

Eine effiziente Synthese von Aminoalkylidenderivaten fünf-ringcyclischer methylenaktiver Verbindungen

β,β -Diacyl-enamine und -enole, 6. Mitt.¹

Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie, Universität Graz,
A-8010 Graz, Österreich

(Eingegangen 18. August 1980. Angenommen 12. September 1980)

β,β -Diacyl-enamines and -enoles, 6¹: An Efficient Synthesis of Aminoalkylidene Derivatives Fivemembered Active Methylene Compounds

Trimethyl orthoacetate, orthopropionate or orthobenzoate in contrast to orthoformiate do not undergo a three component condensation with anilines and cyclic sixmembered active methylene compounds to the corresponding N-substituted aminomethylene derivatives; they do react, however, with five membered ring compounds. The reaction proceeds smoothly with primary aliphatic or aromatic amines, whilst secondary amines give no or only low yields. In comparison to other synthetic routes to β,β -diacyl-enamines the condensation described has the following advantages: a) The products thus obtained have previously often required a two step procedure, b) the only reaction product besides the aminoalkylidene derivative is an alcohol, c) the usually mild conditions allow the preparation of compounds so far not available by employing more drastic alternative methods.

(Keywords: Arylamine; Condensation, active methylene; Enaminone synthesis; Orthoester)

Einleitung

Die gemeinsame Einwirkung von Orthoameisensäureestern und primären Aminen auf CH_2 -acide Verbindungen im pK_s -Bereich von etwa 3 bis 14 liefert in sehr unterschiedlichen Ausbeuten deren Amino-methylenderivate²⁻⁴.

Wir möchten hier berichten, daß sich diese Dreikomponenten-kondensation* mit besonderem Vorteil auf methylenaktive fünf-ring-

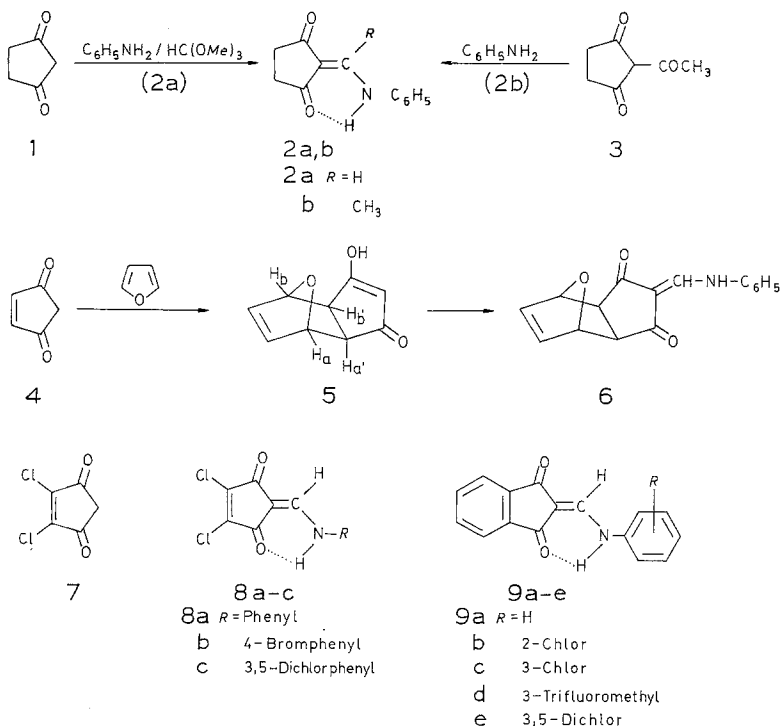
* Im Folgenden auch mit 3-CC abgekürzt.

cyclische Verbindungen anwenden läßt, wobei auch in der Orthoesterkomponente eine größere Variationsbreite als bei bisher untersuchten Systemen gegeben ist. Dies erscheint auch deshalb von besonderem Interesse, weil sich einige der auf diese Weise entstehenden Fünfringenamine als wirksame Agrochemikalien⁵ und Heilmittel⁶ erwiesen haben.

Ergebnisse

Variation der methylenaktiven Komponente

Aus Cyclopentan-1,3-dion (**1**) wird durch Rühren mit einem Gemisch aus Anilin und Trimethoxymethan das 2-Anilino-methylen-cyclopentan-1,3-dion (**2a**) erhalten. Setzt man in diese 3-CC aber 1,1,1-Trimethoxyethan ein, so kann kein erwartetes **2b** isoliert werden. Man erhält letzteres aber aus 2-Acetyl-cyclopentan-1,3-dion (**3**) mit Anilin. Cyclopent-4-en-1,3-dion (**4**) ließ sich erst in die 3-CC einsetzen, nachdem seine reaktive und basenempfindliche⁷ C=C-Doppelbindung durch (4+2) π -Cycloaddition an Furan geschützt worden war. Da beim entstehenden **5** in Protonenresonanzspektrum keine Kopplung H_b-H_b , auftritt, besitzt es offensichtlich eine *cis*-ständige Ver-



knüpfung der beiden Ringe⁸. Aus demselben Grund besitzen die Protonen H_a , und H_b , *endo*-Konfiguration⁹. Im Gegensatz zu **4**⁷ liegt **5** in *DMSO-d*₆ weitgehend enolisiert vor. In der 3-CC mit Anilin/Trimethoxymethan liefert **5** glatt das Enaminoketon **6**.

Überraschend sauber läßt sich auch das doppelt vinyloge Säurechlorid“ **7** (4,5-Dichlor-cyclopent-4-en-1,3-dion) in die 3-CC mit Trimethoxymethan und verschiedenen aromatischen Aminen einsetzen. Zur Unterdrückung der Nucleophile des Anilins arbeitet man wie bei ähnlich „reaktiven Chloriden“¹ in Eisessig als Solvens. Die Verbindungen **8a—c** entstehen dann in 67—72% Ausbeute.

