

HORST BÖHME und SIEGFRIED EBEL

## Über die Umsetzung von Schiffschen Basen mit Cyanessigsäureestern

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Marburg/Lahn  
(Eingegangen am 16. Dezember 1964)

Benzal-alkylamine (I–V) und Cyanessigester reagieren unter Bildung von 1,3-Diphenyl-2,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2,4)-ester-amiden (XV bis XIX), die auch durch Umsetzung von Benzal-cyanessigester (XII) mit primären Aminen zugänglich sind. Die Struktur der Cyclobutanderivate wird mittels chemischer und optischer Methoden gesichert und der Mechanismus ihrer Bildung diskutiert.

Durch Erhitzen äquimolarer Mengen Benzal-anilin (I) und Cyanessigester (VII) erhielt C. BERTINI<sup>1)</sup> Benzal-cyanessigester (XII), während C. LAZZARESCHI<sup>2)</sup> beim Arbeiten in Benzol das primär entstehende Additionsprodukt VIII isolieren konnte. Anders verläuft die lebhafte Reaktion zwischen Benzal-methylamin (II) und Cyanessigester (VII) in äther. Lösung. Wir erhielten eine kristalline, unscharf schmelzende Substanz, deren Analysendaten auf die Bruttoformel  $C_{23}H_{21}N_3O_3$  stimmten; sie mußte demnach aus 2 Moll. II und 2 Moll. VII unter Abspaltung von je 1 Mol. Äthanol und Methylamin entstanden sein. Ein Reaktionsprodukt der gleichen Bruttoformel hat J. T. CARRICK<sup>3)</sup> bei der Umsetzung von Benzal-cyanessigester (XII) und Methylamin in äthanol. Lösung erhalten. Es gelang ihm die Auf trennung in zwei Isomere, die er als Additionsverbindungen aus Benzal-cyanessigester (XII) und *N*-Methyl-benzal-cyanacetamid (XXI) ansah. C. BERTINI<sup>1)</sup> diskutierte ihre Struktur später als Cyclobutanderivate; hier ist eine große Zahl von Isomeren durch zwei Additionsrichtungen mit jeweils verschiedenen Stereoisomeren möglich. Die nahe strukturelle Verwandtschaft des CARRICKSchen Reaktionsproduktes mit der von uns isolierten Substanz wurde durch die weitgehende Übereinstimmung der IR-Spektren (Abbild. 1) wahrscheinlich gemacht.

Zunächst versuchten wir, auf chemischem Wege eine Strukturaufklärung zu erreichen. Die Verseifung der Substanz lieferte keine charakteristischen Abbauprodukte, lediglich Benzal-cyanessigester (XII) und Benzaldehyd waren zu isolieren. Bedeutungsvoller war hingegen das Ergebnis der thermischen Spaltung. Erhitzten wir die Substanz im Feinvakuum allmählich auf 120–145°, so entstand 1-Methyl-4-phenyl-3-cyanazetidinon-(2) (XXIV), ein kristallines β-Lactam, dessen Gewinnung aus Benzal-methylamin (II) und Cyanacetylchlorid wir kürzlich beschrieben haben<sup>4)</sup>. Beim

