

KARL DIMROTH, DIETER HOLZNER^{1a)} und
HANS GÜNTHER AURICH^{1b)}

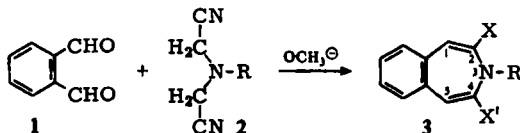
Umsetzungen mit cyanalkylierten Aminen

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg (Lahn)

(Eingegangen am 2. April 1965)

N,N-Bis-cyanmethyl-aryl- oder -alkylamine (2) lassen sich mit Phthaldialdehyd (1) bzw. Naphthalin-dialdehyd-(2.3) zu Azepin-Derivaten (3) kondensieren. Auch *o*-Dibenzoyl-benzol (4) gibt mit *N,N*-Bis-cyanmethyl-isopropylamin ein Azepin-Derivat, mit allen anderen hier untersuchten Bis-cyanmethyl-Verbindungen jedoch ein Kondensationsprodukt (5) aus 2 Moll. *o*-Dibenzoyl-benzol und 1 Mol. Bis-cyanmethyl-Verbindung. Aus *N,N*-Bis-cyanmethyl-aminen allein bildet sich in Gegenwart von Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol ein Dimerisierungsprodukt, während Amine, die gleichzeitig die Cyanmethyl- und die Cyanäthylgruppe enthalten, in Pyrrolidin-Derivate (11) übergehen.

Im Anschluß an frühere Synthesen von 3-Benzazepin-, 3-Benzoxepin- und 3-Benzthiepin-Derivaten aus Phthalaldehyd und *N*-Alkyl- oder *N*-Aryl-iminodiessigsäureestern, Diglykolsäureestern bzw. Dithioglykolsäureestern²⁾ haben wir die in der voranstehenden Mitteil.³⁾ beschriebenen *N,N*-Bis-cyanmethyl-amine 2a—e mit Phthalaldehyd mit Hilfe von Natrium- oder Kaliummethylat kondensiert und dabei die 3-Benzazepin-Derivate 3a—e in unterschiedlichen, meist mäßigen Ausbeuten erhalten.



- a: $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{X}' = \text{CN}$
 b: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ -(4), $\text{X} = \text{X}' = \text{CONH}_2$
 c: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ -(4), $\text{X} = \text{CONH}_2$, $\text{X}' = \text{CO}_2\text{H}$
 d: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$ -(4), $\text{X} = \text{X}' = \text{CO}_2\text{CH}_3$
 e: $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$ -(4), $\text{X} = \text{X}' = \text{CO}_2\text{CH}_3$

Nur aus Methyl-bis-cyanmethyl-amin (2a), das bereits in der Kälte mit Phthalaldehyd reagiert, entsteht das Benzazepin 3a, in dem beide Nitrilgruppen erhalten sind. Die IR-Absorption der Nitrilbande liegt bei 2215/cm, die der $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindungsbande bei 1624/cm.

^{1a)} D. Holzner, Dissertat. Univ. Marburg 1961.

^{1b)} H. G. Aurich, Dissertat. Univ. Marburg 1962.

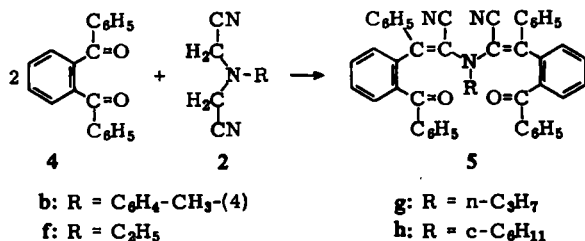
²⁾ K. Dimroth und H. Freyschlag, Chem. Ber. **89**, 2602 (1956), **90**, 1623 und 1628 (1957); K. Dimroth und G. Lenke, ebenda **89**, 2608 (1956).

³⁾ K. Dimroth und H. G. Aurich, Chem. Ber. **98**, 3902 (1965), vorstehend.

Dagegen werden die Nitrilgruppen der reaktionsträgeren *N,N*-Bis-cyanmethyl-arylamine **2b–d**, die erst beim Kochen unter Rückfluß kondensiert werden, verseift oder verestert. Ähnliches hatten wir schon früher bei der Kondensation mit α -Dicarbonylverbindungen zu Derivaten des Pyrrols beobachtet⁴⁾. Aber auch *N,N*-Bis-cyanmethyl-4-nitranilin (**2e**), das sich schon bei Raumtemperatur mit Phthaldialdehyd umsetzt, reagiert unter Alkoholyse der beiden Nitrilgruppen. Es entsteht die gleiche Verbindung (**3e**), die wir schon früher⁵⁾ durch Kondensation von Phenyl-iminodessigsäuredimethylester und Phthaldialdehyd und anschließende Nitrierung erhalten hatten.

Die Umsetzung von 4-Chlor-*N,N*-bis-cyanmethyl-anilin (**2d**) mit Naphthalin-dialdehyd-(2.3) führte jedoch zum 3-[4-Chlor-phenyl]-2.4-dicyan-3*H*-naphth[2.3-*d'*]azepin.