N-Alkylsubstituierte Aminomethylen-dichloreyclopentendione dieser Art mit fungiziden Eigenschaften^{5a} können auch in zweistufiger Synthese durch *Vilsmeier*-Formylierung des Dions oder aus dem entsprechenden Ethoxymethylenderivat durch Umsetzung mit verschiedenen Aminen erhalten werden¹⁰.

Auch das Indan-1,3-dion kann durch 3-CC in die verschiedenen diacylierten Enamine **9a—e** überführt werden¹¹. **9a** wurde inzwischen auch von *Henning* und *Thurner* auf diese Weise dargestellt¹². Trotz seiner geringen Aktivierung durch nur eine Carbonylgruppierung erhält man aus dem γ -Angelicalacton das 3-Anilinomethylen-5-methyl-2,3-dihydro-2-furanon **10**. Zur Erzielung brauchbarer Ausbeuten sind in diesem Fall aber Reaktionszeiten von über zehn Stunden erforderlich. Wesentlich glatter reagieren bekanntlich die als 1,3-Dicarbonylverbindung anzusehende Tetronsäure¹³ und andere aktivierte Furanone¹⁴.

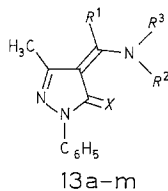
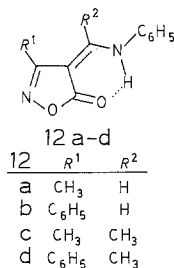
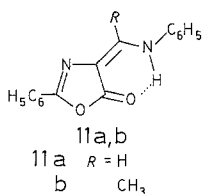
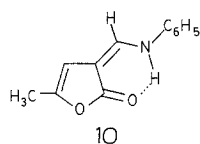
Aus dem 2-Phenyl-5(4*H*)-oxazolidon bildet sich durch gemeinsame Einwirkung von Trimethoxymethan und Anilin das Anilinomethylenderivat **11a**, welches auch mit Anilin aus dem Amino- oder Ethoxymethylen-5-oxazolidon^{15, 16} bzw. mit *N,N'*-Diphenylformamidin^{16, 17} aus dem Oxazolidon erhältlich ist. Durch fraktionierte Kristallisation aus Ethylacetat/Petrolether kann man die beiden geometrischen Isomeren rein erhalten¹⁸.

In entsprechender Weise konnten das 2-Methyl- und 2-Phenyl-5(4*H*)isoxazolidon durch 3-CC zu **12a, b** umgesetzt werden. Bei **12a** sind zur Vermeidung von Nebenreaktionen Temperaturen über 80° zu vermeiden*.

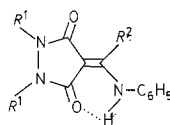
Die Tautomerie- und Isomerieverhältnisse an Enaminen des Typs **12** wurden vor einiger Zeit IR- und ¹H-NMR-spektroskopisch näher untersucht²⁰.

* Anmerkung bei der Korrektur (23. Januar 1981): Die Synthese von **12a** durch 3-CC wurde kürzlich erwähnt: *Winter, H. W., Wentrup, C.*, *Angew. Chem.* **92**, 743 (1980).

Durch 3-CC ist auch die wichtige Substanzklasse der Amino-methylen-5-pyrazolinone auf einfache Weise zugänglich²¹. Die vorherige Darstellung der entsprechenden Formyl- bzw. anderer Acyl-derivate kann dadurch entfallen²⁵. Um die leicht erfolgende Bildung der bekannten²⁶ 2:1-Kondensationsprodukte mit Triethoxymethan zu unterdrücken, gibt man das Pyrazolinon einem vorgelegten Orthoester-Anilingemisch zu und arbeitet bei Temperaturen unter 100°. Aus dem 3-Methyl-1-phenyl-5-pyrazolinon wurden so die tiefgelben Verbindungen **13a, b**, aus dem entsprechenden Thiopyrazolinon das Enamino-thion **13c** erhalten²⁷.



13	R ¹	R ²	R ³	X
a	H	H	C ₆ H ₅	O
b	H	H	C ₆ H ₃ (CF ₃) ₂ [3,5]	O
c	H	H	C ₆ H ₅	S
d	CH ₃	H	C ₆ H ₅	O
e	CH ₃	H	C ₆ H ₃ (CF ₃) ₂	O
f	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	O
g	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₃ Cl ₂ [3,5]	O
h	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	O
i	H	CH ₃	C ₆ H ₅	O
j	H	H	Cyclohexyl	O
k	H	H	C ₆ H ₄ SO ₂ NH ₂ [4]	O
l	H	H	H	O
m	CH ₃	H	1-Adamantyl	O

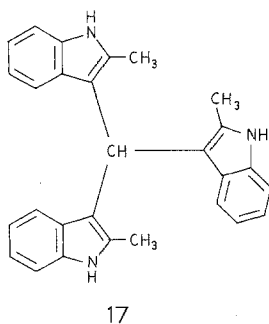
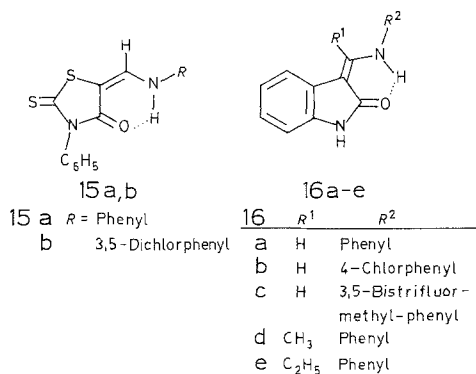


14	R ¹	R ²
a	CH ₃	H
b	C ₆ H ₅	H
c	C ₆ H ₅	CH ₃
d	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅

Dieselbe Arbeitsweise empfiehlt sich bei der Darstellung der Amino-methylenpyrazolidin-3,5-dione **14a, b** aus den entsprechenden Pyrazolidin-3,5-dionen.

