

$\beta$ -Substituierte Enamine, X<sup>1)</sup>

## Darstellung und Umsetzungen von 3-Arylamino-2-halogencrotonitrilen

Horst Böhme\* und Karl-Heinrich Weisel

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Marburg/Lahn,  
Marbacher Weg-6, D-3550 Marburg/Lahn

Eingegangen am 16. Januar 1976

3-Arylamino-2-halogencrotonitrile (5) werden durch Kondensation von 2-Halogen-3-oxobutyronitril (2) mit primären aromatischen Aminen oder durch Einwirkung von *N*-Halogensuccinimid auf 3-Arylamino-2-halogencrotonitrile (6) gewonnen. Ihre Halogenatome können nucleophil gegen Dialkylamino- oder gegen Arylthiogruppen ausgetauscht werden, wobei die Endiamine 10a, b, das Phenylthio-enamin 10c oder aus *o*-Phenylendiaminen unter Ringschluß Chinoxaline 11 entstehen.

$\beta$ -Substituted Enamines, X<sup>1)</sup>

### Preparation and Reactions of 3-Arylamino-1-halocrotonitriles

The 3-arylamino-2-halocrotonitriles 5 can be obtained by condensation of 2-halo-3-oxobutyronitrile (2) with primary aromatic amines or by means of *N*-halosuccinimide action upon 2-arylamino-2-halocrotonitriles (6). Nucleophilic exchange of the halogen with dialkylamino or arylthio groups yields the enediamines 10a, b, the (phenylthio)enamine 10c, or with *o*-phenylenediamine under ring-closure the quinoxalines 11.

Primäre aromatische Amine können mit 2-Halogen-1,3-dicarbonyl-Verbindungen wie 2-Chloracetessigester zu Derivaten von 3-Amino-2-chlorcrotonsäureestern kondensiert werden<sup>2)</sup>. Ein analoges Verhalten vermuteten wir von 2-Chlor-3-oxobutyronitril (2a), dessen Cyanrest ähnlich wie die Äthoxycarbonylgruppe die Bildung der gesuchten Enamine durch Konjugation mit deren Vinylgruppe begünstigen sollte.

2a läßt sich aus dem bereits beschriebenen Natriumsalz<sup>3)</sup> ohne Schwierigkeit gewinnen. Es ist eine farblose, stechend riechende, hautreizende, destillierbare Flüssigkeit (Schmp. um 26°C). Nach dem IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum liegen Keto- und Enolform 1a bzw. 2a nebeneinander vor.

In äthanol. Lösung reagiert 2a mit Anilin beim gelinden Erwärmen zu 3-Anilino-2-chlorcrotonitril (5a). Nach dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum liegt entweder nur ein Isomeres

<sup>1)</sup> IX. Mitteil.: H. Böhme und K.-H. Weisel, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

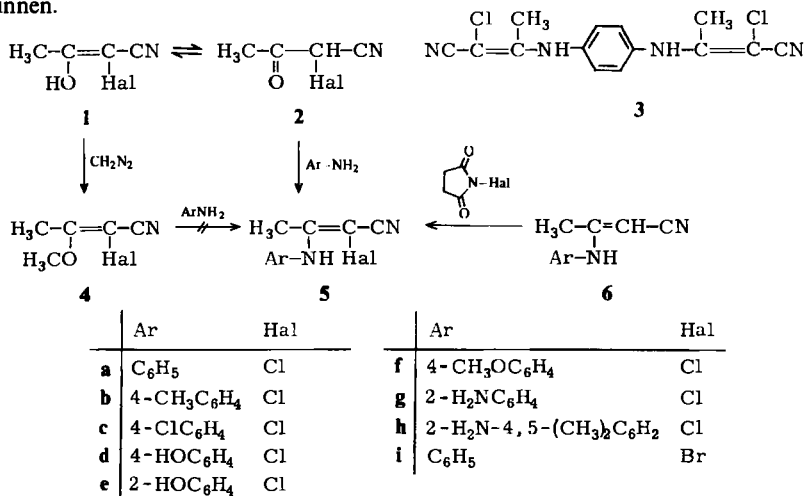
<sup>2)</sup> H. Böhme und R. Braun, Liebigs Ann. Chem. 744, 20 (1971).

