

65. Photoreaktionen des 3-Methyl-4-phenylsydnons

von Karl-Heinz Pfoertner und Joseph Foricher

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(5. II. 80)

Photoreactions of 3-Methyl-4-phenylsydnone

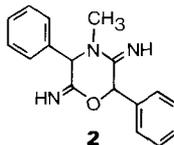
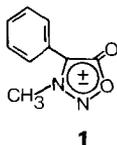
Summary

A procedure for the synthesis of 3-methyl-4-phenylsydnone (**1**) is given. UV. irradiation of **1** in solution generates the nitrile-imine **4** which reacts with activated C, C double bonds and with heterocumulenes to give five-membered heterocycles. In contrast to the 2*H*-azirines which photochemically react with the C, O double bond of phenylisocyanate, **4** adds to the C, N double bond of the latter.

In [1] ist die Herstellung analgetisch wirksamer Pyrrolidine aus 1-Pyrrolinen beschrieben worden, die u. a. durch 1,3-dipolare Cycloaddition von photochemisch aus 3-Aryl-2,2-dimethyl-2*H*-azirinen erzeugten Benzonitril-isopropyliden an Vinylpyridine erhalten wurden. Da auch die 1-Pyrroline eine gewisse biologische Aktivität zeigten, bestand der Wunsch, entsprechend substituierte 2-Pyrazoline auf ihre analgetische Wirksamkeit zu prüfen. Um zu diesen zu gelangen, haben wir das noch nicht beschriebene 3-Methyl-4-phenylsydnon (**1**) synthetisiert und mit Vinylpyridinen sowie mit anderen Dipolarophilen photochemisch umgesetzt.

1. *Synthese von 3-Methyl-4-phenylsydnon (1)*. Die Synthese von **1** folgte im wesentlichen der allgemeinen Vorschrift von Baker *et al.* [2], nach welcher die Sydnone durch Nitrosierung der entsprechenden Glycine und anschließende Cyclisierung mit Acetanhydrid gewonnen werden.

Das hierzu benötigte *N*-Methyl-2-phenylglycin haben wir auf folgendem Wege hergestellt: Die Einwirkung von Methylamin auf Mandelsäurenitril in Äthanol lieferte *α*-Methylamino-phenylacetonitril und als Nebenprodukt 2,5-Diimino-4-methyl-3,6-diphenylmorpholin (**2**). Um die zu **2** führende basenkatalysierte Addition von *α*-Methylamino-phenylacetonitril an noch nicht umgesetztes Mandelsäurenitril weitgehend zu unterdrücken, haben wir mit einem grossen Überschuss an Methylamin und bei Temperaturen unterhalb 15° gearbeitet. Das substituierte Acetonitril wurde nach der Methode von Becke *et al.* [3] in Ameisensäure durch Einleiten von Chlorwasserstoff in das Säureamid umgewandelt und dieses mit halbkonzentrierter Salzsäure zum *N*-Methyl-2-phenylglycin hydrolysiert.



Die Strukturen der Verbindung **1** und **2** haben wir aus ihren im experimentellen Teil angegebenen spektroskopischen und analytischen Daten abgeleitet. Im Massenspektrum von **1** erkennt man die für fast alle Sydnone typische Fragmentierung [4], bei welcher das Ion ($M^+ - NO - CO$) zum Basissignal wird und in ihrem IR.-Spektrum die charakteristische Sydnon-Bande bei 1730 cm^{-1} . Der Strukturvorschlag für die Verbindung **2** stützt sich u. a. auf die Tatsache, dass bei ihrer sauren Hydrolyse α -Methylaminophenylacetonitril zurückgebildet wird.

2. *Photoreaktionen von 1*. Analog zur Photochemie ähnlich substituierter Sydnone [5] wird auch hier angenommen, dass die UV.-Bestrahlung von **1** auf dem Weg über das 2-Oxa-1,5-diazabicyclo[2.1.0]pentan-3-on (**3**) zum Nitrilimin **4** führt, welches sich mit verschiedenen Dipolarophilen unter Ausbildung von Fünfring-heterocyclen abfangen lässt (*Tab.*).