So wie sich Rhodanine mit Diazoniumsalzen kuppeln lassen, können sie auch in der 3-CC umgesetzt werden, wodurch Ausgangsmaterialien der Farbstoffsynthese entstehen^{3b, 21}. Aus dem *N*-Phenylrhodanin

werden so — allerdings erst bei Temperaturen um 150 °C — in schwach exothermer Reaktion die gelben Enamine **15 a, b** gebildet. Als weiterer Vertreter konnte auch noch das Oxindol in **16 a—c** überführt werden. **16 a** ist schon aus dem entsprechenden Aldehyd mit Anilin dargestellt worden²⁸. Enamine dieser Art besitzen cytotoxische Eigenschaften^{29, 30}.



Die 3-CC mißlang hingegen beim 1-Indanon³¹, beim 2-Methylindol (hier bildet sich ein Triskondensationsprodukt der Struktur **17**, im vgl. dazu Lit.⁴³ für die Reaktion von substituierten Indolen mit Aldehyden) und beim 3,5-Dimethylpyrazol (kein Reaktionsprodukt faßbar). Cyclische 1,2,4-Tricarbonylverbindungen wie das Cyclopentan-1,2,4-trion und sein 3-Methylderivat reagieren auf Grund ihrer hohen Carbonylaktivität mit den Aminen ohne Orthoesterbeteiligung zu den entsprechenden Enaminen.

Variation der Orthoesterkomponente

Es stellte sich die Frage, inwieweit auch höhere Orthoester in die 3-CC einbeziehbar sind. Tatsächlich gelang es, bei Verwendung von Orthoessigsäureethylester (1,1,1-Triethoxyethan) die Verbindungen **11 b**, **12 c, d**, **13 d, e**, **14 c** und **16 d** sowie bei Verwendung von 1,1,1-

Triethoxypropan die Verbindungen **13 f, g**, **14 d** und **16 e** durch 3-CC zu erhalten.

Dies steht im Gegensatz zu Erfahrungen in der 3-CC mit höheren Orthoestern bei sechsringcyclischen 1,3-Diketonen bzw. deren Enolen (z. B. den 1,3-Cyclohexandionen, den 4-Hydroxycumarinen oder den Barbitursäuren), wonach sich keine der gewünschten Umsetzungsprodukte isolieren ließen³². Über entsprechende Derivate des Indan-1,3-dions und der Tetronsäure wurde in anderem Zusammenhang berichtet¹³. Es muß jedoch festgestellt werden, daß höhere Orthocarbonsäureester weitaus weniger reaktionsfreudig sind als die Orthoameisenester und trotz erhöhter Reaktionstemperaturen und -zeiten, wenn überhaupt, durchwegs geringere Ausbeuten liefern. Der Orthobenzo-säureester ergab lediglich mit 3-Methyl-1-phenyl-pyrazol-5-on in 2-Propanol (nicht aber in Eisessig) das Enamin **13 h**. Es sei darauf verwiesen, daß es sich bei den Verbindungen **13 f** und **13 h** um die in der Enaminform vorliegenden Anile der mit bemerkenswerter Herbizidaktivität ausgestatteten³³ 4-Acyl-5-pyrazolinone handelt. Tetramethoxymethan (Orthokohlensäuretetramethylester) konnte in keinem Fall mit methylenaktiven Verbindungen im Sinne einer 3-CC zur Umsetzung gebracht werden.

Variation der Aminkomponente

Im allgemeinen werden bei Verwendung primärer aromatischer Amine die besten Ausbeuten in der 3-CC erzielt. Neben Anilin wurden auch substituierte Aniline (**8 b, c**, **9 b—e**, **13 b, e, g, k**, **15 b** und **16 b, c**) in der 3-CC eingesetzt. Das *p*-Aminobenzolsulfonamid reagiert in der 3-CC an seiner Arylamino- und nicht an der Sulfonamidogruppe (**13 k**). In schlechterer Ausbeute als mit Anilin konnten beim 3-Methyl-1-phenyl-5-pyrazolinon auch das *N*-Methylanilin und das Cyclohexylamin mit Trimethoxymethan zu **13 i** bzw. zu **13 j** umgesetzt werden. Sekundäre aliphatische Amine, wie auch das 2,4-Dinitroanilin, reagieren nicht.

Primäre aliphatische Amine ergeben, wie schon angedeutet, in der 3-CC meist geringe Ausbeuten. Hier bietet sich aber als Alternative zur Synthese von β,β -Diacyl-enaminen die Aminaustauschreaktion an: Durch Rühren bei Raumtemperatur läßt sich ein Arylaminrest durch ein nucleophileres Amin glatt austauschen, wohl über einen Additions-Eliminationsmechanismus^{34, 35}. Auf diese Weise konnte **13 j** auch aus **13 a** dargestellt werden; durch Einleiten von gasförmigem Ammoniak in eine heiße Lösung von **13 a** in Ethanol läßt sich auf dieselbe Weise das 4-Aminomethylen-5-pyrazolinon **13 l** darstellen, welches durch 3-CC nicht zugänglich ist. Weitaus langsamer als bei Anilinomethylenverbindungen verläuft die Aminaustauschreaktion bei Anilinoethylenverbindungen: **13 m** wird aus **13 d** erst nach 56 Stunden Reaktionsdauer mit überschüssigem 1-Adamantylamin erhalten.

Trotz ihrer zum Teil begrenzten Anwendungsbreite bildet die hier mitgeteilte 3-CC eine Ergänzung zu bestehenden Darstellungsmöglichkeiten für β,β -diacylierte Enamine. In vielen Fällen sollte sie daher auf

Grund ihrer einfachen und milden Reaktionsführung, der Preisgünstigkeit des Orthoesters und ihrer Umweltfreundlichkeit (das formal einzige Nebenprodukt ist ein Alkohol) die Synthesemethode der Wahl darstellen.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Junek für viele fruchtbare Diskussionsbeiträge.