Die Kondensation von *N,N*-Bis-cyanmethyl-aminen mit *o*-Dibenzoyl-benzol (**4**) gelingt mit der stärkeren Base Kalium-*tert*.-butylat in siedendem *tert*.-Butylalkohol. Allerdings entsteht nur mit *N,N*-Bis-cyanmethyl-isopropylamin das erwartete 3-Isopropyl-1.5-diphenyl-2.4-dicyan-3*H*-3-benzazepin. Die Bis-cyanmethyl-Verbindungen von Äthylamin, *n*-Propylamin, Cyclohexylamin und 4-Toluidin reagieren dagegen mit *o*-Dibenzoyl-benzol zu Kondensationsprodukten **5**, die Keto- und Methylenkomponente im Verhältnis 2:1 enthalten.



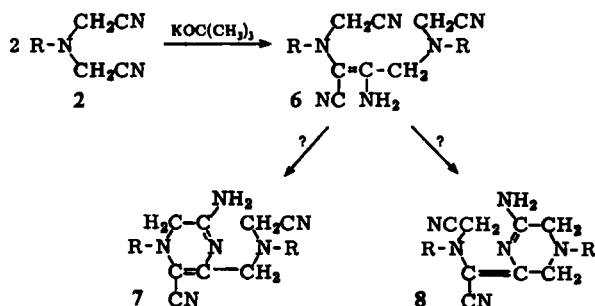
In den Infrarotspektren dieser Verbindungen treten neben den Nitrilbanden bei 2215–2220/cm noch die Carbonylbanden bei 1665–1670/cm auf.

Die *N,N*-Bis-cyanmethyl-amine enthalten neben den elektrophilen Nitrilgruppen reaktionsfähige CH_2 -Gruppen und sollten deshalb in Abwesenheit von Carbonylkomponenten auch mit sich selbst reagieren können. Tatsächlich werden die *N,N*-Bis-cyanmethyl-amine (**2**) durch Kalium-*tert*.-butylat in *tert*.-Butylalkohol glatt dimerisiert. Die Bis-cyanmethyl-Verbindungen des 4-Toluidins (**2b**) und 4-Chlor-anilins (**2d**) setzen sich bereits bei Raumtemperatur um, während Bis-cyanmethyl-cyclohexylamin (**2h**) erst beim Erhitzen unter Rückfluß reagiert. Die Infrarotspektren der Dimeren zeigen charakteristische Absorptionen im NH_2 -Valenzschwingungsbereich, bei 2190/cm (Nitrilschwingung der Gruppierung $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{CN}$ ⁶⁾) und bei 2240 bis 2260/cm (Nitrilschwingung der Gruppierung $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CN}$ mit sehr geringer Intensität). Durch saure Hydrolyse wird formal eine NH_2 -Gruppe durch eine OH-Gruppe ersetzt. Damit werden für die Dimeren die Strukturen **6**, **7** oder **8** wahrscheinlich; jedoch ist eine klare Entscheidung für eine dieser drei Formeln auf Grund des bisher vorliegenden Materials nicht möglich.

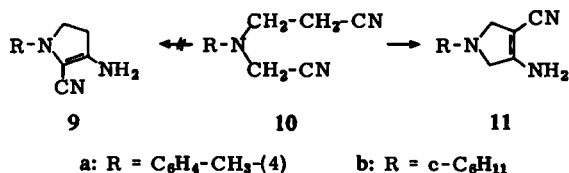
⁴⁾ K. Dimroth und U. Pintschovius, Liebigs Ann. Chem. **639**, 102 (1961).

⁵⁾ K. Dimroth und H. Freyschlag, unveröffentlicht.

⁶⁾ S. Baldwin, J. org. Chemistry **26**, 3288 (1961).

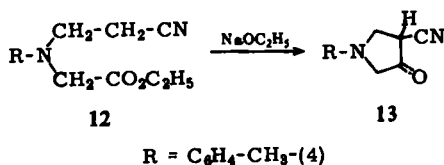


N-Cyanmethyl-*N*-cyanäthyl-amine **10** reagieren dagegen in Gegenwart von Basen intramolekular zu 1-substituierten 3-Amino-4-cyan- Δ^3 -pyrrolinen (**11**). In ähnlicher Weise hat bereits *Cavalla*⁷⁾ bei der Cyclisierung von *N*-[2-Cyan-äthyl]-*N*-[1-cyan-äthyl]-alkylaminen mittels Natrium-tert.-butylats 3-Amino-4-cyan- Δ^3 -pyrroline erhalten.



Der Ringschluß der Cyanmethyl-cyanäthyl-amine tritt schon beim Erhitzen mit wenig festem Natriumhydroxid in *o*-Xylol ein, läßt sich aber auch mit Kalium-tert.-butylat in tert.-Butylalkohol bei Raumtemperatur bewirken. Die charakteristischen IR-Banden im Bereich der NH₂-Valenzschwingung, bei 2200–2190/cm (Nitrilschwingung der Gruppierung N–C=C–CN) und um 1670 und 1620/cm (NH₂-Deformationsschwingung und C=C-Valenzschwingung) beweisen, daß die Cyclisierungsprodukte **11** überwiegend in der Enamin-Form vorliegen.

Die Hydrolyse von **11a** bei Raumtemperatur führt zum 1-[4-Tolyl]-4-cyan-pyrrolidon-(3) (**13**). Dieselbe Verbindung kann auch durch Cyclisierung von *N*-Äthoxycarbonylmethyl-*N*-[2-cyan-äthyl]-4-toluidin (**12**) mit Natriumäthylat in Äthanol gewonnen werden.