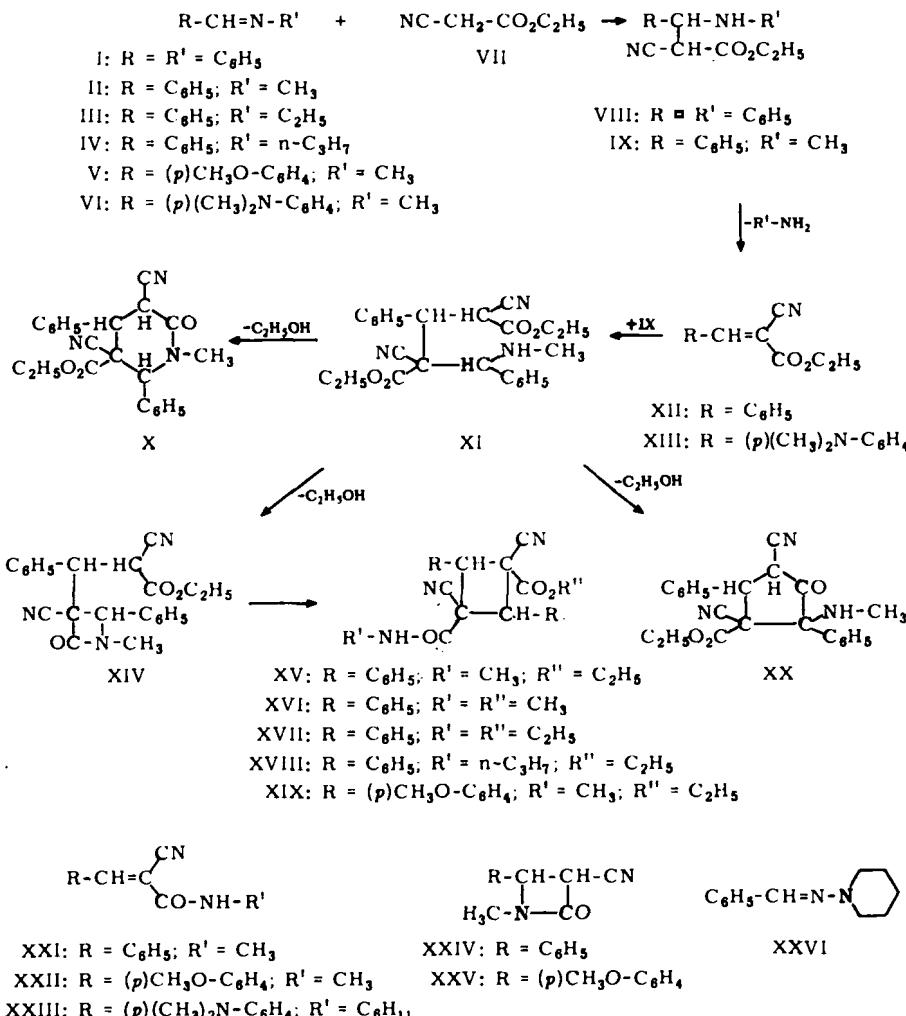
<sup>1)</sup> Gazz. chim. ital. **31** I, 265 [1901].

<sup>2)</sup> Gazz. chim. ital. **67**, 371 [1937].

<sup>3)</sup> J. prakt. Chemie [II] **45**, 500 [1892].

<sup>4)</sup> H. BÖHME, S. EBEL und K. HARTKE, Chem. Ber. **98**, 1463 [1965].

schnellen Erhitzen auf 170° entstand hingegen das bisher nicht bekannte, gleichfalls kristalline *N*-Methyl-benzal-cyanacetamid (XXI). Die isomeren Verbindungen XXIV und XXI sind durch die IR-Spektren (Abbild. 2 und 3) leicht zu unterscheiden, XXIV zeigt die Carbonylbande des β-Lactams bei 1724/cm (5.80 μ), XXI die durch Konjugation der C=C-Bindung nach 1667/cm (6.00 μ) verschobene Carbonamidbande. Beim Erhitzen geht XXI eine intramolekulare MICHAELI-Addition zu XXIV ein, wie



man an der Änderung des IR-Spektrums verfolgen kann. In gleicher Weise ließ sich zeigen, daß aus äquimolaren Mengen Benzal-cyanessigester (XII) und *N*-Methyl-benzal-cyanacetamid (XXI) das Produkt C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> nicht entsteht, womit die Annahme von CARRICK<sup>3)</sup> einer Additionsverbindung aus den beiden Komponenten XII und XXI entfiel.

