

Nitroketenaminale, 6. Mitt.¹⁾:

Synthese von 4-Aryl-1,4-dihydro- und 4-Aryl-4,5-dihydro-5-nitro-nicotinsäuremethylestern

Reinhard Troschütz*⁺ und Achim Lückel

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstr. 19, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 15. November 1989

2-Nitro-1,1-ethendiamin (**2**) ist einfach durch Ammonolyse des *S,S*-Acetals **1** zugänglich. Die Umsetzung der Ketenaminale **2** und **4** mit den Enonen **7** führt zu den 1,4-bzw. 4,5-Dihydro-5-nitro-nicotinsäuremethylestern **8** bzw. **11**, die pharmazeutisches Interesse beanspruchen.

Nitroketeneaminals, VI¹⁾:

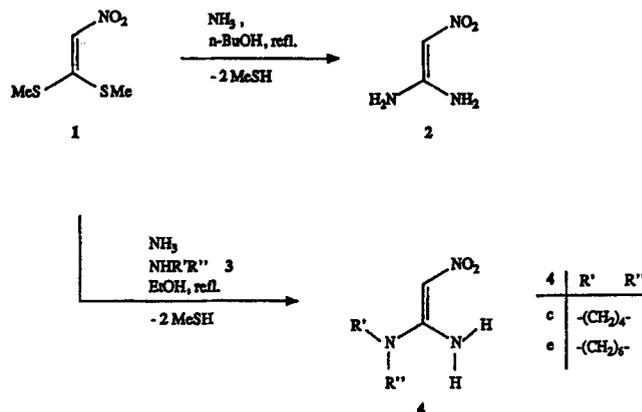
Synthesis of Methyl 4-Aryl-1,4-dihydro- and 4-Aryl-4,5-dihydro-5-nitro-nicotinates

2-Nitro-1,1-ethenediamine (**2**) is easily obtained by ammonolysis of the *S,S*-acetal **1**. The keteneaminals **2** and **4** react with the enones **7** to yield the title compounds which are of pharmaceutical interest.

2-Nitro-1,1-ethendiamin (**2**), das diprimäre Aminale des Nitroketens, ein leistungsfähiger Synthesebaustein für *N*-Heterocyclen, ist nach einer von uns optimierten fünfstufigen Synthese zugänglich²⁾. Um größere Mengen an **2** herstellen und umzusetzen zu können, haben wir nach einer einfacheren und kürzeren Synthese von **2** gesucht und sie in der Ammonolyse des gut zugänglichen 1,1-Bismethylthio-2-nitroethens (**1**) gefunden. Es zeigte sich, daß die Umsetzung von **1**, das zweistufig aus Nitromethan herstellbar ist³⁾, mit gasförmigem Ammoniak erst in siedendem *n*-Butanol eintritt. In mittleren Ausbeuten erhielten wir auf diese Weise den Baustein **2**. *N*-substituierte Vertreter von **2** lassen sich aus **1**, Ammoniak und den entspr. sekundären Aminen gewinnen⁴⁾. Die bisher noch nicht beschriebenen primär-tertiären Nitroketenaminale **4c** und **e** wurden aus **1** und Pyrrolidin (**3c**) sowie Hexahydroazepin (**3e**) und Ammoniak hergestellt.

¹H-NOE-Differenz-Spektroskopie zeigte, daß **4c** bei Raumtemp. ([D₅]-Pyridin) in *E*-Konfiguration vorliegt. So führte Einstrahlung bei der Resonanzfrequenz von H-2 ($\delta = 6.77$ ppm) zu einem positiven Differenzsignal bei $\delta = 3.1$ ppm, der Resonanzfrequenz von H-2' des Pyrrolidinrings. Weiterhin beobachteten wir im ¹H-NMR-Spektrum zwei sehr breite, mit D₂O austauschbare Signale für je ein Proton bei $\delta = 8.5$ und 10.3 ppm (NH-Protonen). Diese Aufspaltung in zwei Signale läßt den Schluß zu, daß das Proton bei $\delta = 10.3$ ppm mit der Nitrogruppe eine intramolekulare H-Brücke bildet. Die im IR-Spektrum beobachtete Bande bei 3170 cm^{-1} für die NH-Valenzschwingung weist zusätzlich auf eine intramolekulare H-Brücke hin⁵⁾.

