

H.J. Roth und K. Eger

Über zwei neue Ringsysteme, ein Pyrrolo[2,3-d]azimid und ein Pyrrolo[2,3-e]thiadiazin

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 18. Juni 1974)

Die beiden Titelverbindungen werden durch partielle Verseifung der Nitrilgruppe des 2-Amino-1,4,5-triphenyl-3-cyano-pyrrols und anschließende Umsetzung mit salpetriger Säure bzw. Thionylchlorid erhalten.

Two new Ring Systems: Pyrrolo[2,3-d]azimide and Pyrrolo[2,3-e]thia-diazine

The title compounds are synthesized by partial hydrolysis of the nitrile-group in 2-amino-1,4,5-triphenyl-3-cyano-pyrrole and reaction with nitrous acid or thionyl chloride.

In zwei vorangehenden Publikationen haben wir über eine einfache Synthese von 2-Amino-3-cyano-pyrrolen¹⁾ und deren Ringschluß zu Pyrrolo[2,3-d]pyrimidinen²⁾ berichtet. Neben einer Reihe weiterer Cyclisierungsreaktionen der 2-Amino-3-cyano-pyrrole zu Hetero-bicyclen³⁾ sollte die Nitrilgruppe vollständig oder partiell verseift werden, um dann erneute Ringschlußreaktionen zu versuchen.

Als Modell dient uns das 2-Amino-1,4,5-triphenyl-3-cyano-pyrrol (**1**). Die Hydrolyse des Nitrils zur Carbonsäure **2** kann nach der von *Berger*⁴⁾ angegebenen Methode durch Erhitzen mit 100 proz. Phosphorsäure erreicht werden, wobei die Aufarbeitung schwierig ist, da **2** als amphotere Verbindung an ihrem isoelektrischen Punkt ausgefällt werden muß und dadurch die Ausbeuten bisher lediglich bei 20 % liegen.

Um **1** partiell zum Säureamid **3** zu verseifen, wurden zuerst die gebräuchlichen Methoden (Natronlauge/Wasserstoffperoxid oder Schwefelsäure in verschiedenen Konzentrationen) ohne Erfolg versucht. Auch die von *Snyder* und *Elston*⁵⁾ angegebene Variante mit Polyphosphorsäure (PPS) verläuft zunächst negativ. In einer Mischung von Polyphosphorsäure und 85 proz. Phosphorsäure fanden wir dann das geeignete Reagens, um **1** praktisch quantitativ zu **3** zu verseifen. Mit dieser Mischung können auch andere, schwer verseifbare aromatische Nitrile schonend in die Säureamide überführt werden.

1 H.J. Roth und K. Eger, Arch. Pharmaz, 308, 179 (1975).

2 H.J. Roth und K. Eger, Arch. Pharmaz, im Druck [Ph 451].

3 K. Eger, Dissertation, Bonn 1973.

4 G. Berger und S.C.J. Olivier, Rec. Trav. chim. Pay-Bas 46, 600 (1927).

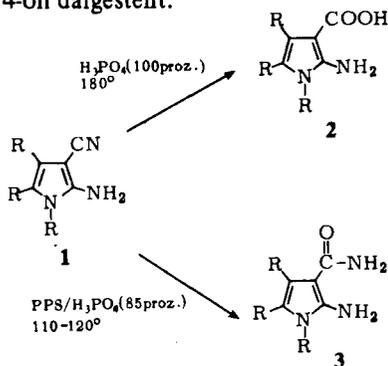
5 H.R. Snyder und C.T. Elston, J. Amer. chem. Soc. 76, 3039 (1954).

Von den mit 3 durchgeführten Cyclisierungen sind die Umsetzungen mit salpetriger Säure und mit Thionylchlorid interessant.

Erwartungsgemäß verläuft die Umsetzung mit salpetriger Säure. Analog der Reaktion von *Finger*⁶⁾, der aus Anthranilsäureamid das Benzazimid darstellte, kann das entsprechende Pyrrolo[2,3-d]azimid (4) erhalten werden. Diese Verbindung enthält ein neues Ringsystem. Zwar sind bereits eine Reihe von Pyrrolo-triazinen bekannt, u.W. jedoch noch keines mit vicinaler Stellung der drei Stickstoffatome im Sechsring.

