

Theodor Severin<sup>1)</sup>, Bernd Brück und Parimal Adhikary

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

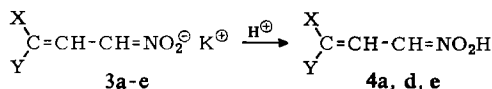
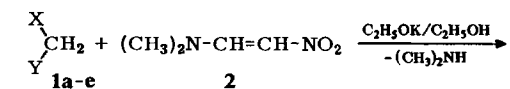
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie der Universität Marburg/Lahn

(Eingegangen am 30. April 1966)

Verbindungen mit aktivierter Methyl- oder Methylen-Gruppe reagieren mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (**2**) in Gegenwart von Alkoholat unter Abspaltung von Dimethylamin zu Salzen entsprechend substituierter *aci*-Nitro-propene. Als Folgereaktionen können Cyclisierungen eintreten.

Nitroolefine reagieren sehr leicht mit nucleophilen Agenzien. Auch 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (**2**) lagert Basen an das zur Nitrogruppe  $\beta$ -ständige C-Atom an. Verbindungen mit aktivierter Methyl- oder Methylen-Gruppe reagieren mit **2** unter Abspaltung von Dimethylamin; der Wasserstoff der CH-aciden Komponente wird durch die Nitrovinyl-Gruppe ersetzt<sup>3)</sup>. Über die so mögliche Darstellung von Acylnitropropenen aus Acetophenon und anderen einfachen Ketonen wurde bereits ausführlich berichtet<sup>2)</sup>. Im folgenden werden Umsetzungen mit Nitrilen, Estern und einigen weiteren Ketonen beschrieben.

Erhitzt man je 1 Mol Phenylacetonitril, Kaliumäthylat und **2** in Äthanol einige Minuten, so fällt nach dem Abkühlen das Kaliumsalz des 3-Nitro-1-phenyl-1-cyanpropens-(1) (**3a**) in 80-proz. Ausbeute analysenrein aus. Eine wäßrige Lösung von **3a**



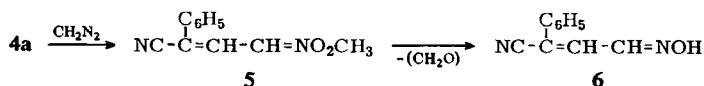
**a:** X = CN, Y = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**d:** X = Y = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

**b:** X = Y = CN

**e:** X = Y = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**c:** X = CN, Y = CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



<sup>1)</sup> Neue Anschrift: Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München.

<sup>2)</sup> Als II. Mitteil. soll gelten: *Th. Severin und B. Brück*, Chem. Ber. **98**, 3847 (1965).

<sup>3)</sup> *Th. Severin und B. Brück*, Angew. Chem. **76**, 993 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. **3**, 806 (1964).

ergibt mit Säuren die *aci*-Nitro-Verbindung **4a** als gelben Niederschlag. Zwar wurde beim Eindampfen einer Methylenchlorid-Lösung von **4a** ein kristallines Produkt erhalten, bei allen weiteren Reinigungsversuchen erfolgte jedoch heftige Zersetzung.

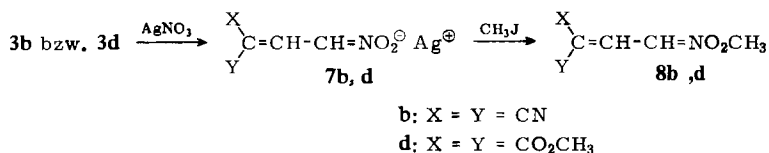
**4a** läßt sich mit Diazomethan zu der wesentlich stabileren *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindung **5** umsetzen. Allerdings zerfällt **5** beim Erhitzen in Toluol in Formaldehyd und das Oxim **6**. In seiner Beständigkeit gleicht **5** somit den früher beschriebenen 3-[*O*-Methyl-*aci*-nitro]-1-acyl-propenen<sup>2)</sup>.