In vorangegangenen Studien⁶⁾ haben wir Ringschlußreaktionen an **2** mit Methylketonen vorgenommen und 2-Amino-1,4-dihydro-3-nitropyridine erhalten. Uns interessierte jetzt die Reaktion von **2** mit Enonen vom Typ der Arylidenacetessigsäuremethylester **7**. Durch Erhitzen von **2** mit **7a-g** in Ethanol erhielten wir in glatter Reaktion, im Sinne einer unsymmetrischen *Hantzsch*-Synthese⁷⁾, die hellgelben 1,4-Dihydropyridine **8a-g**. Sie zeigten im ¹H-NMR-Spektrum in



Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des 4-Phenylrestes eine typische strukturbeweisende Verschiebung von H-4 bei $\delta = 5.2$ - 5.9 ppm (Tab. 1 und 2). Weiterhin registrierten wir im Massenspektrum z.B. von **8a** die für 4-phenylsubstituierte 1,4-Dihydropyridine charakteristische Abspaltung des Phenylrings in Position 4.

Alternativ ließen sich die 1,4-Dihydropyridine **8a-g** durch eine Dreikomponenten-Eintopf-Reaktion aus Acetessigsäuremethylester (**5**), Aldehyd **6** und Nitroketenaminale **2** unter Zusatz von Piperidin in siedendem Ethanol gewinnen. Verbindung **8c** ist mit dem Calcium-Agonisten Bay K 8644 verwandt, der anstelle der 2-Aminogruppe eine Methylgruppe besitzt.

Als weiteres Beispiel der Dreikomponenten-Reaktion (1,3-Dicarbonylverbindung/Aldehyd/Enamin) läßt sich die Umsetzung der 1,3-Diketone **9a** und **9b** mit Benzaldehyd (**6a**) und **2** anführen, die in glatter Reaktion zu **10a** und **10b** führte.

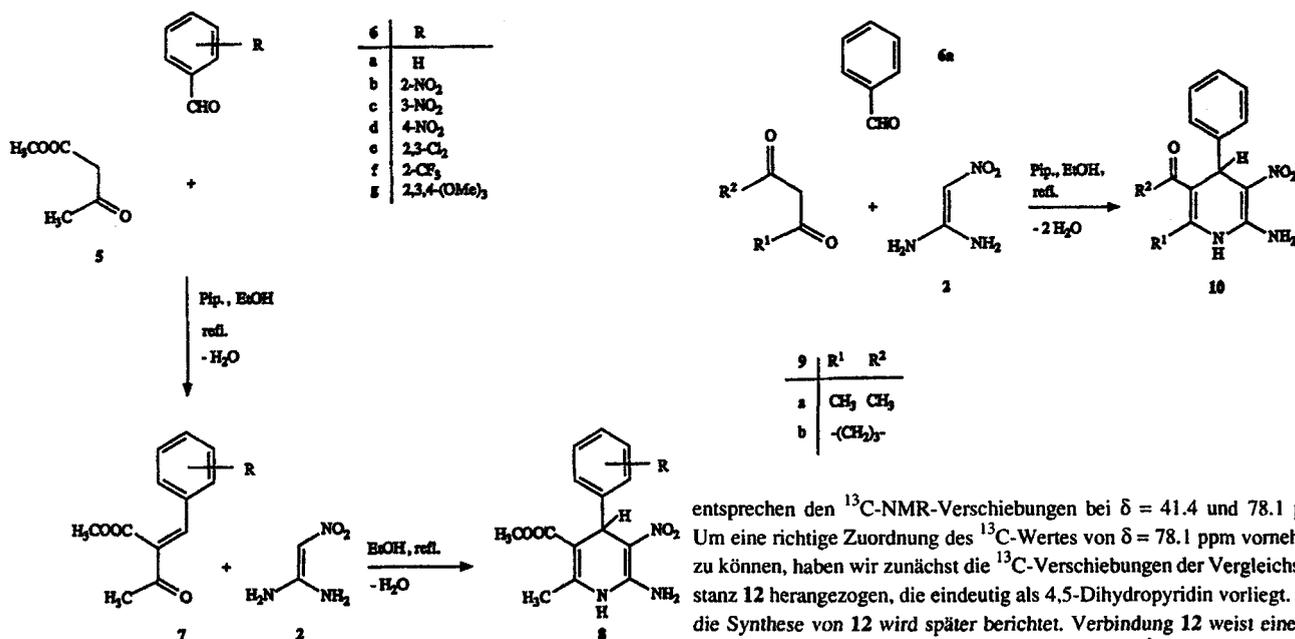
Die Reaktion des primär-secundären Nitroketenaminals **4a** mit **7c** lieferte das 1,4-Dihydropyridin **11aA**. Mit den

