

Günther Dietz, Werner Fiedler und Gottfried Faust

## Umwandlungsprodukte von 1-Methyl-4.6-diphenyl-5-methylcarbamoyl-3.5-dicyan- piperidon-(2)

Aus der Forschungsabteilung I des VEB Arzneimittelwerk Dresden-Radebeul  
(Eingegangen am 16. Juli 1969)

Die Titelverbindung (3) läßt sich mit Triäthylamin zu einem bicyclischen Glutarsäureimid-Derivat (1a) isomerisieren. Hydrolyse mit Schwefelsäure führt entweder zur analogen Verbindung (4) oder unter Aufspaltung des Piperidonringes zum einfachen Glutarsäureimid-Derivat (5a).

Beim Erhitzen von 1-Methyl-4.6-diphenyl-5-methylcarbamoyl-3.5-dicyan-piperidon-(2) (3)<sup>1)</sup> in methanolischer Lösung unter Zusatz von Triäthylamin erhielten wir eine Verbindung 1a, die nach Elementaranalyse und Massenspektrum nur ein Isomeres von 3 sein konnte.

Während das Massenspektrum von 3 als intensivsten Peak  $M/2 = 186$  zeigt, der einer Dissoziation der dimeren Verbindung in die Ausgangskomponenten entspricht<sup>1)</sup>, tritt im Massenspektrum von 1a neben der Sollmasse  $M = 372$  nur der sehr intensive Peak 224 auf, so daß man eine weitergehende Verknüpfung der Additions-partner bei der Isomerisierung vermuten darf.

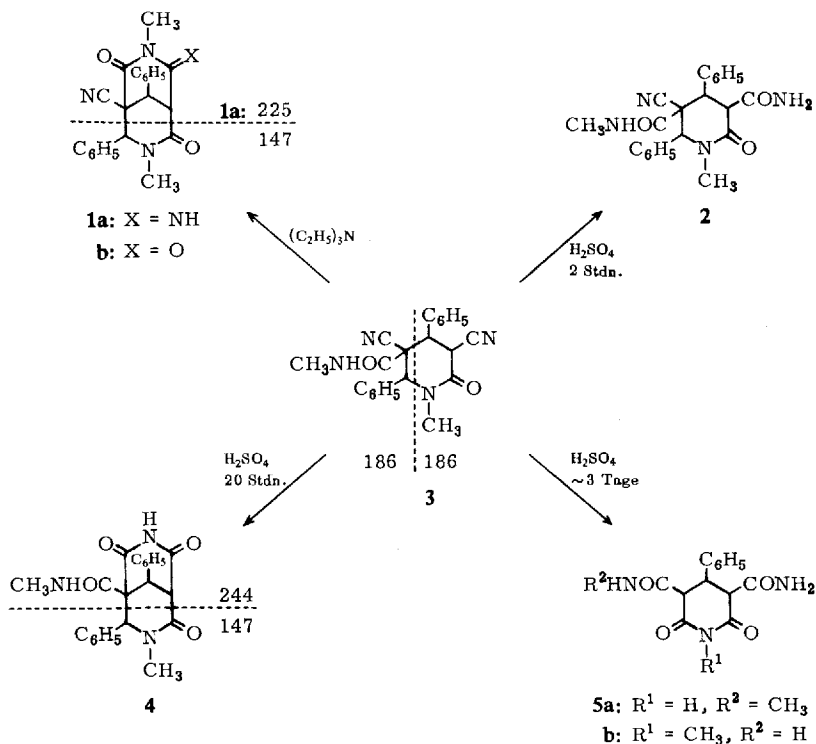
Das IR-Spektrum von 1a läßt zwei Carbonylbanden erkennen, von denen die erste bei 1670/cm wie in 3 der Carbonylbande des  $\delta$ -Lactams zuzuordnen ist, während die zweite bei 1637/cm um 20/cm niedriger liegt als in 3 und wegen des Fehlens einer Amid II-Bande von einer tertiären Amidgruppe herrühren kann.

