

Umsetzungen mit Nitroenaminen, XV¹⁾

Synthese von Nitroaromaten durch Cyclisierungsreaktionen

Theodor Severin* und Ingolf Ipach

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,
Sophienstr. 10, D-8000 München 2

Eingegangen am 1. März 1976

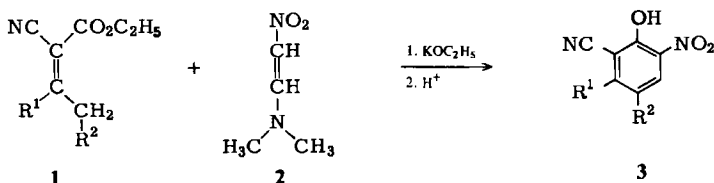
Aus Aldehyden und 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen darstellbare Derivate des 4-*aci*-Nitrocrotonaldehyds der Konstitution 5 bzw. 6 lassen sich mit Pyrrolidiniumacetat zu 1-Nitro-4-pyrrolidino-1,3-butadienen (7) umsetzen. Diese Nitrodienamine reagieren mit Enaminen sowie Acetylen-carbonsäureester (bei Temperaturen um 120°C) zu den entsprechend substituierten Nitroaromaten (z. B. 7 + 9 → 11).

Reactions with Nitroenamines, XV¹⁾

Synthesis of Aromatic Nitro Compounds by Cyclisation Reactions

3-Substituted 1-nitro-4-pyrrolidino-1,3-butadienes of the general structure 7 can be prepared by reaction of aldehydes with 1-dimethylamino-2-nitroethylene and subsequent treatment of the resulting derivatives of 4-*aci*-nitrocrotonic aldehyde with pyrrolidinium acetate. Aromatic nitro compounds are obtained when the nitrodienamines 7 are heated with enamines or acetylenecarboxylic acid ester (e. g. 7 + 9 → 11).

Bisher sind erst relativ wenige aromatische Nitroverbindungen auf dem Wege einer Cyclisierungsreaktion dargestellt worden. Dimroth und Mitarbeiter fanden, daß sich Pyryliumsalze mit Nitromethan zu Derivaten des Nitrobenzols umsetzen lassen²⁾. Offenkettige Ketone mit α,α' -ständigen Methylengruppen kondensieren mit Nitromalondialdehyd bei Alkali-Katalyse zu *p*-Nitrophenolen³⁾. Wir konnten einige *o*-Nitrophenole durch Umsetzung von 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (2) mit CH-aciden Verbindungen des Typs 1 darstellen⁴⁾.



z. B.: R¹ = C₆H₅, R² = H
R¹, R² = -(CH₂)₄-

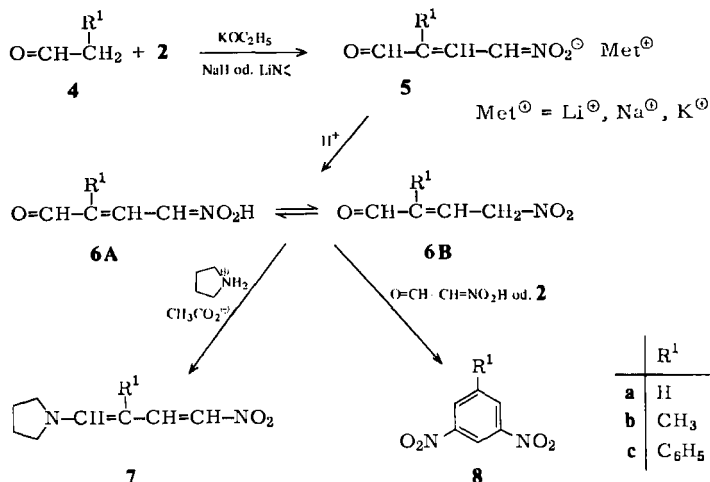
¹⁾ XIV. Mitteil.: Th. Severin, J. Bräutigam und K.-H. Bräutigam, Chem. Ber. 109, 2897 (1976).