Tab. 1: 1 : 6-Amino-1,4-dihydro-2-methyl-5-nitro-4-phenyl-nicotinsäuremethylester 8^{a)}

Verb.	R	Var.	Ausb. %	Schmp. C	Mol-Masse	Analyse		
						C	H	N
8b	2-NO ₂	B	37.8	268-270	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₆ 334.3	50.3	4.22	16.8
8c	3-NO ₂	A	64.3	237-240	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₆ 334.3	50.3	4.22	16.8
8d	4-NO ₂	B	55.8	254-256	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₆ 334.3	50.3	4.22	16.8
8e	2,3-Cl ₂	B	39.6	264-266	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ 358.2	46.9	3.66	11.7
8f	2-CF ₃	B	43.4	284-286	C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₃ O ₄ 357.3	50.4	3.95	11.8
8g	2,3,4-(OMe) ₃	B	32.5	266-268	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₇ 379.4	53.8	5.58	11.1

a) Charakteristische IR- und ¹H-NMR Daten der Verb. 8b-8g: IR(KBr): 3300-3080cm⁻¹ (3 Banden für NH und NH₂), ca. 1715cm⁻¹ (C=O), ca. 1645cm⁻¹ (C=C), ca. 1520cm⁻¹ (NO₂).

¹H-NMR([D₆]DMSO): (ppm) = ca. 9.4 (NH), 8.5-8.3 (NH₂), ca. 3.5 (OCH₃), ca. 2.3 (2-CH₃). Die NH bzw. NH₂-Protonen sind mit D₂O austauschbar.



primär-tertiären Nitroketenaminalen 4b-4g und 7c erhielten wir Gemische von 1,4- und 4,5-Dihydropyridinen vom Typ 11.

Über das Verhältnis 1,4/4,5-Dihydropyridin in [D₆]DMSO bzw. [D₅]Pyridin informiert Tabelle 2. Messungen in Lösungsmitteln wie CDCl₃ und CD₃OD waren wegen der schlechten Löslichkeit nicht durchführbar. Das überwiegende Vorliegen von 11e als 4,5-Dihydropyridin in [D₆]DMSO läßt sich wie folgt belegen: im ¹H-NMR-Spektrum von 11e beobachtet man zwei Signale bei $\delta = 5.08$ und 6.13 ppm mit ³J_{H,H} = 2 Hz, die auf zwei benachbarte, relativ transständige Protonen H-4/H-5 oder H-3/H-4 hinweisen.

Die richtige Zuordnung dieser beiden ¹H-NMR-Verschiebungen zu den entspr. ¹³C-NMR-Werten gelang durch Aufnahme eines H,C-COSY-Spektrums. Die Resonanzen im ¹H-NMR-Spektrum bei $\delta = 5.08$ und 6.13 ppm

entsprechen den ¹³C-NMR-Verschiebungen bei $\delta = 41.4$ und 78.1 ppm. Um eine richtige Zuordnung des ¹³C-Wertes von $\delta = 78.1$ ppm vornehmen zu können, haben wir zunächst die ¹³C-Verschiebungen der Vergleichssubstanz 12 herangezogen, die eindeutig als 4,5-Dihydropyridin vorliegt. Über die Synthese von 12 wird später berichtet. Verbindung 12 weist eine sehr intensive Nitrilbande im IR-Spektrum bei 2170 cm⁻¹ auf, was auf die Enaminonitrilstruktur zurückzuführen ist⁸⁾.

Die ¹³C-Verschiebung von C-5 in 12 beträgt 77.9 ppm; dieser Wert stimmt gut mit dem Wert von C-2 des 2-Nitropropan ($\delta = 78.2$ ppm) überein⁹⁾. Im ¹³C-NMR von 11e findet man eine Verschiebung von 78.1 ppm, die man nun C-5 zuordnen kann.