Ebenso leicht reagieren Malodinitril, Cyanessigester, Malonsäure-dimethylester und Malonsäure-diäthylester mit **2** in Gegenwart von Alkoholat annähernd quantitativ zu den entsprechend substituierten Salzen **3b**–**e** der *aci*-Nitro-propene.

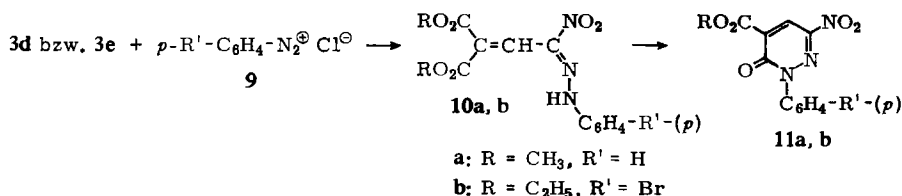
Die freien Verbindungen **4b**–**e** konnten bisher nicht in kristalliner Form erhalten werden. **3b** ergibt mit Salzsäure eine braunviolette Lösung. Säuert man eine wäßrige Lösung des Salzes **3d** oder **3e** an, so fallen die *aci*-Nitro-propene **4d** bzw. **4e** als Öle aus. Es wurde nicht näher untersucht, ob tatsächlich überwiegend eine *aci*-Nitro-Gruppierung oder eine andere tautomere Form vorliegt. Das früher beschriebene 4-*aci*-Nitro-1-phenyl-buten-(2)-on-(1) befindet sich in einem lösungsmittelabhängigen Gleichgewicht mit 4-Nitro-1-phenyl-buten-(2)-on-(1)<sup>2)</sup>. Die Destillation von **4d** und **4e** bei 0.2 Torr ist infolge starker Zersetzung verlustreich, führt jedoch bei **4e** zu einem analysenreinen Produkt.

Mit Diazomethan reagiert der Diäthylester **4e** zu einer kristallinen Verbindung noch unbekannter Struktur.

Aus wäßrigen Lösungen des Dinitrils **3b** oder der Bis-methoxycarbonyl-Verbindung **3d** fällt Silbernitrat die schwerlöslichen Silbersalze **7b** und **7d**; deren Umsetzung mit Methyljodid führt zu den gut kristallisierenden und bei Raumtemperatur beständigen *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindungen **8b** und **8d**.

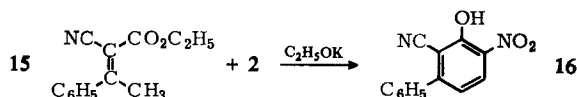
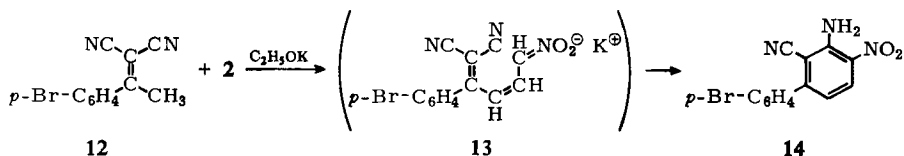


Die aus den verschiedenen CH-aciden Verbindungen und **2** erhaltenen Salze lassen sich mit Diazoniumsalzen kuppeln. Wie die Ester **3d** und **3e** ( $\rightarrow$  **10a** bzw. **10b**) reagiert auch das Dinitril **3b**.



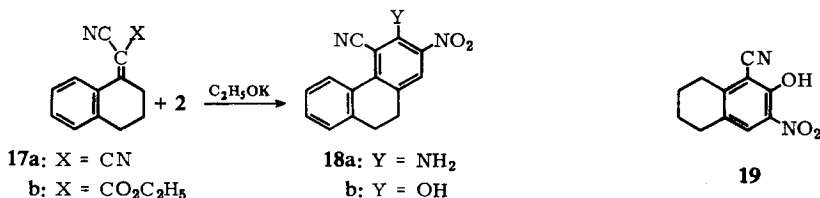
Das Hydrazone **10a** spaltet beim Erhitzen 1 Mol. Methanol ab. Es ist anzunehmen, daß dabei eine Cyclisierung zu dem Pyridazinon **11a** eintritt. Ein solcher Ringschluß erfolgt bei **10b** bereits, wenn man eine Lösung in Methylenchlorid über neutrales Aluminiumoxid filtriert.

