

Günther Dietz, Werner Fiedler und Gottfried Faust

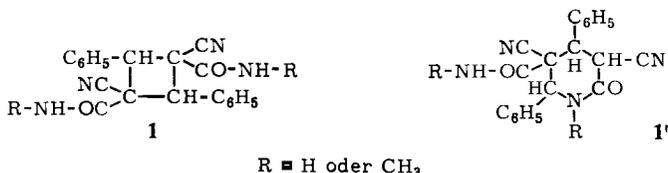
## Über die Dimerisierungsprodukte von $\alpha$ -Cyan-zimtsäureamiden

Aus der Forschungsabteilung I des VEB Arzneimittelwerk Dresden-Radebeul

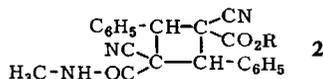
(Eingegangen am 9. März 1967)

Primäre und sekundäre  $\alpha$ -Cyan-zimtsäureamide dimerisieren in alkalischem Medium zu 4.6-Diphenyl-5-carbamoyl-3.5-dicyan-piperidonen-(2). Die Umsetzung dieser Amide mit  $\alpha$ -Cyan-zimtsäureestern liefert ebenfalls Piperidonderivate, deren Konstitution spektroskopisch bewiesen wird.

Durch Reaktion von alkoholischer Natronlauge oder Natriumalkoholat mit  $\alpha$ -Cyan-zimtsäureamid bzw. -methylamid bei Raumtemperatur wurden nach Neutralisation der Lösung Reaktionsprodukte mit gleicher Bruttozusammensetzung wie die Ausgangssubstanzen isoliert, die auf Grund der Molekulargewichtsbestimmung Dimere der Konstitution **1** oder **1'** sein konnten.



Eine analog **1** konstituierte Verbindung **2** soll nach *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> bei der Umsetzung von Benzal-methylamin mit Cyanessigsäure-äthylester in Äther (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) bzw. aus  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylester und Methylamin in Äthanol (R = CH<sub>3</sub>) entstehen. Dagegen gelang es nicht, dieselbe Substanz (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) aus  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-äthylester und  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid herzustellen.



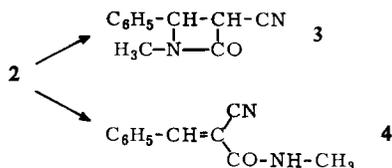
Wir fanden jedoch, daß diese Verbindung entsteht, wenn man die Reaktion in alkalischem Medium ausführt, so daß ein entsprechender Bildungsmechanismus wie bei der Dimerisierung der  $\alpha$ -Cyan-zimtsäureamide angenommen werden konnte.

Bei der Untersuchung der UV-Spektren dieser Substanzen beobachteten wir überraschenderweise neben der Phenylabsorption unterhalb von 210 nm eine intensive Absorptionsbande um 260 nm in alkalischem Medium, die auf ein tautomeriefähiges Wasserstoffatom schließen ließ.

<sup>1)</sup> H. Böhme und S. Ebel, Chem. Ber. 98, 1819 (1965).

Dieses Ergebnis stand im Widerspruch zu den Konstitutionsformeln **1** bzw. **2**, so daß wir zunächst genötigt waren, den Konstitutionsbeweis von *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> kritisch zu überprüfen.

Beim Erhitzen der Substanz **2** ( $R = C_2H_5$ ) erhielten *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> zwei verschiedene Spaltprodukte, je nachdem, ob im Feinvakuum allmählich auf 120–145° oder schnell auf 170° erhitzt wurde. Die IR-Spektren der beiden Spaltprodukte sind in der zit. Arbeit angegeben und sollen für 1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (**3**) (Abbild. 2, DMS-Kartei-Nr. 13153<sup>2)</sup>) und für  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid (**4**) (Abbild. 3, DMS-Kartei-Nr. 13154) beweisend sein, da im IR-Spektrum von **3** (Abbild. 2) eine Carbonylbande bei 1724/cm auftritt, die nach Ansicht der Autoren für ein  $\beta$ -Lactam sprechen soll.



Nun ist das Spektrum von **3** aber identisch mit dem von  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-äthylester (Abbild. 4, DMS-Kartei-Nr. 13155), wie man durch Vergleich aus der Arbeit unmittelbar abliest und auch durch Untersuchung einer von uns hergestellten Probe des Esters bestätigt wurde. Die betreffende Bande ist also in Wirklichkeit eine Ester-CO-Bande, die tatsächlich in diesem Bereich des Spektrums zu erwarten ist.