4 kann auch ohne Isolierung des Säureamids 3 direkt aus dem 2-Amino-3-cyanopyrrol (1) in guter Ausbeute gewonnen werden, wenn die Nitrilgruppe nach der angegebenen Methode partiell verseift und das Reaktionsgemisch in Suspension diazotiert und erhitzt wird.

Unerwartet verläuft die Umsetzung von 3 mit Thionylchlorid. Bei Zusatz von Thionylchlorid zur heißen Lösung von 3 in Dioxan erhält man in stark exothermer Reaktion eine ziegelrote Verbindung, die zwar Schwefel, jedoch kein Halogen enthält. Im NMR- und IR-Spektrum sind keine NH-Gruppierungen nachweisbar. Das Hauptmaximum im UV liegt bei 460 nm. In Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Elementaranalyse wird für das Reaktionsprodukt das Pyrrolo[2,3-e] 2-thia-1,3-diazin-4-on (5) postuliert. Bei der Synthese kann als Zwischenstufe ein Thionylimin angenommen werden. Unseres Wissens stellt dieses Thiadiazin ein neues heterobicyclisches Ringsystem dar. Dagegen ist die Umsetzung von *o*-Phenylendiamin mit schwefliger Säure⁷⁾ bzw. Thionylchlorid^{8,9)}, die zu Benzo-thiadiazolen führt, schon lange bekannt. Inzwischen haben *Kresze* und Mitarbeiter¹⁰⁾ aus Anthranilsäureamid mit *N,N'*-Bis-(arylsulfonyl)-schwefeldiimiden das 2,1,3-Benzo-thiadiazin-4-on dargestellt.



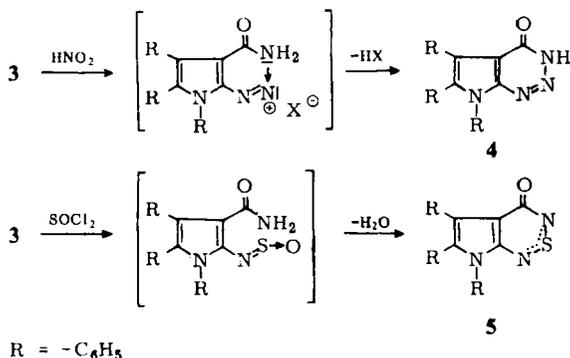
6 H. Finger, J. prakt. Chem. 37, 431 (1888).

7 O. Hinsberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2895 (1889).

8 A.M. Khaletskii und V.G. Pesin, Zhur. Obshch. Khim. 20, 1914 (1950).

9 V.G. Pesin und L.A. Kaukhova, Zh. Vses. Khim. Obshch. 17, 225 (1972).

10 H. Grill und G. Kresze, Liebigs Ann. Chem. 749, 171 (1971). (weitere Zitate s. dort!).



Beschreibung der Versuche

2-Amino-1,4,5-triphenyl-pyrrol-3-carbonsäure (2)

5,0 g 2-Amino-1,4,5-triphenyl-3-cyano-pyrrol (1)¹⁾ (0,015 Mol) werden in 45,0 g 100 proz. Phosphorsäure 4 Std. bei 170 bis 180° gerührt. Die noch heiße Schmelze wird auf Eis gegossen und unter Kühlung zunächst bis pH 4 mit KOH-Rotulae versetzt, danach unter starkem Rühren und Zugabe von 30 proz. KOH aus der Bürette bis zum isoelektrischen Punkt neutralisiert. Die ausgefallene Substanz wird aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute: 1,1 g (20 %). Schmp. 200° (Aceton). Feine, weiße Kristalle, löslich in Alkohol, Aceton, Dioxan, unlöslich in Äther.

C₂₃H₁₈N₂O₂ (354,4) Ber.: C 77,95 H 5,12 N 7,91; Gef.: C 78,26 H 5,05 N 8,2.

Das NMR-Spektrum (in CDCl₃) zeigt zwei austauschbare Protonen bei δ = 4,2 ppm (Aminogruppe) und ein weiteres austauschbares Proton bei δ = 5,8 ppm, welches der OH-Gruppe zuzuordnen ist. Das Aromatenmultiplett liegt bei δ = 7,3 ppm.