Experimenteller Teil

Die angegebenen Schmp., mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt, sind unkorrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte auf einem Perkin-Elmer 421 Spektralphotometer, die der ^1H -NMR-Spektren auf einem Varian A 60 A mit *TMS* als innerem Standard, die der Massenspektren auf einem AEI MS 20 bei 70 eV. Die Elementaranalysen wurden mit einem Carlo-Erba Elementaranalysator Mod. 1106 durchgeführt.

2-Anilinomethylen-1,3-cyclopentandion **2a**

In ein auf 50 °C erwärmtes Gemisch aus 0,93 g (10 mmol) Anilin, 1,62 g (15 mmol) Trimethoxymethan und 7 ml 2-Propanol werden 0,98 g (10 mmol) 1,3-Cyclopentandion eingerührt. Erst geht das Dion in Lösung, welche sich dabei rötlich färbt, dann fällt ein gelber Niederschlag aus. Nach 1 h filtriert man noch warm. Aus dem Filtrat fällt **2a** in Form rosaroter Blättchen aus. Ausb. 1,0 g (50%), Schmp. 170 °C (aus 2-Propanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (201,2). Ber. C 71,62, H 5,51, N 6,96.

Gef. C 71,55, H 5,60, N 6,91.

^1H -NMR (CDCl_3): 2,53 (s, 2 CH_2); 7,0—7,5 (m, 5 arom. H); 8,15 (s, 1 H); 11,75 (br. s, 1 H).

Das durch Filtration abgetrennte gelbe Pulver zeigt einen Schmp. von 152—154 °C (Zers.), läßt sich aber nicht durch Kristallisation reinigen, da es sich beim Erwärmen unter Violettfärbung der Lösung zersetzt. Nach Analyse (4,94% N) und Spektren handelt es sich möglicherweise um ein (salzartiges?) Addukt aus zwei Molekülen 1,3-Cyclopentandion mit einem Molekül Anilin. Die beim Erwärmen gebildeten Farbstoffe sind strukturell möglicherweise verwandt mit vom Bindon abgeleiteten Enaminen³⁶.

2-(1-Anilinoethyliden)-1,3-cyclopentandion **2b**

1,4 g (10 mmol) 2-Acetyl-1,3-cyclopentandion werden in 5 ml Ethanol mit 0,93 g (10 mmol) Anilin versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten isoliert man 1,8 g (84%) sehr reines **2b** vom Schmp. 155 °C (aus 2-Propanol).

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (215,3). Ber. C 72,54, H 6,09, N 6,51.

Gef. C 72,58, H 6,03, N 6,48.

IR (KBr): 2960, 1675, 1620, 1592 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3): 2,51 und 2,53 (2s, 2 CH_2 , 1 CH_3); 7,0—7,6 (m, 5 arom. H); 13,15 (br. s, 1 H).

Exo-exo-3-Hydroxy-10-oxa-tricyclo(5,2,1,0^{2,6})deca-3,8-dien-5-on 5

1,06 g (11 mmol) 4-Cyclopenten-1,3-dion werden in 20 ml Furan in einem Bombenrohr 24 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Vertreiben des Furans verbleibt

Tabelle 1. Nähere Angaben zur Reaktionsführung und zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der durch 3-CC dargestellten Verbindungen. Die gefundenen Analysenwerte (C, H, N, Halogen, S) stimmen mit den berechneten Größen befriedigend überein

Ver- bindung	Reaktions- zeit (h)	-temp. (°C)	Schmp. (aus)	Ausbeute (%)	Summenformel (Molmasse)	Arbeitsvariante und Anmerkungen
8a	0,5	80	212 (Dioxan)	72	$C_{12}H_7Cl_2NO_2$ (268,1)	A
8b	0,5	90	> 230 (Z.) (Dioxan)	74	$C_{12}H_6BrClNO_2$ (347,0)	A
8c	0,5	100	224 (Dioxan)	67	$C_{12}H_5Cl_4NO_2$ (336,0)	A
9a	2	90	191 (AcOH)	63	$C_{16}H_{11}NO_2$ (249,3)	A, B ^a
9b	2	90	217 (AcOH)	66	$C_{16}H_{10}ClNO_2$ (283,7)	A
9c	2	90	248 (AcOH)	71	$C_{16}H_{10}ClNO_2$ (283,7)	B
9d	1,5	90	201 (Z.) (AcOH)	57	$C_{17}H_{10}F_3NO_2$ (317,3)	A
9e	2	Rückfluß	208 (Z.) (AcOH)	64	$C_{18}H_9Cl_2NO_2$ (318,2)	A
10	12	Rückfluß	170 (2-PrOH)	38	$C_{12}H_{11}NO_2$ (201,2)	B
11a	2	120	175 (AcOH)	66	$C_{16}H_{12}N_2O_2$ (264,3)	B, C ^c
11b	2	120	136 (EtOH)	49	$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,3)	C ^d
12a	3	80	147 (2-PrOH)	79	$C_{11}H_{10}N_2O_2$ (202,2)	B, Lit. ¹⁹
12b	3	100	140 (2-PrOH)	74	$C_{16}H_{13}N_2O_2$ (264,3)	B ^e , Lit. ¹⁹