Es ist bemerkenswert, daß nach *Böhme*, *Ebel* und *Hartke*<sup>3)</sup> bei der Reaktion von Benzyliden-methylamin bzw. Benzyliden-anilin mit Cyanacetylchlorid 1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (**3**) bzw. 1,4-Diphenyl-3-cyan-azetidinon-(2) entstehen sollen. *Ziegler* und *Wimmer*<sup>4)</sup> konnten spektroskopisch beweisen, daß die Umsetzung mit Benzyliden-anilin nicht zum Azetidinonderivat, sondern zum  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-anilid führt. Die gleichen Autoren<sup>5)</sup> haben im Falle der Reaktion mit Benzyliden-methylamin den von *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> angegebenen Strukturbeweis als eindeutig akzeptiert, obwohl sie in ihrer früheren Veröffentlichung<sup>4)</sup> selbst die Vermutung äußerten, daß es sich bei der als 1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) bezeichneten Substanz in Wirklichkeit um  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid (**4**) handelte.

Wie oben erwähnt, konnten wir durch Vereinigen von  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-äthylester mit  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid in äthanolischer Natronlauge eine Substanz herstellen, die mit der von *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> auf anderem Wege dargestellten Verbindung **2** identisch ist, wie ein Vergleich der IR-Spektren (Abbild. 1, DMS-Kartei-Nr. 13152) ergab. Offenbar haben *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> bei der thermischen Spaltung von **2** die Ausgangskomponenten unserer Darstellungsmethode erhalten.

Die Autoren<sup>1)</sup> legen dar, daß das IR-Spektrum der Substanz **2** mit den Konstitutionsformeln **2** ( $R = C_2H_5$ ) und **2'** ( $R = C_2H_5$ ) vereinbar sei.

2) Die Abbildungsziffern beziehen sich auf die zitierte Arbeit von *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup>.

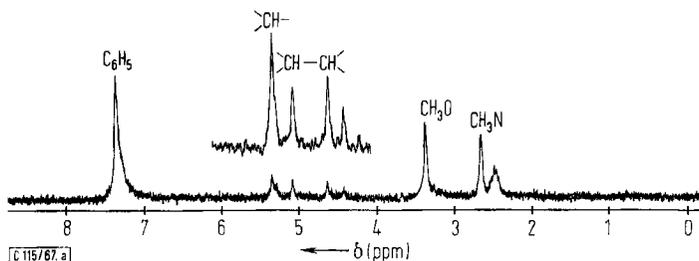
3) *H. Böhme, S. Ebel und K. Hartke*, Chem. Ber. **98**, 1463 (1965).

4) *E. Ziegler und Th. Wimmer*, Mh. Chem. **96**, 1252 (1965).

5) *E. Ziegler und Th. Wimmer*, Mh. Chem. **99**, 130 (1966).



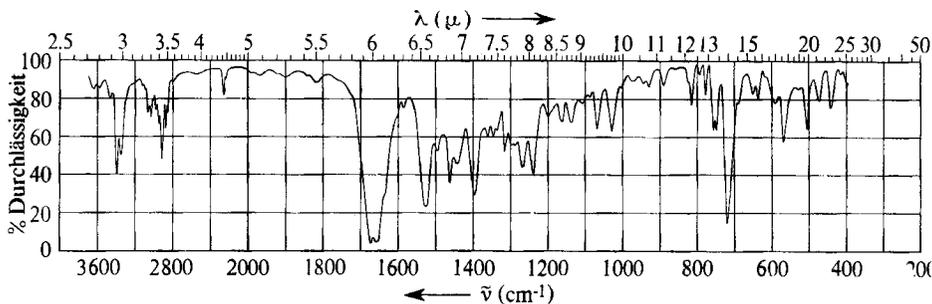
CH<sub>3</sub>) zur NMR-Untersuchung ohne Deuteriumaustausch verwendet und dabei das in Abbild. a dargestellte NMR-Spektrum erhalten.



Abbild. a. NMR-Spektrum von 2' (R = CH<sub>3</sub>) in Hexadeutero-dimethylsulfoxid (schwaches Eigensignal bei 2.5 ppm)

Das Spektrum zeigt die den Substituenten zugehörigen Signale bei 7.37 ppm (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.38 ppm (OCH<sub>3</sub>) und 2.67 ppm (NCH<sub>3</sub>) im zu erwartenden Intensitätsverhältnis und andererseits ein Singulett bei 5.35 ppm, das den linken Teil des AB-Spektrums eines  $\text{>CH-CH<}$ -Strukturelements mit den Schwerpunkten bei 5.20 ppm und 4.53 ppm überdeckt. Damit steht auch das NMR-Spektrum im Widerspruch zur Konstitutionsformel 2, dagegen ist es sehr gut vereinbar mit Konstitutionsformel 2'.

