

PHOTOLYSE UND MASSENSPEKTREN N-SUBSTITUIERTER β-KETOSÄURE-AMIDE¹

J. REISCH und D. H. NIEMEYER

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

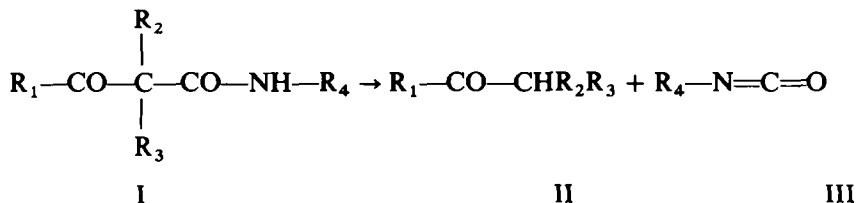
(Received in Germany 9 March 1971; Received in UK for publication 1 April 1971)

Zusammenfassung—Durch Photolyse von N-substituierten β-Ketosäureamiden sind Isocyanate nach einem neuen Verfahren zugänglich. Diese Photofragmentierung ist—besonders bei niedrigen Ionisationsspannungen—dem massenspektrometrischen Zerfall analog.

Abstract—A new method of isocyanate synthesis by photolysis of N-substituted β-oxo-amides is described. This photo-fission is analogous to the mass spectrometric fragmentation, especially when low-voltage ionisation is used.

INTRAMOLEKULARE Wasserstoff-Verschiebungen durch eine CO-Gruppe finden sich bei zahlreichen photochemischen Reaktionen. Sie können entweder reversibel sein, wie die Photochromie der Verbindungen vom Typ der o-Hydroxy-phenone,² oder zu einer irreversiblen Molekülpaltung führen, wie die Norrish-Typ-II-Spaltung von Ketonen mit γ-H-Atom.³

Eine derartige Molekülpaltung wurde an N-substituierten β-Ketosäureamiden der allgemeinen Formel (I) beobachtet, deren Photolyse das Keton (II) und das Isocyanat (III) ergibt.⁴



Über die Abstraktion eines H-Atoms vom Stickstoff einer Säureamid-Gruppierung war bis dahin nichts bekannt geworden; da diese Reaktion ausserdem als einfaches Verfahren zur Darstellung von Isocyanaten interessant erschien, wurden die Verbindungen Ia–Ik (s. Tabelle 1) der Photolyse unterworfen.

Die Bildung des Isocyanates $\text{R}_4-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ aus N-substituierten Benzoylesigsäure-amiden (Ia–Ie) zeigt den für photochemische Reaktionen typischen asymptotischen Kurvenverlauf (Abb. 1). Die Ausbeuten liegen in der Grössenordnung normaler präparativer Verfahren, das Isocyanat kann zudem in einem inerten Lösungsmittel erzeugt und durch Zugabe einer geeigneten Komponente leicht zur Reaktion gebracht werden. Mit diesem Verfahren ist auch das bisher nicht beschriebene α-Pyridyl-isocyanat (III_f) zugänglich. Es liess sich zwar nicht titrimetrisch erfassen, konnte jedoch durch Umsetzung mit NH_3 während der Bestrahlung unter Bildung des stabilen α-Pyridyl-harnstoffs abgefangen werden; die Ausbeute beträgt 30% nach 5stündiger Bestrahlung.

TABELLE I. QUANTENAUSBEUTEN DER PHOTOSPALTUNG N-SUBSTITUIERTER β -KETOSÄURE-AMIDE

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	$\tau_{R_4-N=C=O}$
Ia	Ph	H	H	Ph	0.58
Ib	Ph	H	H	p-Tolyl	0.45
Ic	Ph	H	H	Benzyl-	0.54
Id	Ph	H	H	α -Naphthyl-	—
Ie	Ph	H	H	Cyclohexyl	1.7
If	Ph	H	H	α -Pyridyl	—
Ig	CH ₃	H	H	Ph	0.30
Ih	CH ₃ CH ₂ CH ₂	H	H	Ph	0.21
Ii	CH ₃	CH ₃	H	Ph	0.97
Ij	Ph	CH ₃	H	Ph	1.1
Ik	Ph	CH ₃	CH ₃	Ph	2.9