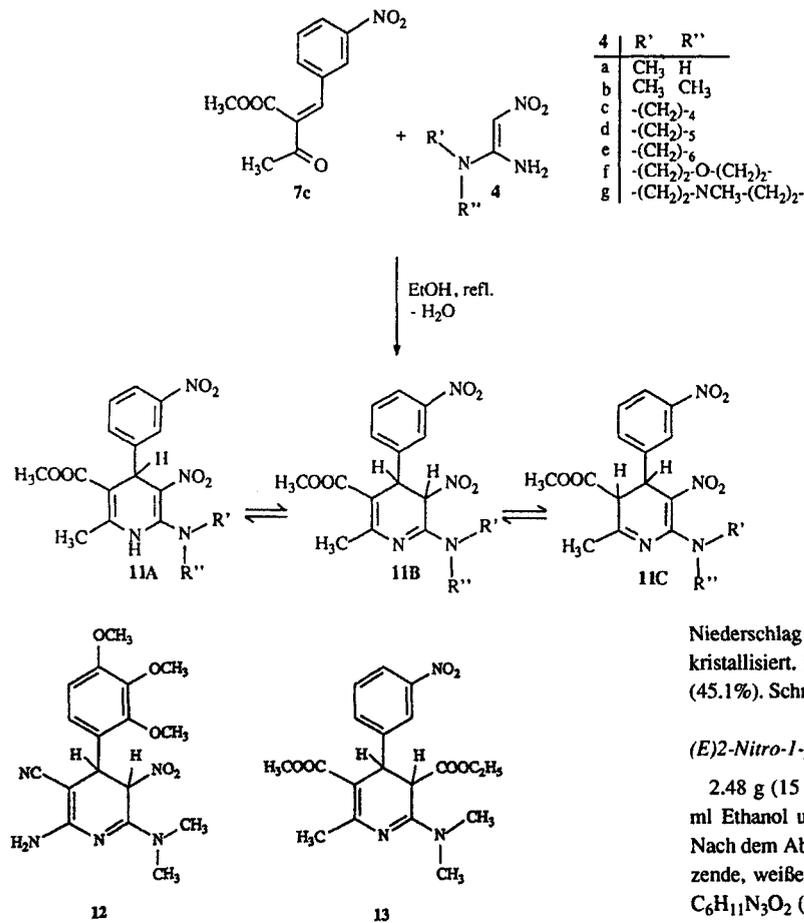
Zur weiteren Sicherung der 4,5-Dihydro-Form von 11e haben wir die Multiplizitäten und C,H-Kopplungskonstanten eines [¹³C,¹H]-gekoppelten ¹³C-NMR-Spektrums herangezogen: So erscheint die Methylgruppe in Position 2 ($\delta = 23.0$ ppm) als reines Quartett (¹J_{C,H} = 127.3 Hz). Läge 11e in der Dihydroform C vorliegt, so müßte die Methylgruppe mit H-3 eine Fernkopplung aufweisen. Das im ¹³C-NMR-Spektrum (BB) beobachtete

Tab.2: 6-(N,N-Dialkylamino)-1,4-dihydro-(bzw.-4,5-dihydro)-2-methyl-5-nitro-4-(3-nitrophenyl)-

nicotinsäuremethylester 11a)

Verb.	R ¹	R ²	Ausb. %	Schmp. °C	Mol.Masse	Analyse			¹ H-NMR([D ₆]DMSO) H-4 (ppm)	¹ H-NMR(D ₆]DMSO) Verh. 1,4/4,5-DHP	¹ H-NMR([D ₆]Pyridin) Verh. 1,4/4,5-DHP
						C	H	N			
11a	CH ₃	H	59.7	250-252	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆	51.7	4.63	16.1	5.30	100:0	100:0
					348.3	51.8	4.72	16.0			
11b	CH ₃	CH ₃	69.0	149-151	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₆	53.0	5.01	15.5	5.70	95:5	55:45
					362.3	53.3	5.07	15.5			
11c	-(CH ₂) ₄		59.8	161-163	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₆	55.7	5.19	14.4	5.67	90:10	45:55
					388.4	56.0	5.24	14.4			
11d	-(CH ₂) ₅		52.7	169-171	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₆	56.7	5.51	13.9	5.65	85:15	40:60
					402.4	56.6	5.66	13.5			
11e	-(CH ₂) ₆		71.3	176-178	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₆	57.7	5.81	13.4	5.70	20:80	0:100
					416.4	57.0	5.97	13.0			
11f	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		64.4	209-211	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₆	53.5	4.99	13.9	5.65	70:30	b)
					404.4	53.2	4.86	13.8			
11g	-(CH ₂) ₂ -NCH ₃ -(CH ₂) ₂		51.5	167-169	C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O ₆	54.7	5.55	16.8	5.65	80:20	b)
					417.4	55.0	5.68	16.7			

a) Charakteristische IR- und ¹H-NMR-Daten der Verb. 11b-d u. 11f-g: 3250-3070cm⁻¹ (2 Banden für NH),ca. 1705cm⁻¹ (C=O), ca. 1610cm⁻¹ (C=C), ca. 1530cm⁻¹ (NO₂).¹H-NMR([D₆]DMSO): δ (ppm) = ca. 9.4 (NH), 3.65 (OCH₃), ca. 2.4 (2-CH₃). Die NH-Protonen sind mit D₂O austauschbar.b) Die Verbindungen sind in [D₆]Pyridin unlöslich.



