

Zur Reaktivität 4,5-ungesättigter 3-Oxoalkannitrile gegenüber *Michael*-Acceptoren**

Gottfried Heinisch*, Wolfgang Holzer und Galal A. M. Nawwar¹

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 17. Juni 1985. Angenommen 2. Juli 1985)

Reactions of 4,5-Unsaturated 3-Oxoalkanenitriles with Michael Acceptors

The 3-oxonitrile **1** as well as the 2-benzylidene-3-oxonitrile **4** on reaction with benzylidenemalononitrile or malononitrile, respectively, afford 2-amino-4*H*-pyran derivative **3** in high yield. In contrast, reactions of **1** and **4** with ethyl benzylidenecyanoacetate (**6**) or ethylcyanoacetate, respectively, predominantly lead to a carbocyclic compound, which is also obtained as main product on attempted condensation of **1** with benzaldehyde. Based on spectroscopic data, structure **5** is proposed for the novel compound; its formation is interpreted in terms of piperidine-catalysed addition of **1** to **4** and subsequent intramolecular *Michael* addition. Reaction mechanisms for the conversion of **1** and **6** or **4** and ethylcyanoacetate to **5** are discussed.

(*Keywords: Reactions with Michael Acceptors; 2-Amino-5-cyano-4H-pyrane-3-carboxylic acid derivatives*)

Einleitung

3-Oxoalkannitrile stellen wertvolle Ausgangsmaterialien für eine Vielzahl heterocyclischer Systeme dar². Im Rahmen von Untersuchungen des Synthesepotentials 4,5-ungesättigter 3-Oxoalkannitrile³ berichten wir hier über Umsetzungen von Cinnamoylacetoneitril (**1**) mit den *Michael*-Acceptoren Benzylidenmalonsäuredinitril (**2**) und Benzylidencyanoessigsäureethylester (**6**). Dabei interessierte in erster Linie, ob sich **1** — in Analogie zu kürzlich publizierten Synthesen von Pyrano[2,3-*c*]pyrazolen^{4,5} aus den entsprechenden 3-Methyl-2-pyrazolin-5-onen — als Edukt für den Aufbau von 2-Amino-4*H*-pyranen des Typs **3** bzw. **7** eignet.

** Herrn Univ. Prof. Dr. Dr. h.c. K. Kratzl zum 70. Geburtstag gewidmet.

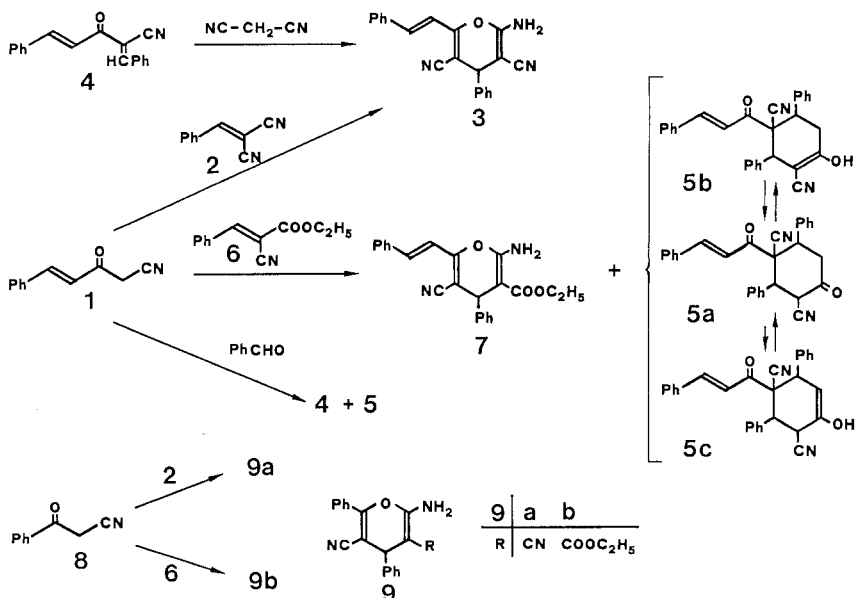
Ergebnisse und Diskussion

Mit Benzylidenmalonsäuredinitril (**2**) reagiert das γ,δ -ungesättigte Oxonitril **1** glatt (86% Ausbeute) zu einer Verbindung, für welche schon auf Grund der analytischen Daten und des $^1\text{H-NMR}$ - bzw. IR-Spektrums die 2-Amino-4*H*-pyranstruktur **3** nahelag. Dieser Strukturvorschlag findet im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **3** Bestätigung:

Abgesehen von zwei Signalen, die den olefinischen C-Atomen der Seitenkette zuzuordnen sind, entspricht das Spektrum weitestgehend dem des literaturbekannten⁶⁻⁸ 4*H*-Pyranderivats **9a**, das wir in einfacher Weise auch via *Michael*-Addition von Benzoylacetonitril **8**⁹ an **2** mit 91% Ausbeute erhielten (vgl. Schema 1).

Während nun aus **8** durch Reaktion mit Benzylidencyanessigsäureethylester (**6**) auch der Carbonsäureester **9b**, der schon früher aus 2-Benzyliden-3-oxo-3-phenylpropanitril und Cyanessigsäureethylester hergestellt wurde^{6,7}, erhalten wird, ergab die Umsetzung von **1** mit **6** unter analogen Bedingungen ein Zweikomponentengemisch, in dem der angestrebte Ester **7** nur in untergeordneter Menge neben einer weiteren neuen Verbindung **5** (siehe unten) vorlag. Zusammen mit den erwähnten Ergebnissen^{6,7} und unserem Befund, daß das 2-Benzyliden-3-oxonitril **4**¹⁰

Schema 1

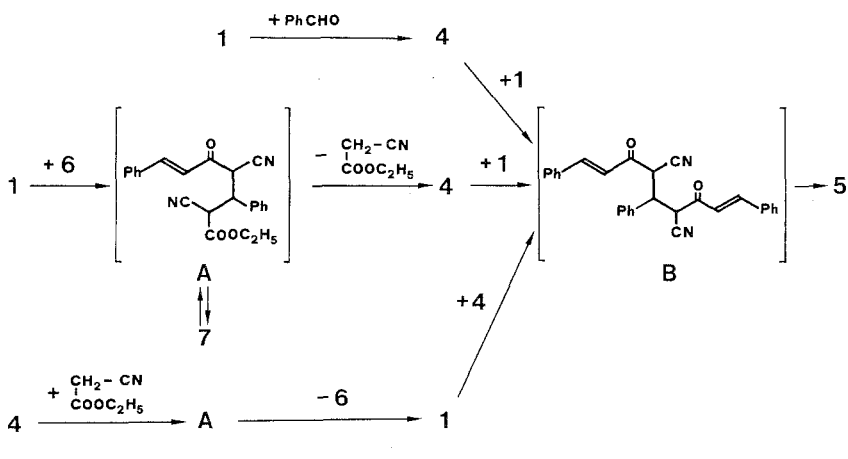


mit Malonsäuredinitril glatt zum Dinitril **3** umgesetzt werden kann (vgl. Schema 1), veranlaßte uns dies, nun auch **4** mit Cyanessigsäureethylester unter Piperidinkatalyse zur Reaktion zu bringen. Auch dabei resultierte jedoch wieder überwiegend **5** (Ausbeute bezogen auf **4** > 60%). Verbindung **5** fiel überdies beim Versuch der Darstellung von **4** aus **1** und Benzaldehyd als Hauptprodukt im Gemisch mit 28% **4** an, während **8** gemäß Lit.¹¹ mit Benzaldehyd glatt zu 2-Benzyliden-3-oxo-3-phenylpropannitril reagiert.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde, der massenspektrometrisch ermittelten Elementarzusammensetzung $C_{29}H_{22}N_2O_2$ und der IR- bzw. NMR-Daten (siehe Tabelle 1) schlagen wir für die neue Verbindung **5** die in Schema 1 angeführte carbocyclische Struktur vor. Das Auftreten von nur einer Carbonylkohlenstoffresonanz im ^{13}C -NMR-Spektrum weist gemeinsam mit dem Signal eines gegen Deuterium austauschbaren Protons im 1H -NMR-Spektrum darauf hin, daß **5** in d_6 -DMSO-Lösung enolisiert vorliegt.