²⁾ K. Dimroth, Angew. Chem. 72, 331 (1960).

³⁾ P. E. Fanta und R. A. Stein, Chem. Rev. 60, 261 (1960).

⁴⁾ Th. Severin, B. Brück und P. Adhikary, Chem. Ber. 99, 3097 (1966).

2 läßt sich auch zur Synthese von *m*-Dinitrobenzol-Derivaten verwenden. Wie wir bereits gezeigt haben, reagieren Aldehyde mit α -ständiger Methylengruppe mit **2** in Gegenwart einer Base zu den entsprechenden Derivaten des *aci*-Nitrocrotonaldehyds **5**⁵⁾. Aus den Salzen **5** erhält man mit einem zweiten Moläquiv. **2** oder mit Nitroacetaldehyd bei Einwirkung von Säure Derivate des Dinitrobenzols **8**⁵⁾. Diese Cyclisierung läßt sich als „Eintopf-Reaktion“ ausführen, wenn man den Aldehyd mit zwei Moläquiv. **2** erst mit Alkoholat und dann mit Säuren erhitzt.



Eine in mancher Hinsicht ähnliche Reaktion wurde kürzlich von *Viehe* und *Verbruggen* publiziert. An Stelle von **2** setzten sie das reaktivere 1-Chlor-2-nitroäthylen mit Enaminen zu Dinitrobenzol-Derivaten um⁶⁾. Zwischenprodukte vom Typ **7** wurden nicht isoliert. *Jutz* und *Wagner* beobachteten, daß 1-Dimethylamino-6-nitrohexatrien (hergestellt aus Nitromethan und einem Pentamethiniumsalz) bereits beim Erhitzen auf 60–90°C in Nitrobenzol übergeht⁷⁾. Im folgenden werden Synthese und Cyclisierungsreaktionen von 1-Nitro-4-pyrrolidinobutadienen beschrieben.

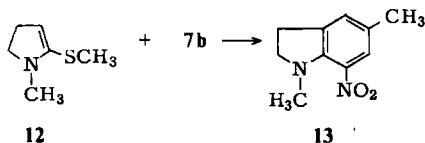
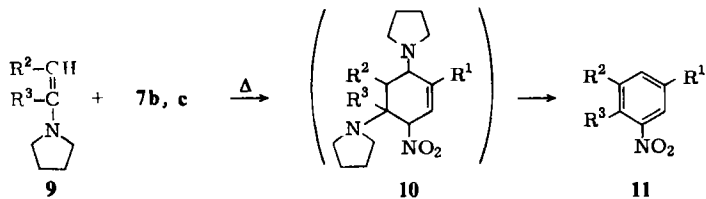
Die Kondensationsprodukte **5a–c** bzw. **6a–c** aus Aldehyden und 1-Dimethylamino-2-nitroäthylen (**2**) lassen sich mit Pyrrolidiniumacetat zu den entsprechenden Nitrodienaminen **7a–c** umsetzen, von denen man Eignung für Diensynthesen erwarten konnte. Da in den Verbindungen **7** zugleich eine elektronenziehende und eine elektronenliefernde Gruppe vorliegen, war schwer vorherzusagen, welche Art von Olefinen sich in diesem Fall als dienophile Komponenten eignen würde. Die Versuche zeigten, daß sich verschiedenartig substituierte, ungesättigte Verbindungen verwenden lassen.

Erhitzt man **7b** mit 1-Pyrrolidino-1-propen auf etwa 120°C, so erhält man 3,5-Dimethyl-1-nitrobenzol (**11a**). Offenbar spaltet das zunächst gebildete Zwischenprodukt **10a** relativ leicht zwei Moleküle Amin ab. Dies ist verständlich, da der Austritt der Aminogruppe nicht nur durch die Tendenz zur Aromatisierung, sondern auch durch die acidifizierende Wirkung der Nitrogruppe gefördert wird.