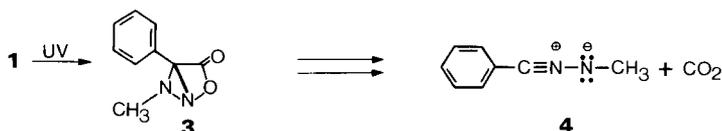


Tabelle. *Photoprodukte der 1,3-dipolaren Cycloaddition von 3-Methyl-4-phenylsydnon (1) an verschiedene Dipolarophile*

Dipolarophil	Photoprodukt	
2-Vinylpyridin		5
4-Vinylpyridin		6
Fumarsäure-diäthylester		7
Acetylen-dicarbonsäure-diäthylester		8
Phenylisocyanat		9
Kohlendioxid		10
Schwefelkohlenstoff		11

Die in der *Tabelle* angegebenen Strukturen der Verbindungen **5-11** sind mit ihren spektroskopischen und analytischen Daten im Einklang. Die Verknüpfung des Pyridylrestes mit C(5) des 2-Pyrazolinringes in **5** und **6** wurde durch ein Deuterierungsexperiment gesichert, bei dem die zwei H-Atome an C(4) infolge der Aktivierung durch die benachbarte C,N-Doppelbindung gegen D ausgetauscht wurden (siehe exper. Teil); mit dem Pyridylrest in 4-Stellung hätte nur ein H-Atom gegen D ausgetauscht werden können. Die *trans*-Stellung der beiden Äthoxycarbonylgruppen in **7** ist nicht bewiesen, sondern wird in Analogie zum Cycloaddukt des aus 3-Phenyl-2,2-dimethyl-2*H*-azirin gebildeten Benzonnitril-isopropylids an Fumarsäurediäthylester [6] angenommen (vgl. auch [7]). Im Gegensatz zur analogen Reaktion in der Azirin-Photochemie [6] addiert sich das Nitrilimin **4** nicht an die C,O-, sondern an die C,N-Doppelbindung von Phenylisocyanat. Wir konnten zeigen, dass das daraus resultierende Photoprodukt **9** mit dem von *Bany & Tadeusz* [8] auf konventionellem Wege erhaltenen 1-Methyl-3,4-diphenyl-1,4-dihydro-5*H*-1,2,4-triazol-5-on identisch ist. Die Addition von **4** an CO₂ und damit auch an CS₂ entspricht dem von *Krauch et al.* [9] angegebenen Schema, was durch Vergleich der Verbindung **10** mit dem von uns auf einem anderen Wege [10] synthetisierten 3-Methyl-4-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-on bewiesen werden konnte. Ein Kohlendioxid-Addukt gleicher Struktur wurde auch in [5] beschrieben.

In Bezug auf die biologische Aktivität ist zu bemerken, dass **6** eine schwache analgetische Wirkung zeigt. Interessanter ist die ausgeprägte virushemmende Wirkung von **11** gegenüber Polioviren *in vitro*, die *in vivo* allerdings nicht mehr zu erkennen ist.

Wir danken den Herrn *K. Stalder* und *M. Haldimann* für ihre experimentelle Mitarbeit sowie Herrn Dr. *W. Arnold*, Herrn *W. Meister* und Frau Dr. *M. Grosjean* für die Aufnahmen und Interpretation der Spektren und dem Mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung Dr. *A. Dirscherl*) für die Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Siehe [11]. - Die Belichtungen wurden mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe des Typs TQ 2024 (2000 Watt, *Quarzlampengesellschaft mbH, Hanau*) bei 24-25° in einem Ringmantelgefäß entweder durch einen 5 mm dicken Pyrexglasfilter oder durch einen wassergekühlten Kupfersulfat-Filter (35 g CuSO₄ · 5 H₂O in 1 l Wasser, Schichttiefe 1 cm) vorgenommen. Den Fortgang der Reaktion verfolgten wir dünnschichtchromatographisch. Alle verwendeten Lösungsmittel waren *p. a.* (*Merck*).

3-Methyl-4-phenylsydnon (1). Zu einer auf 3° gekühlten Lösung von 25 g Methylamin in 50 ml Methanol wurden unter Rühren 112,8 g gereinigtes¹⁾ Mandelsäurenitril zugetropft, wobei die Temperatur auf 15° anstieg. Es wurden noch einmal 25 g Methylamin in 50 ml Methanol zugesetzt und das Gemisch 2 Std. auf 40-50° gehalten. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieben 122,9 g (99,2%) *α*-(Methylamino)-phenylacetonitril als Öl zurück, welches tropfenweise in auf 0° gekühlter Ameisensäure gelöst wurde. Dann leitete man HCl-Gas in kräftigem Strom 5 Std. lang durch die Lösung, welche dabei auf 45° gehalten wurde. Es wurde dann auf 0° abgekühlt und mit 150 ml