Niederschlag mit warmem Methanol (45°C) gewaschen und aus Ethanol kristallisiert. Schwach gelbliche bis ockerfarbene Plättchen. Ausb. 1.39 g (45.1%). Schmp. 203-205°C (EtOH)².

(E)-2-Nitro-1-pyrrolidino-1-ethenamin (4c)

2.48 g (15 mmol) **1** und 1.07 g (15 mmol) Pyrrolidin (**3c**) werden in 25 ml Ethanol unter Einleiten von trockenem NH₃ 1 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag aus Ethanol kristallisiert. Glänzende, weiße Nadeln. Ausb.: 1.24 g (52.6%). Schmp. 216-218°C (EtOH). C₈H₁₁N₃O₂ (157.2) Ber. C 45.9 H 7.05 N 26.7 Gef. C 46.0 H 7.05 N 26.8. - IR (KBr): 3280, 3170 (NH₂), 1630 (N=C-NO₂) 1585 cm⁻¹ (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 325 (4.57), 243 (4.03). - ¹H-NMR: ([D₅]Pyridin): δ (ppm) = 10.3 (s; br, 1H, NH mit D₂O austauschbar), 8.5 (s; br, 1H; NH, mit D₂O austauschbar), 6.77 (s; 1H, H-2), 3.40-3.10 (m; 4H, H-2', H-5'), 1.70-1.50 (m; 4H, H-3', H-4'). - ¹³C-NMR: ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 154.8 (C-1), 98.3 (C-2), 47.0 (C-2', C-5'), 24.4 (C-3', C-4'). - MS (70 eV): m/z (%) = 157 (9, M⁺), 111 (14, M-NO₂)⁺, 70 (100, C₄H₈N⁺).

(E)Hexahydroazepino-2-nitro-1-ethenamin (4e)

Herstellung analog **4c** aus 2.48 g (15 mmol) **1** und 1.49 g (15 mmol) Hexahydroazepin (**3e**). Glänzende weiße Nadeln. Ausb. 1.31 g (47.0%). Schmp. 179-181°C (EtOH). C₈H₁₅N₃O₂ (185.2) Ber. C 51.9 H 8.16 N 22.7 Gef. C 52.0 H 8.26 N 22.9. - IR (KBr): 3250, 3175 (NH₂), 2930, 2860 (CH), 1630 (N=C-NO₂), 1580 cm⁻¹ (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 326 (4.59), 230 (3.87). - ¹H-NMR: ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.9-8.7 (s; br, 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 6.57 (s; 1H, H-2), 3.60-3.30 (m; 4H, H-2', H-7'), 1.80-1.60 (m; 8H, H-3', H-4', H-5', H-6'). - ¹³C-NMR: ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 156.5 (C-1), 97.7 (C-2), 48.3 (C-2', C-7'), 26.7 (C-3', C-6'), 25.8 (C-4', C-5'). - MS (70 eV): m/z (%) = 185 (9, M⁺), 139 (50, M-NO₂)⁺, 98 (100, C₆H₁₂N⁺).

Allgemeine Vorschriften zur Darstellung von

6-Amino-4-aryl-1,4-dihydro-2-methyl-5-nitronicotinsäuremethylestern (**8**)

Variante A: 4 mmol Benzylidenacetessigsäuremethylester (**7**) und 0.41 g (4 mmol) **2** werden in 25 ml Ethanol 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der bei Stehen bei 5°C gebildete gelbe Niederschlag wird abgesaugt, aus Methanol:Wasser = 9:1 kristallisiert und i. Wasserstrahlvak. bei 70°C getrocknet.

Variante B: 4 mmol Aldehyd **6** und 0.46 g (4 mmol) Acetessigsäuremethylester (**5**) werden in 25 ml Ethanol unter Zusatz von 3 Tropfen Piperidin

Signal bei 78.1 ppm wird im gekoppelten Spektrum als Doppeldublett (¹J_{C,H} = 155.0 Hz; ²J_{C,H} = 7.2 Hz) registriert. Es kann sich somit nicht um C-3 der 3,4-Dihydroform **C** handeln, da hier eine ³J_{C,H}-Kopplung zu den Protonen der 2-CH₃-Gruppe wahrgenommen werden müßte.