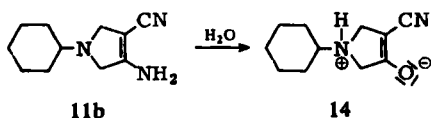
Damit wird die Möglichkeit des Ringschlusses von **10** zu **9** ausgeschlossen. Aus dem Infrarotspektrum, das nur eine nicht konjugierte Nitrilgruppe (2255/cm) und eine Ketogruppe (1780/cm) anzeigt, folgt, daß **13** in der Ketoform vorliegt. Das gleiche Verhalten zeigt auch 1-Amino-2-cyan-cyclopenten-(1), dessen Hydrolyseprodukt ebenfalls in der Ketoform vorliegt⁸⁾.

⁷⁾ J. F. Cavalla, J. chem. Soc. [London] 1962, 4664.

⁸⁾ C. F. Hammer und R. A. Hines, J. Amer. chem. Soc. 77, 3649 (1955).

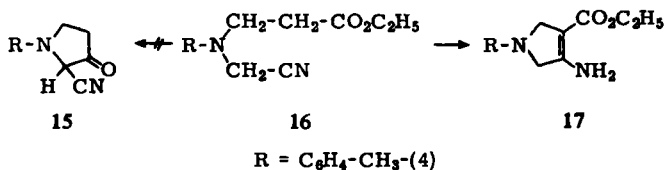
13 ist relativ acid, es bildet bereits mit wäßrigem Ammoniak ein Ammoniumsalz, dessen Nitrilbande nach kleineren Wellenzahlen (2175/cm) verschoben ist. Mit 2*n* HCl läßt sich daraus wieder das freie Pyrrolidon gewinnen.

Die Hydrolyse von 3-Amino-1-cyclohexyl-4-cyan- Δ^3 -pyrrolin (11b) führt nicht zum Pyrrolidon (13, R = c-C₆H₁₁). Hier vermag das im Molekül befindliche, stärker basische Stickstoffatom das zur CN-Funktion α -ständige Wasserstoffatom als Proton abzulösen; es kommt zur Bildung des inneren Salzes 14.



Das Infrarotspektrum des Betains (14) zeigt eine breite Absorption zwischen 3000 und 2000/cm ($^{\oplus}\text{NH}$ -Valenzschwingung), eine sehr intensive Bande bei 2170/cm ($^{\ominus}\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{CN}$ -Gruppierung), dagegen keine Carbonylbände.

Im Gegensatz zum Ringschluß von 12 führt die Cyclisierung von *N*-Cyanmethyl-*N*-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-4-toluidin (16) mit Natriumäthylat in siedendem Äthanol zu 3-Amino-1-[4-tolyl]-4-äthoxycarbonyl- Δ^3 -pyrrolin (17). Im gleichen Sinne war auch die von Cavalla⁷⁾ durchgeführte Cyclisierung von *N*-[2-Äthoxycarbonyl-äthyl]-*N*-[1-cyan-äthyl]-methylamin verlaufen.



Das Infrarotspektrum zeigt die NH₂-Valenzschwingungsbanden bei 3420 und 3320/cm und die Estercarbonylbände bei 1680/cm (Konjugation und H-Brücke).

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N,N-Bis-cyanmethyl-alkylamine: Bisher noch nicht bekannte *N,N*-Bis-cyanmethyl-alkylamine wurden nach Knoevenagel und Mercklin⁹⁾ (Umsetzung von Formaldehyd-hydrogensulfite-Additionsverbindung mit dem entsprechenden Amin und anschließende Einwirkung von Kaliumcyanid) dargestellt.

N,N-Bis-cyanmethyl-propylamin (2g): Sdp.₁₃ 142–143°.

C₇H₁₁N₃ (137.2) Ber. C 61.27 H 8.08 N 30.63 Gef. C 60.86 H 7.92 N 30.51

N,N-Bis-cyanmethyl-isopropylamin: Sdp.₂ 111–112°, Schmp. 40–42°.

C₇H₁₁N₃ (137.2) Ber. C 61.27 H 8.08 N 30.63 Gef. C 61.24 H 8.04 N 30.51

N,N-Bis-cyanmethyl-cyclohexylamin (2h): Sdp.₁ 141°, Schmp. 43–45°.

C₁₀H₁₅N₃ (177.3) Ber. C 67.74 H 8.53 N 23.70 Gef. C 68.00 H 8.59 N 23.02

⁹⁾ E. Knoevenagel und E. Mercklin, Ber. dtsh. chem. Ges. 37, 4087 (1904).

N-Cyanmethyl-*N*-[2-cyan-äthyl]-cyclohexylamin (10b) wurde aus *N*-[2-Cyan-äthyl]-cyclohexylamin¹⁰⁾ nach Knoevenagel und Mercklin⁹⁾ dargestellt: Schmp. 40–40.5°. Ausb. 66%.

C₁₁H₁₇N₃ (191.3) Ber. C 69.07 H 8.96 N 21.97 Gef. C 69.28 H 8.90 N 21.93

3-Methyl-2,4-dicyan-3 H-3-benzazepin (3a): Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 13.8 g Natrium (0.60 g-Atom) in 250 ccm absol. Methanol wird eine Lösung von 16.4 g (0.15 Mol) *N,N*-Bis-cyanmethyl-methylamin (2a) und 13.4 g (0.10 Mol) Phthaldialdehyd (1) in 100 ccm absol. Methanol unter Rühren innerhalb von 1 3/4 Stdn. getropft. Nach weiteren 3 Stdn. wird die gelbe, getrübbte Lösung eingengt, der Rückstand mit ca. 200 ccm Wasser versetzt, abgesaugt, und aus Methanol unter Zusatz von wenig A-Kohle umkristallisiert (Schmp. 192–193°). Aus Diisopropyläther/Methanol (ca. 9 : 1) erhält man mit 12-proz. Ausb. analysenreines 3a in langen, roten Nadeln vom Schmp. 195–196°.