<sup>3)</sup> A. Quilico und R. Justoni, Rend. Ist. Lomb. Accad. Sci. Lett. A. 69, 587 (1936) [C. 1937, I, 1424; C. A. 32, 7455 (1938)].

vor oder freie Rotation ist möglich; selbst bei  $-80^\circ\text{C}$  sind zwei Species nicht festzustellen und weder Säurekatalyse noch UV-Bestrahlung bewirken eine Veränderung. Im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum beobachtet man bei Raumtemperatur ebenfalls keine doppelten Signale.

In analoger Weise wurden aus kernsubstituierten Anilinen die  $\beta$ -Chlor-enamine **5b–h** gewonnen. *p*-Phenylendiamin schließlich ließ sich mit **2a** an beiden Aminogruppen zu **3** kondensieren.

Eine zweite Möglichkeit zur Synthese von **5a** fanden wir in der Umsetzung von 3-Anilino-crotononitril (**6a**)<sup>4,5</sup> mit *N*-Chlorsuccinimid. Hingegen gelang es nicht, das aus **2a** und Diazomethan in guter Ausbeute zugängliche 2-Chlor-3-methoxycrotononitril (**4a**) durch Einwirkung von Anilin in **5a** zu überführen. Erwartungsgemäß ließ sich 3-Anilino-2-bromcrotononitril (**5i**) sowohl durch Kondensation von 2-Brom-3-oxobutyronitril (**2i**)<sup>3,6</sup> mit Anilin als auch durch Umsetzung des Crotononitrils **6a** mit *N*-Bromsuccinimid gewinnen.



Heterocyclen mit einer Aminogruppe in 2-Stellung zu einem Ringstickstoff kondensieren mit 2-Chlor-3-oxobutyronitril (**2a**) unter dem Einfluß von Polyphosphorsäure zu anellierten Pyrimidonen, die bereits durch analoge Kondensationen von  $\alpha$ -Chloracetessigester dargestellt worden sind. Beispielsweise entstehen aus 2-Aminopyridin 3-Chlor-2-methyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-on (**7**)<sup>7</sup>, aus 2-Aminothiazol 6-Chlor-7-methyl-5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-on (**8**)<sup>8</sup> und aus 2-Aminobenzimidazol 3-Chlor-2-methyl-pyrido[1,2-*a*]benzimidazol-4(10*H*)-on (**9**)<sup>9</sup>.

Das zum Enaminstickstoff  $\beta$ -ständige Halogenatom der beschriebenen Verbindungen des Typs **5** neigt erwartungsgemäß<sup>10</sup> zu nucleophilen Substitutionen. Die Umsetzung von

<sup>4</sup>) E. v. Meyer, J. Prakt. Chem. **78**, 497 (1908).

<sup>5</sup>) J. K. Coward und T. C. Bruice, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 5329 (1969).

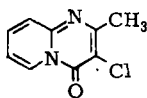
<sup>6</sup>) J. A. Bilton und R. P. Linstead, J. Chem. Soc. **1937**, 922.

<sup>7</sup>) M. Shur und S. S. Israelstam, J. Org. Chem. **33**, 3015 (1968).

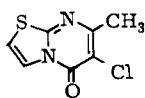
<sup>8</sup>) T. Okabe, K. Maekawa und E. Taniguchi, Agric. Biol. Chem. **37**, 1197 (1973) [C. A. **79**, 53256a (1973)].

<sup>9</sup>) H. Böhme und K.-H. Weisel, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

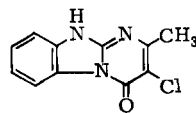
<sup>10</sup>) H. Böhme und R. Braun, Liebigs Ann. Chem. **744**, 27 (1971).