Außer der von BERTINI<sup>1)</sup> diskutierten Cyclobutan-Struktur gibt es aber noch andere Möglichkeiten für den Aufbau der Substanz C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Bei ihrer Entstehung dürfte in Analogie zu den Befunden von LAZZARESCHI<sup>2)</sup> in erster Phase eine MICHAEL-Addition zwischen Benzal-methylamin (II) und Cyanessigester (VII) zu IX anzunehmen sein, aus dem unter Abspaltung von Methylamin Benzal-cyanessigester (XII) entsteht. Dieser kann nun mit einer zweiten Molekel des durch ein acides Wasserstoffatom charakterisierten Additionsproduktes IX eine zweite MICHAEL-Addition eingehen zu XI. Jetzt bestehen verschiedene Möglichkeiten der Weiterreaktion unter Abspaltung von Äthanol. Aus der sekundären Aminogruppe könnte mit einer der beiden Alkoxy carbonylgruppen entweder das  $\delta$ -Lactam X oder das  $\beta$ -Lactam XIV entstehen. Letzteres enthält noch ein acides Wasserstoffatom; es scheint damit eine Umlagerung in das Cyclobutanderivat XV möglich, bei dem die Stellung der Substituenten allerdings anders ist, als von C. BERTINI<sup>1)</sup> diskutiert, der die Konstitution eines Abkömmlings der 1,2-Diphenyl-3,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(3,4) annahm. Nicht ausgeschlossen scheint schließlich, daß aus XI durch eine Art Esterkondensation ein Fünfring-keton XX entsteht.

Bei Annahme der Formel XIV läßt sich sowohl die Tatsache verstehen, daß die Substanz beim Erhitzen das  $\beta$ -Lactam XXIV oder das Methylamid XXI liefert, als auch die Entstehung von Benzaldehyd und Benzal-cyanessigester (XII) beim Behandeln mit Laugen. Das Gleiche würde für eine Substanz der Formel XV gelten, wenn man in erster Phase eine zur Bildung rückläufige Spaltung des Cyclobutanringes annimmt. Beim  $\delta$ -Lactam X und Cyclopentanonderivat XX wäre es hingegen schwieriger, diese Umwandlungen zu erklären. Gegen die Struktur XX spricht ferner, daß weder eine enolisierbare Ketogruppe nachweisbar ist (keine Umsetzung mit Dinitrophenylhydrazin, keine Färbung mit Eisen(III)-chlorid, keine Löslichkeit in Lauge) noch eine sekundäre Aminogruppe (keine Bildung eines Pikrates oder Nitrosamins).

Das IR-Spektrum der Substanz C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Abbild. 1) ist mit den Formeln XV und X vereinbar. Charakteristisch sind zwei Carbonylbanden; die erste bei 1739/cm (5.75  $\mu$ ) ist der Alkoxy carbonylgruppe zuzuordnen, die zweite bei 1672/cm (5.98  $\mu$ ) der Carbonamidgruppe, wie ein Vergleich mit den Spektren von Benzal-cyanessigester (XII, Abbild. 4) und N-Methyl-benzal-cyanacetamid (XXI, Abbild. 3) lehrt, wo die entsprechenden Banden durch Konjugation der C=C-Bindung nach 1718/cm (5.82  $\mu$ ) bzw. 1667/cm (6.00  $\mu$ ) verschoben sind. Daneben ist in Abbild. 3 und 4 die C=C-Bande bei 1592/cm (6.28  $\mu$ ) bzw. 1605/cm (6.23  $\mu$ ) zu erkennen, die im Spektrogramm der Abbild. 1 entfällt, ein weiteres Argument gegen die Annahme, daß C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> eine Additionsverbindung aus XII und XXI darstellt. Das IR-Spektrum spricht nach dem Vorhergesagten ferner gegen das Vorliegen eines  $\beta$ -Lactams XIV sowie schließlich gegen die Struktur XX. Die Absorption der im Fünfring gebundenen Ketogruppe liegt im gleichen Bereich, wie die des Estercarbonyls, bei XX war deshalb nur eine Absorption um 1740/cm (5.75  $\mu$ ) zu erwarten; in Übereinstimmung damit zeigte beispielsweise 2-Cyan-cyclopentanon-carbonsäure-(5)-äthylester nur eine Bande bei 1754/cm (5.70  $\mu$ ).