C₁₃H₉N₃ (207.2) Ber. C 75.36 H 4.38 N 20.28 Gef. C 75.44 H 4.30 N 19.50

3-[4-Tolyl]-3 H-3-benzazepin-dicarbonsäure-(2,4)-diamid (3b): In eine Lösung von 2.0 g Natrium in 100 ccm absol. Methanol wird bei 60° Badtemperatur innerhalb einer Stde. eine Lösung von 3.7 g *N,N*-Bis-cyanmethyl-4-toluidin und 3.0 g Phthaldialdehyd in 50 ccm Dimethyldiglykol unter Rühren getropft. Danach erhöht man die Badtemperatur auf 75° und rührt 2 1/2 Stdn. Die Hauptmenge der Lösungsmittel wird i. Vak. abgedampft und der dunkelbraune Rückstand mit Wasser versetzt. Das ausfallende Harz digeriert man mit Essigester, nimmt den unlöslichen Anteil in absol. Methanol auf und chromatographiert an neutralem Aluminiumoxid. Der beim Eindampfen der ersten Fraktionen erhaltene Rückstand ergibt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Eisessig/Wasser in 26-proz. Ausb. kleine, dunkelgelbe Kristalle, Schmp. 324–329° (Zers.).

C₁₉H₁₇N₃O₂ (319.4) Ber. C 71.44 H 5.37 N 13.15 Gef. C 71.33 H 5.34 N 13.08

3-[4-Brom-phenyl]-3 H-3-benzazepin-dicarbonsäure-(2,4)-2-amid (3c): Nach Zugabe von 20 mMol 4-Brom-*N,N*-bis-cyanmethyl-anilin (2c) zur Lösung von 3.2 g Kalium in 150 ccm absol. Methanol bei 0° wird 35 Min. gerührt und dann innerhalb von 15 Min. eine Lösung von 40 mMol Phthaldialdehyd in 50 ccm absol. Dioxan zugetropft. Nach 5 Stdn. erhitzt man noch 2 Stdn. unter Rückfluß, dampft zur Trockne ein und versetzt den Rückstand mit Eiswasser und konz. Schwefelsäure. Aus der heißen Lösung des mit Äthanol aufgenommenen Reaktionsproduktes scheidet sich nach vorsichtiger Zugabe von etwas Wasser beim langsamen Abkühlen ein braunes Harz ab. Die überstehende Lösung wird eingedampft und der Rückstand mit Benzol digeriert. Durch Umkristallisieren des unlöslichen Anteils aus Äthanol unter Zusatz von A-Kohle und schließlich aus Aceton/Eisessig/Wasser erhält man eine gelbe, feinkristalline Verbindung vom Schmp. 262–268° (Zers.).

C₁₈H₁₃BrN₂O₃ (385.2) Ber. C 56.12 H 3.40 N 7.28 Gef. C 56.94 H 4.01 N 7.16

3-[4-Chlor-phenyl]-3 H-3-benzazepin-dicarbonsäure-(2,4)-dimethylester (3d): Man versetzt die Lösung von 5.6 g Kalium in 240 ccm absol. Methanol unter Rühren und Eiskühlung mit 4.1 g 4-Chlor-*N,N*-bis-cyanmethyl-anilin (2d), tropft in die hellgelbe Lösung innerhalb von weiteren 20 Min. eine Lösung von 2.7 g Phthaldialdehyd in 50 ccm Methanol, rührt erst 1 Stde. bei 0° und erhitzt schließlich 3 Stdn. unter Rückfluß. Der nach Abdampfen des Methanols erhaltene Rückstand wird unter kräftigem Rühren mit 900 ccm Eiswasser und 6 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Das nach Absaugen vorliegende, wäbr. Filtrat (pH ca. 2.5) trübt sich nach kurzem Stehenlassen. Der grünliche Bodenkörper (Ausb. 26%) wird

¹⁰⁾ D. S. Tarbell, N. Shakespeare, C. J. Claus und J. F. Bunett, J. Amer. chem. Soc. 68, 1217 (1946).

abgesaugt, zweimal aus 99-proz. Äthanol und danach aus Isopropylalkohol umkristallisiert: Kleine, leuchtend gelbe Kristalle vom Schmp. 201—203°.

$C_{20}H_{16}ClNO_4$ (369.8) Ber. C 64.95 H 4.36 Cl 9.59 N 3.79
Gef. C 64.76 H 4.54 Cl 9.76 N 4.03

3-[4-Nitro-phenyl]-3 H-3-benzazepin-dicarbonsäure-(2.4)-dimethylester (3e): Man versetzt die Lösung von 3.2 g Kalium in 180 ccm absol. Methanol bei 0° mit 2.2 g *N,N*-Bis-cyanmethyl-4-nitranilin (2e) (10 mMol) und rührt 15 Min., ehe in die orangerote Lösung innerhalb von 25 Min. eine Lösung von 2.7 g Phthaldialdehyd (20 mMol) in 50 ccm Methanol getropft wird. Nach 6stdg. Rühren bei 0° wird das Eisbad entfernt und die leuchtend rote, klare Reaktionslösung noch 1 Stde. gerührt. Danach wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand unter kräftigem Rühren mit 1000 ccm Eiswasser und 4 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Aus dem nach Absaugen vorliegenden wäßr., gelbgrünen Filtrat (pH ca. 2.5) setzt sich beim Stehenlassen über Nacht ein gelbgrüner Niederschlag (1.6 g, 43 %, Schmp. 190—193°) ab, den man aus 99-proz. Äthanol unter Zusatz von etwas A-Kohle umkristallisiert. Die gelben, schwertförmigen Kristalle werden dann aus Diisopropyläther/Äthanol und schließlich noch einmal aus Äthanol umkristallisiert: Leuchtend gelbe, etwas grünstichige Kristalle, Schmp. 198—201°.