Nach dem Vinylogie-Prinzip sollte auch das durch Kondensation von *p*-Brom-acetophenon und Malodinitril erhältliche 2-[*p*-Brom-phenyl]-1,1-dicyan-propen-(1) (**12**) mit **2** und Alkoholat reagieren. Kocht man die genannten Komponenten in Äthanol, so entsteht nicht das offenkettige Salz **13**, sondern 6-Nitro-3-[*p*-brom-phenyl]-2-cyan-anilin (**14**). Die Struktur folgt aus dem IR-Spektrum (KBr); wie für primäre Amine zu erwarten, erscheinen im NH-Schwingungsbereich zwei Banden bei 3450 und 3330/cm. Daneben findet man eine Nitrilbande bei 2220/cm.



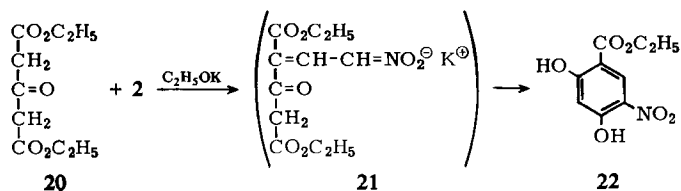
Zum Ringschluß führt auch die Umsetzung von 2-Phenyl-1-äthoxycarbonyl-1-cyanpropen-(1) (**15**) mit **2** und Alkoholat. Man erhält das Kalium-Salz des 6-Nitro-3-phenyl-2-cyan-phenols (**16**). Das IR-Spektrum von **16** zeigt eine CN-Bande bei 2220/cm (KBr); es fehlt jedoch eine für CO-Gruppen typische Absorption.

Analog verlaufen Umsetzungen von **2** mit den Kondensationsprodukten aus Tetralon und Malodinitril bzw. Cyanessigester (**17** → **18**).



Ebenso reagiert [Äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-cyclohexan mit **2** zu der bicyclischen Verbindung **19**.

Aus Aceton-dicarbonsäure-diäthylester (**20**), **2** und Alkoholat erhält man beim Erhitzen in Alkohol das Kalium-Salz des 3-Nitro-4,6-dihydroxy-benzoesäure-äthylesters (**22**).



22 läßt sich mit Salzsäure zu Nitroresorcyssäure verseifen. Eine Mononitrierung von 2,4-Dihydroxy-benzoessäure ist bereits in der Literatur beschrieben<sup>4)</sup>. Auf beiden Wegen gewonnene Produkte erwiesen sich als identisch.

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

### Beschreibung der Versuche

*Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung von Phenylacetonitril (1a), Malodinitril (1b), Cyanoessigester (1c), Malonsäure-dimethylester (1d) und Malonsäure-diäthylester (1e) mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen (2) und Alkohol:* Zu einer Lösung von 0.40 g Kalium in 10 ccm Äthanol gibt man erst 10 mMol der CH-aciden Komponente, dann eine heiße Lösung von 1.16 g 2 in 10 ccm Äthanol und erhitzt 3–5 Min. zum Sieden. Danach wird in Eiswasser gekühlt, das gebildete Salz abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Durch Einengen des Lösungsmittels kann die Ausb. verbessert werden. Malonsäure-dimethylester wird in Methanol umgesetzt. Die so erhaltenen Verbindungen sind für weitere Umsetzungen genügend rein. Sie können aus Methanol, Acetonitril oder Wasser umkristallisiert werden. Die Ausbb. betragen etwa 80%. Ebenso lassen sich Natrium-Salze darstellen.