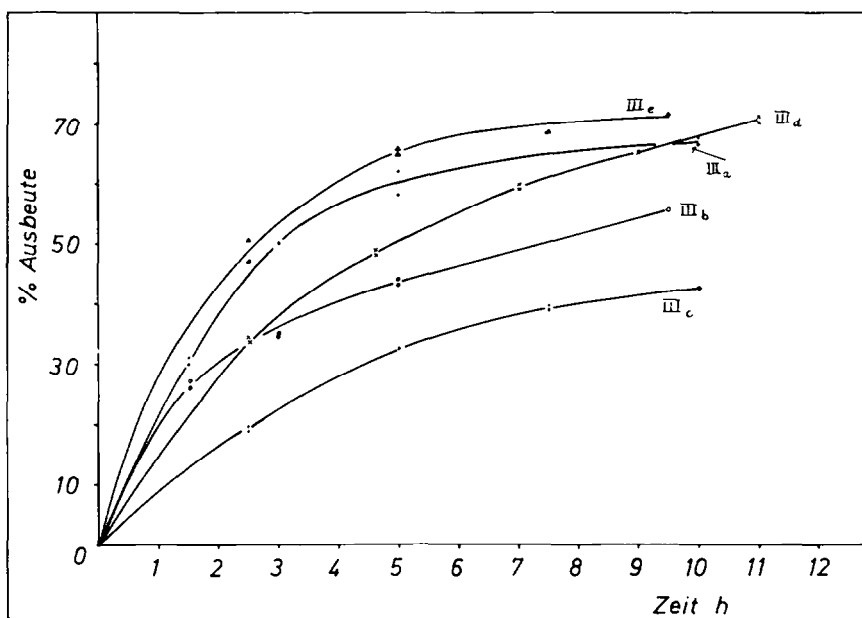


ABB 1. Zeitlicher Verlauf der Isocyanatbildung (IIIa–IIIe) aus Ia–Ie

Die Photolyse aliphatischer β -Ketosäure-anilide (Ig und Ih) führt, verglichen mit Benzoylessigsäure-anilid (Ia), zu einem deutlich erniedrigten Umsatz (Abb. 2). Dagegen erhöht die Substitution an der Methylengruppe (Ii–Ik) die Tendenz zur Photofragmentierung (Abb. 2).

Dies Reaktionsverhalten lässt sich in einfacher Weise durch einen der Norrish-Typ-II-Spaltung von Ketonen² analogen Mechanismus deuten: Die β -Keto-Gruppe abstrahiert aus dem 6gliedrigen Übergangszustand das in γ -Stellung befindliche H-Atom vom Stickstoff; unter Abspaltung des Isocyanates $R_4-N=C=O$ bildet sich primär die Enolform des Ketons (II) aus (Schema I, Weg A).

Nach dem angegebenen Mechanismus setzt die Spaltung die Diketiform des

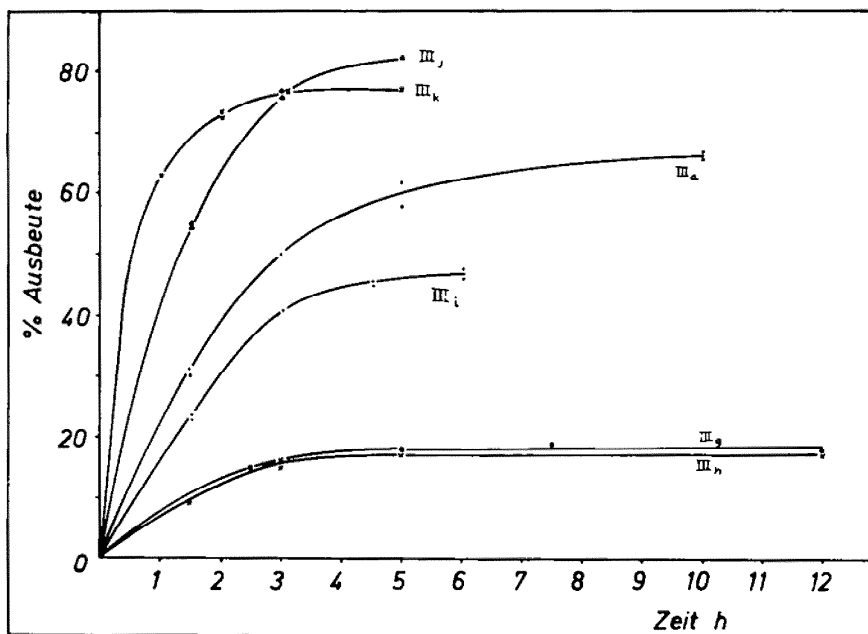
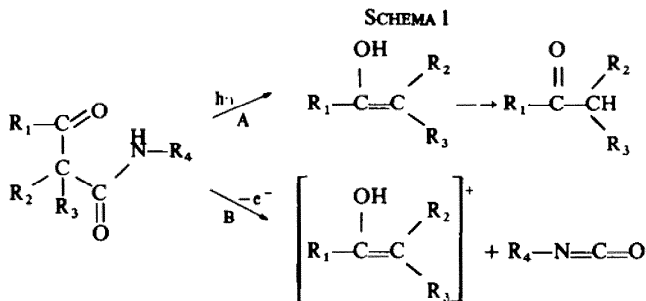