$C_{20}H_{16}N_2O_6$ (380.4) Ber. C 63.14 H 4.24 N 7.36 Gef. C 62.96 H 4.39 N 7.78

3-[4-Chlor-phenyl]-2.4-dicyan-3 H-naphth[2.3-d]azepin: Nach Zugabe von 2.2 g 4-Chlor-*N,N*-bis-cyanmethyl-anilin (2d) zur Lösung von 2.4 g Kalium in 100 ccm absol. Methanol wird 25 Min. bei 0° gerührt und dann eine Suspension von 3.0 g Naphthalin-dialdehyd-(2.3) in 30 ccm absol. Dioxan zugegeben. Nach 3 Stdn. erhitzt man 2 1/2 Stdn. unter Rückfluß, engt i. Vak. zur Trockne ein, versetzt den Rückstand mit Eiswasser und Schwefelsäure, saugt ab, trocknet den Niederschlag und digeriert mehrfach mit heißem Benzol.

Durch Chromatographieren der Benzol-Lösung an neutralem Aluminiumoxid und Eluieren mit Benzol/Äthanol (9:1) erhält man aus der ersten Fraktion mit Methanol dunkelrote Nadeln, die nach nochmaliger Chromatographie, aus Diisopropyläther/Äthanol umkristallisiert, bei 262—264° schmelzen. Ausb. 11 %.

$C_{22}H_{12}ClN_3$ (353.8) Ber. C 74.68 H 3.42 N 11.88 Gef. C 74.56 H 3.28 N 11.44

3-Isopropyl-1.5-diphenyl-2.4-dicyan-3 H-3-benzazepin: Die heiße Lösung von 5.8 g Kalium in 150 ccm absol. *tert*.-Butylalkohol wird mit einem Gemisch aus 5.7 g *o*-Dibenzoyl-benzol (20 mMol) und 11 g *N,N*-Bis-cyanmethyl-isopropylamin (80 mMol) versetzt. Nach 4stdg. Erhitzen unter Rückfluß destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält nach Zugabe von ca. 1 l Eiswasser und 4 ccm konz. Schwefelsäure zum Rückstand und mehrstdg. Stehenlassen ein Rohprodukt, das in Methanol/Äther (1:1) gelöst wird. Aus der dunkelbraunen Lösung scheiden sich jedoch rasch grüngelbe, kleine Kristalle ab. Schmp. 205—207° (aus Diisopropyläther).

$C_{27}H_{21}N_3$ (387.5) Ber. C 83.68 H 5.47 N 10.84 Gef. C 83.93 H 5.41 N 10.81

***N,N*-Bis-[2-phenyl-2-(*o*-benzoyl-phenyl)-1-cyan-vinyl]-äthylamin (5f):** Die Lösung von 5.8 g Kalium in 150 ccm absol. *tert*.-Butylalkohol wird erwärmt und mit 8.6 g *o*-Dibenzoyl-benzol (30 mMol) und 14.8 g *N,N*-Bis-cyanmethyl-äthylamin⁹⁾ (0.12 Mol) versetzt. Nach 3stdg. Erhitzen destilliert man den *tert*.-Butylalkohol ab, versetzt den Rückstand mit ca. 700 ccm Eiswasser und 4 ccm konz. Schwefelsäure, saugt ab und erhält 11.8 g gelbbraunes Rohprodukt, das mit heißem 99-proz. Äthanol digeriert wird. Die ungelöste, dunkelgelbe, feinkristalline Substanz wird zweimal aus Isopropylalkohol umkristallisiert: Dunkelgelbe, glänzende Blättchen des Dinitrils 5f, die bei 222—224° schmelzen.

$C_{46}H_{33}N_3O_2$ (659.8) Ber. C 83.73 H 5.04 N 6.37 Gef. C 83.42 H 5.16 N 6.40

N,N-Bis-[2-phenyl-2-(*o*-benzoyl-phenyl)-1-cyan-vinyl]-propylamin (**5g**): 5.7 g *o*-Dibenzoyl-benzol (20 mMol) werden in eine heiße Lösung von 3.2 g Kalium in 150 ccm absol. *tert*.-Butylalkohol eingetragen. Unmittelbar danach gibt man 5.5 g Bis-cyanmethyl-Verbindung **2g** (40 mMol) in einem Guß dazu und erhitzt 4 Stdn. rückfließend unter Rühren. Der nach Abdestillieren des *tert*.-Butylalkohols erhaltene Rückstand wird mit ca. 1 l Eiswasser und 3 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Beim Stehenlassen über Nacht bildet sich ein Niederschlag. Das gut getrocknete, lehmgelbe Rohprodukt (8.8 g) wird mit Äthanol digeriert, wobei kleine, gelbe Kristalle zurückbleiben, die zunächst aus Isopropylalkohol/Dimethylformamid (ca. 3 : 1) und dann aus Isopropylalkohol/Diisopropyläther umkristallisiert werden: Schmp. des Dinitrils **5g** 205—207°.