Nach Untersuchungen von Meyer *et al.*¹⁰ liegt die zu **11bB** analoge Verbindung **13** in CDCl₃ quantitativ als 4,5-Dihydropyridin vor.

Im Massenspektrum zeigen die Verbindungen **11b-g** nicht die für 1,4-Dihydropyridine typische Abspaltung des Restes in Position 4; vielmehr dominiert hier die Fragmentierung der Nitrogruppe an C-5, ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen in der 4,5-Dihydropyridinform **B** unter MS-Bedingungen.

Experimenteller Teil

Schmp.: Linström-Block und Büchi 510 (nicht korr.). - IR: Beckmann Acculab 2 und Perkin-Elmer Typ 1740 (FT-IR). - UV: Perkin-Elmer Typ Lambda 5. - ¹H-NMR- und ¹³C-NMR: Varian T60 und EM 360; Jeol FX 90 Q; MS: AEI Massenspektrometer MS9 und Finnigan 4500. - Elementaranalysen: Abt. Mikroanalyse, Inst. für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn und Inst. für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

2-Nitro-1,1-ethendiamin (**2**)

4.96 g (30 mmol) 1,1-Bis(methylthio)-2-nitroethen (**1**) löst man unter Erwärmen in 45 ml n-Butanol und leitet unter Rückflußerhitzen ca. 3.5 h trockenes NH₃ ein, wobei sich nach ca. 2 h ein ockerfarbener Niederschlag bildet. Der Ansatz wird bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen, der

gelöst. Nach Zugabe von 0.41 g (4 mmol) **2** erhitzt man 5 h unter Rückfluß. Der bereits in der Hitze oder nach Stehen bei 5°C gebildete gelbe Niederschlag wird abgesaugt, aus viel Methanol:Wasser = 9:1 kristallisiert und getrocknet.

6-Amino-1,4-dihydro-2-methyl-5-nitro-4-phenyl-nicotinsäuremethylester (8a)

Gelbes Pulver. Ausb. 0.55 g (47.5%). Schmp. 268-270 °C (MeOH:H₂O = 9:1). C₁₄H₁₅N₃O₄ (289.3). Ber. C 58.1 H 5.22 N 14.5 Gef. C 57.4 H 5.17 N 14.3. - IR (KBr): 3299; 3187; 3083 (NH, NH₂); 1713 (C=O); 1646 (C=C); 1494 cm⁻¹ (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 376 (4.11), 274 (3.86). Zusatz von NaOH: 406 (3.95). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.27 (s; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 8.4-8.2 (s; br, 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 7.19 (s; 5H, arom.), 5.18 (s; 1H, H-4), 3.56 (s; 3H, OCH₃), 2.29 (s; 3H, 2-CH₃). - ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 167.0 (C=O), 151.0 (C-6), 144.7 (C-2), 143.0 (C-1'), 128.4 und 127.7 (C-2', C-3', C-5', C-6'), 126.9 (C-4'), 109.0 (C-5), 106.8 (C-3), 51.4 (OCH₃), 40.5 (C-4), 18.1 (2-CH₃). - MS/70 eV): m/z (%) = 289 (6, M⁺), 243 (3, M-NO₂)⁺, 212 (100, M-Phenyl)⁺.

3-Acetyl-6-amino-1,4-dihydro-2-methyl-5-nitro-4-phenyl-pyridin (10a)

0.20 g (2 mmol) Acetylaceton (**9a**), 0.21 g (2 mmol) Benzaldehyd (**6a**) und 0.21 g **2** erhitzt man in 12 ml Ethanol unter Zusatz von 3 Tropfen Piperidin 3 h unter Rückfluß. Der beim Stehen bei 5°C gebildete Niederschlag wird SC (Kieselgel 60) gereinigt. (Chloroform:Methanol 9+1). Nach Einengen des Eluates erhält man einen Rückstand, der aus Methanol:Wasser = 9:1 kristallisiert wird. Hellgelbes Pulver. Ausb. 0.22 g (39.1%). Schmp. 233-235°C (MeOH:H₂O = 9:1). C₁₄H₁₅N₃O₃ (273.3). Ber. C 61.5 H 5.53 N 15.4 Gef. C 60.4 H 5.60 N 15.2. - IR (KBr): 3305; 3220; 3083 (NH, NH₂); 1636 (C=O); 1484 cm⁻¹ (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 381 (3.73), 302 (3.70). Zugabe von NaOH: 427 (3.65). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 9.39 (s; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 8.4-8.2 (s; br, 2H, NH₂, mit D₂O austauschbar), 7.27 (s; 5H, arom.), 5.26 (s; 1H, H-4), 2.28 (s; 3H, 2-CH₃), 2.13 (s; 3H, H₃C-CO). - ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 196.3 (C=O), 149.9 (C-6), 143.8 (C-2), 140.9 (C-1'), 127.7 und 127.3 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 126.0 (C-4'), 115.2 (C-3), 108.7 (C-5), 39.9 (C-4), 29.5 (H₃C-CO), 18.3 (2-CH₃). - MS (70 eV): m/z (%) = 273 (12, M⁺), 227 (28, M-NO₂)⁺, 196 (100, M-Phenyl)⁺.