ABB 2. Zeitlicher Verlauf der Isocyanatbildung (IIIg-IIIk) aus Ig-Ik im Vergleich zu IIIa aus Ia

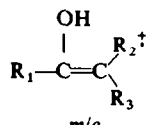


Moleküls voraus. Diese ist durch eine Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert und bringt das Molekül in die für die Fragmentierung erforderliche Konformation. Andererseits liegen β -Ketoverbindungen teilweise in der Enolform vor—die ebenfalls durch eine Wasserstoffbrückenbindung begünstigt ist⁵—, aus der aber die Photoreaktion nicht ablaufen dürfte. Dies findet seine Bestätigung in dem experimentellen Befund, dass die Substitution an der Methylengruppe sowohl die Photoreaktion begünstigt, als auch den Enolisierungsgrad von β -Ketoverbindungen herabsetzt.⁵ So ergibt die Photolyse der Verbindung (Ik)—die keine Enolform ausbilden kann—die höchste Quantenausbeute. Da der Enolgehalt von Acetessigsäure-anilid (Ig) ebenfalls grösser ist als der von Benzoylessigsäure-anilid (Ia),⁷ lässt sich auch die relativ geringe Ausbeute der Photospaltung der Verbindungen (Ig und Ih) sinnvoll deuten.

In neuerer Zeit wurde mehrfach auf Analogien zwischen dem Photozerfall und der Fragmentierung unter Elektronenbeschuss im Massenspektrometer hingewiesen.⁸

Die der Norrish-Typ-II- analoge McLafferty-Umlagerung im Massenspektrometer,⁹ die für die vorliegenden Verbindungen nach dem Weg B (Schema I) erfolgen sollte, konnte tatsächlich beobachtet werden. Wie aus den Teilmassenspektren (Tabelle 2) ersichtlich ist, treten die Ionen für das Ketonfragment z.T. in relativ starker Intensität

TABELLE 2. 70-eV-TEIL.MASSENSPEKTREN N-SUBSTITUIERTER β -KETOSÄURE-AMIDE

	M^+ <i>m/e</i>	base peak <i>m/e</i>	 <i>m/e</i>	R_4-NCO^+ <i>m/e</i>
Ia	239 (31)	93	120 (31)	119 —
Ib	253 (35)	107	120 (42)	133 (2)
Ic	253 (6)	106	120 (7)	133 —
Id	289 (16)	143	120 (3)	169 (45)
Ie	245 (11)	105	120 (11)	125 —
If	240 (15)	94	120 (2)	120 (2)
Ig	177 (16)	93	58 (11)	119 (1)
Ih	205 (20)	93	86 (8)	119 (4)
Ii	191 (25)	93	72 (26)	119 —
Ij	253 (17)	105	134 (35)	119 —
Ik	267 (7)	105	148 (7)	119 (1)

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten: Proz. v. base peak

auf, wenn auch insgesamt dieser Zerfallsweg nur ein untergeordneter ist. Ausserdem sind in einigen Fällen die Ionen des Isocyanat-Bruchstücks vorhanden, jedoch ist ihre Intensität, mit Ausnahme des α -Naphthylisocyanats (IIIId) geringer als die der Ketonkomponente.

