

Theodor Severin, Parimal Adhikary und Ingrid Schnabel

## Umsetzungen mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen, V<sup>1)</sup>

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

(Eingegangen am 18. September 1968)

Die aus Methyl-aryl-ketonen mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (**2**) darstellbaren *aci*-Nitro-acyl-propene lassen sich zu Nitrobutadienen (**3** → **8**), Pyrrolen (**11** → **13**), Oxazinonen bzw. Chloroximen (**14** → **15**, **16** → **18**) und über *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindungen zu ungesättigten Oximinoketonen (**4** → **6** → **5**) umsetzen. Aus Aceton und Cyclopentanon sind mit **2** die Bis-*aci*-nitro-äthyliden-Derivate (**24** und **26**) darstellbar.

Verschiedene CH-acide Verbindungen mit aktivierter Methyl- oder Methylen-gruppe lassen sich mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (**2**) zu entsprechend substituierten *aci*-Nitropropenen umsetzen<sup>2)</sup>. Diese Reaktion gewinnt für die präparative Chemie dadurch an Interesse, daß die Nitro- bzw. *aci*-Nitro-Gruppe in vielfältiger Weise weiter umgewandelt werden kann. Schon früher berichteten wir über die Umsetzung von Acetophenon mit **2** zu 4-*aci*-Nitro-1-phenyl-buten-(2)-on-(1) (**14**)<sup>3)</sup>. Wir haben nunmehr auch acetylierte Heterocyclen sowie einfache aliphatische Ketone in unsere Untersuchungen mit einbezogen.

2-Acetyl-furan (**1a**), -thiophen (**1b**) und -pyrrol (**1c**) setzen sich mit äquivalenten Mengen **2** und Alkoholat in Äthanol beim Erhitzen rasch zu den Salzen **3a**–**c** der entsprechenden *aci*-Nitro-acyl-propene um. Die Strukturen der in guter Ausbeute erhaltenen gelb- bis orangefarbenen Salze ergeben sich jeweils aus den weiteren Umsetzungen\*).

Mit Säuren erhält man die Nitro- bzw. *aci*-Nitro-ketone **4a**–**c**. Wie bei dem schon früher aus Acetophenon und **2** dargestellten *aci*-Nitro-keton **14** hängt es stark vom Lösungsmittel ab, ob Form A oder B überwiegt. In Methanol zeigt **4b** ein Absorptionsmaximum bei 410 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 3.62$ ). In Methylchlorid dagegen tritt starke Absorption erst bei wesentlich kürzeren Wellenlängen auf:  $\lambda_{\max} 298 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3.74$ ).

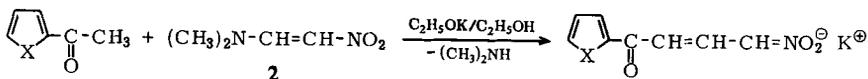
Mit **4a**–**c** lassen sich ähnliche Umsetzungen wie mit **14** durchführen. **4a** und **4b** liefern mit Diazomethan die *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindungen **6a** und **6b**, kristalline,

\*) Angaben über IR-Banden der hier sowie auch im folgenden besprochenen Verbindungen stehen im experimentellen Teil.

1) IV. Mittel.: Th. Severin und H. J. Böhme, Chem. Ber. 101, 2925 (1968).

2) Th. Severin, B. Brück und P. Adhikary, Chem. Ber. 99, 3097 (1966), und vorhergehende Mitteilungen.

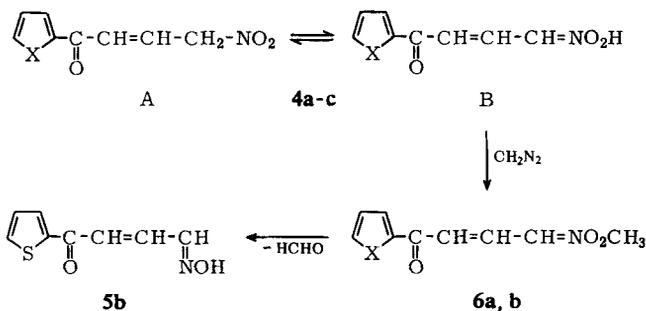
3) Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. 98, 3847 (1965).