$C_{47}H_{35}N_3O_2$ (673.8) Ber. C 83.77 H 5.23 N 6.26 Gef. C 83.80 H 5.54 N 6.53

N,N-Bis-[2-phenyl-2-(*o*-benzoyl-phenyl)-1-cyan-vinyl]-cyclohexylamin (**5h**): Man trägt in die heiße Lösung von 3.2 g Kalium in 150 ccm absol. *tert*.-Butylalkohol ein fein pulverisiertes Gemisch von 5.7 g *o*-Dibenzoyl-benzol (20 mMol) und 3.5 g Bis-cyanmethyl-Verbindung **2h** (20 mMol) ein. Dann wird 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dabei scheidet sich ein dunkelgelber, feinkristalliner Niederschlag ab. Aus Isopropylalkohol/Dimethylformamid und anschließend aus Dimethyldiglykol erhält man dunkelgelbe, derbe Nadeln vom Schmp. 254 bis 256°. Die Aufarbeitung des *tert*.-Butylalkohol-Filtrats liefert noch weiteres **5h**.

$C_{50}H_{39}N_3O_2$ (713.9) Ber. C 84.11 H 5.51 N 5.89 Gef. C 84.27 H 5.48 N 5.88

N,N-Bis-[2-phenyl-2-(*o*-benzoyl-phenyl)-1-cyan-vinyl]-4-toluidin (**5b**): Eine Lösung von 3.2 g Kalium in 150 ccm absol. *tert*.-Butylalkohol und 80 ccm absol. Benzol wird mit 5.7 g *o*-Dibenzoyl-benzol (20 mMol) und 3.7 g Bis-cyanmethyl-Verbindung **2b** (20 mMol) versetzt und 4½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel ab, gibt ca. 900 ccm Eiswasser und 3 ccm konz. Schwefelsäure zum Rückstand und erhält dunkelgelbes Kristallpulver (4.2 g). Aus Isopropylalkohol/Dimethylformamid und danach aus Dimethyldiglykol gewinnt man das Dinitril **5b** in kleinen, gelben Kristallen vom Schmp. 299—300°.

$C_{51}H_{35}N_3O_2$ (721.9) Ber. C 84.85 H 4.89 N 5.82 Gef. C 84.50 H 4.77 N 5.95

Dimerisierung der Bis-cyanmethyl-amine

Dimeres des *N,N*-Bis-cyanmethyl-4-toluidins (**2b**): Zu einer Lösung von 1.0 g (26 mg-Atom) Kalium in 35 ccm *tert*.-Butylalkohol gibt man unter Kühlung eine Lösung von 4.6 g (25 mMol) Bis-cyanmethyl-4-toluidin in 35 ccm absol. Dioxan. Nach 20 Min. wird Eisessig (5 ccm) und danach Wasser zugegeben, bis sich ein Niederschlag bildet. Dabei erhält man 2.8 g (61 %) der schwach hellbraun gefärbten Substanz. Aus *n*-Butanol/Acetonitril farblose, haarfeine Nadeln vom Schmp. 236—238° (Zers.).

$C_{22}H_{22}N_6$ (370.5) Ber. C 71.32 H 5.99 N 22.69 Gef. C 71.50 H 5.98 N 23.29

Mol.-Gew. 335 (kryoskop. in Dimethylsulfoxyd)

IR-Spektrum (in KBr): 3460, 3340 und 3240 (ν_{NH_2}); 2245 (ganz schwach) und 2195 (ν_{CN}); 1665 und 1580/cm (δ_{NH_2} und $\nu_{C=C}$ oder $\nu_{C=N}$).

Hydrolyse: 200 mg des Dimeren werden in 15 ccm Dioxan und 4 ccm 2 *n* HCl 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Auf Zusatz von Wasser fallen 170 mg (85 %) des Hydrolyseproduktes aus. Nach Umfällen aus Dioxan/Wasser und Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. bei 148.5—150°.

$C_{22}H_{21}N_5O$ (371.5) Ber. C 71.14 H 5.70 N 18.86 Gef. C 70.82 H 5.71 N 18.88

IR-Spektrum: 3440 (breit); 2200; 1720; 1640/cm (in KBr). 3330; 2200; 1725 und 1715; 1635/cm (in $CHCl_3$).

Dimeres des 4-Chlor-N,N-bis-cyanmethyl-anilins (2d): Man arbeitet wie vorstehend und erhält zunächst 4.35 g (84%) einer gelbbraunen Substanz. Aus n-Butanol/Acetonitril farblose Kristalle, die sich oberhalb von 300° braun färben und bei 332–334° unter Zers. schmelzen.

$C_{20}H_{16}Cl_2N_6$ (411.3) Ber. C 58.40 H 3.92 N 20.43 Gef. C 57.96 H 4.05 N 20.24
Mol.-Gew. 376 (kryoskop. in Dimethylsulfoxyd)

IR-Spektrum (in KBr): 3400, 3320 (schwach), 3280 (schwach) und 3170 (ν_{NH_2}); 2260 (ganz schwach) und 2190 (ν_{CN}); 1660 und 1570/cm (δ_{NH_2} und $\nu_{C=C}$ oder $\nu_{C=N}$).

Nach Hydrolyse wie vorstehend Schmp. 182–184° (Zers.) (aus n-Butanol).