2-Amino-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-nitro-4-phenyl-chinolin-5-on (10b)

Darstellung analog **10a** aus 0.21 g (2 mmol) **6a**, 0.22 g (2 mmol) Cyclohexan-1,3-dion (**9b**) und 0.21 g (2 mmol) **2**. Elutionsmittel Chloroform/Methanol 85+15. Ausb. 0.31 g (54.9%). Hellgelbes Pulver. Schmp. 279-281°C (MeOH:H₂O = 9:1). C₁₅H₁₅N₃O₃ (285.3). Ber. C 63.1 H 5.30 N 14.7 Gef. C 62.6 H 5.30 N 14.1. - IR (KBr): 3421; 3300; 3154; 3057 (NH, NH₂); 2955; 2922 (CH); 1642 (C=C); 1615 (C=O); 1480 cm⁻¹ (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 381 (3.99), 295 (3.90), 241 (3.91). Zugabe von NaOH: 423 (3.98). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.9-8.4 (s; br, 3H, NH und NH₂, mit D₂O austauschbar), 7.18 (s; 5H, arom.), 5.15 (s; 1H, H-4), 2.60-2.50 (m; 2H, H-6), 2.40-2.15 (m; 2H, H-8), 1.95-1.70 (m; 2H, H-7). - ¹³C-NMR ([D₆]DMSO) δ (ppm) = 193.6 (C=O), 150.4 und 149.2 (C-2, C-8a), 144.4 (C-1'), 127.4 und 127.3 (C-2', C-6', C-3', C-5'), 125.6 (C-4'), 114.0 (C-4a), 109.0 (C-3), 36.4 und 36.0 (C-4, C-6), 25.9 (C-8), 20.3 (C-7). - MS (70 eV): m/z (%) = 285 (22, M⁺), 283 (23, M⁺-2), 269 (17, M-O)⁺, 239 (62, M-NO₂)⁺, 208 (100, M-Phenyl)⁺.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 6-(N,N-Dialkylamino)-1,4-dihydro-(bzw. 4,5-dihydro)-2-methyl-5-nitro-4-(3-nitrophenyl)-nicotinsäuremethylestern (11a-g)

0.62 g (2.5 mmol) 3-Nitrobenzylidenacetessigsäuremethylester (**7e**) und 2.5 mmol des entspr. Nitroketenamins **4a-4g** werden in 15 ml Ethanol 3 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wird auf 10 ml eingengt und bei 5°C über

Nacht stehengelassen. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol kristallisiert.

1,4-Dihydro-2-methyl-6-(methylamino)-5-nitro-4-(3-nitrophenyl)-nicotinsäuremethylester (11a)