*3-Nitro-1-phenyl-1-cyan-propen-(1), Kalium-Salz (3a):*

$\text{KC}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$  (226.3) Ber. N 12.39 Gef. N 12.26

*3-Nitro-1.1-dicyan-propen-(1), Kalium-Salz (3b):*

$\text{KC}_5\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_2$  (179.2) Ber. N 23.46 Gef. N 23.83

*3-Nitro-1-äthoxycarbonyl-1-cyan-propen-(1), Kalium-Salz (3c):*

$\text{KC}_7\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_4$  (222.2) Ber. N 12.60 Gef. N 12.57

*3-Nitro-1.1-bis-methoxycarbonyl-propen-(1), Kalium-Salz (3d):*

$\text{KC}_7\text{H}_8\text{NO}_6$  (241.2) Ber. N 5.81 Gef. N 5.98

*3-Nitro-1.1-bis-äthoxycarbonyl-propen-(1), Kalium-Salz (3e):*

$\text{KC}_9\text{H}_{12}\text{NO}_6$  (269.3) Ber. N 5.20 Gef. N 5.38

*3-aci-Nitro-1.1-bis-äthoxycarbonyl-propen-(1) (4e):* Man säuert eine Lösung von 3e in Wasser unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure an. Das abgeschiedene Öl wird mit Methylchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl, das sich bei 130–140°/0.2 Torr destillieren läßt; dabei geht der größte Teil jedoch durch Zersetzung verloren. Ausb. 10%, Rohausb. (vor der Destillation) 80%.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_6$  (231.2) Ber. C 46.75 H 5.67 N 6.06 Gef. C 47.13 H 5.47 N 5.77

*3-[O-Methyl-aci-nitro]-1-phenyl-1-cyan-propen-(1) (5):* Man löst das Salz 3a in Wasser und säuert unter Eiskühlung mit verd. Salzsäure an. Der entstandene teils ölige, teils feste Niederschlag wird mit Methylchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird in THF gelöst und mit überschüss. äther. Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 15 Min. dampft man ein und filtriert das erhaltene Öl mit Methylchlorid über eine Säule von  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (neutral). Eine rasch wandernde gelbe Zone enthält das gewünschte Produkt, Schmp. 68° (aus Äthanol), Ausb. 38%.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  (202.2) Ber. C 65.34 H 4.98 N 13.86 Gef. C 65.39 H 4.97 N 13.69

<sup>4)</sup> F. v. Hemmelmayr, Mh. Chem. 25, 25 (1904).

*3-Oximino-1-phenyl-1-cyan-propen-(1)* (6)

a) **5** wird 2 Stdn. in Toluol gekocht. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden mit wenig Methylenchlorid gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, Ausb. 45%.

b) **5** wird 2 Stdn. in Dioxan gekocht. Danach dampft man i. Vak. ein und kristallisiert aus  $\text{HCCl}_3/\text{CCl}_4$ , Ausb. 58%. Schmp. 188–190°.

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$  (172.2) Ber. C 69.74 H 4.68 Gef. C 69.43 H 4.85

*3-[O-Methyl-aci-nitro]-1.1-bis-methoxycarbonyl-propen-(1)* (**8d**): Durch Zugabe einer Lösung von Silbernitrat in Wasser zu einer Lösung des Salzes **3d** in Wasser erhält man das schwer lösliche Silbersalz **7d** des *3-Nitro-1.1-bis-methoxycarbonyl-propens-(1)* in Form orangefarbener Kristalle. Der Niederschlag wird nacheinander mit Wasser, Methanol und Äther gewaschen, dann in Acetonitril gelöst und mit überschüss. Methyljodid 1 Stde. bei 20° gerührt. Man filtriert, dampft i. Vak. ein und extrahiert den Rückstand mit Äther. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Man erhält ein Öl, das bei mehrstdg. Stehenlassen bei 0° kristallisiert, Schmp. 87° (aus Isopropylalkohol), Ausb. 70%.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_6$  (217.2) Ber. C 44.24 H 5.10 N 6.45 Gef. C 44.12 H 5.15 N 6.52

*3-[O-Methyl-aci-nitro]-1.1-dicyan-propen-(1)* (**8b**) erhält man analog **8d**, jedoch wird zur Methylierung 2 Stdn. gerührt. Unumgesetztes Silber-Salz **7b** kann erneut methyliert werden. Schmp. 105° (aus Isopropylalkohol), Ausb. 65%.