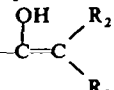
Nun ist die Anregungsenergie der üblichen 70-eV-Massenspektren beträchtlich grösser als 4.88 eV ($\lambda = 253.7$ nm) der Photoreaktion. Da entsprechende Zerfallsmechanismen im Massenspektrometer aus diesem Grunde bevorzugt bei niedrigeren Ionisationsspannungen als 70 eV auftreten,⁸ wurden die 70-, 30- und 15-eV-Massen-

TABELLE 3. VERGLEICH DER 70-, 30- UND 15-eV-TEIL.MASSENSPEKTREN EINIGER N-SUBSTITUIERTER β -KETOSÄURE-AMIDE

	70 eV			30 eV			15 eV		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Ib	35	107	42	100	107	57	100	M^+	50
Ii	25	93	26	100	M^+	32	100	M^+	68
Ij	17	105	35	38	105	74	100	M^+	100
Ik	7	105	7	100	M^+	14	100	M^+	47

A = M^+ Proz. v. base peak

B = base peak (*m/e*)

C =  Proz. v. base peak

spektren der Verbindungen (Ib, Ii, Ij und Ik) verglichen (Tabelle 3). Die relative Zunahme der Intensität der photoanalogen Bruchstücke, verbunden mit einer Zunahme der Intensität des Molekularions, ist deutlich zu erkennen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Sämtliche angegebenen Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop (Reichert, Wien) bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit dem Spektrometer Hitachi-Perkin-Elmer, Mod. RMU 6 D, bei Raumtemperatur aufgenommen.

Bestrahlungsapparatur. Niederdruck-Hg-Quarzbrenner, Typ 100 W (Physikalische Werkstätten A. Grätzl, Karlsruhe). Die UV-Leistung wurde mit einer $K_3Fe(C_2O_4)_3$ -Lösung zu 0.0255 Einstein/h = 3.34 Watt bestimmt.¹⁰

Durchführung der Bestrahlungen. Von den Verbindungen Ia-Ij wurden jeweils 0.01 mol in 500 ml abs. Benzol (nur Id in 500 ml Benzol/Dioxan 1:1) unter N_2 -Begasung bei 15-18° bestrahlt. Zur Ermittlung der Ausbeute des Isocyanates R_4-NCO wurde in entsprechenden Zeitintervallen ein aliquoter Anteil der Bestrahlung pro Zeiteinheit gebildeten Menge an R_4-NCO und der von dem jeweiligen β -Ketosäure-amid titriert.¹¹

Berechnung der Quantenausbeute. Diese wurde aus der UV-Leistung des Brenners, der zu Beginn der Bestrahlung pro Zeiteinheit gebildeten Menge an R_4-NCO und der von dem jeweiligen β -Ketosäure-amid absorbierten Lichtanteil berechnet.

$$\tau = \frac{\text{Mol } R_4\text{-NCO/min}}{\text{Mol h} \cdot \nu(\text{UV-Brenner})/\text{min}} \times \frac{^{\circ}\text{Subst.} \cdot ^{\circ}\text{Subst.} + ^{\circ}\text{Lsgm.} \cdot ^{\circ}\text{Lsgm.}}{^{\circ}\text{Subst.} \cdot ^{\circ}\text{Subst.}}$$

TABELLE 4. SYNTHESE DER SUBSTANZEN Ia-Ik
A: eingesetzte molare Menge $R_1COCR_2R_3COOC_2H_5$
B: eingesetzte molare Menge R_4NH_2

	A	B	Kristall. aus	Schmp.	Lit. Schmp.	Ausb. in %	Lit.
Ia	0.2	0.2	Bzl/PÄ	106-6.5	106-6.5	75	12
Ib	0.2	0.2	Bzl	130-2	131-2	35	13
Ic	0.1	0.1	Bzl/PÄ	90-2	91-2	46	14
Id	0.2	0.2	Xylol	166-8		60	
Ie	0.1	0.1	Bzl/PÄ	109-11		30	
If	0.2	0.16	Bzl/PÄ	111-12	111-2	26	15
	4 Stdn, 160° Einschlussrohr ohne Lsgm.						
Ig	0.2	0.2	Bzl	84-5	85	35	16
Ih	0.1	0.1	Bzl	79-80		48	
Ii	Durch Methylierung v. 0.1 mol Ig m. Na/CH ₃ J in Äthanol		Bzl bzw. Al/W	137-8	137-9	30	17
Ij	Durch Methylierung v. 0.2 mol Ia m. Na/CH ₃ J in Äthanol		Al/W	137-8	137-8	60	18
Ik	Durch Methylierung (Analog (18)) v. 0.05 mol Ij m. NaH/CH ₃ J in Benzol/DMF		Al bzw. Bzl/PÄ	111-3		50	