Gelbes Pulver. Ausb. 0.83 g (59.7%). Schmp. 250-252°C (EtOH). C₁₅H₁₆N₄O₆ (348.3). Ber. C 51.7 H 4.63 N 16.1 Gef. C 51.8 H 4.72 N 16.0. - IR (KBr): 3240; 3090 (NH); 1725 (C=O); 1630 (C=C); 1530 cm⁻¹ (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 370 (3.93), 236 (4.02). Zusatz von NaOH: 398 (3.83). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 10.54 (q; 1H, J = 5.5 Hz, NHCH₃, mit D₂O austauschbar), 8.95 (s; 1H, NH, mit D₂O austauschbar), 8.03 (ddd; 1H, H-4', J = 7.9/1.5/1.5 Hz), 7.96 (dd; 1H, H-2', J = 1.5/1.5 Hz), 7.65 (ddd; 1H, H-6', J = 7.9/1.5/1.5 Hz), 7.54 (dd; 1H, H-5', J = 7.9/7.9 Hz), 5.30 (s; 1H, H-4), 3.56 (s; 3H, OCH₃), 3.15 (d; 3H, J = 5.5 Hz; NHCH₃, nach H/D Austausch s), 2.42 (s; 3H, 2-CH₃). - ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 165.9 (C=O), 150.4 (C-6), 147.5 (C-3'), 146.3 (C-1'), 144.4 (C-2), 134.2 (C-6'), 129.4 (C-5'), 121.9 (C-2'), 121.4 (C-4'), 107.8 (C-5), 105.9 (C-3), 51.1 (OCH₃), 40.2 (C-4), 28.9 (NHCH₃), 17.9 (2-CH₃). - MS (70 eV): m/z (%) = 348 (7, M⁺), 318 (16, M-NO)⁺, 302 (100, M-NO₂)⁺, 226 (79, M-(3-NO₂-Phenyl)⁺.

4,5-Dihydro-6-hexahydroazepino-2-methyl-5-nitro-4-(3-nitrophenyl)-nicotinsäuremethylester (11e)

Gelbe Kristalle. Ausb. 1.19 g (71.3%). Schmp. 176-178°C (EtOH). C₂₀H₂₄N₄O₆ (416.4). Ber. C 57.7 H 5.81 N 13.4 Gef. C 57.0 H 5.97 N 13.0. - IR (KBr): 2930 (CH); 1717 (C=O); 1653 (C=C); 1562 (NO₂); 1523 (NO₂). - UV (MeOH): λ max (log ε) = 336 (3.82), 249 (3.85). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8.24 (m; 2H, H-2', H-4'), 7.68-7.47 (m; 2H, H-5', H-6'), 6.13 (d; 1H, H-5, J = 2 Hz), 5.08 (d; 1H, H-4; J = 2 Hz), 3.90-3.70 (m; 4H, H-2'', H-7''), 3.54 (s; 3H, OCH₃), 2.39 (s; 3H, 2-CH₃), 1.7-1.1 (m; 8H, H-3'', H-4'', H-5'', H-6''). - ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 166.4 (C=O), 159.4 (C-6), 151.4 (C-2), 148.0 (C-3'), 138.1 (C-1'), 134.6 (C-6'), 130.5 (C-5'), 122.7 und 122.3 (C-2', C-4'), 100.8 (C-3), 78.1 (C-5), 50.8 (OCH₃), 48.0 (C-2''), 41.4 (C-4), 28.7 (C-3''), 25.6 (C-6''), 25.3 und 24.7 (C-4'', C-5''), 23.0 (2-CH₃). - MS (70 eV): m/z (%) = 416 (14, M⁺), 386 (23, M-NO)⁺, 370 (100, M-NO₂)⁺.

Literatur

- + Auszugsweise vorgetragen bei der Jahrestagung der DPhG in Frankfurt 1989. Teilergebnis der geplanten Dissertation von A. Lückel.
- 1 5. Mitt.: H. Mertens und R. Trotschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1143 (1987).
- 2 H. Mertens, R. Trotschütz und H.J. Roth, *ibid.* 319, 14 (1986).
- 3 a R. Gompper und H. Schaefer, Chem. Ber. 100, 591 (1967).
b E. Freund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 542 (1919).
- 4 H. Mertens, R. Trotschütz und H.J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 161 (1986).
- 5 E. Pretsch, J. Seibl, T. Clerc und W. Simon, Tabellen zur Strukturklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden (Hrsg. W. Fresenius, J.F.K. Huber, E. Pungor, W. Simon und T.S. West), 3. Aufl. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo 1986.
- 6 H. Mertens, R. Trotschütz und H.J. Roth, Liebigs Ann. Chem. 1986, 380.
- 7 a D.M. Stout und A.I. Meyers, Chem. Rev. 1982, 223.
b J. Kuthan und A. Kurfürst, Ind. Eng. Chem. Prod. Dev. 21, 191 (1982); C.A. 96, 199434e (1982).
c A. Sausins und G. Duburs, Heterocycles 27, 269 (1988).
- 8 E.C. Taylor und A. Mc Killop in The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles, S. 4, Interscience Publishers, New York 1970.
- 9 H.O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun, ¹³C-NMR-Spektroskopie, S. 218, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York 1984.
- 10 H. Meyer, F. Bossert und H. Horstmann, Liebigs Ann. Chem. 1977, 1895. [Ph761]