7

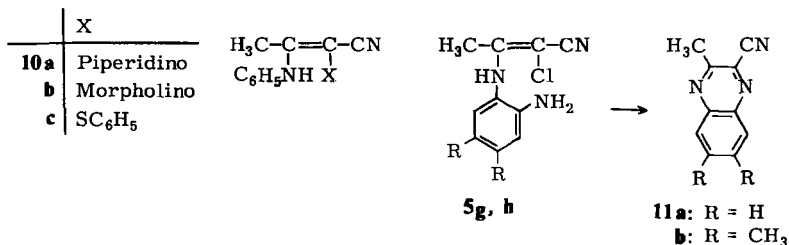


8



9

**5a** mit Piperidin oder Morpholin führt beispielsweise zu den Endiaminen **10a, b**, die mit Thiophenol in Gegenwart von Triäthylamin als Protonenacceptor zum  $\beta$ -Phenylthioenamin **10c**. Das vom *o*-Phenylendiamin abgeleitete Enamin **5g** war durch längeres Erhitzen in Xylol bei Gegenwart von Triäthylamin zum Ringschluß zu bringen; isoliert wurde das infolge Abspaltung von Chlorwasserstoff und Dehydrierung gebildete Chinoxalinderivat **11a** (29%), das bereits auf anderem Wege dargestellt worden ist<sup>11)</sup>. Aus dem Enamin **5h** entstand analog das Chinoxalin **11b**.



Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG danken wir für die Förderung unserer Arbeiten.

## Experimenteller Teil

**2-Chlor-3-oxobutyronitril (2a):** 14.0 g des Natriumsalzes<sup>3)</sup> von **2a** wurden in Äther suspendiert und unter Kühlen mit verd. Salzsäure zersetzt. Die wäbr. Phase wurde abgetrennt und mit Äther gewaschen, die vereinigten äther. Lösungen wurden über Calciumchlorid getrocknet und eingeeengt. Sdp. 77°C/10 Torr, farblose, stechend riechende und hautreizende Flüssigkeit; sie erstarrt im Kühlschrank zu einer kristallinen Masse, die sich bei 26–27°C wieder verflüssigt. Ausb. 9.3 g (79%). – IR (Film): 3280 (OH), 2217 (CN), 1742  $\text{cm}^{-1}$  (CO). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ):  $\tau = 2.30$  (br. s, OH), 4.80 (s, CH), 7.52 (s,  $\text{CH}_3$ ), 7.77 (s,  $\text{CH}_3$ ). Nach dem Integralverhältnis liegen 62% Ketoform **2a** und 38% Enolform **1a** (E + Z) vor.

$\text{C}_4\text{H}_4\text{ClNO}$  (117.5) Ber. C 40.88 H 3.43 Cl 30.16 N 11.92

Gef. C 40.97 H 3.33 Cl 30.08 N 11.81

### 3-Anilino-2-chlorcrotononitril (5a)

a) 5.8 g **2a** und 4.7 g Anilin in 50 ml Äthanol beließ man 20 min bei 50°C. Beim Einengen fielen 7.4 g (77%) farblose Kristalle aus, die aus Äthanol sowie Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert wurden. Schmp. 132°C.

IR (KBr): 3322 (NH), 2198 (CN), 1618  $\text{cm}^{-1}$  (N–C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ]:  $\tau = 2.0$  (br. s, NH), 2.5–2.9 (m, 5 arom. H), 7.88 (s,  $\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ]:  $\delta_{\text{TMS}}$  (ppm) = 153.59 (=CNH), 138.50, 128.86, 125.78 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 118.79 (CN), 71.24 (=CClCN), 17.54 ( $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2$  (192.6) Ber. C 62.35 H 4.71 Cl 18.41 N 14.54

Gef. C 62.57 H 4.73 Cl 18.40 N 14.37

<sup>11)</sup> E. Hayashi und T. Miyagishima, Yakugaku Zasshi **87**, 1103 (1967) [C. A. **68**, 49560a (1968)].