Aufschlüsse über die Konstitution der Verbindung C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> brachten schließlich auch die Kernresonanzspektren. Abgesehen von den Signalen der Substituenten sollten

bei einem Cyclobutanderivat XV zwei Singulett-Signale von den am Ring gebundenen Wasserstoffatomen auftreten, möglicherweise auch nur eines wegen der ähnlichen Substituenten. Beim Cyclopentanonderivat XX waren hingegen zwei Signale zu erwarten, und zwar Doublets wegen der jeweils benachbarten CH-Bindungen. Das  $\delta$ -Lactam X und das  $\beta$ -Lactam XIV schließlich sollten durch ein Singulett und zwei

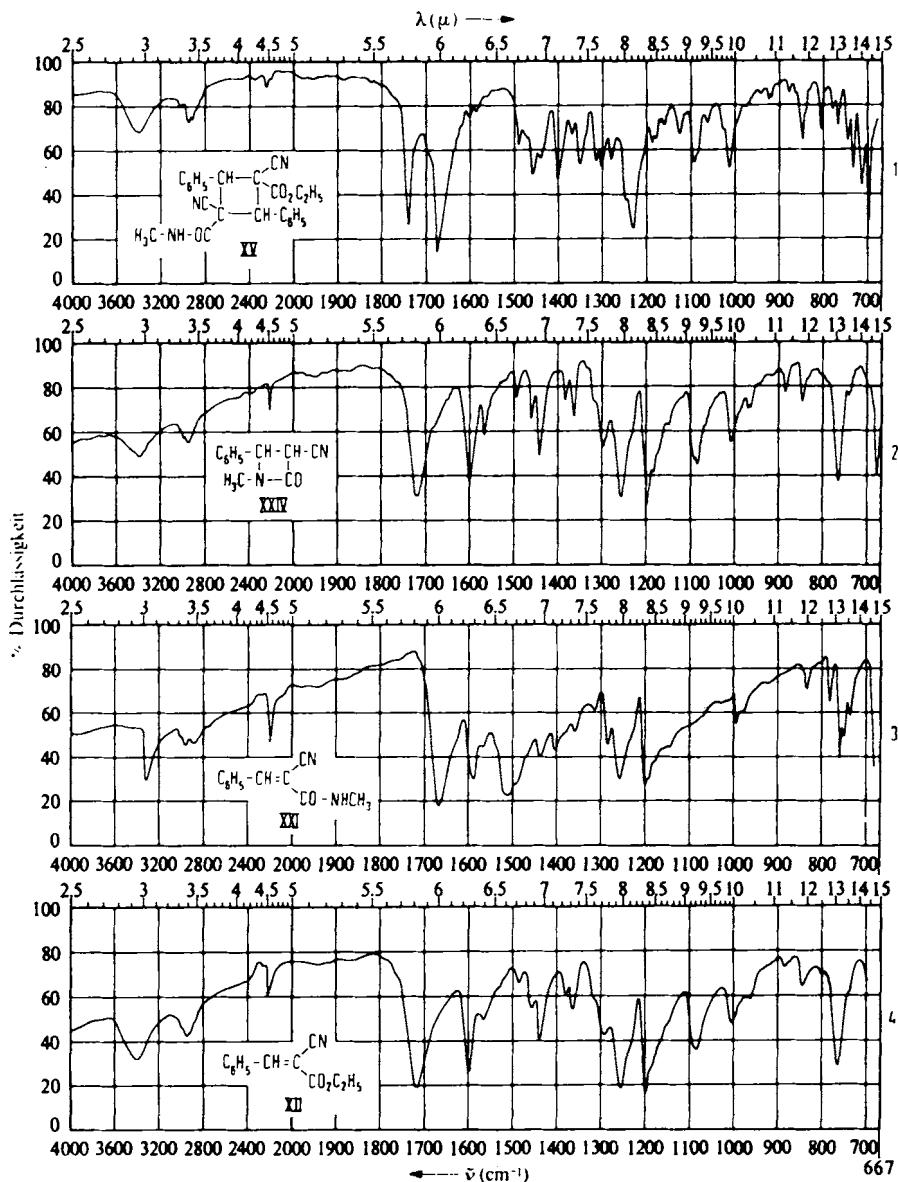


Abbildung. 1—4. IR-Spektren (fest in KBr) von XV, XXIV, XXI und XII

Dublette charakterisiert sein. Zur Untersuchung verwandten wir der Vereinfachung halber den analog gewonnenen Methylester XVI und schalteten durch Deuteriumaustausch eine den NH-Protonen zuzuordnende Absorption aus. Das in Abbild. 5 wiedergegebene Spektrum zeigt dann einerseits die den Substituenten zugehörigen Signale bei 7.42 ppm ( $C_6H_5$ ), 3.37 ppm ( $OCH_3$ ) und 2.68 ppm ( $NCH_3$ ) im zu erwartenden Intensitätsverhältnis 10:3:3, und andererseits Singulette bei 5.40 ppm und 4.57 ppm im Verhältnis 1:1, die den ringständigen Wasserstoffatomen zuzuordnen sind. Die Formeln X, XIV und XX sind damit ausgeschaltet, desgleichen die von C. BERTINI<sup>1)</sup> diskutierte Struktur eines 1.2-Diphenyl-3.4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(3.4)-Derivates, bei der gleichfalls Dublette zu erwarten wären. Bei einem Cyclobutanderivat XVI ist das Auftreten von zwei Singulette hingegen zu verstehen, wie oben ausgeführt wurde.

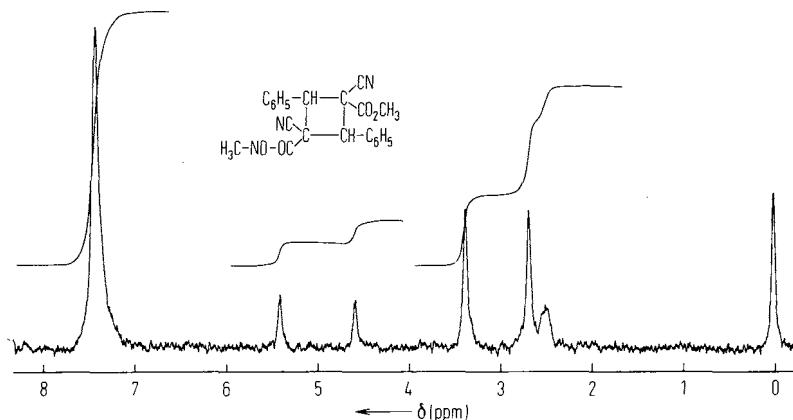


Abbildung 5. NMR-Spektrum von XVI (nach Deuteriumaustausch an der Amidgruppe) in Hexadeutero-dimethylsulfoxid (schwaches Eigensignal bei 2.5 ppm)