Eine Entscheidung zwischen den beiden möglichen Enolformen **b** und **c**, von denen erstere aus kinetischen Gründen bevorzugt entstehen sollte, läßt sich anhand des Auftretens des Singulets eines Protons und dem ABX-System dreier Protonen im Aliphatenbereich des 1H -NMR-Spektrums eindeutig treffen. Mit den tautomeren Strukturen **5a** und **5c** wären diese Befunde ebensowenig wie das Resonanzmuster der sp^3 -hybridisierten C-Atome im ^{13}C -NMR-Spektrum in Einklang zu bringen. Im Festzustand liegt **5**, das nur als amorphes Pulver erhalten werden konnte, ebenso wie in $CDCl_3$ -Lösung als Diketon **a** vor*, wie aus IR und NMR-Spektren folgt.

Schema 2



* Aussagen bezüglich der Stereochemie von **5** lassen sich anhand der vorliegenden Daten zur Zeit noch nicht treffen.

Tabelle 1. *Spektroskopische Daten von 5*

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 2.6–3.1(m, 2H, H-5, AB-Teil des ABX-Systems der Protonen am C-5 und C-6), 4.1–4.3(m, 1H, H-6, X-Teil des ABX-Systems der Protonen am C-5 und C-6), 4.9(s, 1H, H-2), 7.1–7.8(m, 17H, Phenyl-H, Olefin-H), 11.1–11.8(s, 1H, Enol-H, mit D_2O austauschbar) ppm.	$^{13}\text{C-NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 34.1(C-5), 43.0, 46.6(C-2, C-6), 62.7, 82.1(C-1, C-3), 116.8(C=N), 117.1(C=N), 120.3(Cinnamoyl-C-2), 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.5, 128.9, 129.0, 131.2(Phenyl-C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', Phenyl-C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'', Phenyl-C-2''', C-3''', C-4''', C-5''', C-6'''), 133.6, 135.7, 137.1(Phenyl-C-1', Phenyl-C-1'', Phenyl-C-1'''), 145.1(Cinnamoyl-C-3), 168.0(C-4), 190.1(C=O) ppm.
IR: 1680 (C=O konjugiert), 1740 (C=O), 2200, 2260 (C=N).	MS: m/e(%) = 430(M^+ , 3), 131(100), 103(88), 77(83). Hochaufgelöstes MS: M_{ber} (für $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$) = 430.16813 M_{gef} = 430.1693 \pm 0.0022

Die zunächst überraschende Bildung der carbocyclischen Verbindung **5** bei Reaktion von **1** mit Benzaldehyd lieferte einen ersten Anhaltspunkt für eine mechanistische Deutung der Bildung von **5** auch aus **1** und **6** bzw. aus **4** und Cyanessigsäureethylester: Das Entstehen von **5** aus **1** und Benzaldehyd läßt sich wohl nur unter der Annahme erklären, daß das primär gebildete Aldolkondensationsprodukt **4** als *Michael*-Acceptor in einer Konkurrenzreaktion noch im Reaktionsgemisch vorhandenes Edukt **1** unter Bildung eines (nicht gefaßten) Intermediats **B** addiert, welches in weiterer Folge unter intramolekularer *Michael*-Reaktion zu **5** cyclisiert (siehe Schema 2). Tatsächlich ließ sich zeigen, daß äquimolare Mengen **1** und **4** unter Piperidinkatalyse praktisch quantitativ zu **5** reagieren.

Die Bildung von **5** bei der Reaktion von **1** mit **6** bzw. bei der Reaktion von **4** mit Cyanessigsäureethylester kann dementsprechend unter der Annahme der Einstellung eines Gleichgewichts $\mathbf{1} + \mathbf{6} \rightleftharpoons \mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{4} + \text{NC-CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$ zwanglos interpretiert werden*, wodurch letztlich die Cyclisierung des Intermediats **A** zum Pyrandervivat **7** von der Bildung von **5** konkurrenziert wird.