Elementaranalysen:

Ia:	Ber: C 78.96	H 5.23	N 4.85	Gef: C 79.11	H 5.23	N 4.98
Ie:	Ber: C 73.53	H 7.82	N 5.72	Gef: C 73.56	H 7.95	N 5.97
Ih:	Ber: C 70.30	H 7.38	N 6.83	Gef: C 70.70	H 7.29	N 6.80
Ik:	Ber: C 76.47	H 6.42	N 5.25	Gef: C 76.59	H 6.18	N 5.26

Durch die hohen Absorptionskoeffizienten von Substanz und Lösungsmittel und der in der Apparatur zur Verfügung stehenden Schichtdicke von 2 cm ist gewährleistet, dass die gesamte emittierte Strahlung vom System absorbiert wird.

Darstellung der Ausgangsverbindungen. Die N-substituierten β -Ketosäureamide Ia–Ih wurden durch Umsetzung der homologen β -Ketosäureester mit dem entsprechenden Amin erhalten. Arbeitsvorschrift [Analog 12]: Äquimolekulare Mengen des β -Ketosäureesters und des entsprechendenamins werden in abs. Xylol (50 ml/0.2 Mol) 2 Std. unter Rühren erhitzt und der entstehende Alkohol über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Nach Abkühlung der Lösung wird bei beginnender Kristallisation 50 ml/0.2 mol Petroläther (50–75°) hinzugegeben. Der Niederschlag wird mit Benzol/Petroläther 1:1 gewaschen und umkristallisiert. Genaue Angaben für die einzelnen Substanzen und die Synthesen der Verbindungen Ii–Ik lassen sich aus der Tabelle 4 entnehmen.

LITERATUR

- ¹ XV. Mitteilung: Photo- und strahlenchemische Studien XIV. Mitteilung: J. Reisch und D. H. Niemeyer *Arch. Pharmaz.* im Druck
- ² E. F. Zwicker, L. I. Grossweiner und N. C. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2671 (1963)
- ³ J. G. Calvert und N. J. Pitts, *Photochemistry* 382–385, Wiley, New York, London, Sidney (1966)
- ⁴ Kurzmitteilung: J. Reisch und D. H. Niemeyer, *Tetrahedron Letters* 3247 (1968)
- ⁵ E. S. Gould, *Mechanismus und Struktur in der Organischen Chemie* 445–459. Verlag Chemie, Weinheim (1962)
- ⁶ M. R. Patel und B. N. Mankad, *Indian J. Chem.* **3**, 137 (1965); *Chem. Zentralblatt* **138**, 1933 (1967)
- ⁷ C. A. Biskop und L. K. J. Tong, *J. Phys. Chem.* **66**, 1036 (1962)
- ⁸ M. M. Bursley, *Tetrahedron Letters* 981 (1969)
- ⁹ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, *Mass Spectrometry of Organic Compounds*. Holden-Day, San Francisco (1969)
- ¹⁰ C. G. Hatchard und C. A. Parker, *Proc. Roy. Soc.* **A220**, 104 (1953)
- ¹¹ W. Siefken, *Liebigs Ann.* **562**, 75 (1949)
- ¹² *Org. Syntheses* **25**, 7 (1949)
- ¹³ C. H. Brown, J. Figueras, R. J. Gledhill, C. J. Kibler, J. C. McCrossen, S. M. Parmenter, P. V. Vittum und A. Weisberger, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2919 (1957)
- ¹⁴ G. Cordella, *Boll. Sci. Fac. chim. Ind. Bologna* **16**, 10 (1958); *Chem. Abstr.* **53**, 9680 b (1959)
- ¹⁵ O. Seide, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **58**, 352 (1925)
- ¹⁶ L. Knorr und B. Reuter, *Ibid.* **27**, 1169 (1894)
- ¹⁷ A. L. Searles und H. G. Lindwall, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 988 (1945)
- ¹⁸ A. L. Searles und D. Ressler, *Ibid.* **80**, 3656 (1958)