In der Abbild. b ist das IR-Spektrum des Dimerisierungsproduktes von  $\alpha$ -Cyanzimsäure-methylamid dargestellt, das vorzüglich mit Konstitutionsformel 1' (R = CH<sub>3</sub>) übereinstimmt.

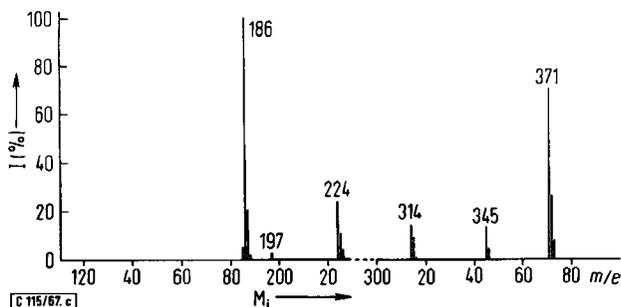


Abbild. b. IR-Spektrum von 1' (R = CH<sub>3</sub>, fest in KBr)

Man erkennt zwei Carbonylbanden, von denen die erste bei 1675/cm der Carbonylbande des  $\delta$ -Lactams zuzuordnen ist, die im Spektrum der Substanz von *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> (Abbild. 1) fast an der gleichen Stelle bei 1672/cm liegt. Die zweite Carbonylbande bei 1657/cm stammt von der sekundären Amidgruppe, deren Amid II-Bande bei 1528/cm zu finden ist. Die entsprechenden Banden treten im Spektrum von *N*-Methylcyanacetamid bei 1657 und 1570/cm auf. Weiterhin beweist die Intensität und Lage der Nitrilbanden bei 2240 und 2253/cm, daß die Doppelbindung in Konjugation zur Nitrilgruppe verschwunden ist.

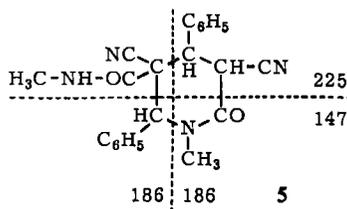
Einen zusätzlichen Beweis für die von uns vorgeschlagene Struktur 1' (R = CH<sub>3</sub>) liefert das Massenspektrum der gleichen Substanz (Abbild. c). Neben dem Massen-

peak 371 =  $M-1$  sind die Massenpeaks 345 und 314 vorhanden, die die Abspaltung des Nitril- und des Methylcarbamoyl-Substituenten anzeigen.

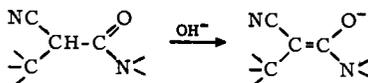


Abbild. c. Massenspektrum von  $1'$  ( $R = \text{CH}_3$ )

Besonders aufschlußreich für die Konstitution sind aber die Massenpeaks 186 und 224, da sie der Aufspaltung des Moleküls in die Ausgangskomponenten (**5**, Vertikalschnitt) und in 2 charakteristische Bruchstücke (**5**, Horizontalschnitt) entsprechen, die nur bei Gültigkeit von Konstitutionsformel  $1'$  möglich sind und Konstitution **1** damit ausschließen.



Schließlich läßt die starke UV-Absorption dieser Substanzen in alkalischem Medium eine dem Cyanacetamid analoge Struktur erkennen:



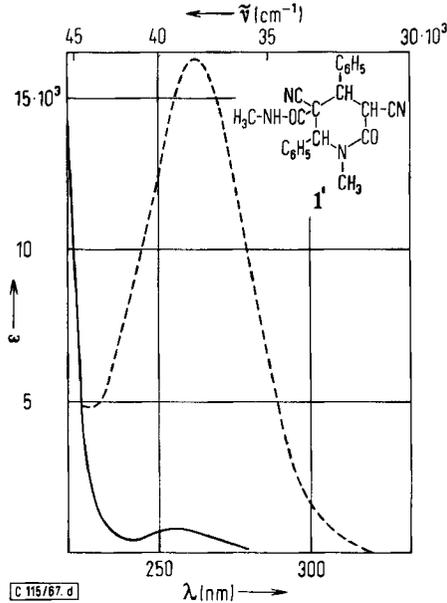
Während die Äthylen-Doppelbindung weit unterhalb von 200 nm absorbiert, verursachen polare Substituenten eine starke bathochrome Verschiebung, wie man am Beispiel der Vergleichssubstanzen 3-Dimethylamino-crotonsäurenitril ( $\lambda_{\text{max}} = 267 \text{ nm}$ )<sup>7)</sup> bzw. 1-Methyl-3-cyan-1.4.5.6-tetrahydro-pyridin ( $\lambda_{\text{max}} = 278 \text{ nm}$ )<sup>8)</sup> erkennt. In der Abbild. d ist das UV-Spektrum von  $1'$  ( $R = \text{CH}_3$ ) dargestellt, dessen Absorptionsbande bei alkalischem Medium im gleichen Bereich liegt wie die der Enamin-nitrile bei neutralem Medium.