¹⁾ Da das handelsübliche Mandelsäurenitril noch Benzaldehyd enthält, wurde es in Äther gelöst und 6 Std. mit einer konz. wässrigen Kaliumhydrogensulfat-Lösung gerührt. Die Ätherphase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und mit Aktivkohle entfärbt. In dem nach Abdampfen des Äthers zurückbleibenden Mandelsäurenitril ist mit spektroskopischen Methoden kein Benzaldehyd mehr nachweisbar.

ebenfalls auf 0° gekühltem Aceton vermischt. Über Nacht kristallisierten bei dieser Temperatur 104,5 g (61,9%) α -Methylamino-phenylacetamid-hydrochlorid (Smp. der freien Base: 155–157°) aus. Dieses wurde in 260 ml halbkonzentrierter Salzsäure 1 Std. auf Siedetemperatur erhitzt. Nach dem Einengen auf 120 ml wurden beim Abkühlen auf 0° 104,1 g (99,1%) *N*-Methyl-2-phenylglycinhydrochlorid (das freie *N*-Methyl-2-phenylglycin sublimiert ohne zu schmelzen bei 274°) erhalten. In die Lösung des Hydrochlorids in 125 ml Wasser wurde unter Rühren bei 5° 10 Std. lang N₂O₄ eingeleitet. Schon nach 1 Std. begann ein zähes Öl auszufallen. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 1 Std. mit Stickstoff gespült und dann mit Dichlormethan extrahiert, was insgesamt 75,5 g (75,2%) *N*-Methyl-*N*-nitroso-2-phenylglycin als gelbes Öl ergab. Letzteres wurde zusammen mit 150 ml Acetanhydrid rasch auf 75° erhitzt und 15 bis 20 Min. auf dieser Temperatur gehalten. Dann kühlte man schnell auf RT. ab und goss auf 100 g Eis. Die dabei ausgefallene Substanz wurde aus Benzol/Cyclohexan 3:1 umkristallisiert: 30,7 g (44,7%) **1** als farblose Kristalle vom Smp. 126–128°. – IR. (KBr): 1730 (Sydnon); 1601, 1531, 1486 (Aromat); 770, 699 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 4,11 (s, CH₃-N). – MS.: 176 (M⁺, 44); 118 (100); 103 (12); 77 (38).

C₉H₈N₂O₂ (176,55) Ber. C 61,36 H 4,58 N 15,90% Gef. C 61,28 H 4,44 N 15,85%

2,5-Diimino-4-methyl-3,6-diphenylmorpholin (2). In einer Lösung von 11,7 g Methylamin in 36 ml Äthanol wurden 1,25 g Natriumacetat aufgeschlämmt und zu dieser Mischung ohne zu kühlen unter Rühren 50 g gereinigtes Mandelsäurenitril¹⁾ getropft. Dabei stieg die Temperatur auf 50° an. Anschliessend hielt man noch 1 Std. bei 70°. Nach dem Abkühlen wurde unter Rühren bis zur beginnenden Trübung Wasser zugetropft und bei RT. stehengelassen. Es kristallisierten 11 g (10,5%) **2** vom Smp. 168°. – IR. (KBr): 3532, 3422, 3310, 3200 (NH); 1700, 1681 (C=N); 1617, 1598 (Aromat); 749, 704 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 2,27 (s, CH₃-N); 4,15 und 4,78 (2 s, H-C(3) und H-C(6)). – MS.: 264 (M⁺ – CH₃, 1); 252 (20); 251 (21); 235 (56); 209 (82); 208 (75); 194 (30); 175 (94); 120 (96); 118 (100); 116 (92); 106 (55); 104 (28); 91 (25); 77 (37); 42 (45).

C₁₇H₁₇N₃O (279,34) Ber. C 73,10 H 6,13 N 15,04% Gef. C 72,99 H 6,14 N 14,96%

2-(1-Methyl-3-phenyl-2-pyrazolin-5-yl)-pyridin-hydrochlorid (5 · HCl). Aus 15,2 g (86 mmol) **1** und 15 g (142,6 mmol) 2-Vinylpyridin in 2 l Dioxan (Pyrex-Filter). Belichtungsdauer: 9,8 Std. Nach Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Aceton 9:1) kristallisierten aus äthanolischer Salzsäure 5,3 g (22,5%) **5 · HCl**, Smp. 194°. – IR. (KBr): 2560, 2360 (NH⁺); 1632 (C=N); 1616, 1592, 1565, 1542, 1499 (Aromat, Heteroaromat); 787 (2-Pyridyl); 767, 692 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,93 (s, CH₃-N); 3,04 (d × d, J = 16,5 und J = 13, ein H-C(4)); 4,15 (d × d, J = 16,5 und J = 11, zweites H-C(4)); 5,14 (d × d, H-C(5)). – MS.: 237 (19); 194 (15); 193 (31); 159 (100); 106 (18).