12 c	3	120	184 (<i>EtOH</i>)	54	$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216,2)	B
12 d	3	120	183 (<i>EtOH</i>)	61	$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,3)	B ^f
13 a	2	70	155 (<i>BuOH</i>)	68	$C_{17}H_{15}N_3O$ (277,3)	A, B ^g , Lit. ²¹⁻²⁵
13 b	2	70	146 (CCl_4)	59	$C_{18}H_{14}F_3N_3O$ (345,3)	A ^h
13 c	2	80	123 (Benzol)	64	$C_{17}H_{15}N_3S$ (293,4)	A ^m
13 d	2	80	180 (<i>EtOH</i>)	73	$C_{18}H_{17}N_3O$ (291,4)	A ^t
13 e	2	70	229 (<i>AcOH</i>)	67	$C_{20}H_{15}F_6N_3O$ (427,4)	A ^h
13 f	2	70	136 (<i>EtOH</i>)	71	$C_{19}H_{19}N_3O$ (305,4)	A ⁱ
13 g	2	80	176 (<i>AcOH</i>)	79	$C_{30}H_{19}Cl_2N_3O$ (388,3)	B ^g
13 h	14	60	168 (2- <i>PrOH</i>)	43	$C_{23}H_{19}N_3O$ (353,4)	B ^{g, h}
13 i	2	60	139 (2- <i>PrOH</i>)	54	$C_{18}H_{17}N_3O$ (291,4)	A, Lit. ²⁵
13 j	2	60	133 (2- <i>PrOH</i>)	57	$C_{17}H_{21}N_3O$ (283,4)	A, Lit. ²⁵
13 k	1	80	274 (<i>DMF</i>)	63	$C_{17}H_{16}N_4O_3S$ (356,4)	B
14 a	2	80	137 (Benzol)	64	$C_{19}H_{13}N_3O_2$ (231,3)	A
14 b	2	70	178 (2- <i>PrOH</i>)	68	$C_{22}H_{17}N_3O_2$ (355,4)	A
14 c	8	70	162 (2- <i>PrOH</i>)	55	$C_{23}H_{19}N_3O_2$ (369,4)	A ^h

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Vor- bindung	Reaktions- zeit (h)	-temp. (°C)	Schmp. (aus)	Ausbeute (%)	Summenformel (Molmasse)	Arbeitsvariante und Anmerkungen
14d	8	70	165 (2-PrOH)	72	$C_{24}H_{21}N_3O_2$ (383,5)	A ^b
15a	0,5	150	240 (DMF)	84	$C_{16}H_{12}N_2OS_2$ (312,4)	C
15b	0,5	150	231 (AcOH)	75	$C_{16}H_{10}Cl_2N_2OS_2$ (381,3)	C
16a	0,5	120	250 (AcOH)	62	$C_{13}H_{13}N_2O$ (236,3)	C
16b	1	140	274 (AcOH)	67	$C_{15}H_{11}ClN_2O$ (270,7)	C
16c	0,5	120	224—227 (Chlorbenzol)	50	$C_{17}H_{10}F_6N_2O$ (372,3)	C
16d	2	150	116—118 (CCl ₄)	46	$C_{16}H_{14}N_2O$ (250,3)	A ^{n, h} , C
16e	2	150	104	42	$C_{17}H_{16}N_2O$ (264,3)	A ^{n, h} , C

^a Wolff, L., Liebigs Ann. Chem. **399**, 281 (1913).^b In Dioxan arbeiten und 1 ml Eisessig zusetzen.^c Siehe Lit.¹⁴⁻¹⁸.^d Laure, S. I., Ravel, G. A., Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **83**, 97 (1952).^e Lit.²⁰, Papini, P., Checchi, S., Gazz. Chim. Ital. **82**, 730 (1952), geben Schmp. 139—141 °C.^f Mansberg, E., Shaw, G., J. Chem. Soc. **1954**, 3467.^g Orthoester-Anilin-Gemisch in 2-Propanol vorlegen und das Pyrazolinon bei 50 °C unter gutem Rühren langsam zugeben.^h Lösungsmittel nach beendeter Reaktion im Vakuum abziehen.ⁱ In 2-Propanol arbeiten und 1 ml Eisessig zusetzen.^k Nach dem Entfernen des Lösungsmittels den Rückstand mit Ether anreiben.^m Kvitko, I. Y., Porai-Koshits, B. A., Zhurn. Org. Khim., engl. edit. **5**, 1634 (1969), geben Schmp. 120—122 °C.ⁿ In Dimethylformamid arbeiten.

ein brauner Rückstand, der aus Benzol-Methanol unter Zusatz von etwas Aktivkohle umkristallisiert wird. Plättchen vom Schmp. 160—162 °C. Rohausb. 1,4 g (78%).

$C_9H_8O_3$ (164,2). Ber. C 65,85, H 4,91.

Gef. C 65,81, H 4,88.

MS: $m/e = 164$ (M^+).

IR (KBr): 3 010, 1 604 und 1 574 (breit), 1 440, 1 425, 1 328 und 1 308 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 2,54 (s, H_a , und H_b); 4,79 (m, $J \sim 1,5$ Hz, H_a und H_b); 5,09 (s, 1 H); 6,46 (m, $J \sim 1,5$ Hz, 2 H); 11,1 (br., 1 H).

Exo-exo-4-Anilinomethylen-10-oxa-tricyclo(5,2,1,0^{2,6})dec-6-en-3,5-dion 6

0,43 g (2,6 mmol) **5** werden in 2 ml *DMSO* mit 0,25 g (2,7 mmol) Anilin und 0,74 g (5 mmol) Trimethoxymethan 30 min auf 100 °C erhitzt. Die Lösung färbt sich rot. Nach dem Abkühlen fällt auf Zusatz von 5 ml Methanol ein gelbbrauner Niederschlag (0,35 g, 50%) vom Schmp. 169—172 °C (aus 2-Propanol) an.

$C_{16}H_{13}NO_3$ (267,3). Ber. C 71,74, H 4,89, N 5,23.

Gef. C 71,72, H 4,95, N 5,30.

