Verhalten von I gegenüber Diphenylmethan zu untersuchen. Hierbei hat sich herausgestellt, daß auch dieser Reaktionspartner mit I, selbst in Gegenwart stark basischer Katalysatoren wie Alkoholaten, nicht reagiert. Erst durch Einführung einer Nitrogruppe in den aromatischen Kern werden durch den dann zur Geltung kommenden, genügend starken (+F)-Effekt die Protonen der Methylengruppe so weit gelockert, daß Reaktion mit I eintritt. Bereits in siedendem Pyridin ist eine Umsetzung von 4,4'-Dinitro-diphenylmethan (II) mit I feststellbar, doch ergeben sich höhere Ausbeuten an Endprodukt bei Zusatz von Piperidin und gleichzeitigem Senken der Reaktionstemperatur. Dagegen führt Anwendung von reinem Piperidin schon bei mäßigem Erwärmen zur vollständigen Verharzung. Die Bildung des als 1,1,3,3-Tetra-(4-nitro-phenyl)-propen-(1) (IV) identifizierten Endproduktes erklärt sich aus einer primär erfolgenden Aminomethylierung von II zu III, das in der Endphase mit einem weiteren Molekül II unter Eliminierung von Ammoniak zu IV reagiert. Der Übergang II \rightarrow IV manifestiert sich in den IR-Spektren durch das Verschwinden der für die Methylengruppe in II charakteristischen, bei 1445 cm^{-1} liegenden Bande der CH-Deformationsschwingung³⁾ und durch das



³⁾ H. W. Thompson und P. Torkington, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 184, 3 (1945).

Auftreten einer neuen Bande bei 850 cm^{-1} , die der CH-Waggingschwingung⁴⁾ der in IV neu erscheinenden Methingruppe zuzuordnen ist. Damit ist die vorliegende, zu IV führende Umsetzung des s-Triazins (I) den unter Bildung von Polymethinfarbstoffen⁵⁻⁶⁾, Formazanen²⁾ und korrespondierenden Substanzklassen verlaufenden Methinylierungsreaktionen an die Seite zu stellen.

Im Hinblick auf die Leichtigkeit, mit der auch 6-Nitro-3-äthyl-2-methyl-benzthiazoliumjodid Reaktion mit I eingeht⁵⁾, war es überraschend, daß 2,2',4,4'-Tetranitro-diphenylmethan mit I in Pyridin unter Piperidinzusatz selbst bei mehrronatigem Aufbewahren bei Raumtemperatur keine Anzeichen einer Reaktion zeigt, während Erhitzen in siedendem Pyridin zu völliger Verharzung führt. Dieses offenbar auf sterischen Gründen beruhende Ausbleiben einer Reaktion wiederholte sich auch bei den entsprechenden Umsetzungsversuchen mit 2,4'-Dinitro-diphenylmethan.

Nachdem sich das Diphenylmethan als inert gegenüber I erwiesen hatte, vom Malonitril andererseits jedoch bekannt war, daß es mit I äußerst bereitwillig Reaktion eingeht²⁾, interessierte vom reaktionsmechanistischen Standpunkt die Frage, wie sich die zwischen beiden Reaktionsextremen liegende Verbindung, das Phenylacetonitril (V), gegenüber I verhalten würde. Tatsächlich konnte hier bereits in siedendem Pyridin eine Umsetzung beobachtet werden, doch wurden erst nach Zusatz einiger Tropfen Piperidin zur Reaktionslösung gute Ausbeuten erzielt. Auch hier stellt der erste Reaktionsschritt eine zu VI führende Aminomethinylierung dar, die dann aber in einem Sekundärschritt durch nochmalige Reaktion mit I von einer zweiten Aminomethinylierung unter Ausbildung des Formamidderivates VII gefolgt wird. Cyclisierung führt schließlich zu 4-Amino-5-phenyl-pyrimidin (VIII), das aus V auch durch Umsatz mit Formamid zugänglich ist⁷⁾. Ein Auftreten von Phenylacetamid⁸⁾ bei der Durchführung des letztgenannten Verfahrens wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen nicht beobachtet.

Verglichen mit V ist die Reaktivität von 4-Nitro-phenylacetonitril (IX) gegenüber I bereits so weit gesteigert, daß bei Verwendung stark basischer Lösungsmittel innerhalb kurzer Zeit Verharzung eintritt. Werden jedoch milde Reaktionsbedingungen eingehalten, beispielsweise Durchführung in absol. Methanol bei 20° , so läßt sich auch hier das zu erwartende 4-Amino-5-(4-nitro-phenyl)-pyrimidin (XII) isolieren. Auch die Bildung dieser Verbindung erklärt sich aus einer über X zu XI führenden zweifachen Aminomethinylierung mit anschließender Cyclisierung zu XII. Ausgehend von IX ist XII auch nach der Formamidmethode darstellbar, allerdings

⁴⁾ N. Sheppard und D. M. Simpson, Quart. Rev. (Chem. Soc., London) 6, 1 (1952).

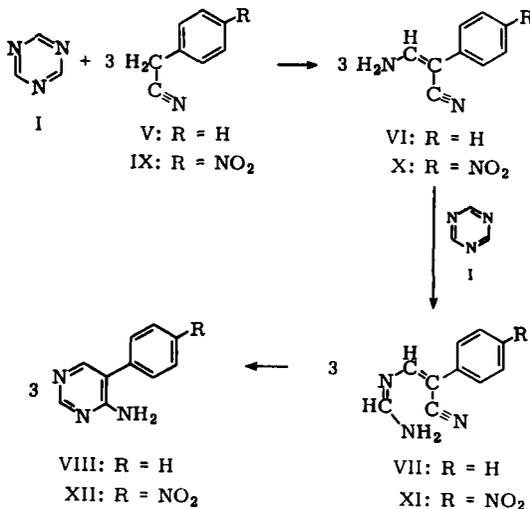
⁵⁾ A. Kreuzberger, Arch. Pharmaz. 299, 897 (1966).

⁶⁾ A. Kreuzberger, Arch. Pharmaz. 299, 934 (1966).

⁷⁾ W. H. Davies und H. A. Piggot, J. chem. Soc. (London) 1945, 349.

⁸⁾ A. Novelli, An. Assoc. quím. argent. 37, 2392 (1943).

in nur geringer Ausbeute⁹⁾. Demgegenüber stellt eine erfolgreichere Synthese von XII eine Zweistufenreaktion dar, in der IX zunächst mit N,N'-Diphenyl-formamidin zu 1-Anilino-2-(4'-nitro-phenyl)-2-cyanäthylen und erst dieses mit Formamid zu XII umgesetzt wird⁹⁾. Im Vergleich mit den beiden letztgenannten Verfahren gewinnt der neue Einstufenprozeß zur Darstellung von 4-Aminopyrimidinen, wie VIII und XII, aus s-Triazin (I) und Derivaten des Acetonitrils, wie V und IX, aus pharmazeutischer Sicht insofern an Bedeutung, als verschiedene Vertreter dieses Verbindungstyps als Tuberkulostatika¹⁰⁾, durch Antimalariawirkung¹¹⁾ 12) und durch antibakterielle Wirkung¹³⁾ in den Vordergrund des Interesses gerückt sind.