C₁₅H₁₅N₃ · HCl (237,31 + 36,46) Ber. C 65,81 H 5,89 N 15,35% Gef. C 65,74 H 5,84 N 15,28%

4-(1-Methyl-3-phenyl-2-pyrazolin-5-yl)-pyridin (6). Aus 20 g (113,2 mmol) **1** und 36 g (342,4 mmol) 4-Vinylpyridin in 2,5 l Benzol (Pyrex-Filter). Belichtungsdauer: 10,3 Std. Nach der Chromatographie an Kieselgel (Benzol) wurde ein gelbes Öl erhalten, das bei 80° i. HV. (10 Std.) vom restlichen Lösungsmittel befreit wurde. Ausbeute: 11,4 g (42,4%) **6**. – IR. (KBr): 2790 (CH₃-N); 1670 (C=N); 1600, 1587, 1560, 1497 (Aromat, Heteroaromat); 824 (4-Pyridyl); 764, 696 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 2,85 (s, CH₃-N); 2,88 (d × d, J = 16 und J = 15, ein H-C(4)); 4,15 (d × d, J = 16,5 und J = 11, zweites H-C(4)); 4,12 (d × d, H-C(5)). – MS.: 237 (M⁺, 60); 159 (100); 104 (12); 77 (14).

C₁₅H₁₅N₃ (237,31) Ber. C 75,92 H 6,37 N 17,71% Gef. C 75,76 H 6,32 N 17,54%

Deuterierung. Das Deuterierungsexperiment wurde analog wie das in [1] beschriebene durchgeführt. MS.: 240 (D₃ – M⁺, 25); 239 (D₂ – M⁺, 65); 238 (D₁ – M⁺, 32); 162 (32); 161 (100); 160 (40); 105 (20); 104 (17); 77 (25).

1-Methyl-3-phenyl-2-pyrazolin-4,5-dicarbonsäurediäthylester (7). Aus 17,6 g (99,6 mmol) **1** und 17,2 g (99,8 mmol) Fumarsäurediäthylester in 2,5 l Dioxan (CuSO₄-Filter). Belichtungsdauer: 8 Std. Nach der Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Aceton 99:1) wurde das erhaltene Öl bei 117°/0,1 Torr destilliert. Ausbeute: 7,4 g (24,4%) **7**. – IR. (KBr): 1742 (Ester-CO); 1649 (C=N); 1603, 1590, 1563, 1500 (Aromat); 1182 (Ester); 762, 697 (monosubst. Benzol). – ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,17 und 1,82 (2 t mit je J = 7, Ester-CH₃); 3,09 (s, CH₃-N); 4,15 und 4,23 (2 qa mit je J = 7, Ester-CH₂); 4,18 und

4,60 (2 d, $J=11$, H-C(4) und H-C(5)). - MS.: 304 (M^+ , 13); 231 (24); 187 (73); 159 (100); 158 (38); 77 (19); 29 (54).

$C_{16}H_{20}N_2O_4$ (304,35) Ber. C 63,14 H 6,62 N 9,20% Gef. C 63,04 H 6,67 N 9,03%

1-Methyl-3-phenylpyrazol-4,5-dicarbonsäurediäthylester (8). Aus 9,2 g (52,1 mmol) **1** und 9,2 g (54,0 mmol) Acetylendicarbonsäurediäthylester in 2 l Dioxan (CuSO₄-Filter). Belichtungsdauer: 5 Std. Nach der Chromatographie an Kieselgel (Benzol/Aceton 9:1) wurde das erhaltene Öl bei 50° i.HV. (10 Std.) vom restlichen Lösungsmittel befreit. Es kristallisierte nach einigen Tagen Stehen bei RT. Ausbeute: 3,7 g (23,5%) **8**, Smp. 39–41°. - IR. (KBr): 1728 (Ester-O); 1604, 1580, 1531, 1488 (Aromat, Heteroaromat); 1247 (Ester); 770, 698 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,25 und 1,34 (2 t mit je $J=7$, Ester-CH₃); 4,11 (s, CH₃-N); 4,27 und 4,35 (2 qa mit je $J=7$, Ester-CH₂). - MS.: 302 (M^+ , 87); 257 (67); 229 (100); 81 (31); 29 (28).