Michael-Reaktionen von 4,5-ungesättigten 3-Oxoalkannitrilen mit Benzylidenmalonsäuredinitril eignen sich somit ausgezeichnet zur Synthe-

* Im DC des Reaktionsansatzes von **4** mit Cyanessigsäureethylester sind neben **5** und geringen Anteilen von **7** auch Spuren von **6** nachweisbar. In diesem Zusammenhang sei auf die Befunde bei Reaktionen von aktiven Methylenverbindungen mit elektrophilen Olefinen¹³ verwiesen. Derartige „Ylidene-Exchange“-Reaktionen wurden kürzlich auch von anderen Autoren^{5,7,12} beobachtet.

se entsprechend substituierter 2-Amino-4-phenyl-4*H*-pyran-3,5-dicarbonitrile. Als Edukte für Verbindungen des Typs **7** sind diese ungesättigten Ketosäurenitrile — angesichts bevorzugter Bildung von **5** — nur bedingt geeignet.

Dank

Die Autoren danken Herrn Doz. E. Haslinger für die Aufnahme der ¹³C-NMR-Spektren und der Hochschuljubiläumsstiftung der Stadt Wien für Unterstützung der vorliegenden Arbeit durch Sachbeihilfe. G. A. M. Nawwar dankt dem Österreichischen Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung für die Gewährung eines Stipendiums.

Experimenteller Teil

Schmp.: Kofler-Heiztischmikroskop (Reichert), nicht korrigiert. IR-Spektren (KBr-Preßlinge): Jasco IRA-1. ¹H-NMR-Spektren (δ -Werte gegen TMS als inneren Standard): Varian EM 390 (90 MHz), Bruker WM 250 (250 MHz); ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WM 250 (62.9 MHz). MS-Spektren (70 eV): Varian MAT CH-7. Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (0.063—0.200 mm, Merck). Präparative Schichtchromatographie (PSC): PSC-Fertigplatten (20 × 20 cm, Kieselgel 60 F254, Merck). Elementaranalysen: Dr. J. Zak, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien.

2-Benzyliden-3-oxo-5-phenyl-4-pentenitril (**4**)

Eine Lösung von 1.71 g (10 mmol) **1**, 1.06 g (10 mmol) Benzaldehyd und 2 ml Triethylamin in 70 ml Eisessig wurde 1.5 h unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde auf 400 ml Wasser gegossen, mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen verblieben 2.17 g gelbliches Öl, das nach Digerieren mit Petrolether durch stufenweise SC getrennt wurde. Elution mit Dichlormethan lieferte 726 mg (28%) **4** als gelbliche Kristalle, Schmp. 151—152 °C (Lit. Schmp.¹⁰: 148—149 °C).

¹H-NMR (CDCl₃): 7.4—8.5 (m, Phenyl-H, Olefin-H) ppm.

MS: *m/e* (%) = 259 (*M*⁺, 50), 258 (31), 131 (100), 103 (68), 77 (65). Nachfolgende Elution mit Diethylether lieferte 934 mg (43% bez. auf **1**) **5** (siehe unten).

2-Amino-4-phenyl-6-(2-phenylethenyl)-4*H*-pyran-3,5-dicarbonitril (**3**)

a) Ein Gemisch aus 171 mg (1 mmol) **1** und 154 mg (1 mmol) **2** in 4 ml absol. Ethanol wurde mit einem Tropfen Piperidin versetzt und bis zum Entstehen einer klaren Lösung gerührt. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemp. und bis zur vollständigen Kristallisation im Kühlschrank stengelassen. Nach Absaugen und mehrmaligem Waschen mit Ethanol erhielt man 280 mg (86%) blaßgelbe Nadeln, Schmp. 173—179 °C (Zers., Tröpfchenbildung ab ~ 158 °C).

C₂₁H₁₅N₃O (325.37). Ber. C 77.52 H 4.65 N 12.91.

Gef. C 77.23 H 4.67 N 12.81.

¹H-NMR (CDCl₃): 4.3 (s, 1 H, H-4), 4.8 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 6.9—7.7 (m, 12 H, Phenyl-H, Ethenyl-H-1, Ethenyl-H-2, *J*_{H-1/H-2} = 15 Hz) ppm.

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): 39.4 (C-4), 55.6 (C-3), 91.2 (C-5), 116.0 (Ethenyl-C-1), 116.3 (C≡N), 118.8 (C≡N), 127.5, 127.6, 127.8, 128.8, 129.0, 129.9 (C-2', C-3',

C-4', C-5', C-6' des Phenyl am C-4 und C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'' des Phenyl der Seitenkette), 134.4 (C-1' des Phenyl der Seitenkette), 137.0 (Ethenyl-C-2), 142.0 (C-1' des Phenyl am C-4), 155.0, 158.2 (C-6, C-2) ppm.