In der intermolekularen Reaktion zweier Moleküle eines aminomethylierten Zwischenproduktes läßt sich eine weitere Stabilisierungsmöglichkeit voraussehen. Dieser Fall ist bei Umsetzungen mit I nunmehr erstmals in der Reaktion mit IX beobachtet worden. Hier tritt neben XII als weiteres Endprodukt das mit XIIIb in Tautomerie stehende XIIIa auf.

Bei Versuchen zur Verseifung der Nitrilgruppe stellte sich eine auffallende Beständigkeit von XIII gegenüber Alkalien und Mineralsäuren heraus, indem selbst

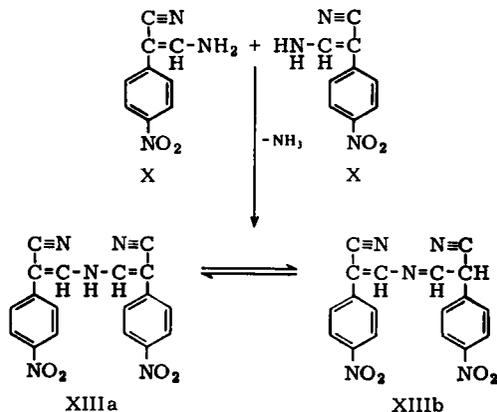
⁹⁾ W. H. Davies, A. W. Johnson und H. A. Piggot, J. chem. Soc. (London) 1945, 354.

¹⁰⁾ Y. Nitta, T. Miyamoto, T. Nebaski und F. Yoneda, Chem. pharmac. Bull. [Tokyo] 13, (8), 901 (1965).

¹¹⁾ P. B. Russel und G. H. Hitchings, J. Amer. chem. Soc. 73, 3763 (1951).

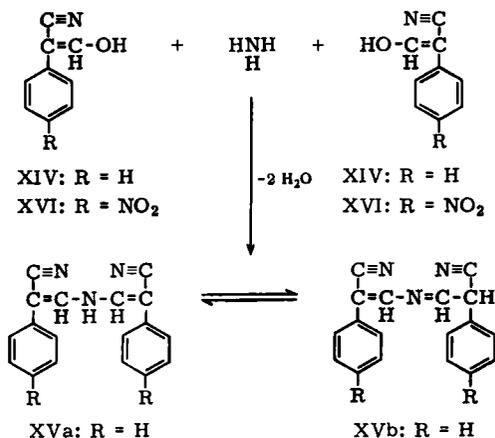
¹²⁾ W. A. Sexton, Chemical Constitution and Biological Activity, Third Edition, S. 372, E. & F. N. Spon Ltd., London 1963.

¹³⁾ W. H. Davies und A. W. Johnson, Amer. Pat. 2418548 (1947); C. A. 41, 4518 b (1947).



durch mehrstündiges Behandeln mit heißer wäßriger Kalilauge oder Schwefelsäure keine Hydrolyse eintrat. Erst durch heiße, H_2O_2 enthaltende wäßrig-methanolische Kalilauge wird XIII angegriffen, doch greift dann der oxydative Abbau gleich so weit in das Molekül ein, daß 4-Nitro-benzoesäure als Hauptabbauprodukt resultiert.

Analog der Darstellung¹⁴⁾ des nitrogruppenfreien, mit XVb in Tautomerie stehenden XVa durch Einwirkung von Ammoniakgas auf geschmolzenes 1-Hydroxy-2-phenyl-2-cyan-äthylen (XIV) wurde der Versuch einer Synthese von XIII aus XVI und Ammoniak unternommen. Daß hierbei Verharzung eintrat, mag dem Umstand zuzuschreiben sein, daß XIV beim Erhitzen in einen klaren Schmelzfluß übergeht, XVI jedoch nicht zersetzungsfrei schmilzt.

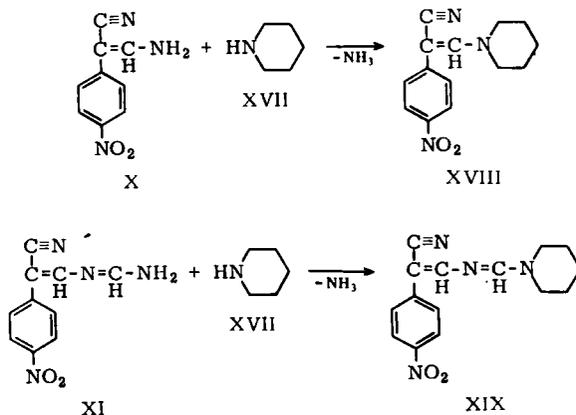


¹⁴⁾ R. Walther und P. G. Schickler, J. prakt. Chem. [2] 55, 335 (1897).

Struktur XIII wird durch das IR-Spektrum, besonders aber durch Vergleich desselben mit dem IR-Spektrum von XV, gestützt. So finden sich die im Spektrum von XV bei 3320 cm^{-1} und 3050 cm^{-1} auftretenden und NH-Valenzschwingungen sekundärer Amine und CH-Valenzschwingungen trisubstituierter Olefine⁴⁾ zuzuordnenden Banden auch im Spektrum von XIII wieder. Die geringe Intensität der NH-Valenzschwingungsbande in beiden Spektren steht im Einklang mit der Beobachtung, daß die Intensität dieser Bande allgemein mit zunehmender Molekülgröße abnimmt¹⁵⁾. Weitere, beiden Verbindungen eigene Gemeinsamkeiten stellen das bei 1640 cm^{-1} auftretende Signal von Enamid-C=C-Doppelbindungen¹⁶⁾ und die für XV bei 2180 cm^{-1} und für XIII bei 2220 cm^{-1} lokalisierten, der C≡N-Valenzschwingung¹⁷⁾ zuzuschreibenden Banden dar. Von diesem sowohl XIII als auch XV zugrunde liegenden Schwingungsbild heben sich nun die beiden starken, bei 1500 und 1340 cm^{-1} liegenden Banden ab, die durch die unsymmetrische und symmetrische Valenzschwingung der XIII charakterisierenden Nitrogruppen¹⁸⁾ verursacht werden.