Allgemeine Vorschriften zur Durchführung der Dreikomponentenkondensation

Variante A

Zu 0,1 mol Amin und 22,2 g (0,15 mol) Triethoxymethan bzw. 16,9 g (0,15 mol) Trimethoxymethan in 20 ml Eisessig gibt man bei 50—60 °C 0,1 mol der methylenaktiven Komponente. Die Zugabe soll so erfolgen, daß das Reaktionsgemisch nicht zu sieden beginnt. Bei Bedarf nimmt man die Heizung weg. Nach beendeter Zugabe hält man noch für die in Tab. 1 angegebene Zeit bei der ebenda angegebenen Temperatur. Dann wird mit 20 ml Methanol versetzt und auf —5 °C gekühlt. Die gebildeten, durchwegs gut kristallisierenden Anilinomethylenderivate scheiden sich in großer Reinheit aus der Reaktionslösung ab und werden im Vakuum über fester KOH getrocknet. Die weiteren Angaben (Kristallisationsolvans, Schmp. und Ausbeuten) finden sich in Tab. 1, spektroskopische Angaben in Tab. 2.

Variante B

Zu einer Lösung von 0,1 mol der methylenaktiven Verbindung in 50 ml 2-Propanol tropft man bei Raumtemperatur ein Gemisch aus 9,3 g (0,1 mol) Anilin und 14,8 g (0,1 mol) Triethoxymethan. Man hält einige Zeit bei erhöhter Temperatur (Tab. 1), engt auf das halbe Volumen ein, kühlt auf 5 °C und saugt das gebildete Produkt ab. Alle weiteren Daten in Tab. 1 und 2.

Variante C

Diese ist im Wesentlichen eine Modifizierung des von *Snyder* und *Jones*^{3a} angegebenen Verfahrens. Dabei werden Anilin, aktives Methylen und Triethoxymethan (bei Methylestern Trimethoxymethan!) im Molverhältnis 1:1:1,5 bei Raumtemperatur zusammengegeben, mit 1 ml Eisessig versetzt und langsam erhitzt. Die erforderlichen Reaktionstemperaturen und -zeiten entnehme man Tab. 1. Den entstehenden Alkohol destilliert man über eine 10 cm *Vigreux*-Kolonne ab. Auch bei hochschmelzenden methylenaktiven Verbindungen muß sich in der Hitze eine homogene Schmelze bilden. Nach beendeter

Tabelle 2. IR- und ^1H -NMR-spektroskopische Angaben zu einigen typischen 3-CC-Produkten. Hier nicht angegebene Spektren finden sich in Lit.^{20, 27, 38}

Ver- bindung	IR (in KBr, cm^{-1})	^1H -NMR [δ in ppm(TMS)]
9a	3320, 1698, 1630, 1586	(CDCl_3): 7,0—7,9 (m, 9H); 8,15 (d, $J = 13,5\text{ Hz}$, 1H); 10,8 (br. s, 1H)
10	3330, 3280, 1738, 1650, 1613, 1602, 1598	(DMSO- d_6): 2,07 (d, $J = 1,4\text{ Hz}$, 3H); 6,24 (m, 1H); 6,9—7,3 (m, 5H); 7,55 (d, $J = 13\text{ Hz}$, 1H); 9,1 (br. d, 1H)
12a	3060, 1692, 1686, 1617, 1599	(CDCl_3): 2,31 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 7,0—7,5 (m, 5H); 11,54 (br. s, 1H)
14a	3200, 3040, 1695, 1657, 1630, 1598	(CDCl_3): 3,14 (s, 6H); 7,0—7,4 (m, 5H); 8,00 (d, $J = 13,5\text{ Hz}$, 1H); 10,5 (br. d, 1H)
14c	3060, 1698, 1661, 1618, 1590, 1578	(CDCl_3): 2,58 (s, 3H); 6,9—7,5 (m, 15H); 11,83 (br. s, 1H)
14d	3060, 1696, 1660, 1626, 1593, 1578	(CDCl_3): 1,25 (t, 3H); 2,99 (q, 2H); 6,9—7,5 (m, 15H); 11,80 (br. s, 1H)
15a	3200, 3050, 1710, 1662, 1630, 1586	(DMSO- d_6): 6,9—7,6 (m, 10H); 8,00 (d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H); 10,09 (br. d, $J = 14\text{ Hz}$, 1H)
16d	3200 (br.), 3110, 1711, 1628	(CDCl_3): 3,51 (s, 3H); 6,8—7,4 (m, 9H); 9,5 (br. s, 2H)
17a	3200, 1695, 1639, 1611, 1596	(DMSO- d_6): 6,7—8,0 (m, 9H); 8,60 (d, $J = 12,5\text{ Hz}$, 1H); 10,48 (br. s, 1H); 10,77 (d, $J = 12,5\text{ Hz}$, 1H)

Alkoholabscheidung kühlt man ab und bringt durch Zugabe von Ethanol und, falls notwendig, durch Anreiben zur Kristallisation. Weitere Angaben zu den Verbindungen finden sich in Tab. 1 und 2.

4-Cyclohexylaminomethylen-2,4-dihydro-5-methyl-2-phenyl-3H-pyrazolin-5-on
13j

a) Durch 3-CC aus dem Methyl-phenyl-pyrazolin-5-on mit Trimethoxymethan und Cyclohexylamin nach Variante A.

b) Aus **13a** durch Umaminierung: 1,39 g (5 mmol) **13a** werden in 50 ml absolutem Ethanol mit 0,99 g (10 mmol) Cyclohexylamin 12 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt auf 20 ml ein, versetzt mit weiteren 0,99 g Cyclohexylamin und rührt bei Raumtemperatur nochmals 12 h. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels verbleibt ein öliges Rückstand, der mit Ether angerieben wird. Aus heißem 2-Propanol erhält man schwachgelbe Kristalle vom Schmp. 133 °C. Ausb. 1,08 g (76%). Weitere Eigenschaften siehe Tab. 1 und 2.