$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$  (151.1) Ber. C 47.69 H 3.33 N 27.80 Gef. C 48.02 H 3.47 N 27.06

*Kupplung von 3b, 3d und 3e mit Diazoniumsalzen*: Man löst **3b**, **3d** oder **3e** in Wasser und versetzt mit der äquimol. Menge einer wäßr. Lösung des betreffenden Diazoniumsalzes. Der entstandene Niederschlag wird mit Methylenchlorid aufgenommen, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft, Ausb. 70–80%.

*3-Nitro-3-phenylhydrazono-1.1-dicyan-propen-(1)*: Orangefarbene Kristalle, Schmp. 234° (aus Methyläthylketon).

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$  (241.2) Ber. C 54.77 H 2.93 N 29.03 Gef. C 54.80 H 2.71 N 29.17

*3-Nitro-3-phenylhydrazono-1.1-bis-methoxycarbonyl-propen-(1)* (**10a**): Bei der Kristallisation aus Äthanol erhält man ein Gemisch gelber und roter Kristalle. Die gelbe, bereits cyclisierte Verbindung läßt sich durch ihre Löslichkeit in Äther abtrennen. Der rote Rückstand schmilzt bei 111°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_6$  (307.3) Ber. C 50.82 H 4.27 N 13.67 Gef. C 50.55 H 3.97 N 13.90

*3-Nitro-3-[p-brom-phenylhydrazono]-1.1-bis-äthoxycarbonyl-propen-(1)* (**10b**): Schmp. 145° (aus Äthanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_6$  (414.2) Ber. C 43.49 H 3.90 Br 19.29 N 10.15  
Gef. C 43.38 H 3.83 Br 19.13 N 10.02

*3-Nitro-1-phenyl-5-methoxycarbonyl-1.6-dihydro-pyridazinon-(6)* (**11a**): Wird **10a** über den Schmelzpunkt erhitzt oder in Äthanol gekocht, so tritt Cyclisierung ein; gelbe Kristalle, Schmp. 128° (aus Äthanol), Ausb. 65%.

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5$  (275.2) Ber. C 52.37 H 3.30 N 15.27 Gef. C 52.49 H 3.22 N 15.53

*3-Nitro-1-[p-brom-phenyl]-5-äthoxycarbonyl-1.6-dihydro-pyridazinon-(6)* (**11b**): Eine Lösung von **10b** in Methylenchlorid wird über  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (neutral) filtriert, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle, Schmp. 128°, Ausb. 68%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_5$  (368.1) Ber. C 42.41 H 2.74 N 11.42 Gef. C 42.49 H 2.86 N 11.29

**6-Nitro-3-[p-brom-phenyl]-2-cyan-anilin (14):** Zu einer Lösung von 0.1 g *Kalium* in 3 ccm *Äthanol* gibt man erst 0.62 g **2-[p-Brom-phenyl]-1,1-dicyan-propen-(1) (12)** in 5 ccm *Äthanol*, dann 0.29 g **2** in 3 ccm *Äthanol* und kocht 20 Min. unter Rückfluß. Danach wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit  $H_2O/H_2CCl_2$  aufgenommen. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $CaCl_2$  und dampft erneut ein. Die erhaltenen Kristalle werden bei  $150^\circ/0.1$  Torr sublimiert. Gelbe Kristalle, Schmp.  $210^\circ$  (aus *Äthanol*), Rohausb. 40%.

$C_{13}H_8BrN_3O_2$  (318.1) Ber. C 49.08 H 2.54 N 13.21 Gef. C 49.10 H 2.56 N 13.19

**6-Nitro-3-phenyl-2-cyan-phenol (16):** Zu einer Lösung von 0.4 g *Kalium* in 10 ccm *Äthanol* gibt man erst 1.0 g **2-Phenyl-1-äthoxycarbonyl-1-cyan-propen-(1) (15)**, dann 1.0 g **2** in 50 ccm *Äthanol* und kocht 2 Stdn. unter Rückfluß. Anschließend verdampft man die Hälfte des Lösungsmittels i. Vak. und kühlt in Eiswasser. Das in gelben Kristallen abgeschiedene *Kalium-Salz* wird aus Wasser umkristallisiert und mit *Salzsäure* zum freien Phenol umgesetzt. Schmp.  $139^\circ$  (aus *Äthanol* oder *Äthanol/THF*), Ausb. 35%.