Im Massenspektrum von XIII spiegelt sich die Beständigkeit der Nitrilgruppen gegenüber Hydrolysebedingungen wider. Das Fragment der MZ 344 ergibt sich aus dem Molekularpeak bei m/e 361 durch Abspaltung eines OH-Radikals (metastabiler Peak bei 327). Beginnend mit 344 erklären sich die weiteren Spitzen bei 314, 284 und 256 durch nacheinanderfolgende Abspaltung von NO¹⁹⁾ und CO. Die erst nach weitgehendem Abbau des Moleküls beobachtbare, dem Übergang des Fragments 256 in das Ion der MZ 229 entsprechende Eliminierung von HCN steht in Übereinstimmung mit der Stabilität der Nitrilgruppen in XIII.

Bei Untersuchungen über den Verlauf der Reaktion zwischen I und IX in Gegenwart von basischen organischen Katalysatoren wurden jedoch von XII und XIII sich unterscheidende Endprodukte erhalten, indem sich aus der Piperidin (XVII) enthaltenden Reaktionslösung im Laufe mehrerer Tage ein gelbes Feststoffgemisch abschied. Die durch fraktionierte Kristallisation in Acetonitril erreichbare Trennung ergab als leichter lösliche Substanz 1-Piperidino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen



¹⁵⁾ M. L. Josien und M. N. Fuson, C. R. hebd. Seances Acad. Sci. 236, 1958 (1953).

¹⁶⁾ F. Eiden und B. S. Nagar, Arch. Pharmaz. 296, 551 (1963).

¹⁷⁾ R. E. Kitson und N. E. Griffith, Analytic. Chem. 24, 334 (1952).

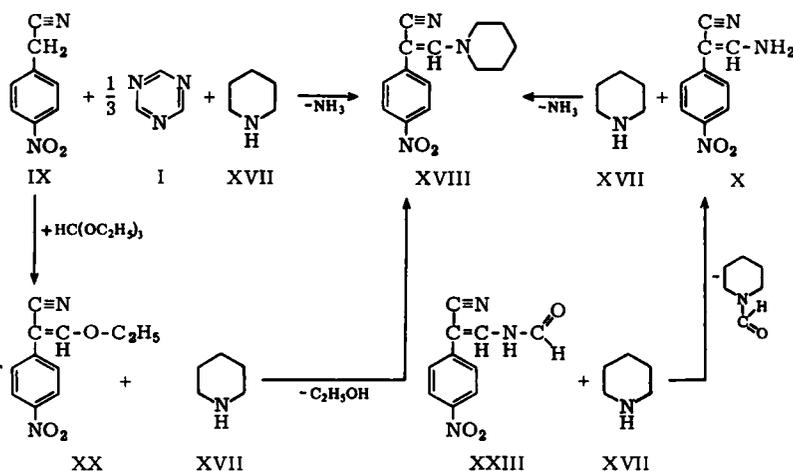
¹⁸⁾ J. F. Brown jr., J. Amer. chem. Soc. 77, 6341 (1955).

¹⁹⁾ J. H. Beyon, R. A. Saunders und A. E. Williams, Ind. chim. belge 29, 311 (1964).

(XVIII) und als erheblich schwerer lösliche Verbindung 1-(Piperidinoformimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XIX). Die Bildung dieser Verbindungen ist als eine Abfangreaktion der in den Initialschritten entstandenen aminomethinylierten Zwischenprodukte X und XI mit Piperidin aufzufassen, das hier sowohl die Funktion eines Katalysators als auch die eines Reaktionsteilnehmers ausübt.

Die IR-Spektren der Verbindungen XVIII und XIX sind von der strukturellen Ähnlichkeit beider Verbindungen geprägt. So finden sich die CH-Valenzschwingungsbanden der Methylengruppen²⁰⁾ des Piperidinringes bei 2920 und 2840 cm^{-1} , die $\text{C}\equiv\text{N}$ -Schwingungsbande¹⁷⁾ bei 2175 cm^{-1} , die Enamid- $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingungsbande¹⁶⁾ bei 1610 cm^{-1} , die Banden der asymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungen der Nitrogruppen aromatischer Reste¹⁸⁾ bei 1520 und 1330 cm^{-1} , die CH-Deformationsschwingungsbande⁹⁾ von Methylengruppen bei 1445 cm^{-1} und die CH-Deformationsschwingungsbande trisubstituierter Olefine²¹⁾ bei 1370 cm^{-1} von XVIII an entsprechender Stelle im IR-Spektrum von XIX wieder. Hingegen hebt sich das zusätzliche Schwingungselement in XIX durch die einer konjugierten aliphatischen $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung²²⁾ zuzuordnenden Bande bei 1645 cm^{-1} ab.

Der endgültige Strukturbeweis für XVIII konnte durch zwei voneinander unabhängige Gegensynthesen erbracht werden. Einerseits resultiert XVIII aus der Reaktion von XVII mit dem durch Umsatz von IX und Orthoameisensäure-tri-äthylester erhältlichen 1-Äthoxy-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XX). Zum anderen hat sich XVIII aber auch durch Reaktion von XVII mit 1-Formamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXIII) als zugänglich erwiesen. Der Verlauf dieser Reaktion erklärt sich aus dem Auftreten des Aminomethinylierungsproduktes X als Intermediärverbindung. Verglichen mit den beiden von IX ausgehenden Ver-



²⁰⁾ J. J. Fox und A. E. Martin, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 175, 234 (1940).

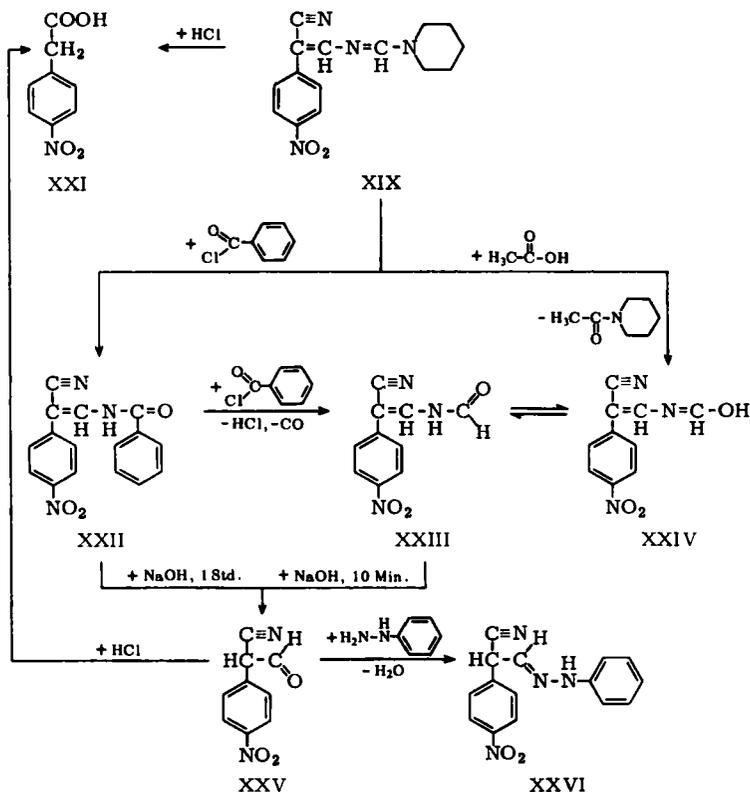
²¹⁾ N. Sheppard und G. B. B. M. Sutherland, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. A 196, 195 (1949).