4(1-Adamantylaminoethyliden)-2,4-dihydro-5-methyl-2-phenyl-3H-pyrazolin-5-on
13m

13m erhält man analog zu der für **13j** gegebenen Vorschrift b) aus 0,6 g (21 mmol) **13d** und 0,8 g (53 mmol) 1-Adamantylamin in 30 ml Ethanol.

Reaktionszeit 56 h (Rückfluß). Eine weitere Aminzugabe kann unterbleiben. Ausb. 0,45 g (62%) farbloser Kristalle vom Schmp. 205 °C (aus *EtOH*).

$C_{22}H_{27}N_3O$ (349,5). Ber. C 75,61, H 7,79, N 12,02.
Gef. C 75,50, H 7,90, N 11,89.

IR (KBr): 2950, 2890, 1634 und 1601 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 1,7—2,6 (m, 15 H); 3,28 (br. s, 3 H); 7,84 und 7,96 (2 s, zus. 1 H); 11,75 und 13,05 (2 br. s, zus. 1 H, *E/Z*-Isomere).

4-Aminomethylen-2,4-dihydro-5-methyl-2-phenyl-3 H-pyrazolin-3-on **13 e**

Man löst 2,77 g (10 mmol) **13 a** in 50 ml heißem Ethanol und leitet bei 40—50 °C 4 h lang einen Strom von Ammoniak durch die Lösung, welche sich dabei tiefgelb verfärbt. Dann läßt man 14 h bei Raumtemperatur stehen, engt auf 20 ml ein und läßt bei 5 °C kristallisieren. Es scheiden sich schwachgelbe Kristalle (1,41 g, 70%) ab, welche, aus Ethanol umkristallisiert, bei 153 °C schmelzen. Lit. Schmp.³⁷ 155 °C. 1H -NMR-Spektrum: Lit.²⁷.

Tris-(2-methyl-3-indolyl)methan **17**

In einem offenen Kolben werden 1,3 g (10 mmol) 2-Methylindol, 2,0 g (20 mmol) Triethoxymethan und eine Spatelspitze *p*-Chloranilin während 20 min auf 200 °C erhitzt und noch 3 h bei dieser Temp. belassen. Nach dem Erkalten versetzt man mit 20 ml Ethanol, worauf ein rosagefärbter kristalliner Niederschlag auszufallen beginnt. Aus viel 2-Propanol bildet es ein fast farbloses Kristallpulver, das sich über 330 °C zersetzt und sich an der Luft rosa verfärbt. Ausb. 0,9 g (67%).

$C_{28}H_{25}N_3$ (403,5). Ber. C 83,34, H 6,25, N 10,41.
Gef. C 83,21, H 6,30, N 10,50.

MS: $m/e = 403$ (M^+).

IR (KBr): 3460, 1463, 1216, 1010 und 738 cm^{-1} .

1H -NMR ($DMSO-d_6$): 1,92 (s, 3 CH_3); 6,03 (s, 1 H); 6,4—7,4 (m, 12 H); 10,30 (br. s., 3 H).

Literatur

5. Mitt.: Wolfbeis, O. S., Junek, H., Mh. Chem. **110**, 1387 (1979).
- De Wolfe, R., Orthocarboxylic Acid Derivatives, S. 190. New York-London: Academic Press. 1970.
- a) Snyder, H. R., Jones, R. E., J. Amer. Chem. Soc. **68**, 1253 (1946); b) Fischer, H., Deutsch. Pat. 834.104 (17. 3. 1952, Hoechst AG); Chem. Abstr. **50**, 402 f (1956); c) Whitehead, C. W., Traverso, J. J., J. Amer. Chem. Soc. **75**, 671 (1953).
- Zacharias, G., Wolfbeis, O. S., Junek, H., Mh. Chem. **105**, 1283 (1974); b) Wolfbeis, O. S., Ziegler, E., Z. Naturforsch. **31 b**, 514 (1976); c) Ollinger, P., Wolfbeis, O. S., Junek, H., Mh. Chem. **106**, 963 (1975); d) Wolfbeis, O. S., Ziegler, E., Z. Naturforsch. **32 b**, 1077 (1977).
- Fungizide: Iwataki, I., Shibuya, M., Nakada, A., Mizuno, M., (Nippon Soda Co.), Japan Kokai 78-101336 (4. 9. 1978), Chem. Abstr. **90**, 86852 (1979); b) Herbizide: Rebstock, T. L., Sell, H. M., J. Amer. Chem. Soc. **74**, 274 (1952); Grohe, K., Frohberger, P. E., Scheinpflug, H., DOS 2.248.819 (11. 4. 1974), Chem. Abstr. **81**, 25186 (1979).