Tab.: Eigenschaften der dargestellten Halogen-enamine 3 und 5

	Verbindung	Summenformel (Mol.-Masse)	Schmp. °C (aus)	Ausb. (%)	Analyse			
					C	H	Hal	N
3	$\alpha,\alpha'$ -Dichlor- $\beta,\beta'$ -dimethyl- <i>p</i> -phenyldiamin- <i>N,N'</i> -diacrylonitril	$C_{14}H_{12}Cl_2N_4$ (307.2)	229 (CHCl <sub>3</sub> )	55	Ber. 54.74 Gef. 54.72	3.93 4.06	23.08 23.02	18.24 18.09
5b	2-Chlor-3-( <i>p</i> -toluidino)crotononitril	$C_{11}H_{11}ClN_2$ (206.7)	129 (CHCl <sub>3</sub> )	70	Ber. 63.93 Gef. 63.92	5.37 5.37	17.15 16.94	13.55 13.56
c	2-Chlor-3-(4-chloranilino)crotononitril	$C_{10}H_8Cl_2N_2$ (227.1)	177 (CCl <sub>4</sub> )	90	Ber. 52.89 Gef. 53.32	3.54 3.33	31.22 30.80	12.34 11.98
d	2-Chlor-3-(4-hydroxyanilino)crotononitril	$C_{10}H_9ClN_2O$ (208.7)	150 (CHCl <sub>3</sub> )	60	Ber. 57.57 Gef. 58.01	4.34 4.13	16.98 16.52	13.42 13.51
e	2-Chlor-3-(2-hydroxyanilino)crotononitril	$C_{10}H_9ClN_2O$ (208.7)	194 (CHCl <sub>3</sub> )	55	Ber. 57.57 Gef. 57.22	4.34 4.09	16.98 16.76	13.42 13.36
f	3-( <i>p</i> -Anisidino)-2-chlorcrotononitril	$C_{11}H_{11}ClN_2O$ (222.7)	117 (CHCl <sub>3</sub> )	70	Ber. 59.33 Gef. 59.81	4.98 5.24	15.92 15.58	12.58 12.72
g	3-(2-Aminoanilino)-2-chlorcrotononitril	$C_{10}H_{10}ClN_3$ (207.7)	167 (CCl <sub>4</sub> )	68	Ber. 57.83 Gef. 57.84	4.85 4.77	17.07 16.98	20.24 20.45
h	3-(2-Amino-4,5-dimethylanilino)- 2-chlorcrotononitril	$C_{13}H_{14}ClN_3$ (235.7)	124 (CCl <sub>4</sub> )	55	Ber. 61.14 Gef. 60.71	5.98 5.83	15.04 14.59	17.82 17.91
i	3-Anilino-2-bromcrotononitril	$C_{10}H_9BrN_2$ (237.1)	127 (CCl <sub>4</sub> )	42	Ber. 50.66 Gef. 50.29	3.82 3.65	33.70 34.16	11.81 11.55

Analog wurden aus Anilin und 2-Brom-3-oxobutyronitril<sup>6)</sup> bzw. aus kernsubstituierten Anilinen und **2a** die  $\beta$ -Chlor-enamine **5b–i** und **3** dargestellt. Eigenschaften vgl. Tab.

b) Zu 15.8 g 3-Anilino-2-crotononitril (**6a**) in 50 ml absol. Benzol gab man innerhalb von 30 min unter Rühren portionsweise 13.4 g *N*-Chlorsuccinimid. Nach 2 h wurde ausgefallenes Succinimid abfiltriert, die Lösung eingeeengt und der Rückstand mit Kohlenstofftetrachlorid, in dem Succinimid nicht löslich ist, extrahiert. Durch Eindampfen der Lösung erhielt man 16.9 g (88 %) **5a** vom Schmp. 132°C (aus Kohlenstofftetrachlorid).

2-Chlor-3-methoxycrotononitril (**4**): Aus **2a** und überschüss. Diazomethan in Äther. Farblose, bei 34°C/10<sup>-2</sup> Torr siedende Flüssigkeit, die auch nach mehrmaliger Destillation nicht analysenrein war. — IR (Film): 2218 (CN), 1620 cm<sup>-1</sup> (C=C). — <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 6.09 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.70 (s, CH<sub>3</sub>).

3-Chlor-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (**7**): 4.7 g (50 mmol) 2-Aminopyridin wurden mit 20 g Polyphosphorsäure verrührt und nach Zugabe von 5.9 g (50 mmol) 2-Chlor-3-oxobutyronitril (**2a**) allmählich erhitzt, bis bei etwa 140°C die Viskosität des Gemisches geringer wurde und Reaktion unter Aufschäumen eintrat. Nach 30–40 min ließ man erkalten, versetzte mit Wasser und extrahierte mit Chloroform. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde eingeeengt und der Rückstand nach Zusatz von Aktivkohle aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 186°C (Lit.<sup>7)</sup> 186 bis 187°C), Ausb. 4.0 g (41 %).