²²⁾ L. N. Short und H. W. Thompson, J. chem. Soc. (London) 1952, 168.

fahren bedarf der mit XXIII beginnende Reaktionsweg einer längeren Reaktionsdauer bei erhöhter Reaktionstemperatur.

Die in basischem Medium erfolgte Einführung der Enamingruppierung in IX mittels I und XVII unterscheidet sich von anderen Verfahren vor allem durch den vorgegebenen pH-Wert des Reaktionsmediums. Während Dimethylformamid unter sauren Reaktionsbedingungen eingesetzt wird²³⁾, gelangt Dimethylformamidacetal zweckmäßigerweise in neutralem Milieu zur Reaktion²⁴⁾.

Bezeichnend für die Enamine XVIII und XIX ist ein in ihren Massenspektren auftretender prominenter Peak bei m/e 84, der sich aus der Abspaltung des Piperidinrestes²⁵⁾ erklärt. Die weiteren im Massenspektrum von XIX auftretenden Peaks von hervorspringender Intensität bei m/e 41 und 28 lassen sich durch weitere Fragmentierung des Moleküls in $[H_2C=CH-CH_2]^{\oplus}$ und $[\cdot CH_2-CH_2]^{\oplus 26)}$ ableiten, während speziell die Peaks bei



²³⁾ F. Eiden, Arch. Pharmaz. 295, 516 (1962).

²⁴⁾ M. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp, Liebigs Ann. Chem. 641, 1 (1961).

²⁵⁾ G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, Mh. Chem. 96, 104 (1965).

²⁶⁾ N. Neuner-Jehle, H. Nesvadba und G. Spiteller, Mh. Chem. 95, 687 (1964).

m/e 56 und 30 auf weiteren Zerfall des Piperidinrestes²⁷⁾ in $[H_2C=CH-NH=CH_2]^{\oplus}$ und $[H_2C=NH_2]^{\oplus}$ zurückgeführt werden können.

Zur näheren Strukturfestlegung von XIX ergab sich die Notwendigkeit verschiedener Abbau- und Identifizierungsreaktionen. Während bei kurzem Erwärmen mit verd. Salzsäure XIX ohne Veränderung gelöst wird, schreitet durch Kochen mit konz. Salzsäure die Hydrolyse bis zur Bildung der 4-Nitro-phenylessigsäure (XXI) voran. Beim Erhitzen mit Eisessig erleidet XIX überraschenderweise eine Spaltung zwischen dem Stickstoffatom des Piperidinringes und dem benachbarten Kohlenstoffatom unter Bildung des mit der Hydroxymethinverbindung XXIV im tautomeren Gleichgewicht stehenden XXIII.

Die Struktur des Acetolyseproduktes XXIII läßt sich durch das Massenspektrum (Abb. 1) stützen. Vom Molekularpeak bei m/e 217 leitet sich durch Abspaltung von CO das Fragment der MZ 189 ab (metastabiler Übergang bei 165). Auf den bekannten Verlust von NO und NO₂ bei Nitroverbindungen¹⁹⁾ sind die Peaks bei m/e 159 und 143 zurückzuführen (metastabile Übergänge bei 134 und 108). Der weitere Zerfall entspricht dem eines aliphatische Seitenkette tragenden Benzolringes²⁸⁾. So gehen aus dem Fragment MZ 143 durch Eliminierung von HCN und simultane Erweiterung zu einem siebengliedigen Ring der prominente Peak bei m/e 116 (metastabiler Übergang bei 94) und hieraus durch nacheinanderfolgende Eliminierung eines weiteren Moleküls HCN und Abspaltung von HC≡CH die Peaks 89 (metastabiler Übergang bei 68) und 63 hervor. Aus der analogen Fragmentierung des Ions 159 erklärt sich durch Abspaltung zweier Moleküle HCN und Erweiterung zum siebengliedigen Ring²⁹⁾ das Fragment der MZ 105, das durch Abspaltung von CO in das sechsgliedrige Ion 77 übergeht. Zerfall desselben nach bekanntem Modus³⁰⁾ resultiert in den beiden Peaks bei m/e 51 und 39.

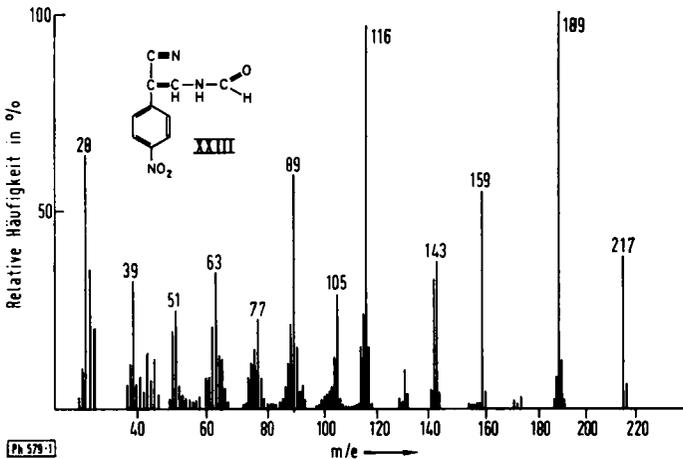


Abb. 1. Massenspektrum des Formamino-abbauproduktes XXIII

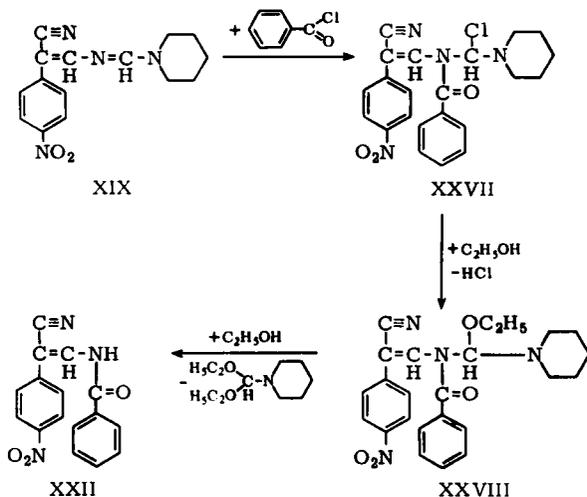
²⁷⁾ A. M. Duffield, H. Budzikiewicz, D. H. Williams und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. 87, 810 (1965).