⁵⁾ Th. Severin, P. Adhikary, E. Dehmel und J. Eberhard, Chem. Ber. **104**, 2856 (1971).

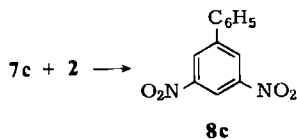
⁶⁾ H. G. Viehe und R. Verbruggen, Chimia **29**, 352 (1975).

⁷⁾ Ch. Jutz und R. M. Wagner, Angew. Chem. **84**, 299 (1972); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 315 (1972).

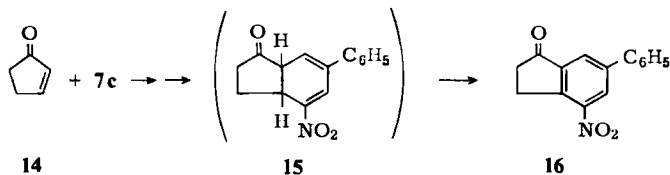


	R ¹	R ²	R ³
10, 11 a	CH ₃	CH ₃	H
b	CH ₃	-[CH ₂] ₃ -	
c	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₃ -	
d	C ₆ H ₅	-[CH ₂] ₄ -	

Durch analoge Reaktionen wurden die Nitrobenzol-Derivate **11b–d** dargestellt. Aus dem Methylthiopyrrolin **12**⁸⁾ und **7b** erhält man auf einfache Weise das Dihydroindol-Derivat **13**. Da bei der Umsetzung von 1-Pyrrolidino-1-propen mit **7b** als Hauptprodukt die symmetrische Verbindung **11a** gebildet wird und daneben das isomere Nitro-*p*-xyloil nicht nachgewiesen werden konnte, ist es naheliegend anzunehmen, daß das Enamin **12** mit **7b** in analoger Weise reagiert. In Übereinstimmung mit der Konstitution **13** steht die Lichtabsorption dieser Verbindung. Das UV-Spektrum von **13** ($\lambda_{\max} = 430$ nm, lg $\epsilon = 3.4$, in Äthanol) gleicht dem des *o*-Nitro-dimethylanilins ($\lambda_{\max} = 429$ nm, lg $\epsilon = 3.3$, in Äthanol), während *m*-Nitro-dimethylanilin ($\lambda_{\max} = 405$ nm, lg $\epsilon = 3.2$, in Äthanol), bei deutlich kürzerer Wellenlänge absorbiert⁹⁾. Befindet sich an dem als En-Komponente fungierenden Enamin eine weitere elektronenziehende Gruppe, so sind Cyclisierungen in gleicher Weise möglich. Dies wird durch die Umsetzung von **7c** mit **2** zu **8c** belegt.



Auch elektronenarme Olefine lassen sich in die Reaktion einsetzen. So erhält man aus 2-Cyclopenten-1-on (**14**) und **7c** beim Erhitzen auf etwa 120°C das Nitroindanon **16**.

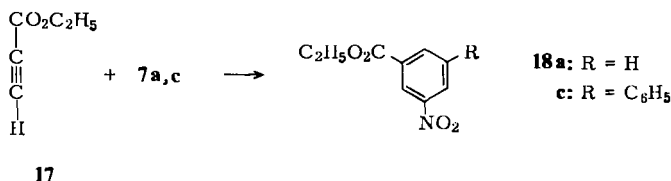


⁸⁾ R. Gompper und W. Elser, *Org. Synth.* **48**, 97 (1968).

⁹⁾ M. J. Kamlet, *Organic Electronic Spectral Data Vol. I*, 207 (1946–1952) Interscience Publishers, Inc. New York, N. Y.