- ⁶ a) *Yuki, H.*, (Yoshitomi Pharmaceut. Ind., Ltd.) Japan Kokai 73-28465 (14. 4. 1973); Chem. Abstr. **78**, 159418 z (1973); b) Sterling Drug Inc., Brit. Pat. 1.147.759 (10. 4. 1969); Chem. Abstr. **71**, 70125 (1969).
- ⁷ *DePuy, C. H., Zaweski, E. F.*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4920 (1959).
- ⁸ *Eaton, P. E., Lin, K.*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 2025 (1965).
- ⁹ Wären H_a bzw. H_b exoständig, so würden sie mit H_a bzw. H_b mit ca. 4 Hz koppeln: *LaRochette, R. W., Trost, B. M.*, J. Chem. Soc., Chem. Comm. **1970**, 1353; *Eaton, P. E., Lin, K.*, J. Amer. Chem. Soc. **87**, 2052 (1965).
- ¹⁰ *Seitz, G., Braun, H.*, Arch. Pharm. (Weinheim) **309**, 34 (1976).
- ¹¹ Dissertation *Wolfbeis, O. S.*, Univ. Graz, 1972.
- ¹² *Henning, H. G., Thurner, J. W.*, Z. Chem. **18**, 256 (1978).
- ¹³ *Wolfbeis, O. S., Junek, H.*, Z. Naturforsch. **34b**, 283 (1979).
- ¹⁴ a) *Gelin, S., Hartmann, D.*, J. Heterocyclic Chem. **13**, 521 (1976); b) *Chantegrel, B.*, J. Chem. Research (S) **1977**, 127; (M) **1977**, 1482.
- ¹⁵ Brit. Pat. 585.089 (30. 1. 1947), Erf. *H. J. Barber, Slack, R., Stickings, Ch. E., Elliott, D. F., Attenburrow, J.*, (May & Baker Ltd. und Glaxo Labs., Ltd.); Chem. Abstr. **41**, 3822 a (1947).
- ¹⁶ a) *Cornforth, J. W.*, Chemistry of Penicillin (*Clarke, H. T., Johnson, J. R., Robinson, R.*, Hrsg.), S. 688 ff und 748 ff. Princeton: Princeton University Press. 1949. b) *Cornforth, J. W.*, in Heterocyclic Compounds (*Elderfield, R. C.*, Hrsg.), Band 5, S. 361 ff. New York: J. Wiley 1957. Wegen der Bedeutung von 4-Aminomethylenderivaten der 5(4*H*)-oxazolidone in der Penicillinchemie gibt es über sie eine ziemlich umfangreiche Literatur.
- ¹⁷ Imperial Chem. Ind. Erf. *Davies, J. S. H., Jones, W. G. M.*, Brit. Pat. 583.190 (11. Dez. 1946); Chem. Abstr. **41**, 3491 (1947).
- ¹⁸ Zur geometrischen Isomerie von 4-Yliden-5(4*H*)-oxazolonen siehe: *Rao, Y. S., Filler, R.*, Synthesis **1975**, 749.
- ¹⁹ *Dains, F. B., Griffin, E. L.*, J. Amer. Chem. Soc. **35**, 959 (1913).
- ²⁰ *Maquestiau, A., van Haverbeke, Y., Muller, R. N.*, J. Heterocyclic Chem. **12**, 27 (1975).
- ²¹ Die Verbindungen sind von Bedeutung bei der Synthese von photographischen Sensibilisatoren: Lit.²²⁻²⁴.
- ²² Kodak Ltd., (Erf. *Knott, E. B.*), Brit. Pat. 614.471 (16. Dez. 1948); Chem. Abstr. **43**, 8692 f (1949).
- ²³ Eastman Kodak Comp. (Erf. *Knott, E. B.*), US-Pat. 2.515.878 (18. Juli 1950); Chem. Abstr. **44**, 8953 h (1950).
- ²⁴ *Ogata, T., Tauno, R., Nishida, K.*, Repts. Sci. Research Inst. (Japan) **28**, 259 (1952); Chem. Abstr. **47**, 5284 c (1953).
- ²⁵ *Freyer, W., Tomaschewski, G.*, J. prakt. Chem. **319**, 905 (1977).
- ²⁶ *Zenno, H.*, J. Pharm. Soc. Jap. **73**, 1063 (1953).
- ²⁷ Zur Stereochemie dieser Verbindungen siehe: *Maquestiau, A., van Haverbeke, Y., Vanovervelt, J. C.*, Bull. Soc. Chim. Belg. **84**, 741 (1975).
- ²⁸ *Behringer, H., Weissauer, H.*, Chem. Ber. **85**, 774 (1952).
- ²⁹ *Kornet, M. J., Thio, A. P., Thorstenson, J. H.*, J. Pharm. Sci. **66**, 1022 (1977).
- ³⁰ *Andreani, A., Bonazzi, D., Cavrini, V., Gatti, R., Giavanninetti, G., Rambaldi, M., Franchi, L., Nanetti, A., Guarda, M. A.*, Farmazia, Ed. Sci. **33**, 754 (1978).
- ³¹ Beim 2-Indanon wurde sie hingegen beschrieben: *Wolfbeis, O. S., Zacharias, G., Junek, H.*, Mh. Chem. **106**, 1207 (1975).
- ³² *Wolfbeis, O. S.*, unpublizierte Versuche.
- ³³ *Konotsune, T., Kawakubo, K., Yanai, T.*, in Advances in Pesticide Science, (*Geissbühler, H.*, Hrsg.), Teil 2, S. 94—98. Oxford: Pergamon Press. 1979.

- ³⁴ *Rappoport, Z., Topo, A.*, J. Chem. Soc., Perkin I, **1975**, 863.
- ³⁵ *Chu, J. H., Murty, B. S. R., Fedar, L.*, J. Amer. Chem. Soc. **98**, 3632 (1976).
- ³⁶ *Schulz, D.*, Helv. Chim. Acta **58**, 1207 (1975).
- ³⁷ *Ridi, M., Checchi, S.*, Gazz. Chim. Ital. **83**, 36 (1953).
- ³⁸ *Uray, G., Wolfbeis, O. S., Junek, H.*, J. Mol. Struct. **54**, 77 (1979).
- ³⁹ a) *Freyer, W.*, J. prakt. Chem. **319**, 911 (1977); b) *Freyer, W., Radeglia, R.*, Mh. Chem. **109**, 1093 (1978).
- ⁴⁰ *Knippel, M., Knippel, E., Michalik, M., Kelling, H., Kristen, H.*, Z. Chem. **15**, 402 (1975).
- ⁴¹ *Kvitko, I. Y., Kurkorskaya, L. N., Khoozeva, R. V., Eltsor, A. V.*, Khim. Geterotsikl. Soedin. **1978**, 1677.
- ⁴² *Filira, F., Acampora, M., Giormani, V., Rothstein, M., D'Angeli, F.*, Gazz. Chim. Ital. **107**, 479 (1977).
- ⁴³ *v. Dobeneck, H., Prietzel, H.*, Z. Physiol. Chem. **299**, 214 (1955).