²⁸⁾ J. S. Shannon, Austral. J. Chem. 15, 265 (1962).

²⁹⁾ T. Aczel und H. E. Lumpkin, Analytic. Chem. 32, 1819 (1960).

³⁰⁾ G. Spiteller, Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen, S. 7 und 52, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1966.

Durch Erhitzen mit Benzoylchlorid wird XXIII unter Entwicklung von HCl und CO als den Zersetzungsprodukten des eliminierten unbeständigen Formylchlorids in 1-Benzamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXII) überführt. Diese Verbindung bildet sich auch durch direkte Umsetzung von Benzoylchlorid mit XIX. Analog der bekannten Anlagerung von Carbonsäurechloriden an Azomethine³¹⁾ verläuft auch hier die Bildung von XXII über das durch Anlagerung von Benzoylchlorid an XIX entstehende Chlorbenzamidderivat XXVII, das durch nachfolgende Alkohololyse über das Äthoxy-benzamid-derivat XXVIII in XXII übergeht.



Das Massenspektrum von XXII ist neben dem Molekularpeak bei m/e 293 durch 3 prominente Peaks bei m/e 105, 77 und 51 charakterisiert, die sich aus der Abspaltung des Benzoylions (metastabiler Übergang bei 57), Verkleinerung desselben um CO und Fragmentierung des Phenylions in C_4H_3^+ (metastabiler Übergang bei 34) erklären. Im IR-Spektrum wird die Struktur von XXII als sekundäres Säureamid durch die NH-Valenzschwingungsbande³²⁾ bei 3030 cm^{-1} , die C=O-Valenzschwingungsbande³³⁾ bei 1690 cm^{-1} und durch die Amidbande III³⁴⁾ bei 1290 cm^{-1} bestätigt.

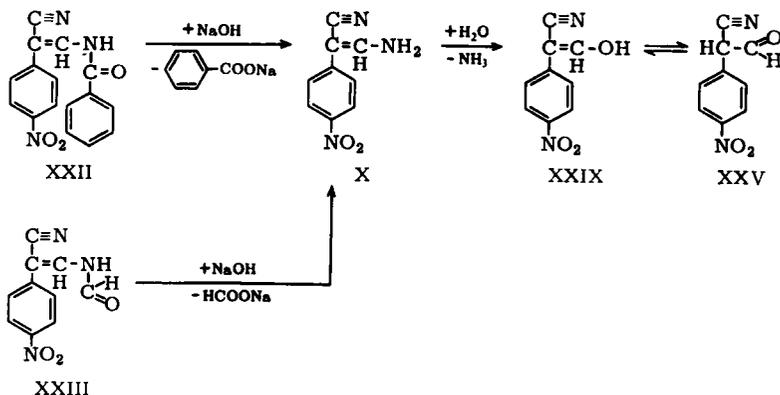
Alkalische Hydrolyse überführt XXII bei Siedetemperatur innerhalb 1 Std. in 2-(4-Nitro-phenyl)-2-cyanacetaldehyd (XXV). Der Reaktionsverlauf führt über das Aminomethinderivat X und Ersatz der Amino- durch die Hydroxylgruppe zu dem mit XXV im tautomeren Gleichgewicht stehenden XXIX. Die Bildung dieser Verbindung durch die noch leichter erfolgende Hydrolyse von XXIII verläuft ebenfalls über diesen Reaktionsweg.

³¹⁾ H. Böhme und K. Hartke, Chem. Ber. 96, 600 (1963).

³²⁾ W. T. Astbury, C. E. Dalgliesh, S. E. Darmon und G. B. M. Sutherland, Nature (London) 162, 596 (1948).

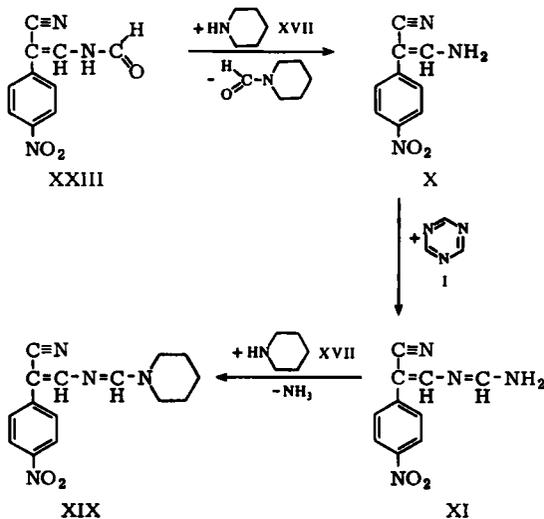
³³⁾ R. E. Richards und H. W. Thompson, J. chem. Soc. (London) 1947, 1248.

³⁴⁾ T. Miyazawa, T. Shimanouchi und S. Mizushima, J. chem. Physics 24, 408 (1956).

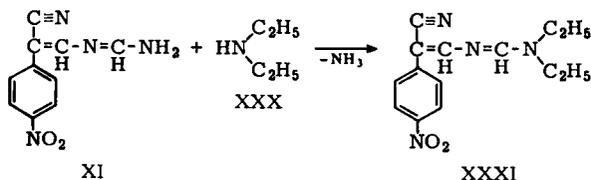


Hydrolyse durch Erhitzen mit konz. Salzsäure überführt XXV in XXI. Im Hinblick auf die Möglichkeit der Ausbildung eines tautomeren Gleichgewichtes zwischen XXV und der korrespondierenden Enolform ist es sehr bezeichnend, daß sich in XXV aldehydische Eigenschaften durch die zu 2-(4-Nitro-phenyl)-2-cyanoacetaldehyd-phenylhydrazon (XXVI) führende Reaktion mit Phenylhydrazin nachweisen lassen.

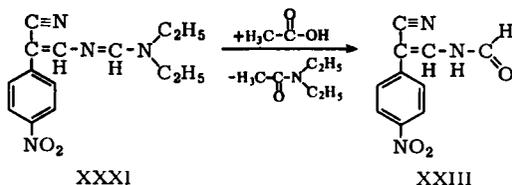
Auf die Umsetzung von XXIII mit XVII läßt sich eine Rücksynthese von XIX gründen. Im Primärschritt erfolgt hier die Bildung der Aminomethinverbindung X, welche durch eine weitere Aminomethinylierung mittels I in XI und im Anschluß daran durch einen Austausch der Amino- gegen die Piperidinogruppe mittels XVII schließlich in XIX übergeht. Die Bildung von XIX auf diesem Wege verläuft wesentlich glatter als diejenige aus IX und I.