1a-c

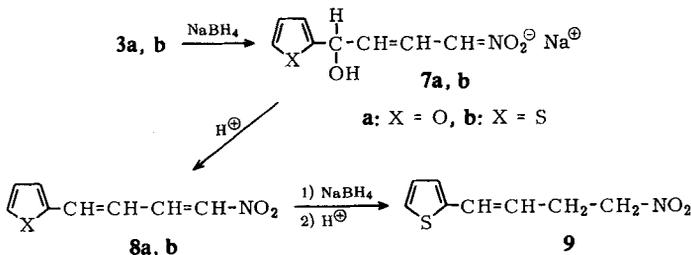
3a-c

a: X = O, b: X = S, c: X = NH



bei Raumtemperatur stabile Verbindungen. **6b** geht in siedendem Äthanol unter Abspaltung von Formaldehyd in das Oxim **5b** über.

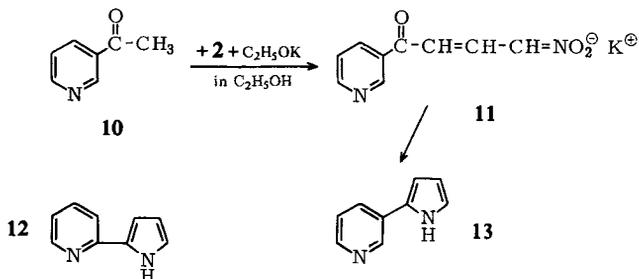
In den *aci*-Nitro-ketonen **3a** und **3b** läßt sich die Ketogruppe reduzieren, ohne daß die Nitrogruppe angegriffen wird. Versetzt man eine wäßrige Lösung des Salzes **3b** mit Natriumborhydrid, so verschwindet die Färbung innerhalb etwa einer Stunde. Säuren fällen das Nitrobutadien **8b** kristallin aus. Danach ist anzunehmen, daß bei der Reaktion zunächst der Alkohol **7b** entsteht, der erst mit Säuren in das Dien **8b** übergeht.



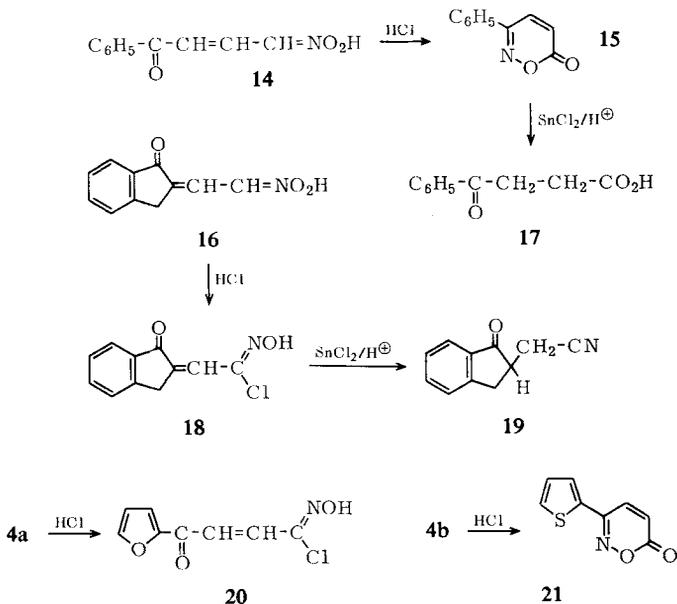
Während die *aci*-Nitroverbindung **7b** durch Natriumborhydrid nicht angegriffen wird, vermag das Nitrodien **8b** wieder ein Hydrid-Ion anzulagern; man erhält so das Nitrobuten **9**. Die Lage der exocyclischen Doppelbindung ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: Die H-Atome an dem die Nitrogruppe tragenden C-Atom erscheinen als Triplet bei  $\tau$  5.72 (CDCl<sub>3</sub>). Dieser Bereich ist charakteristisch für  $\alpha$ -H-Atome in aliphatischen Nitroverbindungen. Analog gibt **3a** mit Natriumborhydrid das Nitrodien **8a**.

Auch aus 3-Acetyl-pyridin (**10**), **2** und Alkoholat läßt sich mit hoher Ausbeute das *aci*-Nitro-propen **11** darstellen; die weitere Umsetzung mit Säuren führte jedoch

bisher nicht zu einem kristallinen Produkt. Durch Natriumdithionit wird **11** in der Hitze zum 2-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (**13**) reduziert. Auf dem gleichen Wege erhält man aus 2-Acetylpyridin das 2-[Pyridyl-(2)]-pyrrol (**12**).