6-Chlor-7-methyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on (**8**): Ausgehend von je 75 mmol 2-Aminothiazol und **2a** analog **7** gewonnen. Schmp. 179°C, Ausb. 40 %.

C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>OS (200.6) Ber. C 41.92 H 2.51 Cl 17.68 N 13.97 S 15.98  
Gef. C 41.96 H 2.55 Cl 17.42 N 14.11 S 16.16

3-Chlor-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-4(10H)-on (**9**): Ausgehend von je 50 mmol 2-Aminobenzimidazol und **2a** analog **7** gewonnen. Schmp. 342°C (Lit.<sup>9)</sup> 342°C), Ausb. 48 %.

3-Anilino-2-morpholinocrotononitril (**10b**): 9.6 g **5a** und 26.2 g Morpholin wurden unter Rühren 2 h auf 130°C erwärmt. Hierbei schieden sich aus der zunächst klaren Lösung 6.1 g Morpholinhydrochlorid aus, die heiß abfiltriert wurden. Aus dem Filtrat erhielt man nach Abkühlen 8.7 g (71 %) feinkristallines Pulver vom Schmp. 142°C (aus Äther). — IR (KBr): 3356 (NH), 2179 cm<sup>-1</sup> (CN). — <sup>1</sup>H-NMR [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:  $\tau$  = 1.9 (br. s, NH), 7.92 (s, CH<sub>3</sub>).

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O (243.3) Ber. C 69.11 H 7.04 N 17.27 Gef. C 68.95 H 7.08 N 17.37

3-Anilino-2-piperidinocrotononitril (**10a**): Analog **10b** gewonnen. Ausb. 77 %, Schmp. 97°C (aus Äther). — IR (KBr): 3279 (NH), 2174 cm<sup>-1</sup> (CN). — <sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 2.48 (br. s, NH), 7.92 (s, CH<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub> (241.3) Ber. C 74.65 H 7.94 N 17.41 Gef. C 74.35 H 7.80 N 17.22

3-Anilino-2-(phenylthio)crotononitril (**10c**): 9.6 g **5a**, 5.5 g Thiophenol und 10.1 g Triäthylamin wurden in Äthanol/Äther 1 h unter Rückfluß erhitzt. Hierbei fiel aus der zunächst klaren Lösung Triäthylammoniumchlorid aus. Man engte ein, wusch den Rückstand zunächst mit etwas Petroläther und anschließend mit Wasser, trocknete und kristallisierte aus Chloroform um. Schmp. 166°C, Ausb. 10.7 g (80 %). — IR (KBr): 3268 (NH), 2193 cm<sup>-1</sup> (CN). — <sup>1</sup>H-NMR: [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO]:  $\tau$  = 1.26 (br. s, NH), 7.66 (s, CH<sub>3</sub>).

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>S (266.4) Ber. C 72.14 H 5.30 N 10.51 S 12.03  
Gef. C 71.92 H 5.17 N 10.32 S 11.81

*3-Methyl-2-chinoxalincarbonitril (11a)*: 2.1 g **5g** und 5.0 g Triäthylamin wurden in 200 ml Xylol 4 d unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde ausgeschiedenes Triäthylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Gelbliche Kristalle vom Schmp. 149°C (aus verd. Äthanol) (Lit.<sup>11)</sup> 151–152°C), Ausb. 0.50 g (29%). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  = 1.8–2.3 (m, 4 aromat. H), 7.01 (s, CH<sub>3</sub>).

*3,6,7-Trimethyl-2-chinoxalincarbonitril (11b)*: Analog **11a** ausgehend von **5h** erhalten. Schmp. 157°C (aus verd. Äthanol), Ausb. 28%. – IR (KBr): 2240 cm<sup>-1</sup> (CN). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\tau$  = 2.2 (m, 2 aromat. H), 7.08 (s, CH<sub>3</sub>), 7.46 (s, 2CH<sub>3</sub>).

C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (197.2) Ber. C 73.07 H 5.62 N 21.30 Gef. C 72.81 H 5.68 N 21.43

[7/76]