IR: 1660 (C=C), 2200 (C≡N) cm^{-1} .

MS: m/e (%) = 325 (M^+ , 30), 131 (98), 103 (100), 77 (95).

b) Ein Gemisch aus 259 mg (1 mmol) **4** und 66 mg (1 mmol) Malonsäuredinitril in 10 ml absol. Ethanol wurde mit einem Tropfen Piperidin versetzt und wie unter a) angegeben behandelt. Ausbeute: 263 mg (81%) eines Produkts, das sich anhand des Schmelzpunktes, Mischschmelzpunktes und der spektroskopischen Daten als ident mit der nach a) erhaltenen Verbindung **3** erwies.

2-Amino-4,6-diphenyl-4H-pyran-3,5-dicarbonitril (**9a**)

Analog der bei der Darstellung von **3**, Variante a), beschriebenen Arbeitsweise wurden aus 145 mg (1 mmol) **8**, 154 mg (1 mmol) **2** und einem Tropfen Piperidin in 4 ml absol. Ethanol 270 mg (90%) farblose Kristalle, Schmp. 175—179 °C (Tröpfchenbildung ab ~157 °C; Lit. Schmp.^{6,7}: 181—182 °C) erhalten.

¹³C-NMR (*DMSO-d*₆): 40.0 (C-4), 55.9 (C-3), 90.0 (C-5), 117.1 (C≡N), 118.6 (C≡N), 127.5, 127.7, 128.0, 128.8, 130.0, 131.5 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' des Phenyl am C-4 und C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'' des Phenyl am C-6), 142.0 (C-1' des Phenyl am C-4), 157.5, 158.5 (C-6, C-2) ppm.

Ethyl 2-amino-5-cyano-4,6-diphenyl-4H-pyran-3-carboxylat (**9b**)

Eine Lösung von 145 mg (1 mmol) **8** und 201 mg (1 mmol) **6** in 4 ml absol. Ethanol wurde mit einem Tropfen Piperidin versetzt und 1 h bei Raumtemp. stehengelassen. Der nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde durch PSC (Fließmittel Dichlormethan) getrennt. Aus der Hauptfraktion erhielt man nach Umkristallisieren aus Ethanol 145 mg (42%) farblose Kristalle vom Schmp. 140—143 °C (Lit. Schmp.⁷: 145—146 °C).

¹³C-NMR (*DMSO-d*₆): 14.0 (CH₃), 39.8 (C-4), 59.0 (C-3), 75.2 (CH₂), 92.1 (C-5), 117.9 (C≡N), 127.1, 127.5, 127.7, 128.5, 128.7, 130.2, 131.5 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' des Phenyl am C-4 und C-1'', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'' des Phenyl am C-6), 144.4 (C-1' des Phenyl am C-4), 157.0, 159.0 (C-6, C-2), 167.4 (C=O).

Reaktion von Cinnamoylacetonitril (**1**) mit Benzylidencyanessigsäureethylester (**6**)

171 mg (1 mmol) **1** wurden mit 201 mg (1 mmol) **6** und einem Tropfen Piperidin, wie bei der Darstellung von **3**, Variante a), beschrieben, zur Reaktion gebracht. Man erhielt 46 mg (12%) Ethyl 2-amino-5-cyano-4-phenyl-6-(2-phenylethenyl)-4H-pyran-3-carboxylat (**7**) in Form farbloser Nadeln, Schmp. 187—191 °C (Zers.).

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (372.42). Ber. C 74.18 H 5.41 N 7.52.

Gef. C 74.06 H 5.52 N 7.69.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.0—1.2 (t, 3 H, CH₃), 3.9—4.2 (q, 2 H, CH₂), 4.5 (s, 1 H, H-4), 6.4 (s, 2 H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 6.8—7.6 (m, 12 H, Phenyl-H, Ethenyl-H-1, Ethenyl-H-2, $J_{\text{H-1/H-2}} = 15 \text{ Hz}$) ppm.