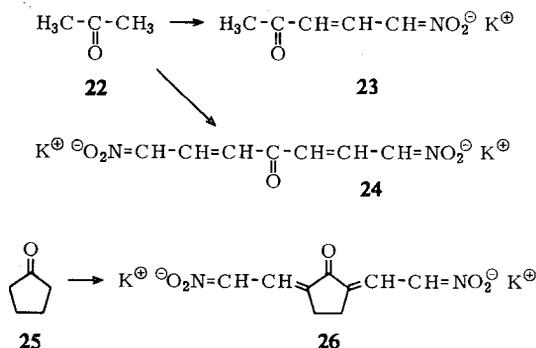
*aci*-Nitroverbindungen sind besonders in der Hitze gegenüber starken Säuren instabil. Das Verhalten der aus verschiedenen Ketonen und **2** dargestellten *aci*-Nitropropene ist jedoch uneinheitlich. Kocht man **14** einige Stunden in Dioxan/Salzsäure, so läßt sich anschließend eine Substanz der Zusammensetzung  $C_{10}H_7NO_2$  isolieren, die im IR-Spektrum eine Estercarbonyl-Bande bei  $1755/cm$  (in KBr) zeigt. Sie löst sich in Laugen und wird durch Säuren unverändert wieder ausgefällt. Reduktion mit Zinn(II)-chlorid/Salzsäure führt zu 3-Benzoylpropionsäure (**17**). Diese Befunde lassen den Schluß zu, daß ein Oxazinon (**15**) vorliegt.



Erhitzt man dagegen die aus Indanon und **2** darstellbare *aci*-Nitro-äthyliden-Verbindung **16**<sup>3)</sup> mit Salzsäure, so erhält man in guter Ausbeute das Chloroxim **18**. Dieses zeigt im IR-Spektrum (KBr) eine Carbonyl-Bande bei  $1690/cm$  und OH-

Absorption im Bereich von 3500—3080/cm. Durch Zinn(II)-chlorid/Salzsäure wird **18** zu dem gesättigten Nitril **19** reduziert (IR: CO 1710, CN 2260/cm, in KBr). Unterschiedlich verhalten sich auch die durch Heterocyklen substituierten *aci*-Nitro-ketone **4a** und **4b** beim Erhitzen mit Salzsäure: **4a** ergibt das Chloroxim **20**, **4b** dagegen das Oxazinon **21**.

Wir berichteten schon früher über die Umsetzung von Aceton mit **2** und Alkoholat zum Salz **23** des 5-*aci*-Nitro-penten-(3)-ons-(2)<sup>3)</sup>. Infolge der Konjugation von *aci*-Nitro- und Ketogruppe in **23** sollte die im Molekül verbliebene Methylgruppe schwächer aktiviert sein als die des Acetons. Tatsächlich erhält man jedoch aus 1 Mol Aceton und je 2 Mol **2** und Alkoholat das Bis-*aci*-nitro-keton **24**. **23** ist dagegen in guter Reinheit nur bei Anwendung eines Überschusses an Aceton isolierbar. Bei der Umsetzung äquimolarer Mengen entsteht ein Gemisch von **23** und **24**.



Aus Cyclopentanon und **2** konnte bisher sogar nur das Bis-*aci*-nitro-äthyliden-Derivat **26** rein dargestellt werden.

Die Strukturen von **24** und **26** ergeben sich aus den NMR-Spektren (D<sub>2</sub>O, TMS extern). **24** zeigt ein Dublett bei  $\tau$  3.03 ( $J = 10$  Hz), ein Dublett bei  $\tau$  3.48 ( $J = 15$  Hz) und ein Quadruplett zentriert bei  $\tau$  2.30, Flächenverhältnis 1 : 1 : 1. Damit ist nicht entschieden, aber auch für einen Strukturbeweis unwesentlich, ob dem H-Atom am Kettenende das Dublett bei tieferem oder bei höherem Feld zuzuordnen ist. **26** ergibt ein Dublett mit breiten Signalen bei  $\tau$  2.38, ein Dublett bei  $\tau$  2.92 ( $J = 11$  Hz) und ein breites Singulett bei  $\tau$  7.13.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

## Beschreibung der Versuche

*Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von 2-Acetyl-thiophen (1b), -furan (1a), -pyrrol (1c) und -pyridin sowie von 3-Acetyl-pyridin (10) mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (2) und Alkoholat:* Man löst nacheinander 10 mMol **2** und 10 mMol Keton in 20 ccm Äthanol, erhitzt auf 60–70°, fügt eine ebenfalls heiße Lösung von 0.40 g Kalium in 10 ccm Äthanol zu und erhitzt 3–5 Min. zum Sieden. Anschließend kühlt man auf 0°, saugt das gebildete Salz ab und wäscht erst mit Äthanol und dann mit Äther. Die so erhaltenen Salze sind kristallin und für die weiteren Versuche genügend rein. Einengen der Lösungen steigert die Ausbeuten, jedoch auf Kosten der Reinheit. Ausb. 70–80%.