$C_{20}H_{15}Cl_2N_5O$ (412.3) Ber. C 58.26 H 3.67 N 16.99 Gef. C 58.11 H 3.52 N 16.91
IR-Spektrum (in $CHCl_3$): 3330; 2200; 1730; 1635/cm.

Dimeres des N,N-Bis-cyanmethyl-cyclohexylamins (2h): Eine Lösung von 4.42 g (25 mMol) Bis-cyanmethyl-cyclohexylamin in 35 ccm Dioxan wird zu einer Lösung von 1.0 g Kalium in 35 ccm tert.-Butylalkohol und 10 ccm Dioxan gegeben und die Reaktionsmischung 35 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 6 ccm Eisessig wird eingeeengt und der feste Rückstand mehrfach mit Wasser gewaschen: Farblose Kristalle vom Schmp. 181–185° (Zers.) (aus n-Butanol und aus Dioxan/Wasser).

$C_{20}H_{30}N_6$ (354.6) Ber. C 67.76 H 8.53 N 23.71 Gef. C 67.84 H 8.41 N 23.86

IR-Spektrum (in KBr): 3390, 3320 (schwach), 3280 (schwach) und 3170 (ν_{NH_2}); 2185 (ν_{CN}); 1660 und 1570/cm (δ_{NH_2} und $\nu_{C=C}$ oder $\nu_{C=N}$).

Cyclisierung von cyanalkylierten Aminen

3-Amino-1-[4-tolyl]-4-cyan- Δ^3 -pyrrolin (11a): Eine Lösung von 3.0 g (15 mMol) N-Cyanmethyl-N-[2-cyan-äthyl]-4-toluidin in 25 ccm o-Xylol erhitzt man in Gegenwart von 0.6 g festem Natriumhydroxyd 1 Stde. unter Rückfluß. Dabei scheiden sich bereits in der Hitze Kristalle ab, die nach dem Erkalten abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen werden. Durch Auskochen der Verunreinigungen mit wenig n-Butanol und Umkristallisieren aus einer größeren Menge n-Butanol erhält man 2.2–2.4 g 11a (73–80%) vom Schmp. 232–242° (Zers.).

Die Cyclisierung läßt sich auch durch Kalium-tert.-butylat in der Kälte erreichen: Zu einer Lösung von 0.80 g (20 mg-Atom) Kalium in 30 ccm tert.-Butylalkohol und 20 ccm Dioxan werden 4.0 g (20 mMol) N-Cyanmethyl-N-[2-cyan-äthyl]-4-toluidin in 20 ccm Dioxan/20 ccm tert.-Butylalkohol unter Eiskühlung gegeben. Nach 70 Min. Rühren bei 0° gibt man 1.3 ccm Eisessig zu, destilliert das Lösungsmittelgemisch ab und wäscht den schmierigen Rückstand mit Wasser aus. Beim Verreiben des Rückstandes mit Methanol bilden sich Kristalle. Aus n-Butanol erhält man 1.9 g (47%).

$C_{12}H_{13}N_3$ (199.3) Ber. C 72.34 H 6.58 N 21.09

Gef. C 72.31 H 6.39 N 20.98 Mol.-Gew. 199 (kryoskop. in Dioxan)

IR-Spektrum (in KBr): 3440, 3360 und 3240 (ν_{NH_2}); 2200 (ν_{CN}); 1660 und 1615/cm (δ_{NH_2} und $\nu_{C=C}$).

Hydrolyse zu 13: In 50 ccm Dioxan und 2 ccm 2 n HCl werden 0.50 g 3-Amino-1-[4-tolyl]-4-cyan- Δ^3 -pyrrolin (11a) gelöst. Man läßt 24 Stdn. bei Raumtemperatur stehen und saugt dann vom ausgefallenen Ammoniumchlorid ab. Mit äthanol. Ammoniak fällt das Ammoniumsalz des 1-[4-Tolyl]-4-cyan-pyrrolidons-(3) (13) aus, das nacheinander mit Dioxan, äthanol. Ammoniak und Äther gewaschen wird. Ausb. 0.30 g (60%). Durch Behandeln mit 2 n HCl

läßt sich das Ammoniumsalz in freies **13** überführen, das durch Umfällen aus Dioxan mit Wasser gereinigt wird. Das IR-Spektrum stimmt mit dem des durch Cyclisierung gewonnenen **13** überein.

3-Amino-1-cyclohexyl-4-cyan- Δ^3 -pyrrolin (11b) wird analog **11a** gewonnen (in *o*-Xylol mit Natriumhydroxyd). Ausb. 72%, Schmp. 180.5–182.5° (aus *n*-Butanol).

$C_{11}H_{17}N_3$ (191.3) Ber. C 69.07 H 8.96 N 21.97 Gef. C 69.16 H 8.88 N 21.93

IR-Spektrum (in KBr): 3350 und 3130 (ν_{NH_2}); 2190 (ν_{CN}); 1680 und 1625/cm (δ_{NH_2} und $\nu_{C=C}$). In $CHCl_3$ finden sich die ν_{NH_2} -Frequenzen bei 3500 und 3400/cm.

Hydrolyse zum Betain 14: 1.0 g **11b** wird in 15 ccm 2 *n* HCl 12 Stdn. stehengelassen. Danach wird bis zur Neutralisation und Ausfällung festes Kaliumcarbonat zugesetzt. Die Verbindung ist bei Raumtemperatur in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich, kann aber aus Pyridin und danach aus sehr viel *n*-Butanol umkristallisiert werden: Schmp. 172–174° (Zers.).