Insofern Piperidin in der Reaktion von I mit IX sowohl die Rolle des Katalysators als auch die des Reaktionsteilnehmers übernimmt, erhob sich die Frage, wie weit dieser Befund hinsichtlich des Einsatzes sekundärer Amine verallgemeinerungsfähig ist. Tatsächlich entstand in derselben Reaktion aus I und IX unter Ersatz des Piperidins durch Diäthylamin das zu XIX korrespondierende 1-(Diäthylaminoformimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXXI). Der Reaktionsweg führt auch hier durch eine mittels I bewirkte zweifache Aminomethinylierung über X zu XI, das dann in der letzten Reaktionsphase mit XXX zu XXXI reagiert.



Die zu XXIII führende Acetolyse von XIX findet ihre Parallele in der ebenfalls XXIII liefernden Umsetzung von XXXI mit Eisessig. Das s-Triazinverfahren zur Darstellung von Enamiden vom Typ XXII und XXIII gesellt sich damit zu den bereits bekannten, von Benzamidoalkyl-carbinolen³⁵⁾ oder Säureamiden³⁶⁾, für den speziellen Fall der En-formamide von Ameisensäure³⁷⁾ ausgehenden Methoden.



In dem Bestreben, mehr Kenntnis über die Einflußnahme des Katalysators auf die Reaktion von I mit IX zu erlangen, wurden auch primäre Amine in den Kreis der Untersuchungen einbezogen. An Hand von Cyclohexylamin konnte gezeigt werden, daß dieses nicht in den neuentstehenden Molekülverband eintritt. Hier konnte nur XIII, nicht hingegen XII, isoliert werden. Auch der Einsatz tertiärer Amine erbrachte nichts grundsätzlich Neues. Bei Verwendung von Triäthylamin verlief die Reaktion von I mit IX genau so wie ohne Katalysator, indem hier XII und XIII gebildet wurden. In seiner Funktion als basischer Katalysator beschleunigt das Triäthylamin die Reaktion jedoch derartig, daß teilweise Verharzung eintritt. Optimale Bedingungen für die Bildung von XII und XIII schließen damit die Verwendung von Katalysatoren aus.

Dem Fonds der Chemischen Industrie sei auch an dieser Stelle für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Sachbeihilfen gedankt.

³⁵⁾ W. Krabbe, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 1569 (1936).

³⁶⁾ F. Eiden und B. S. Nagar, Arch. Pharmaz. 296, 445 (1963).

³⁷⁾ W. Krabbe, H. H. Bohlk und K. H. Schmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 64 (1938).

Beschreibung der Versuche

1,1,3,3-Tetra-(4-nitro-phenyl)-propen-(1) (IV)

5,2 g (0,02 Mol) 4,4'-Dinitro-diphenylmethan³⁸⁾ ³⁹⁾ (II) wurden mit 25 ml absol. Pyridin, 3 ml Piperidin und 0,8 g (0,01 Mol) s-Triazin²⁾ (I) versetzt und 12 Std. mit aufgesetztem Rückflußkühler auf 50° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde die ausgefallene Kristallmasse abgesaugt und zweimal zwecks Entfernung von überschüssigem Ausgangsmaterial mit Eisessig ausgekocht. Die hierin unlöslichen gelben Kristalle wurden aus Nitrobenzol umkristallisiert. Dabei wurden gelblichweiße Kristalle erhalten, welche sich in der Hitze in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und Nitrobenzol lösten, dagegen in Eisessig, Alkohol und Pyridin unlöslich waren. Ausbeute: 2,2 g (41,8% d. Th.). Schmp. 330°.

$C_{27}H_{18}N_4O_8$ (526,5) Ber.: C 61,60 H 3,45 N 10,64
Gef.: C 60,62 H 3,55 N 10,93

4-Amino-5-phenyl-pyrimidin (VIII)

5,5 g (0,05 Mol) Phenylacetonitril⁴⁰⁾ ⁴¹⁾ (V) wurden mit 10 ml absol. Pyridin und 0,5 ml Piperidin versetzt. Nach Zugabe von 4,0 g (0,05 Mol) s-Triazin (I) wurde die Lösung dann 1/2 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die unter Eiskühlung ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert und die Mutterlaugen wiederum zum Sieden erhitzt. Dies wurde 4- bis 5mal wiederholt, bis die Reaktionslösung eine dunkelbraune Farbe angenommen hatte. Durch mehrfaches Umkristallisieren der Kristalle aus 70–80proz. Methanol unter Zusatz von Kohle wurden weiße Kristalle vom Schmp. 156–157° isoliert, welche sich auf Grund des IR-Spektrums und des Mischschmp. mit authentischer Substanz⁷⁾ als VIII erwiesen. Ausbeute: 2,8 g (33,0% d. Th.).

1-[N-2'-(4-Nitro-phenyl)-2'-cyan-vinyl-amino]-2-(4-nitrophenyl)-2-cyan-äthylen (XIII)

16,2 g (0,1 Mol) 4-Nitro-phenylacetonitril⁴²⁾ ⁴³⁾ (IX) wurden bei Raumtemperatur in etwa 1 l absol. Methanol gelöst. Nach Eintragen von 8,1 g (0,1 Mol) s-Triazin (I) nahm die Lösung im Laufe mehrerer Std. eine rote Farbe an, welche sich im Laufe mehrerer Tage nach rotviolett hin vertiefte. Innerhalb einer Woche bildete sich ein blauschwarzer feinkristalliner Niederschlag, welcher von der stark nach Ammoniak riechenden methanol. Mutterlauge (A) abfiltriert und zweimal aus Nitrobenzol umkristallisiert wurde. Es wurden gelbe Kristalle vom Zers. P. 312° isoliert, welche beim Waschen mit Methanol oder Äther beim Erwärmen auf 100° oder beim Stehenlassen an der Luft oder i. Vak. eine rotorange Farbe annehmen. Die Kristalle waren unlöslich in allen niedrig siedenden Lösungsmitteln, löslich in der Hitze in Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid und Nitrobenzol. Ausbeute: 4,2 g (22,7% d. Th.).

$C_{18}H_{11}N_5O_4$ Ber.: C 59,83 H 3,07 N 19,39 Mol.-Gew. 361,3
Gef.: C 59,82 H 3,40 N 19,36 Mol.-Gew. 361 (massenspektroskop.)

4-Amino-5-(4-nitro-phenyl)-pyrimidin (XII)

Die bei der Darstellung von XIII angefallenen methanol. Mutterlaugen (A) wurden zur Trockne eingedampft. Der schwarze, sirupöse Rückstand wurde mit 100 ml halbkonz. Salzsäure erwärmt und mit Tonerde behandelt. Nach wiederholtem Klären des Filtrats mit Kohle wurde um die Hälfte eingengt und die Lösung alkalisiert. Die angefallenen bräun-

³⁸⁾ W. H. Doer, Ber. dtsh. chem. Ges. 5, 795 (1872).