Bei den Umsetzungen von **1a** und **1c** werden nur insgesamt 20 ccm Äthanol als Lösungsmittel verwendet.

*4-aci-Nitro-1-[furyl-(2)]-buten-(2)-on-(1), Kaliumsalz (3a):* Orangefarbene Kristalle aus Methanol.



IR (KBr): CO 1650/cm.

*4-aci-Nitro-1-[thienyl-(2)]-buten-(2)-on-(1), Kaliumsalz (3b):* Orangegelbe Kristalle aus Isopropylalkohol.



IR (KBr): CO 1645/cm.

*4-aci-Nitro-1-[pyrrolyl-(2)]-buten-(2)-on-(1), Kaliumsalz (3c):* Orangefarbene Kristalle.

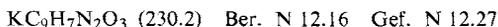
IR (KBr): CO 1620/cm.

*4-aci-Nitro-1-[pyridyl-(2)]-buten-(2)-on-(1), Kaliumsalz:* Rotorangefarbene Kristalle aus Äthanol.



IR (KBr): CO 1645/cm.

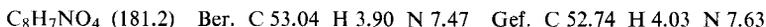
*4-aci-Nitro-1-[pyridyl-(3)]-buten-(2)-on-(1), Kaliumsalz (11):* Rotorangefarbene Kristalle aus Äthanol.



IR (KBr): CO 1645/cm.

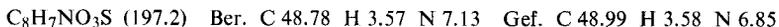
*Umsetzung der Salze 3a–c zu den freien Nitroverbindungen 4a–c:* Man löst das Salz in Wasser und fügt langsam unter Eiskühlung konz. Salzsäure im Überschub hinzu. Dabei fällt die Nitroverbindung als gelber kristalliner Niederschlag an. Rohausb. etwa 80%. Man nimmt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  auf, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft i. Vak. ein. Das Umkristallisieren ist verlustreich.

*4-aci-Nitro-1-[furyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (4a):* Schmp. 75°, aus Ligroin.



IR (KBr): CO 1640; OH um 3450/cm.

*4-aci-Nitro-1-[thienyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (4b):* Zur Reinigung wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und unter Eiskühlung mit Petroläther ausgefällt. Schmp. 51–54°.



IR (KBr): CO 1660; OH 3140–3650/cm.

4-*aci*-Nitro-1-[pyrrolyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (**4e**): Schmp. 105°, aus Methanol.

$C_8H_8N_2O_3$  (180.2) Ber. C 53.33 H 4.48 N 15.55 Gef. C 53.10 H 4.37 N 15.29

4-[*O*-Methyl-*aci*-nitro]-1-[thienyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (**6b**): 0.6 g **4b** in 20 ccm Tetrahydrofuran werden mit 6 ccm 1 *m* äther. Diazomethan-Lösung 15 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Man dampft anschließend i. Vak. ein und erhält ein hellgelbes Öl, das nach Zugabe einiger Tropfen Äthanol bei mehrstdg. Stehenlassen im Eisschrank durchkristallisiert. Zur Reinigung wird in  $CH_2Cl_2$  gelöst und über neutrales  $Al_2O_3$  filtriert. Schmp. 106–107° (aus Ligroin), Ausb. 50%.

$C_9H_9NO_3S$  (211.2) Ber. C 51.17 H 4.29 N 6.63 Gef. C 51.41 H 4.47 N 6.63

IR (KBr): CO 1650/cm.

4-[*O*-Methyl-*aci*-nitro]-1-[furyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (**6a**): Wie vorstehend, jedoch auf 0.6 g **4a** 10 ccm 1 *m* äther. Diazomethan-Lösung. Schmp. 94–96° (aus Ligroin), Ausb. 50%.

$C_9H_9NO_4$  (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.17 Gef. C 55.47 H 4.71 N 7.01

IR (KBr): CO 1645/cm.