Die Additionsrichtung ergibt sich aus einem Vergleich der NMR-Spektren von **16** und **11c**. Das zur Nitrogruppe *p*-ständige Proton ist in der Verbindung **16** gegenüber **11c** deutlich nach tieferem Feld verschoben (um 0,84 ppm). Aus dem zunächst gebildeten Dien-Addukt kann durch Aminabspaltung nur ein Cyclohexadien **15** gebildet werden. Für die weitere Umwandlung in das aromatische System **16** ist also eine Dehydrierung erforderlich. Nimmt man an, daß infolge der aktivierenden Wirkung der Carbonyl- und Nitrogruppe zunächst ein Proton abgelöst wird, so wäre die Dehydrierung als Hydridübertragung zu verstehen. Welche Komponente der Reaktionsmischung den Wasserstoff aufnimmt, wurde nicht ermittelt. Erwartungsgemäß ist die Ausbeute niedriger als in den Fällen, bei denen ohne Oxidation eine Aromatisierung eintreten kann.

Recht glatt läßt sich Acetylen-carbonsäure-äthylester (**17**) mit **7a** und **c** zu den Nitrobenzoesäureestern **18a** und **c** umsetzen.



18a ist bereits bekannt; damit ist auch die Orientierung der Substituenten bei der Cycloaddition gesichert. Die Konstitution **18c** ergibt sich aus dem NMR-Spektrum: Man findet für das zwischen der Nitro- und Estergruppe befindliche Proton ein Triplett bei $\delta = 9.16$ ppm, für die übrigen Protonen am gleichen Ring Signale um $\delta = 8.92$ bis 9.00 ppm. Diese Lagen bei so tiefem Feld sind charakteristisch für eine *m*-Anordnung der Nitro- und Estergruppe. **18c** gleicht darin dem *m*-Nitrobenzoesäureester **18a**, unterscheidet sich aber deutlich von *o*-Nitrobenzoesäure-methylester, der nur unterhalb von $\delta = 8.00$ ppm Signale aufweist¹⁰⁾.

Es muß noch geprüft werden, ob auch anders substituierte Nitrodienamine leicht zugänglich sind.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Innerer Standard Tetramethylsilan für CDCl_3 , D_3CCOCD_3 ; Massenspektren: Varian CH7-Gerät bei 70 eV und 160°C Ionenquellentemp.; präp. Schichtchromatographie: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck; Trockensäulenchromatographie: Kieselgel Akt.-St. III Woelm.

Darstellung der Nitrodienamine 7a, b, c: 4-*aci*-Nitrocrotonaldehyd, Kaliumsalz (**5a**), 2-Methyl-4-*aci*-nitrocrotonaldehyd, Natriumsalz (**5b**) und 4-*aci*-Nitro-2-phenylcrotonaldehyd, Natriumsalz (**5c**) werden nach bekannten Verfahren dargestellt⁵⁾. Man kontrolliere durch NMR-Spektren, daß die Produkte nur wenig *aci*-Nitroacetaldehyd (als Salz) enthalten. Man löst das betreffende *aci*-Nitro-Salz in Wasser und säuert mit 3 N HCl an (im Fall **5a** unter Eiskühlung). Die sich ölig abscheidende Nitroverbindung **6** wird in Methylenchlorid aufgenommen. Man dampft die organische Lösung i. Vak. ein, löst in Benzol, fügt die doppelt molare Menge an Pyrrolidiniumacetat in

¹⁰⁾ C. J. Pouchert und J. R. Campbell, The Aldrich Library of NMR-Spectra 7, 35 A.

Benzol gelöst hinzu und kocht 30 min am Wasserabscheider. Im Fall **7a** genügen 5 min Erhitzungsdauer. Danach wird i. Vak. eingedampft und gereinigt, wie bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

1-Nitro-4-pyrrolidino-1,3-butadien (7a) bringt man durch Reiben bei 0°C zur Kristallisation. Aus Isopropylalkohol orangefarbene Kristalle, Schmp. 124°C, Ausb. 52%. – IR (KBr): 1580 cm⁻¹ (NO₂).