¹³C-NMR (*DMSO-d*₆): 13.9 (CH₃), 38.8 (C-4), 58.7 (C-3), 74.8 (CH₂), 93.5 (C-5), 116.0 (Ethenyl-C-1), 116.7 (C≡N), 126.9, 127.3, 127.5, 128.3, 129.0, 129.7 (C-2', C-3', C-4', C-5', C-6' des Phenyl am C-4 und C-2'', C-3'', C-4'', C-5'', C-6'' des Phenyl der Seitenkette), 134.5 (C-1'' des Phenyl der Seitenkette), 136.6 (Ethenyl-C-2), 144.2 (C-1' des Phenyl am C-4), 154.7, 158.4 (C-6, C-2), 167.2 (C=O) ppm.

IR: 1 650 (C=C), 1 690 (C=O), 2 220 (C≡N).

MS: m/e (%) = 372 (M^+ , 48), 299 (60), 295 (100), 131 (56), 103 (65), 77 (63).

Das nach dem Absaugen von **7** erhaltene Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand durch SC aufgetrennt (Eluens Dichlormethan-Ethylacetat 4 : 1). Man erhielt 188 mg (87% bez. auf **1**) **5** (siehe unten).

Reaktion von **4** mit Cyanessigsäureethylester

259 mg (1 mmol) **4**, 113 mg (1 mmol) Cyanessigsäureethylester und ein Tropfen Piperidin in 10 ml absol. Ethanol wurden 1 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend auf Wasser gegossen. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan und Eindampfen der organischen Phase verblieb ein gelbes Öl, das nach dem Befeuchten mit Diisopropylether 265 mg (62%) **5** als farbloses, amorphes Pulver lieferte (siehe unten).

1-Cinnamoyl-2,6-diphenyl-4-oxo-cyclohexan-1,3-dicarbonitril (**5**)

171 mg (1 mmol) **1**, 259 mg (1 mmol) **4** und 2 ml Triethylamin in 20 ml Eisessig wurden 1 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf Wasser gegossen. Nach dem Extrahieren mit Dichlormethan und Eindampfen der organischen Phase verblieb ein gelbliches Öl, aus dem nach Befeuchten mit Diisopropylether 410 mg (95%) eines farblosen, amorphen Pulvers vom Schmp. 203—208 °C (Zers.) erhalten wurden. Das Produkt erwies sich nach Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum als ident mit dem aus **1** und **6** bzw. dem aus **4** und Cyanessigsäureethylester bzw. dem aus **1** und Benzaldehyd erhaltenen **5**.

Spektroskopische Daten siehe Tab. 1.

Literatur

- ¹ Stipendiant des National Research Centre Dokki-Cairo, Ägypten.
- ² Review: *Elnagdi M. H., Elmoghayar M. R. H., Elgemeie G. E. H.*, *Synthesis* **1984**, 1.
- ³ *Heinisch G., Holzer W., Nawwar G. A. M.*, *J. Heterocyclic Chem.*, zur Publikation eingereicht.
- ⁴ *Abdou S., Fahmy S. M., Sadek K. U., Elnagdi M. H.*, *Heterocycles* **16**, 2177 (1981).
- ⁵ *Girgis N. S., Elgemeie G. E. H., Nawwar G. A. M., Elnagdi M. H.*, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1468.
- ⁶ *Quinteiro M., Seoane C., Soto J. L.*, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1835 (1977).
- ⁷ *Quinteiro M., Seoane C., Soto J. L.*, *J. Heterocyclic Chem.* **15**, 57 (1978).
- ⁸ *Elmoghayar M. R. H., Khalifa M. A. E., Ibraheim M. K. A., Elnagdi M. H.*, *Monatsh. Chem.* **113**, 53 (1982).
- ⁹ *Gabriel S., Eschenbach G.*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **30**, 1126 (1897).
- ¹⁰ *Kochetkov N. K., Sokolov S. D., Zhvirblis V. E.*, *Zhur. Obshechi Khim.* **30**, 3675 (1960); *Eugster C. H., Leichner L., Jenny E.*, *Helvetica Chim. Acta* **46**, 543 (1963).
- ¹¹ *Kaufmann H.*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **50**, 515 (1917).
- ¹² *Aziz S. I., Riad B. Y., Elfahham H. A., Elnagdi M. H.*, *Heterocycles* **19**, 2251 (1982).
- ¹³ *Rappoport Z., Ladkani D.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 2595.