Mit allen chemischen und optischen Befunden vereinbar ist somit nur die Konstitution eines 1.3-Diphenyl-2.4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2.4)-äthylester-methylamids (XV) für die Substanz  $C_{22}H_{21}N_3O_3$ . Wir haben abschließend noch die Variationsmöglichkeiten der zur Diskussion stehenden Reaktion untersucht. Ähnlich wie Benzal-methylamin (II) reagieren auch Benzal-äthylamin (III) und Benzal-propylamin (IV) mit Cyanessigester (VII) unter Bildung der analogen Cyclobutan-Abkömmlinge (XVII bzw. XVIII), die sich andererseits auch auf dem von CARRICK<sup>3)</sup> angegebenen Wege aus Benzal-cyanessigester (XII) und Äthylamin bzw. Propylamin in Äthanol. Lösung gewinnen ließen. Ausgehend von Schiffschen Basen bzw. Aminen mit noch größeren aliphatischen Substituenten, wurden keine kristallinen Reaktionsprodukte erhalten. Aus Benzal-cyanessigester (XII) und *N*-Amino-piperidin entstand das von L. KNORR<sup>5)</sup> bereits, ausgehend von Benzaldehyd, dargestellte *N*-Benzalamino-piperidin (XXVI).

[*p*-Dimethylamino-benzal]-methylamin (VI) reagiert mit Cyanessigester (VII) unter Bildung von [*p*-Dimethylamino-benzal]-cyanessigester (XIII), der bereits, ausgehend

<sup>5)</sup> Liebigs Ann. Chem. 221, 297 [1883].

von dem Aldehyd, gewonnen wurde<sup>6)</sup>. Erhitzte man XIII mit Cyclohexylamin, so entstand *N*-Cyclohexyl-[*p*-dimethylamino-benzal]-cyanacetamid (XXIII). [*p*-Methoxybenzal]-methylamin (V) lieferte bei der Umsetzung mit Cyanessigester hingegen wieder das Cyclobutanderivat XIX, das beim Erhitzen auf 120–125°/10<sup>–2</sup> Torr ein durch Destillation nicht zu trennendes Gemisch von *N*-Methyl-[*p*-methoxy-phenyl]-cyanacetamid (XXII) und 1-Methyl-4-[*p*-methoxy-phenyl]-3-cyan-azetidinon-(2) (XXV) lieferte, wie ein Vergleich der IR-Spektren erkennen ließ.