Besonders aufschlußreich für die Konstitution von 1a ist aber das Auftreten einer intensiven NH-Valenzschwingung bei 3314/cm und die Existenz von nur einer Nitrilbande bei 2253/cm. Diese spektroskopischen Befunde werden am besten durch Konstitutionsformel 1a erklärt.

Beim Erhitzen von 1a mit 1*n* HCl wurde eine Substanz vom Schmp. 240° erhalten, die wegen der Bruttozusammensetzung  $C_{22}H_{19}N_3O_3$  ein Hydrolyseprodukt darstellt.

Das IR-Spektrum weist dieser Verbindung die Konstitution 1b zu, da keine NH-Frequenz vorhanden ist und neben der fast unveränderten Nitrilbande bei 2250/cm eine zusätzliche Carbonylbande bei 1759/cm auftritt, die für Glutarsäureimide charakteristisch ist.

<sup>1)</sup> G. Dietz, W. Fiedler und G. Faust, Chem. Ber. 100, 3127 (1967).



Die saure Verseifung von **3** durch konzentrierte Schwefelsäure lieferte nach zwei-stündiger Einwirkung eine Substanz **2**, während nach 20 Stunden beim Verdünnen mit Wasser die Substanz **4** isoliert werden konnte. Aus der Mutterlauge wurde schließlich innerhalb einiger Tage die Substanz **5a** abgeschieden.

Die Elementaranalyse ergab für **2** eine Bruttozusammensetzung von  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ , welche der Aufnahme von einem Mol  $\text{H}_2\text{O}$  entspricht. Das IR-Spektrum (fest in KBr) läßt auch nur noch eine Nitrilbande bei  $2241/\text{cm}$  erkennen, während im Doppelbindungs-bereich eine dritte Carbonylbande bei  $1645/\text{cm}$  auftritt, die wegen der zusätzlichen NH-Valenzschwingungen bei  $3230$  und  $3425/\text{cm}$  einer primären Amidgruppe zugeordnet werden kann.

Da das UV-Spektrum von **2** im alkalischen Medium keine intensive Absorptionsbande um  $260 \text{ nm}$  im Gegensatz zum Spektrum von **3** ( $\lambda_{\text{max}} 261 \text{ nm}$ ,  $\log \epsilon 4.21$ ) zeigt, muß die Tautomeriefähigkeit von **2** stark beeinträchtigt sein, was nur durch Verseifung der Nitrilgruppe in 3-Stellung von **3** zur primären Amidgruppe verständlich ist.

Das IR-Spektrum der Verbindung **4** besitzt überhaupt keine Nitrilbande mehr, die Amid II-Bande liegt bei  $1540/\text{cm}$  wie im Spektrum von **2** und die höchste Carbonylfrequenz findet sich bei  $1728/\text{cm}$ . Dieser spektroskopische Befund in Verbindung mit der Elementarzusammensetzung  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  läßt nur die Konstitutionsformel **4** sinnvoll erscheinen.

Einen zusätzlichen Beweis für diese Auffassung liefert das Massenspektrum. Neben dem Massenpeak 391 (Sollmasse) beobachtet man den sehr intensiven Peak 243 (4, Horizontalschnitt) sowie die Peaks 186 und 167, die den neu gebildeten Glutarimidring anzeigen, der seinerseits noch den Methylcarbamoyl- bzw. Phenylsubstituenten abspalten kann.

Die aus der Mutterlauge isolierte Substanz **5a** mit der Bruttozusammensetzung  $C_{14}H_{15}N_3O_4$  dürfte nach dem IR-Spektrum ein Glutarimid-Derivat sein, bei dem eine Nitrilgruppe von **3** zur primären Amidgruppe verseift, während die andere zur Bildung des Glutarimidringes verwendet wurde.

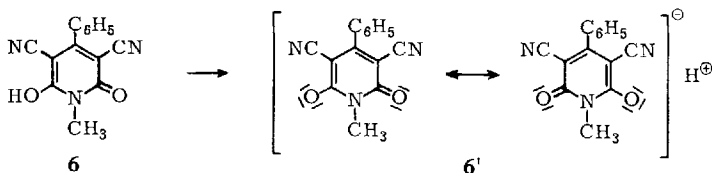
Das IR-Spektrum zeigt die für die Gruppierung CO—NH—CO in Glutarimiden typischen Banden ( $\nu_{NH}$  3107 und 3213/cm sowie  $\nu_{CO}$  1680 und 1730/cm). Die Amid-II-Bande des Methylcarbamoyl-Substituenten ist bei 1560/cm zu finden.