C₈H₁₂N₂O₂ (168.2) Ber. C 57.13 H 7.19 N 16.66
Gef. C 57.04 H 7.14 N 16.44 Mol.-Masse 168 (MS)

3-Methyl-1-nitro-4-pyrrolidino-1,3-butadien (7b): Aus Isopropylalkohol orangefarbene Kristalle. Zur Verbesserung der Ausbeute wird die Mutterlauge i. Vak. eingedampft und über Kieselgel mit Benzol/Essigester (5 : 2) chromatographiert. Schmp. 139°C, Ausb. 60%.

IR (KBr): 1570 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.80–2.10 ppm (m, 2CH₂, CH₃), 3.50–3.80 (m, CH₂–N–CH₂), 6.94 und 7.82 (2d, J = 12.0 Hz, 2CH), 6.93 (s, durch Allylkopplung verbreitert, CH).

C₉H₁₄N₂O₂ (182.7) Ber. C 59.32 H 7.74 N 15.37
Gef. C 59.06 H 7.67 N 15.53 Mol.-Masse 182 (MS)

1-Nitro-3-phenyl-4-pyrrolidino-1,3-butadien (7c): Man wäscht den Rückstand mit Äther. Orangefarbene Kristalle aus Essigester. Aus Mutterlauge und Waschflüssigkeit erhält man durch chromatographische Reinigung über Kieselgel mit Benzol/Essigester (5 : 2) weitere Substanz. Schmp. 126°C, Ausb. 65%.

IR (KBr): 1550 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.68–2.00 ppm (m, 2CH₂), 3.00–3.36 (m, CH₂–N–CH₂), 6.56 und 8.02 (2d, J = 12.0 Hz, 2CH), 7.15 (s, CH), 7.20–7.50 (mc, C₆H₅).

C₁₄H₁₆N₂O₂ (244.3) Ber. C 68.83 H 6.60 N 11.47
Gef. C 68.61 H 6.20 N 11.58 Mol.-Masse 244 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Ausführung der Cyclisierungsreaktionen: Das betreffende Nitrodienamin (**7a**, **b**, **c**) wird mit 2 Moläquv. Olefin (**9**, **12** oder **14**) bzw. 2 Moläquv. Acetylen-carbonsäure-äthylester (**17**) 30 min auf 120°C erhitzt. Bei der Synthese von **13** und **18c** wurde auch in Xylol 30 min unter Rückfluß gekocht, ohne daß dadurch das Ergebnis wesentlich verändert wurde.

3,5-Dimethyl-1-nitrobenzol (11a): Man löst das dunkelbraun gefärbte Reaktionsgemisch in wenig Methylenchlorid und trennt durch PSC über Kieselgel mit Benzol als Laufmittel. Die unmittelbar hinter der Front verlaufende Zone (R_F 0.8–0.9) wird isoliert. Reinigung durch Sublimation bei 80–110°C/0.1 Torr. Bläßgelbe Kristalle, Schmp. 70°C (Lit.¹¹⁾ 71°C), Ausb. 38%. Nach Spektren identisch mit einem im Handel erhältlichen Produkt.

6-Methyl-4-nitroindan (11b): Aus dem dunkelbraunen Reaktionsgemisch wird **11b** mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Benzol als Elutionsmittel abgetrennt. Aus Äthanol bläßgelbe Kristalle, Schmp. 29°C, Ausb. 59%.

IR (KBr): 1525 cm⁻¹ (NO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.16 ppm (quint, J = 7.0 Hz, CH₂), 2.46 (s, CH₃), 3.02 (t, J = 7.0 Hz, CH₂), 3.39 (t, J = 7.0 Hz, CH₂), 7.39 und 7.88 (2s, verbreitert 2CH).

C₁₀H₁₁NO₂ (177.2) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.90
Gef. C 67.80 H 5.98 N 7.90 Mol.-Masse 177 (MS)

4-Nitro-6-phenylindan (11c): Reinigung wie bei **11b**. Aus Äthanol bläßgelbe Kristalle, Schmp. 93°C, Ausb. 63%.