Den FARBWERKEN HOECHST AG und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Förderung unserer Arbeiten, den FARBFABRIKEN BAYER AG für die Überlassung von Chemikalien.

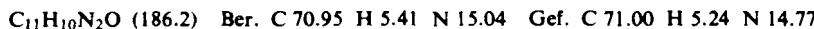
#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE<sup>7)</sup>

**1.3-Diphenyl-2,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2,4)-äthylester-methylamid (XV):** Zu 12.0 g *Benzal-methylamin* (II) in 25 ccm Äther wurden unter Kühlung 11.3 g *Cyanessigsäure-äthylester* (VII) gegeben. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden die ausgeschiedenen Kristalle aus Äthanol oder Dioxan umkristallisiert. Sie schmelzen zunächst bei etwa 190°, durch vielfaches Umkristallisieren aus Dioxan gelingt es, den Schmp. 214° zu erreichen. Ausb. (nach einmaligem Umkristallisieren) 15 g (78%).



#### Thermische Zersetzung

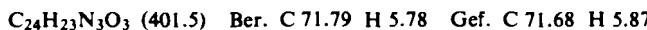
1. 3.0 g XV wurden bei 10<sup>–2</sup> Torr in einer Retorte auf 125–140° erhitzt. Das übergehende Öl erstarrte alsbald und wurde aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (69%) 1-Methyl-4-phenyl-3-cyan-azetidinon-(2) (XXIV). Schmp. 96°, im Misch-Schmp. mit Vergleichspräparat<sup>4)</sup> keine Depression. Das IR-Spektrum (Abbild. 2) ist durch die Bande bei 1724/cm (5.80 μ) charakterisiert.



2. 3.0 g XV wurden bei 10<sup>–2</sup> Torr möglichst schnell auf 170° erhitzt und die sich im Retortenhals abscheidenden farblosen Kristalle aus Ligroin umkristallisiert. *N*-Methyl-benzal-cyanacetamid (XXI), Schmp. 96–98°, Ausb. 1.3 g (90%). Das IR-Spektrum (Abbild. 3) ist durch die Bande bei 1667/cm (6.00 μ) charakterisiert.



**1.3-Diphenyl-2,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2,4)-äthylester-äthylamid (XVII):** Ausgehend von 13.5 g *Benzal-äthylamin* (III) und 11.3 g VII wurden 15 g (75%) XVII vom Schmp. 188–190° (aus Eisessig) erhalten.



XVII entstand auch, wenn 10.0 g *Benzal-cyanessigsäure-äthylester* (XII), in 40 ccm Äthanol gelöst, mit 2.3 g Äthylamin versetzt wurden. Schmp. 187–188°, Ausb. 6.0 g (60%).

**1.3-Diphenyl-2,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2,4)-äthylester-propylamid (XVIII):** Ausgehend von 14.7 g *Benzal-propylamin* (IV) und 11.3 g VII wurden 4.0 g (19%) XVIII vom Schmp. 195–196° (aus Äthanol) erhalten.

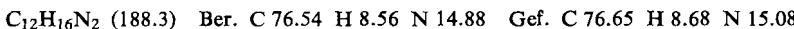


<sup>6)</sup> K. H. BAUER und M. SEYFARTH, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 2691 [1930]; R. MERCKX, Bull. Soc. chim. belges **58**, 460 [1949], C. A. **45**, 579 [1951].

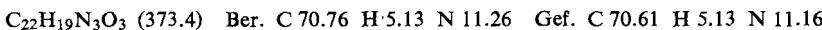
<sup>7)</sup> Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden nach der PHARMACOPÉE FRANÇAISE VII durch Aufstreuen auf den erhitzen Metallblock bestimmt. Vgl. H. BÖHME und H.-P. TELTZ, Dtsch. Apotheker-Ztg. **95**, 153 [1955].