Man kann annehmen, daß **5a** über das primäre Hydrolyseprodukt **2** entsteht. Durch hydrolytische Aufspaltung des Piperidonringes von **2** und Abspaltung von Benzylidenmethylamin stabilisiert sich das verbliebene Restmolekül unter Cyclisierung zum Glutarimid-Derivat **5a**.

Es wäre jedoch auch denkbar gewesen, daß die erhaltene Verbindung die isomere Konstitution eines 1-Methyl-4-phenyl-3.5-dicarbamoyl-piperidindions-(2.6) (**5b**) besitzt. Um diese Möglichkeit auf präparativem Wege auszuschließen, beabsichtigten wir, **5b** durch Umsetzung von  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-methylamid mit Cyanessigsäure-äthylester unter Bildung von 1-Methyl-4-phenyl-3.5-dicyan-piperidindion-(2.6) und dessen anschließende Verseifung darzustellen. Die spektroskopischen Eigenschaften der dabei erhaltenen Substanz **6** waren jedoch nicht mit unseren Vorstellungen vereinbar.

Während das UV-Spektrum überraschenderweise zwei äußerst intensive pH-unabhängige Banden bei 259 ( $\log \epsilon$  4.41) und 337 nm ( $\log \epsilon$  4.36) zeigt, beweist die im IR-Spektrum auftretende intensive Nitrilbande bei 2220/cm die Existenz einer konjugierten Doppelbindung. Die potentiometrische Titration von **6** mit 0.1*n* NaOH erweist die Verbindung als starke einbasische Säure.

Diese Ergebnisse lassen für **6** nur die Konstitution eines Pyridonderivats sinnvoll erscheinen, das durch Ausbildung des mesomeren Anions **6'** außerordentlich stabilisiert wird, wodurch das Vorhandensein nur einer Nitrilfrequenz und die beachtliche Säurestärke ihre Erklärung finden.



Offenbar ist die Möglichkeit zur Ausbildung eines konjugierten Systems die Ursache für die leichte Dehydrierbarkeit in 3.4-Stellung, wobei als Wasserstoffakzeptor das ungesättigte Cyanzimtsäure-methylamid dient.

Bei der Suche nach analogen Reaktionen fanden wir, daß schon *Guareschi*<sup>2)</sup> Benzaldehyd mit Cyanessigester und Ammoniak umgesetzt und dabei eine kristalline Masse erhalten hatte, die, mit siedendem Wasser behandelt, eine wasserlösliche und eine wasserunlösliche Substanz lieferte. *Guareschi* hielt das wasserunlösliche Produkt für eine Molekülverbindung von  $\alpha$ -Cyan-zimtsäure-äthylester und  $\alpha$ -Cyan-zimtsäureamid, während nach unseren Erfahrungen<sup>1)</sup> die Verbindung 4,6-Diphenyl-5-äthoxy-carbonyl-3,5-dicyan-piperidon-(2) gewesen sein dürfte. Bei der wasserlöslichen Substanz handelte es sich um die **6** analoge Verbindung 6-Hydroxy-4-phenyl-3,5-dicyanpyridon-(2).

Für die Aufnahme und Diskussion der Elektronenanlagerungs-Massenspektren nach dem in l. c.<sup>1)</sup> charakterisierten Verfahren sind wir Herrn Dr. *R. Tümmler*, Forschungsinstitut M. von Ardenne, Dresden, sehr zu Dank verbunden.

### Beschreibung der Versuche

1. *6-Imino-3,7-dimethyl-2,9-diphenyl-1-cyan-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonandion-(4,8)* (**1a**): 15,0 g *1-Methyl-4,6-diphenyl-5-methylcarbamoyl-3,5-dicyan-piperidon-(2)* (**3**)<sup>1)</sup> werden in 500 ccm Methanol mit 5 ccm *Triäthylamin* 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Am anderen Morgen wird die grünliche Lösung i. Vak. auf ein Viertel ihres ursprünglichen Volumens eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und aus 100 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 4,3 g (28,7%), Schmp. 244—246°.