2-Amino-1,4,5-triphenyl-pyrrol-3-carbonsäureamid (3)

6,7 g 1 (0,02 Mol) werden mit 42,0 g Polyphosphorsäure (PPS) und 55,0 g 85 proz. Phosphorsäure versetzt. Das Gemisch rührt man 2 Std. bei 110 bis 120°. Anschließend wird die noch heiße Lösung auf Eis gegossen. Nach dem Erkalten neutralisiert man vorsichtig mit KOH-Rotulae. Zur Teilchenvergrößerung läßt man die entstandene Suspension über Nacht stehen. Die Substanz wird mit Wasser gewaschen und aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute: 6,3 g (94 %). Schmp. 258 bis 260° (Dioxan). Rötlich-weiße Kristalle, löslich in Dioxan, Eisessig.

C₂₃H₁₉N₃O (353,4) Ber.: C 78,16 H 5,42 N 11,89; Gef.: C 77,61 H 5,37 N 11,37.

Das NMR-Spektrum (in CDCl₃) weist neben dem Aromatenmultiplett bei δ = 7,2 ppm, bei δ = 5,0 ppm zwei austauschbare Protonen auf, die der Aminogruppe zuzuordnen sind, während die beiden austauschbaren Protonen bei δ = 5,5 ppm als NH₂-Gruppe des Säureamids anzusehen sind.

5,6,7-Triphenyl-pyrrolo[2,3-d]azimid (4)

2,68 g 2-Amino-1,4,5-triphenyl-3-cyano-pyrrol (1) (8m Mol) werden analog 2 mit 10,0 g PPS und 15,0 g H₃PO₄ (85 %) umgesetzt. Die abgekühlte Mischung wird mit 10 g Eis versetzt und mit 1,0 g NaNO₂ in 5 ml Wasser bei 0° unter starkem Rühren diaziiert; danach rührt man den

Ansatz eine weitere Std.. Anschließend wird 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (80 %). Schmp.: 212 bis 214° (Dioxan). Rötliche Kristalle, löslich in DMF, Dioxan.

$C_{23}H_{16}N_4O$ (364,4). Ber.: C 75,81 H 4,43 N 15,38; Gef.: C 75,79 H 4,59 N 14,60.

Pyrrolo[2,3-e]-2-thia-1,3-diazin-4-on (5)

1,0 g 2-Amino-1,4,5-triphenyl-pyrrol-3-carbonsäureamid (3) (2,8 m Mol) werden in 20 ml Dioxan heiß gelöst. Zu der noch heißen Lösung werden unter starkem Rühren 5 ml frisch gereinigtes Thionylchlorid langsam zugetropft. Die Mischung beginnt unter gleichzeitiger Abscheidung einer roten Verbindung zu sieden. Das Lösungsmittel wird mit dem überschüssigen Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Den Rückstand wäscht man zunächst mit Methanol und anschließend mit Wasser. Ausbeute: 0,9 g (60 %). Schmp.: 248 bis 250° (Aethanol). Ziegelrote, feine Kristalle, löslich in Aethanol, Dioxan.

$C_{23}H_{15}N_3OS$ (381,4). Ber.: C 72,43 H 3,96 N 11,02 S 8,35; Gef.: C 71,81 H 4,01 N 10,7 S 8,43.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe.

Anschrift: Prof. Dr. H.J. Roth, 53 Bonn-Endenich, An der Immenburg.

[Ph 452]

R. Neidlein und H.G. Reuter

Cyano-isothiocyanat, ein neues Pseudohalogen

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Karlsruhe (TH) - jetzt der Universität Heidelberg
(Eingegangen am 19. Juni 1974).

Es wird über die Darstellung eines neuen, gemischten Pseudohalogens -Cyano-isothiocyanat bzw. Cyano-senföl- berichtet.

Cyanogen-isothiocyanate, a New Pseudohalogen

The synthesis of a new, mixed pseudohalogen namely cyanogen-isothiocyanate or cyanogen-mustard-oil is described.

In den vorausgegangenen Mitteilungen¹⁻⁴⁾ berichteten wir über die Ergebnisse der Untersuchungen zum Reaktionsverhalten von Salzen und Estern der N-Cyano-

1 R. Neidlein und H. Reuter, Arch. Pharmaz. 305, 183 (1972).

2 R. Neidlein und H. Reuter, Arch. Pharmaz. 305, 373 (1972).

3 R. Neidlein und H. Reuter, Synthesis 1971, 540.

4 R. Neidlein und H. Reuter, Arch. Pharmaz. 305, 689 (1972).