¹¹⁾ A. Thöl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **18**, 360 (1885).

IR (KBr): 1525 cm^{-1} (NO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.23$ ppm (quint, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.12 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.48 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 7.40 – 7.88 (m, CH und C_6H_5), 8.30 (s, verbreitert, CH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (239.3) Ber. C 75.30 H 5.48 N 5.85
Gef. C 75.29 H 5.34 N 5.80 Mol.-Masse 239 (MS)

5-Nitro-7-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**11d**): Reinigung wie bei **11b**. Aus Äthanol blaßgelbe Kristalle, Schmp. 91°C , Ausb. 48%. — IR (KBr): 1525 cm^{-1} (NO_2).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (253.3) Ber. C 75.87 H 5.97 N 5.53
Gef. C 76.03 H 5.28 N 5.65 Mol.-Masse 253 (MS)

1,5-Dimethyl-7-nitroindolin (**13**): Aus der dunkelbraunen Reaktionsmischung wird **13** mittels Säulenchromatographie über Kieselgel mit Benzol als Elutionsmittel abgetrennt. Reinigung durch Sublimation bei 80 – $90^\circ\text{C}/0.1$ Torr, rote Kristalle, Schmp. 35°C , Ausb. 40%.

IR (KBr): 1520 cm^{-1} (NO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2.23$ ppm (s, CH_3), 2.83 (s, N-CH_3), 3.00 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 3.60 (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 7.00 (s, verbreitert, CH), 7.40 (s, verbreitert, CH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (192.2) Ber. C 62.49 H 6.29 N 14.57
Gef. C 62.26 H 6.09 N 14.69 Mol.-Masse 192 (MS)

3,5-Dinitrobiphenyl (**8c**): Aus dem dunkelbraunen Reaktionsgemisch wird **8c** durch Säulenchromatographie über Kieselgel mit Benzol abgetrennt. Farblose Kristalle, Schmp. 149°C (Lit.⁵¹ 149°C), Ausb. 25%.

4-Nitro-6-phenylindan-1-on (**16**): Reinigung wie bei **11b**. Aus Tetrachlorkohlenstoff farblose Kristalle, Schmp. 161°C , Ausb. 18%.

IR (KBr): 1725 (CO), 1530 cm^{-1} (NO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (D_3CCOCD_3): $\delta = 2.75$ – 3.03 ppm (m, CH_2 –CO–), 3.56 – 3.88 (m, CH_2), 7.40 – 8.12 (m, C_6H_5), 8.34 und 8.72 (2d, $J = 2.0$ Hz, 2CH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (253.2) Ber. C 71.14 H 4.38 N 5.53
Gef. C 71.14 H 4.40 N 5.40 Mol.-Masse 253 (MS)

3-Nitrobenzoesäure-äthylester (**18a**): Reinigung wie bei **11b**. Farblose Kristalle, Schmp. 47°C (Lit.¹² 47°C). Nach Spektren identisch mit einem im Handel erhältlichen Produkt.

5-Nitrobiphenyl-3-carbonsäure-äthylester (**18c**): Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird durch PSC über Kieselgel mit Laufmittel Benzol aufgetrennt. Man isoliert die Zone mit dem R_F -Wert 0.7 – 0.9 . Aus Tetrachlorkohlenstoff farblose Kristalle, Schmp. 111°C , Ausb. 59%.

IR (KBr): 1715 (CO), 1540 cm^{-1} (NO_2). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.50$ ppm (t, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 4.57 (q, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 7.46 – 7.81 (m, C_6H_5), 8.64 – 8.73 (m, CH), 8.90 (t, $J = 2.0$ Hz, CH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (271.3) Ber. C 66.41 H 4.83 N 5.16
Gef. C 65.91 H 4.81 N 5.11 Mol.-Masse 271 (MS)

¹²⁾ W. Autenrieth und G. Thomae, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **57**, 432 (1924).