³⁹⁾ H. L. Bender, A. G. Farnham und J. W. Guyer, Amer. Pat. 2.464.207 (1944); C. A. 43, 4698e (1949).

⁴⁰⁾ W. Mann, Ber. dtsh. chem. Ges. 14, 1645 (1881).

⁴¹⁾ R. Adams und A. F. Thal, Org. Syntheses, Coll. Vol. I, 107 (1948).

⁴²⁾ R. Pschorr, O. Wolfes und W. Buckow, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 162 (1900).

⁴³⁾ J. W. Baker, K. E. Cooper und C. K. Ingold, J. chem. Soc. (London) 1928, 426.

lichen Kristalle wurden abfiltriert, gewaschen und nach dem Trocknen i. Vak. aus Methanol/Dioxan umkristallisiert. Es resultierten Kristalle, welche sich auf Grund des IR-Spektrums und des Mischschmp. mit einem nach ⁹⁾ dargestellten Präparat als XII erwiesen. Schmp. 242°. Ausbeute: 3,8 g (17,6% d. Th.).

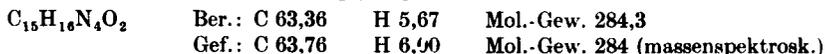
1-(Piperidino-formimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XIX)

a) Aus 4-Nitro-phenylacetonitril (IX), s-Triazin (I) und Piperidin:

16,2 g (0,1 Mol) 4-Nitro-phenylacetonitril (IX) wurden in 1 l absol. Methanol bei Raumtemperatur gelöst. In diese Lösung wurden 5,4 g (0,066 Mol) s-Triazin (I) und 9,4 g (0,11 Mol) Piperidin hinzugegeben. Die Lösung nahm augenblicklich eine dunkelrote Farbe an, welche sich im Laufe der Zeit noch vertiefte. Aus dieser bei Raumtemperatur aufbewahrten Lösung schieden sich im Laufe mehrerer Tage gelbe Kristalle ab. Zwecks Vermeidung von Verharzung ist direktes Sonnenlicht auszuschließen. Nach einer Woche wurden die Kristalle abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Das Rohprodukt wurde zweimal mittels eines Heißdampfextraktors aus Acetonitril umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 212°. Ausbeute: 12,6 g (35% d. Th.).

b) Aus 1-Formamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXIII), s-Triazin (I) und Piperidin:

1,1 g (0,005 Mol) XXIII, 0,1 g s-Triazin (I) und 0,5 g Piperidin wurden in 10 ml absol. Methanol verschlossen 14 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Aus der bräunlichen Lösung fiel allmählich das 1-(Piperidino-formimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XIX) in Form großer Kristalle aus. Nach Umkristallisieren aus Acetonitril wiesen diese einen Schmp. von 212° auf und gaben mit einem aus IX dargestellten Präparat keine Mischschmp.-Depression. Ausbeute: 0,6 g (42% d. Th.).



1-Piperidino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XVIII)

a) Aus 4-Nitro-phenylacetonitril (IX), s-Triazin (I) und Piperidin:

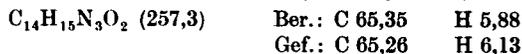
Die bei der Darstellung von XIX erhaltenen Acetonitrilmutterlaugen wurden zur Trockne eingedampft. Der gelbliche Rückstand wurde dreimal aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 173°. Ausbeute: 2 g (7,8% d. Th.).

b) Aus 1-Äthoxy-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XX) und Piperidin:

1,1 g (0,005 Mol) XX wurden in 5 ml absol. Äthanol gelöst. Diese Lösung wurde mit 0,5 g Piperidin versetzt und anschließend 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich gelbe Kristalle ab; aus Methanol umkristallisiert Schmp. 173°. Ausbeute: 0,9 g (70,0% d. Th.).

c) Aus 1-Formamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXIII):

Eine Lösung von 2,2 g (0,01 Mol) XXIII und 1,9 g (0,022 Mol) Piperidin in 30 ml absol. Äthanol wurde mehrere Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die nach dem Abkühlen erhaltenen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert. Sie zeigten einen Schmp. von 173° und erwiesen sich als identisch mit den aus IX einerseits und aus XX andererseits dargestellten Proben. Ausbeute: 2,0 g (78,0% d. Th.).



1-Formamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXIII)

a) Aus 1-(Piperidino-formimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XIX):

Beim Erhitzen von 4,3 g (0,015 Mol) XIX mit 20 ml Eisessig trat unter Rückfluß allmählich innerhalb von 20 Min. klare Lösung ein. Bald darauf fiel bereits in der Siedehitze

eine gelbe Substanz aus, welche nach dem Abkühlen abfiltriert und aus Eisessig bzw. größeren Mengen Äthanol umkristallisiert wurde. Der isolierte Stoff zersetzte sich bei 271 bis 272°. Er war gegenüber länger andauernder Lichteinwirkung empfindlich, im Dunkeln dagegen unbegrenzt haltbar. Ausbeute 2,6 g (80,0% d. Th.).

b) Aus 1-(Diäthylamino-formimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXXI):

4,1 g (0,015 Mol) XXXI wurden mit 20 ml Eisessig 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Hierbei löste sich XXXI allmählich auf. Nach einigen Min. fiel bereits in der Siedehitze eine gelbe Verbindung aus, welche nach dem Abkühlen isoliert werden konnte. Aus Eisessig oder größeren Mengen Äthanol umkristallisiert, wies das Produkt einen Zers.-P. von 271 bis 272° auf und gab mit einer aus XIX erhaltenen Probe keine Mischschmp.-Depression. Ausbeute: 2,4 g (73,3% d. Th.).

$C_{10}H_7N_3O_3$	Ber.: N 19,35	Mol.-Gew. 217,2
	Gef.: N 19,64	Mol.-Gew. 217 (massenspektroskopisch)

1-Äthoxy-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XX)

16,2 g (0,1 Mol) 4-Nitro-phenylacetonitril (IX), 14,8 g (0,1 Mol) Orthoameisensäure-triäthylester und 30 ml Acetanhydrid wurden 7 Std. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren der flüssigen Bestandteile i. Vak. wurde der angefallene kristalline Rückstand i. Vak. über NaOH getrocknet. Beim Lösen des getrockneten Rückstandes in heißem Wasser bildete sich eine ölige grüne Schicht, welche nach dem Abtrennen bei Raumtemperatur kristallin erstarrte. Aus diesem Kristallisat wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol unter Kohlezusatz ein hellgelber Stoff vom Schmp. 134° isoliert. Ausbeute: 0,5 g (2,3% d. Th.).