4-Oximino-1-[thienyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (**5b**): 0.20 g **6b** werden in 50 ccm Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach dampft man i. Vak. ein und erhält nach Waschen mit  $CCl_4/CHCl_3$  (3:1) farblose Kristalle, Schmp. 140–145° (aus  $CCl_4/CHCl_3$  1:1), Ausb. 48%.

$C_8H_7NO_2S$  (181.2) Ber. C 53.02 H 3.89 N 7.72 Gef. C 52.83 H 3.97 N 7.90

IR (KBr): CO 1650; OH 3120–3600/cm.

Nitrobutadien-Derivate **8a** und **8b**: Die Salze **3a** und **3b** werden in Wasser gelöst und mit der doppelten Gewichtsmenge Natriumborhydrid versetzt. Bei 20° tritt innerhalb von 1–2 Stdn. Entfärbung ein. Danach säuert man langsam unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure an, wobei sich die gelben Nitrobutadien-Derivate kristallin abscheiden. Man wäscht den Niederschlag mit Wasser und kristallisiert aus Isopropylalkohol um.

4-Nitro-1-[furyl-(2)]-butadien-(1.3) (**8a**): Schmp. 74°, Ausb. 56%.

$C_8H_7NO_3$  (165.2) Ber. C 58.19 H 4.27 N 8.48 Gef. C 58.28 H 4.22 N 8.53

4-Nitro-1-[thienyl-(2)]-butadien-(1.3) (**8b**): Schmp. 98°, Ausb. 60%.

$C_8H_7NO_2S$  (181.2) Ber. C 53.02 H 3.89 N 7.72 Gef. C 52.97 H 4.03 N 7.64

IR (KBr):  $NO_2$  1550/cm.

4-Nitro-1-[thienyl-(2)]-buten-(1) (**9**): Zu einer Lösung von **8b** in Dioxan gibt man unter Eiskühlung die 3fache Gewichtsmenge Natriumborhydrid in wenig Wasser und läßt 1–2 Stdn. bei 20° stehen, wobei es sich fast entfärbt. Danach säuert man unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure an, extrahiert mit  $CH_2Cl_2$ , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $CaCl_2$  und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird bei 100–120°/0.2 Torr destilliert: Schwach gelbliches Öl, das bei längerem Stehenlassen dunkler wird. Ausb. 55%.

$C_8H_9NO_2S$  (183.2) Ber. C 52.44 H 4.95 N 7.64 Gef. C 52.87 H 4.85 N 7.52

IR (KBr):  $NO_2$  1550/cm.

2-[Pyridyl-(3)]-pyrrol (**13**): 1.8 g **11** werden in 50 ccm Wasser mit 10 g Natriumdithionit 2–3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung macht man noch heiß mit Natronlauge alkalisch, läßt langsam abkühlen, extrahiert mit Äther, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über Kaliumhydroxid und dampft i. Vak. ein. Der ölige Rückstand wird

mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  über eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule (neutral) filtriert. Eine rasch wandernde, fast farblose Zone enthält das gewünschte Produkt. Schmp. 98–99° (aus  $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$  1 : 5). Ausb. 30%

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$  (144.2) Ber. C 74.98 H 5.59 N 19.43 Gef. C 74.81 H 5.59 N 19.17

2-[Pyridyl-(2)]-pyrrol (**12**): Darstellung wie die von **13**. Schmp. 88–90° (aus Petroläther), Ausb. 35%.

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$  (144.2) Ber. C 74.98 H 5.59 N 19.43 Gef. C 74.40 H 5.77 N 18.84

6-Oxo-3-phenyl-6H-1,2-oxazin (**15**): 1.0 g 4-aci-Nitro-1-phenyl-buten-(2)-on-(1) (**14**)<sup>3</sup> wird in 50 ccm Dioxan mit 10 ccm konz. Salzsäure 1–2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Man dampft anschließend i. Vak. ein, extrahiert den Rückstand mit Äther, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft i. Vak. ein. Das erhaltene Öl wird bei 100–120°/0.2 Torr destilliert. Bei mehrstdg. Stehenlassen bei 0° kristallisiert das Produkt durch. Man wäscht mit kaltem Isopropylalkohol und kristallisiert aus Isopropylalkohol um. Schmp. 154–156°, Ausb. 22%.