$C_{22}H_{20}N_4O_2$  (372,4) Ber. C 70,95 H 5,41 N 15,04 Gef. C 70,81 H 5,31 N 15,03

2. *3,7-Dimethyl-2,9-diphenyl-1-cyan-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonantrion-(4,6,8)* (**1b**): Eine kleine Menge **1a** wird mit 1 *n HCl* einige Min. gekocht und die nach dem Abkühlen ausgeschiedene Substanz aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 240°.

$C_{22}H_{19}N_3O_3$  (373,4) Ber. C 70,76 H 5,13 N 11,25 Gef. C 70,80 H 5,19 N 11,27

3. *1-Methyl-4,6-diphenyl-3-carbamoyl-5-methylcarbamoyl-5-cyan-piperidon-(2)* (**2**): Die Lösung von 2,0 g **3**<sup>1)</sup> in 24 ccm konz. *Schwefelsäure* wird nach 2 Stdn. unter äußerer Kühlung in 50 ccm Wasser gegossen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus 100 ccm Methanol umkristallisiert. Ausb. 1,0 g (48%), Schmp. 287—291°.

$C_{22}H_{22}N_4O_3$  (390,4) Ber. C 67,68 H 5,68 N 14,35 Gef. C 67,63 H 5,81 N 14,28

4. *3-Methyl-2,9-diphenyl-1-methylcarbamoyl-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonantrion-(4,6,8)* (**4**): 8,0 g **3**<sup>1)</sup> werden in 96 ccm konz. *Schwefelsäure* 20 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird in 200 ccm Wasser gegossen, der ausfallende Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus 300 ccm Butanol umkristallisiert. Ausb. 1,2 g (14%), Schmp. 352—354°.

$C_{22}H_{21}N_3O_4$  (391,4) Ber. C 67,50 H 5,41 N 10,74 Gef. C 67,31 H 5,58 N 10,65

5. *4-Phenyl-3-carbamoyl-5-methylcarbamoyl-piperidindion-(2,6)* (**5a**): Aus der schwefelsauren Mutterlauge der unter 4. hergestellten Verbindung kristallisieren innerhalb einiger Tage 2,5 g eines bei 260—265° schmelzenden Produktes aus, das aus 250 ccm Wasser umkristallisiert wird. Ausb. 1,8 g (29%, bezogen auf unter 4. eingesetztes **3**), Schmp. 261—265°.

$C_{14}H_{15}N_3O_4$  (289,3) Ber. C 58,12 H 5,22 N 14,52 Gef. C 58,09 H 5,25 N 14,78

<sup>2)</sup> *J. Guareschi*, C. 1899, II, 118, vgl. auch *J. N. E. Day* und *J. F. Thorpe*, J. chem. Soc. [London] 117, 1465 (1920).

6. *6-Hydroxy-1-methyl-4-phenyl-3.5-dicyan-pyridon-(2)* (6): 2.3 g Natrium werden in 100 ccm absol. Äthanol gelöst und 11.3 g Cyanessigsäure-äthylester zugegeben. Bei Raumtemp. wird eine Lösung von 18.6 g *α-Cyan-zimtsäure-methylamid* in 150 ccm absol. Äthanol zugetropft. Nach 2 Stdn. wird mit methanolischer Salzsäure auf pH 6 eingestellt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der braune Rückstand mehrmals mit Äthanol und Dioxan gewaschen, in 65 ccm Wasser gelöst und die filtrierte Lösung mit 15 ccm konz. Salzsäure versetzt. Dabei fallen 8.2 g eines fast farblosen, zwischen 240 und 270° schmelzenden Produktes aus. Nach mehrmaliger Umkristallisation aus Wasser und Reinigung über das Natriumsalz schmilzt die Verbindung unter Zersetzung zwischen 260 und 275°.

$C_{14}H_9N_3O_2$  (250.2) Ber. C 66.94 H 3.61 N 16.73 Gef. C 67.6 H 3.9 N 16.92

[265/69]