$C_{11}H_{10}N_2O_3$ (218,2)	Ber.: N 12,84	Gef.: N 12,93
------------------------------	---------------	---------------

1-Benzamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXII)

a) Aus 1-Formamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXIII):

Eine 2,2 g (0,01 Mol) XXIII und 5 ml Benzoylchlorid enthaltende Mischung wurde $\frac{1}{2}$ Std. unter Rückfluß auf 200° erhitzt. Anschließend wurde das überschüssige Benzoylchlorid i. Vak. abdestilliert und der kristalline Rückstand mit 25 ml Äthanol ausgekocht. Das so erhaltene Kristallisat wurde aus Äthanol/Nitrobenzol (3:1) umkristallisiert. Es wurden feine gelbe Kristalle vom Schmp. 267—268° isoliert, welche gegenüber länger andauernder Lichteinwirkung unbeständig, im Dunkeln dagegen haltbar waren. Ausbeute: 2,0 g (68,0% d. Th.).

b) Aus 1-(Piperidino-formimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XIX):

2,8 g (0,01 Mol) XIX wurden mit 5 ml Benzoylchlorid 0,5 Std. unter Rückfluß auf 200° erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Benzoylchlorids i. Vak. und Auskochen des kristallinen Rückstandes mit 25 ml Äthanol wurde das erhaltene Kristallisat aus Äthanol/Nitrobenzol (3:1) umkristallisiert. Feine gelbe Kristalle vom Schmp. 267—268°, welche mit einer aus XXIII dargestellten Probe keine Mischschmp.-Depression ergaben. Ausbeute: 1,8 g (61,5% d. Th.).

$C_{16}H_{11}N_3O_3$	Ber.: N 14,33	Mol.-Gew. 293,3
	Gef.: N 14,59	Mol.-Gew. 293 (massenspektroskopisch)

2-(4-Nitro-phenyl)-2-cyanacetaldehyd (XXV)

a) Aus 1-Formamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXIII):

2,2 g (0,01 Mol) XXIII wurden in 50 ml 5proz. Natronlauge zum Sieden erhitzt. Nach 10 Min. war die Substanz unter Braunfärbung und Ammoniakentwicklung in Lösung gegangen. Nach dem Erkalten der Lösung wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, wobei aus der Lösung gelblichweiße Flocken ausfielen. Diese ließen sich aus heißem Wasser um-

kristallisieren. Es wurde ein feinkristalliner gelber Stoff isoliert, welcher einen Zers.-P. von 182—183° besaß. Ausbeute: 0,6 g (34,2% d. Th.).

b) Aus 1-Benzamino-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXII):

Beim Erhitzen einer Suspension von 2,9 g (0,01 Mol) XXII in 50 ml 5proz. Natronlauge zum Sieden begann der Festkörper, sich unter Braunfärbung aufzulösen. Nach 15 Min. wurde von den noch nicht aufgelösten Kristallen abfiltriert. Dann wurden wieder 50 ml 5proz. Natronlauge hinzugefügt und der Vorgang so lange wiederholt, bis sich alles gelöst hatte. Die vereinigten, Ammoniakgeruch aufweisenden Reaktionslösungen wurden mit verd. Salzsäure angesäuert und die angefallenen gelblichweißen Flocken mehrmals aus heißem Wasser umkristallisiert. Die isolierten gelben Kristalle besaßen einen Zers.-P. von 182° und ergaben mit einer aus XXIII synthetisierten Probe keine Mischschmp.-Depression. Ausbeute: 0,35 g (18,4% d. Th.).

$C_9H_6N_2O_3$ (190,2)	Ber.: C 56,84	H 3,18
	Gef.: C 57,17	H 3,47

2-(4-Nitro-phenyl)-2-cyanacetaldehyd-phenylhydrazon (XXVI)

Eine Mischung von 1,9 g (0,01 Mol) 2-(4-Nitro-phenyl)-2-cyanacetaldehyd (XXV) und 50 ml mit Natriumacetat und Eisessig gepuffertem 50proz. Äthanol wurde mit 10 ml einer wäßrigen 15proz. Phenylhydrazinhydrochloridlösung versetzt. Die Mischung wurde 5 Min. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich XXV auflöste. Noch während des Erhitzens setzte Kristallisation eines gelben Stoffes ein, welche nach Abkühlen der Reaktionslösung fortschritt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol wies die Verbindung einen Schmp. von 200° auf. Ausbeute: 1,8 g (64,5% d. Th.).

$C_{15}H_{12}N_4O_2$ (280,3)	Ber.: N 19,99	Gef.: N 19,95
------------------------------	---------------	---------------

1-(Diäthylamino-formimidoyl)-2-(4-nitro-phenyl)-2-cyan-äthylen (XXXI)

Zu der Lösung von 16,2 g (0,1 Mol) 4-Nitro-phenylacetonitril (IX) in 1 l absol. Methanol wurden 5,4 g (0,066 Mol) s-Triazin (I) und 8,0 g (0,11 Mol) Diäthylamin hinzugegeben. Die Lösung nahm augenblicklich eine rote Farbe an, welche sich im Laufe der Zeit nach rotviolett hin vertiefte. Aus dieser bei Raumtemperatur aufbewahrten Lösung schieden sich im Laufe mehrerer Tage Kristalle ab, die nach einer Woche abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und zweimal aus Äthanol umkristallisiert wurden. Orange Kristalle. Schmp. 193°, Ausbeute: 7,5 g (25,5% d. Th.).

Ausgeprägte Banden im IR-Spektrum: Bei 2970 und 2870 cm^{-1} die asymmetrische und symmetrische CH-Valenzschwingung der CH_3 -Gruppen²⁰), bei 2220 cm^{-1} die $C\equiv N$ -Valenzschwingung⁴⁴), bei 1620 cm^{-1} die phenylkonjugierte $C=C$ -Valenzschwingung¹⁶), bei 1560 und 1340 cm^{-1} die asymmetrische und symmetrische Valenzschwingung der NO_2 -Gruppe⁴⁵) bei 1450 cm^{-1} die CH-Deformationsschwingung der CH_2 -Gruppen³) und bei 1380 die CH-Deformationsschwingung trisubstituierter Olefine²¹).

$C_{13}H_{16}N_4O_2$ (272,3)	Ber.: C 61,75	H 5,92	N 20,58
	Gef.: C 61,95	H 6,20	N 20,56

Allgemeine Angaben

Die Schmp. wurden im Linström-Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert angegeben. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer Modell 21 mit $1,0 \pm 0,1$ mg Substanz in 150 mg Kaliumbromid. Die Massenspektren wurden mit dem Hitachi-Perkin-Elmer-Massenspektrometer RMU-6 D aufgenommen.

⁴⁴) D. G. I. Felton und S. F. D. Orr, J. chem. Soc. (London) 1955, 2170.

⁴⁵) B. Frauck, H. Hörmann und S. Scheibe, Chem. Ber. 90, 330 (1957).