Besonders deutlich wird dieser Sachverhalt, wenn man das IR-Spektrum des Natriumsalzes von  $1'$  ( $R = \text{CH}_3$ ) betrachtet (Abbild. e). Als intensivste Bande des Spektrums erscheint die Nitrilbande bei 2140/cm, die wegen Konjugation mit der neu entstandenen  $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung eine außerordentlich große Verschiebung um

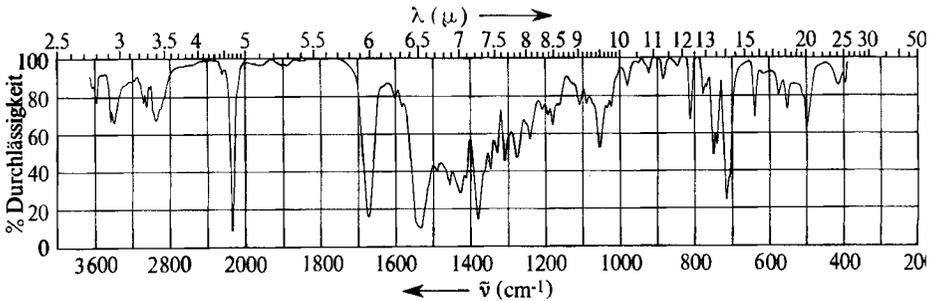
<sup>7)</sup> P. Kurtz, H. Gold und H. Disselnkötter, Liebigs Ann. Chem. **624**, 1 (1959).

<sup>8)</sup> K. Schenker und J. Druey, Helv. chim. Acta **42**, 1960 (1959).

mehr als 100/cm vom Ausgangswert 2253/cm (Abbild. b) erfahren hat. Diese ungewöhnlich niedrige Nitrilfrequenz ist ganz typisch für eine Enamin-nitrilstruktur<sup>9)</sup>. Die nicht konjugierte zweite Nitrilbande liegt unverändert bei 2240/cm, dagegen ist eine der beiden Amid-CO-Banden verschwunden.



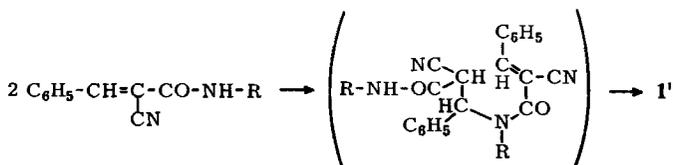
Abbild. d. UV-Spektrum von 1' (R = CH<sub>3</sub>) in Wasser (—) und in 0.1 n NaOH (---)



Abbild. e. IR-Spektrum von 1' (R = CH<sub>3</sub>), Natriumsalz (fest in KBr)

Als chemischer Beweis für die Gültigkeit von Konstitutionsformel 1' ist noch anzuführen, daß mit tertiären  $\alpha$ -Cyan-zimtsäureamiden keine Dimerisierung erfolgt, da der Primärschritt der Reaktion – die Anlagerung des Säureamids an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitril – nicht möglich ist, während die primären und sekundären Amide über die C–H-acide Zwischenverbindung unter Michael-Addition in Gegenwart eines basischen Katalysators weiterreagieren können.

<sup>9)</sup> Vgl. S. Baldwin, J. org. Chemistry 26, 3288 (1961).



Erwartungsgemäß zerfällt die von *Böhme* und *Ebel*<sup>1)</sup> hergestellte Substanz mit der wahren Konstitution **2'** (R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) beim Erhitzen bis zum Schmelzpunkt in Umkehrung dieser Reaktion in die Komponenten  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-äthylester und  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid (**4**), wie man an der Änderung des IR-Spektrums verfolgen kann.

Für die Aufnahme und Diskussion des NMR- bzw. des Massenspektrums sind wir den Herren Dr. *Radeglia*, Deutsche Akademie der Wissenschaften Berlin, und Dr. *Tümmeler*, Forschungsinstitut M. von Ardenne, Dresden, sehr zu Dank verbunden.