$C_{13}H_8N_2O_3$  (240.2) Ber. C 65.90 H 3.36 Gef. C 65.00 H 3.44

**2-Nitro-3-amino-4-cyan-9,10-dihydro-phenanthren (18a):** Zu einer Lösung von 0.20 g *Kalium* in 5 ccm *Äthanol* gibt man erst 0.97 g **1-Dicyanmethylen-tetralin (17a)** in 10 ccm *Äthanol*, dann 0.58 g **2** in 5 ccm *Äthanol* und kocht 20 Min. unter Rückfluß. Beim Abkühlen entsteht ein kristalliner Niederschlag, der aus Methanol oder Isopropylalkohol umkristallisiert wird. Schmp.  $202^\circ$ , Ausb. 45%.

$C_{15}H_{11}N_3O_2$  (265.3) Ber. C 67.91 H 4.18 N 15.84 Gef. C 67.57 H 4.19 N 15.75

**2-Nitro-3-hydroxy-4-cyan-9,10-dihydro-phenanthren (18b):** Zu 1.16 g **2** und 2.5 g **1-[Äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-tetralin (17b)** in 50 ccm *Äthanol* gibt man eine Lösung von 0.4 g *Kalium* in 50 ccm *Äthanol* und kocht 1 Stde. unter Rückfluß. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft, der Rückstand mit Methanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Aus dem so gewonnenen *Kalium-Salz* erhält man mit *Salzsäure* das freie Phenol. Schmp.  $191^\circ$  (aus Isopropylalkohol), Ausb. 38%.

$C_{15}H_{10}N_2O_3$  (266.3) Ber. C 67.66 H 3.78 N 10.50 Gef. C 67.12 H 3.63 N 10.39

**6-Nitro-7-hydroxy-8-cyan-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin (19)** erhält man aus **2** und **[Äthoxycarbonyl-cyan-methylen]-cyclohexan** analog **18b**, kocht jedoch nur 30 Min.; Schmp.  $175^\circ$  (aus Isopropylalkohol), Ausb. 30%.

$C_{11}H_{10}N_2O_3$  (218.2) Ber. C 60.55 H 4.62 N 12.83 Gef. C 60.20 H 4.52 N 12.88

**4-Nitro-6-äthoxycarbonyl-resorcin (22):** Zu 1.16 g **2** und 2.0 g *Aceton-dicarbonsäure-diäthylester (20)* in 20 ccm Methanol gibt man eine Lösung von 0.8 g *Kalium* in 40 ccm *Äthanol* und erhitzt 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad. Die abgeschiedenen Kristalle werden mit *Äthanol* gewaschen und in Wasser gelöst. Durch tropfenweise Zugabe von *Salzsäure* fällt man **22** aus. Zur Reinigung wird **22** in  $H_2CCl_2$  gelöst, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über  $CaCl_2$  getrocknet und i. Vak. eingedampft. Schmp.  $129^\circ$  (aus *Äthanol*), Ausb. 28%.

$C_9H_9NO_6$  (227.2) Ber. C 47.58 H 3.99 N 6.16 Gef. C 47.68 H 3.65 N 5.96

**4-Nitro-6-carboxy-resorcin:** 0.6 g des vorstehend erhaltenen *Kalium-Salzes* von **22** werden in einem Gemisch von 50 ccm Dioxan und 30 ccm 20-proz. *Salzsäure* 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten versetzt man mit Äther, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über  $CaCl_2$  und dampft ein. Schmp.  $215^\circ$  (aus  $HCCl_3$ ), Ausb. 34%, Misch-Schmp. mit einem durch Nitrieren aus Resorcyssäure dargestellten Produkt<sup>4)</sup>  $215^\circ$ .