$C_{16}H_{18}N_2O_4$ (302,33) Ber. C 63,56 H 6,00 N 9,27% Gef. C 63,47 H 6,01 N 9,05%

1-Methyl-3,4-diphenyl-1,4-dihydro-5H-1,2,4-triazol-5-on (9). Aus 15 g (84,9 mmol) **1** und 30 g (251,8 mmol) Phenylisocyanat in 2 l Dioxan (CuSO₄-Filter). Belichtungsdauer: 10 Std. Nach Abdestillation des überschüssigen Phenylisocyanats i.HV. wurde der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 7,4 g (34,7%) **9**, Smp. 180–181° (Lit.: 181–181,5° [7]). - IR. (KBr): 1712 (CO, Fünfringimidtyp); 1595, 1540, 1504 (Aromat); 764, 700 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,58 (s, CH₃-N). - MS.: 251 (M^+ , 100); 250 (90); 132 (18); 131 (16); 104 (15); 77 (28).

$C_{15}H_{13}N_3O$ (251,29) Ber. C 71,70 H 5,21 N 16,72% Gef. C 71,65 H 5,18 N 16,76%

3-Methyl-4-phenyl-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (10). Aus 10 g (56,6 mmol) **1** in 2 l Dioxan (Pyrex-Filter). Während der Belichtung wurde durch eine Gasfritte fein verteiltes CO₂ durch die Lösung geleitet. Belichtungsdauer: 11 Std. Nach 2maliger Kristallisation aus Äthanol erhielt man 9,1 g (91,2%) **10** vom Smp. 102–103° (Lit.: 101° [10]). - IR. (KBr): 1774 (CO, Fünfringlactontyp); 1613, 1599, 1575, 1495 (C=N, Aromat); 742, 691 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,45 (s, CH₃-N). - MS.: 176 (M^+ , 100); 132 (28); 131 (14); 105 (24); 104 (24); 77 (36).

$C_9H_8N_2O_2$ (176,18) Ber. C 61,36 H 4,58 N 15,90% Gef. C 61,42 H 4,63 N 15,91%

3-Methyl-4-phenyl-1,3,4-thiadiazol-2(3H)-thion (11). Aus 10 g (56,6 mmol) **1** und 200 ml Schwefelkohlenstoff in 2,5 l Benzol (Pyrex-Filter). Belichtungsdauer: 12 Std. Nach der Chromatographie an Kieselgel (Benzol) kristallisierten aus Äthanol 3,7 g (31,4%) **11** vom Smp. 123°. - IR. (KBr): 1587, 1520, 1491 (Aromat); 770, 689 (monosubst. Benzol). - ¹H-NMR. (CDCl₃): 3,93 (s, CH₃-N). - MS.: 208 (M^+ , 100); 132 (23); 131 (18); 105 (30); 104 (47); 72 (47); 44 (65).

$C_9H_8N_2S_2$ (208,30) Ber. C 51,90 H 3,87 N 13,45% Gef. C 52,09 H 3,88 N 13,43%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Aeppli, K. Bernauer, F. Schneider, K. Strub, W. E. Oberhänsli & K.-H. Pfortner, Helv. 63, 630 (1980).
- [2] W. Baker, W. D. Ollis & V. D. Poole, J. chem. Soc. 1949, 307.
- [3] F. Becke, H. Fleig & P. Pässler, Liebigs Ann. Chem. 749, 198 (1971).
- [4] J. H. Bowie, R. A. Eade & J. C. Earl, Austral. J. Chemistry 21, 1665 (1968).
- [5] Y. Huseye, A. Chinone & M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 1667 (1971); vgl. auch M. Märky, H. Meier, A. Wunderli, H. Heimgartner, H. Schmid & H.-J. Hansen, Helv. 61, 1477 (1978).
- [6] P. Gilgen, H. Heimgartner & H. Schmid, Heterocycles 6, 143 (1977).
- [7] H. Gothardt & F. Reiter, Chem. Ber. 112, 1206 (1979).
- [8] Bany & Tadeusz, Roczniki Chem. 42, 247 (1968).
- [9] C. H. Krauch, J. Kuhls & H. J. Piek, Tetrahedron Letters 1966, 4043.
- [10] M. Golfer & R. Milcent, Bull. Soc. Chim. France 1973, 254.
- [11] K.-H. Pfortner & R. Zell, Helv. 63, 645 (1980).