*XVIII* wurde auch isoliert, wenn 10.0 g *XII*, in 40 ccm Äthanol gelöst, mit 3.0 g *Propylamin* versetzt wurden. Schmp. 194–197° (aus Äthanol), Ausb. 3.0 g (29%).

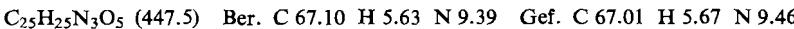
*N-Benzalamino-piperidin (XXVI)*: Aus 4.0 g *XII* und 2.0 g *N-Amino-piperidin* entstanden analog 2.5 g (67%) *XXVI* in farblosen Schuppen vom Schmp. 70–71° (aus Äthanol), in Übereinstimmung mit den Angaben des Schrifttums<sup>5)</sup>.



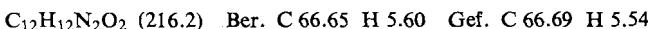
*1.3-Diphenyl-2,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2,4)-methylester-methylamid (XVI)*: Wurden 48.6 g *Benzal-cyanessigsäure-methylester* durch Schütteln mit einer Lösung von 8.0 g *Methylamin* in 200 ccm Äthanol gelöst, so schieden sich nach kurzem Stehenlassen farblose Kristalle von *XVI* aus. Schmp. 220° (aus Methanol), Ausb. 31 g (64%).



*1,3-Bis-[p-methoxy-phenyl]-2,4-dicyan-cyclobutan-dicarbonsäure-(2,4)-äthylester-methylamid (XIX)*: Zu 15 g *[p-Methoxy-benzal]-methylamin* (V) in 25 ccm Äther wurden unter Kühlung 11.3 g *VII* gegeben. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden die ausgeschiedenen Kristalle aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 246–248°, Ausb. 11 g (49%) *XIX*.

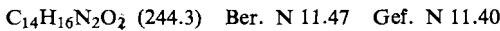


*Thermische Zersetzung*: 3.0 g *XIX* wurden bei 10<sup>-2</sup> Torr aus einem Luftbad von 120–125° destilliert. Die übergehende farblose Substanz wurde aus Ligroin umkristallisiert, ihr Schmp. streute im Bereich zwischen 100 und 140°. Ausb. 0.8 g (55%).

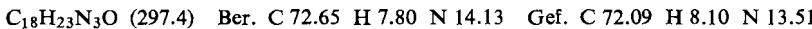


Nach dem IR-Spektrum ist ein Gemisch von *XXII* und *XXV* entstanden; die Bande bei 1681/cm (5.95 μ) ist dem α,β-ungesättigten Amid *XXII* zuzuordnen, die bei 1724/cm (5.80 μ) dem β-Lactam *XXV*.

*(p-Dimethylamino-benzal)-cyanessigsäure-äthylester (XIII)*: 16.3 g *[p-Dimethylamino-benzal]-methylamin* (VI) und 11.3 g *Cyanessigester* in 25 ccm Äthanol lieferten 21 g (85%) orangefarbene Nadeln vom Schmp. 125–126° (aus Äthanol) in Übereinstimmung mit Angaben des Schrifttums<sup>6)</sup>.



*N-Cyclohexyl-[p-dimethylamino-benzal]-cyanacetamid (XXIII)*: 5.0 g *XIII* und 4.0 g *Cyclohexylamin* wurden 30 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde unter Kühlung mit Eis/Kochsalz in 15-proz. Salzsäure gegossen. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abgesaugt, getrocknet und erneut 15 Stdn. mit überschüss. Cyclohexylamin erhitzt. Man arbeitete in gleicher Weise auf und löste die ausgeschiedenen Kristalle in siedendem Ligroin. Nach dem Abkühlen auf 40–45° wurde abgesaugt und anschließend noch zweimal in gleicher Weise fraktioniert umkristallisiert: 0.8 g (13%) gelbe Nadeln vom Schmp. 172–177°. Der Analyse nach dürfte die Substanz durch *XIII* verunreinigt sein.



[569/64]