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2$  (173.2) Ber. C 69.36 H 4.07 N 8.09 Gef. C 69.30 H 4.03 N 8.02

6-Oxo-3-[thienyl-(2)]-6H-1,2-oxazin (**21**): Wird wie **15** aus **4b** dargestellt. Man wäscht das Rohprodukt jedoch mit  $\text{CCl}_4$ . Schmp. 188–190° (unter Sublimation) (aus  $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$  1 : 3), Ausb. 36%.

$\text{C}_8\text{H}_5\text{NO}_2\text{S}$  (179.2) Ber. C 53.62 H 2.81 N 7.81 Gef. C 53.72 H 2.91 N 7.47

IR (KBr): CO 1760/cm.

3-Benzoyl-propionsäure (**17**) aus **15**: 1.0 g **15** wird in 20 ccm Dioxan mit einer Lösung von 5.0 g Zinn(II)-chlorid in 15 ccm konz. Salzsäure über Nacht stengelassen. Dann extrahiert man mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft i. Vak. ein. Die erhaltenen, fast farblosen Kristalle werden erst aus  $\text{CCl}_4$  und dann aus  $\text{CCl}_4/\text{CHCl}_3$  (1 : 1) umkristallisiert. Schmp. 112–114°. Ausb. 38%, Misch-Schmp. mit aus Benzol und Bernsteinsäureanhydrid hergestellter 3-Benzoyl-propionsäure 112–114°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$  (178.2) Ber. C 67.40 H 5.66 Gef. C 67.08 H 5.58

IR (KBr): CO 1685/cm.

2-[2-Chlor-2-oximino-äthyliden]-indanon-(1) (**18**): 0.50 g 2-[2-aci-Nitro-äthyliden]-indanon-(1) (**16**)<sup>3</sup> werden in 50 ccm Methanol/Äthanol (1 : 3) mit 20 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand mit Äther extrahiert, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Die erhaltenen Kristalle wäscht man mit  $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$  (1 : 3) und kristallisiert aus dem gleichen Gemisch um. Schmp. 168–170°. Ausb. 70%.

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2$  (221.6) Ber. C 59.61 H 3.63 N 6.32 Gef. C 59.61 H 3.77 N 6.40

IR (KBr): CO 1690; OH 3080–3500/cm.

4-Chlor-4-oximino-1-[furyl-(2)]-buten-(2)-on-(1) (**20**): Darstellung wie vorstehend. Man löst jedoch 1.0 g der aci-Nitro-Verbindung **4a** in 50 ccm Dioxan und versetzt mit 10 ccm konz. Salzsäure. Farblose Kristalle. Schmp. 151–154° (aus  $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$  1 : 1), Ausb. 45%.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_3$  (199.6) Ber. C 48.14 H 3.03 N 7.01 Gef. C 48.44 H 3.27 N 6.90

IR (KBr): CO 1650; OH 3200–3500/cm.

2-Cyanmethyl-indanon-(1) (**19**): Man läßt 1.0 g **18** in 50 ccm Dioxan mit einer Lösung von 5 g Zinn(II)-chlorid in 10 ccm konz. Salzsäure 2 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Anschließend extrahiert man mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $\text{CaCl}_2$  und dampft i. Vak. ein. Das erhaltene Öl wird bei 100–120°/0.2 Torr destilliert. Man erhält

auch hierbei zunächst ein Öl, das jedoch bei mehrstdg. Stehenlassen bei 0° kristallisiert. Farblose Kristalle. Schmp. 73–75° (aus Isopropylalkohol), Ausb. 27%.

C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO (171.2) Ber. C 76.67 H 5.27 N 8.13 Gef. C 77.31 H 5.30 N 8.10

IR (KBr): CO 1710; CN 2260/cm.

*Umsetzung von Aceton und Cyclopentanon mit 2:* Man erhitzt 20 mMol **2** und 10 mMol *Keton* in 20 ccm Äthanol auf 60–70° und setzt eine ebenfalls heiße Lösung von 20 mg-Atom *Kalium* in 8 ccm Äthanol hinzu. Dann wird 3–5 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend kühlt man auf 0°, saugt das gebildete Salz ab und wäscht erst mit Äthanol und dann mit Äther.

*1.7-Bis-aci-nitro-heptadien-(2.5)-on-(4), Dikaliumsalz (24):* Rote Kristalle, Ausb. 85%.

*2.5-Bis-[2-aci-nitro-äthyliden]-cyclopentanon, Dikaliumsalz (26):* Dunkelrote Kristalle, Ausb. 85%.

[441/68]

---