### Beschreibung der Versuche

Das Elektronenanlagerungs-Massenspektrum wurde nach dem im Forschungsinstitut M. v. Ardenne, Dresden, entwickelten Verfahren<sup>10)</sup> aufgenommen. Dabei werden Elektronen geringer Energie an die Moleküle angelagert, so daß man relativ fragmentarme Spektren erhält. Die zur Verdampfung in der Ionenquelle erforderliche Temperatur  $T_V$  betrug 60°, die Expositionszeit  $t_E = 5$  Sek.

1.  *$\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid*: 37.0 g *N-Methyl-cyanacetamid* werden mit 40.0 g *Benzaldehyd* und einer Spatelspitze Piperidinacetat in 500 ccm Benzol 7 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Dabei geht die stöchiometrische Menge Wasser über. Vom Reaktionsgemisch wird das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende Rohprodukt aus Benzol umkristallisiert: 45.3 g (64.5 %)  *$\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid* mit Schmp. 97–99°.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04 Gef. C 71.03 H 5.48 N 14.95

2. *4.6-Diphenyl-5-carbamoyl-3.5-dicyan-piperidon-(2)* (**1'**, R = H): 34.0 g  *$\alpha$ -Cyan-zimtsäureamid* werden unter Erwärmen in 200 ccm Methanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit einer aus 4.6 g *Natrium* und 200 ccm *Methanol* bereiteten Natriummethylatlösung versetzt. 15 Min. danach wird mit methanolischer Salzsäure angesäuert und am nächsten Tag das auskristallisierte Reaktionsprodukt abgesaugt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus absol. Äthanol, Dioxan oder Eisessig umkristallisiert. Schmp. 314–315°. Ausb. 20 g (59 %).

C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (344.4) Ber. C 69.75 H 4.68 N 16.27 Gef. C 69.51 H 4.57 N 16.34

Die Reaktion kann statt in Methanol auch in Äthanol ausgeführt und anstelle von Natriummethylat kann alkoholische oder wäßrige Natronlauge verwendet werden. Die Ausbeute an Piperidon-Derivat wird allerdings bei Einsatz wäßriger Natronlauge geringer und die Reinigung des so erhaltenen Rohproduktes ist schwieriger.

3. *1-Methyl-4.6-diphenyl-5-methylcarbamoyl-3.5-dicyan-piperidon-(2)* (**1'**, R = CH<sub>3</sub>): Zu einer Lösung von 75.7 g  *$\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid* in 400 ccm Methanol wird eine aus 9.2 g *Natrium* und 200 ccm *Methanol* hergestellte Natriummethylatlösung gegeben und wenige

<sup>10)</sup> R. Tümmeler, Z. physik. Chem. [Leipzig] **229**, 58 (1965).

Minuten danach mit methanolischer Salzsäure angesäuert<sup>11)</sup>. Das auskristallisierte Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Dioxan kommen 32.7 g (43.2%) der bei 251—252° schmelzenden Substanz.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$  (372.4) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04 Gef. C 70.71 H 5.59 N 15.14

Auch diese Reaktion kann in Äthanol als Lösungsmittel und mit alkoholischer oder wäßriger Natronlauge vorgenommen werden.

4. *1-Methyl-4.6-diphenyl-5-äthoxycarbonyl-3.5-dicyan-piperidon-(2)* ( $2'$ , R =  $C_2H_5$ ): 30.0 g  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid und 32.5 g  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-äthylester werden gemeinsam in 450 ccm absol. Äthanol gelöst. Dazu wird eine Lösung von 6.5 g Ätznatron in 250 ccm absol. Äthanol gegeben und das Gemisch nach 10 Min. mit alkoholischer Salzsäure angesäuert. Die über Nacht ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt (40.5 g = 64.8%, Schmp. 188—198°) wird zweimal aus Dioxan und einmal aus absol. Äthanol umkristallisiert: Schmp. 206—211°. Der Misch-Schmp. mit der nach den Angaben von *Böhme* und *Ebel*<sup>11)</sup> aus *Benzal-methylamin* und *Cyanessigsäure-äthylester* hergestellten Verbindung zeigt keine Depression.

$C_{23}H_{21}N_3O_3$  (387.4) Ber. C 71.30 H 5.47 N 10.86 Gef. C 71.63 H 5.52 N 10.85

<sup>11)</sup> Läßt man das Reaktionsgemisch zu lange im alkalischen Medium, beginnt das Natriumsalz des Piperidon-Derivates auszukristallisieren.