$C_{11}H_{16}N_2O$ (192.3) Ber. C 68.72 H 8.39 N 14.57 Gef. C 68.56 H 8.20 N 14.82

IR-Spektrum (in KBr): Zwischen 3000 und 2000/cm sehr starke und breite Absorption ($\overset{+}{N}-H$); 2170/cm (ν_{CN}).

N-Äthoxycarbonylmethyl-N-[2-cyan-äthyl]-4-toluidin (12): Eine Mischung von 21.3 g (133 mMol) *N*-Cyanäthyl-4-toluidin¹¹⁾, 16.6 g (135 mMol) Chloressigsäure-äthylester und 18.3 g (133 mMol) wasserfreiem Kaliumcarbonat wird unter heftigem Rühren 22 Stdn. auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten erstarrt die Reaktionsmischung zu einem Brei, der mit etwa 100 ccm Wasser ausgewaschen wird. Das Waschwasser und das feste Produkt werden zweimal mit Äther extrahiert. Anschließend extrahiert man das feste Produkt, das zum größten Teil aus nicht umgesetztem Cyanäthyl-4-toluidin besteht, noch mit wenig Äthanol. Auch der nach Abdestillieren des Äthanol verbleibende Rückstand wird mit Äther ausgezogen.

Die vereinigten, über Natriumsulfat getrockneten Ätherextrakte werden eingedampft und bei 0.3 Torr destilliert. **12** geht als gelbliches Öl bei 175–185°/3 Torr über. Durch Lösen in 99-proz. Äthanol und Abkühlen mit Methanol/Trockeneis kristallisieren 5.5 g (17%) **12** vom Schmp. 33–34°.

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246.3) Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37 Gef. C 68.11 H 7.20 N 11.52

1-[4-Tolyl]-4-cyan-pyrrolidon-(3) (13): Eine Lösung von 0.60 g (26 mg-Atom) Natrium in 25 ccm Äthanol und 5.08 g (21 mMol) **12** wird 24 Stdn. unter Stickstoff bei Raumtemperatur stehengelassen. Das ausgefallene Natriumsalz des 1-[4-Tolyl]-4-cyan-pyrrolidons-(3) wird abgesaugt und durch 2 *n* HCl in das freie Pyrrolidon (**13**) übergeführt, das durch Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff oder durch Umfällen aus Dioxan mit Wasser gereinigt wird. Es schmilzt nur bei schnellem Erhitzen scharf bei 123–124°; oberhalb des Schmp. entstehen in der Schmelze Kristalle, die erst um 200° wieder völlig geschmolzen sind. Ausb. 3.4 g (83%).

$C_{12}H_{12}N_2O$ (200.2) Ber. C 71.98 H 6.04 N 13.99

Gef. C 71.40 H 6.05 N 13.66 Mol.-Gew. 186 (kryoskop. in Benzol)

IR-Spektrum: 2255 (ν_{CN}); 1785 ($\nu_{C=O}$) (in KBr). 2255 (ν_{CN}); 1783/cm ($\nu_{C=O}$) (in $CHCl_3$).

Ammoniumsalz: 50 mg **13** werden in 20 ccm Äthanol mit äthanol. Ammoniak versetzt. Das ausfallende Ammoniumsalz wird mit Äthanol gewaschen und im Vakuum-Exsikkator über Silicagel und konz. Schwefelsäure getrocknet. Es schmilzt unscharf zwischen 125 und

¹¹⁾ S. A. Heininger, J. org. Chemistry **22**, 1213 (1957).

130°. Man kann das Ammoniumsalz aus der alkohol. Lösung von 13 auch mit wäbr. Ammoniak ausfällen.

$\text{NH}_4[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ (217.3) Ber. C 66.33 H 6.96 N 19.34 Gef. C 66.26 H 6.94 N 18.99

IR-Spektrum (in KBr): Zwischen 3500 und 2500/cm sehr starke und breite Absorption ($\nu_{\text{NH}_4^+}$); 2175 (ν_{CN}); zwischen 1590 und 1550/cm breite und intensive Bande.

3-Amino-1-[4-tolyl]-4-äthoxycarbonyl- Δ^3 -pyrrolin (17): Zu einer Lösung von 0.30 g (13 mg-Atom) Natrium in 20 ccm Äthanol werden 2.5 g (10 mMol) *N-Cyanmethyl-N-[2-äthoxycarbonyl-äthyl]-4-toluidin*³⁾ (16) gegeben. Man erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß und erhält nach dem Erkalten mit Eiswasser gelbbraune Kristalle, die schnell abgesaugt und durch Umfällen aus Äthanol mit Wasser oder durch Umkristallisieren aus wenig Äthanol gereinigt werden. Ausb. 1.2 g (48%). Die Verbindung schmilzt je nach Erhitzungsgeschwindigkeit in einem größeren Temperaturbereich zwischen 105 und 125°. In der Schmelze bilden sich wieder Kristalle.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (246.3) Ber. C 68.27 H 7.37 N 11.37 Gef. C 68.24 H 7.36 N 11.46

IR-Spektrum (in KBr): 3420 und 3320 (ν_{NH_2}); 1680/cm ($\nu_{\text{C=O}}$ Ester).

Bei Raumtemperatur war mit dem gleichen Ansatz nach 24 stdg. Stehenlassen unter Stickstoff keine Bildung des Cyclisierungsproduktes erfolgt.

[167/65]