

## Verlängerung CH-acider Verbindungen um eine gerade Anzahl von Methingruppen durch Umsetzung mit Nitroenaminen<sup>1)</sup>

Theodor Severin\* und Ingolf Ipach

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

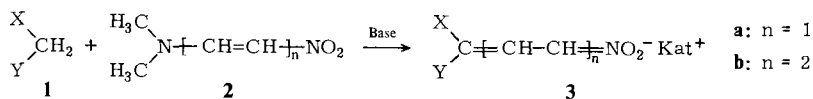
Eingegangen am 6. Mai 1977

CH-acide Verbindungen **9**, **16** mit einer aktivierten Methyl- oder Methylengruppe werden durch Umsetzung mit 1-Dimethylamino-4-nitro-1,3-butadien (**8a**) bzw. dessen Methylderivat **8b** um vier Methingruppen verlängert. Die Produkte **10**, **17a**, **18** enthalten endständig eine *aci*-Nitrofunktion. Durch Folgereaktionen sind Nitropolyene (**13**), Nitroaromaten (**11**), Azepine (**15**) und Dicarbonylverbindungen (**19**) darstellbar.

### Extension of CH-acidic Compounds by an Even Number of Methine Groups by the Reaction with Nitroenamines

CH-acidic compounds **9**, **16** with an active methyl- or a methylene group are expanded by four methine groups by the reaction with 1-dimethylamino-4-nitro-1,3-butadiene (**8a**) or its methyl derivative **8b** to give **10**, **17a**, and **18**. From these nitropolyenes (**13**), aromatic nitro compounds (**11**), azepines (**15**), and dicarbonyl compounds (**19**) are prepared.

CH-acide Verbindungen mit aktivierter Methyl- oder Methylengruppe lassen sich mit 1-Dimethylamino-2-nitroethylen (**2a**) und einer Base zu *aci*-Nitroethyliden-Derivaten (**3a**) umsetzen<sup>2)</sup>.



Nach dem Vinylogie-Prinzip kann man erwarten, daß Nitroenamine der allgemeinen Struktur **2** geeignete Reagenzien zur Verlängerung einer CH-aciden Verbindung um eine gerade Anzahl von Methingruppen sind, wobei die Produkte jeweils endständig eine *aci*-Nitrogruppe enthalten. Im folgenden berichten wir über Umsetzungen mit 1-Dimethylamino-4-nitro-1,3-butadien (**8a**). Dabei konnten wir – insbesondere auch bei Folgereaktionen – weitgehend die mit **2a** gewonnenen Erfahrungen verwerten<sup>3)</sup>.

1-Nitro-4-pyrrolidino-1,3-butadien und Derivate dieser Verbindung (**6a–c**) lassen sich durch Umsetzung von Aldehyden **4** mit **2a** und Reaktion der 4-*aci*-Nitro-aldehyde **5a–c** mit Pyrrolidinium-acetat darstellen<sup>4)</sup>. Den Grundkörper der Reihe **8a** erhält

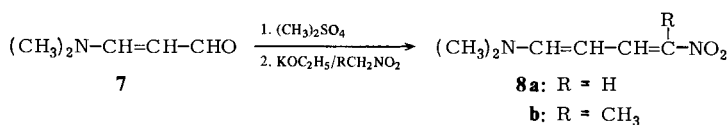
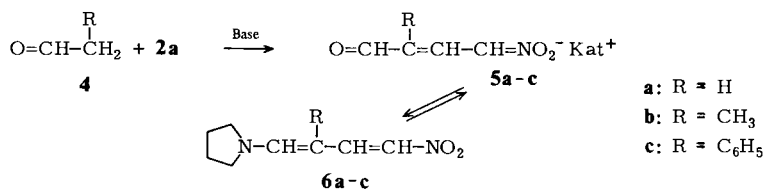
<sup>1)</sup> Zugleich XVI. Mitteil. über Umsetzungen mit Nitroenaminen. XV. Mitteil.: Th. Severin, J. Bräutigam und K.-H. Bräutigam, Chem. Ber. **110**, 1669 (1977).

<sup>2)</sup> Th. Severin und B. Brück, Chem. Ber. **98**, 3847 (1965).

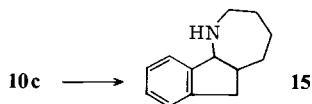
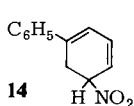
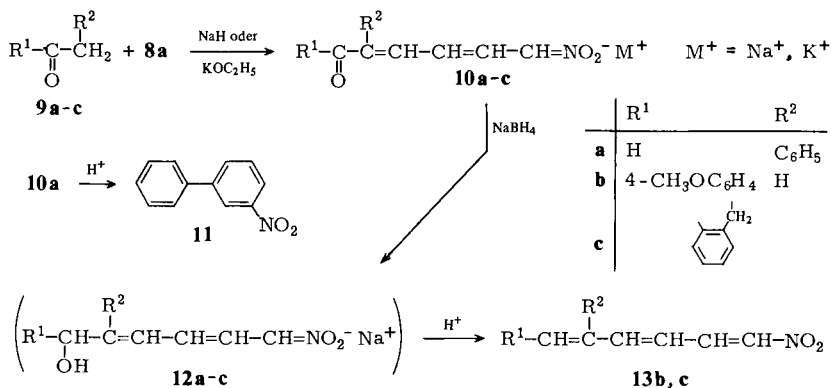
<sup>3)</sup> Lit.<sup>1)</sup> und vorhergehende Mitteilungen dieser Reihe.

<sup>4)</sup> Th. Severin und I. Ipach, Chem. Ber. **109**, 3541 (1976).

man allerdings in besserer Ausbeute aus 3-(Dimethylamino)acrolein (**7**) und Nitromethan. Bei Einwirkung von Alkoholat wird **8a** praktisch quantitativ wieder in den Aldehyd **5a** umgewandelt.



Phenylacetaldehyd reagiert mit **8a** und Natriumhydrid in Dimethylformamid bei Raumtemperatur in guter Ausbeute zu dem *aci*-Nitrobutenyliden-Derivat **10a**. Analog lassen sich 4-Methoxyacetophenon und 1-Indanon (letzteres auch schon mit Alkoholat als Base) zu den Salzen **10b** und **c** umsetzen. Carbonylverbindungen mit einem aromatischen Substituenten wurden bevorzugt, da man dann bei Folgereaktionen mit kristallinen Produkten rechnen konnte.



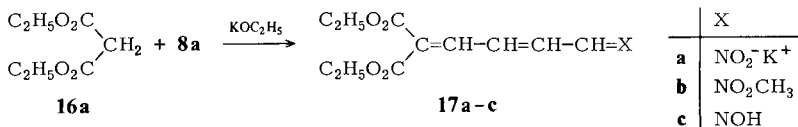
Mit Säuren ergibt nur **10c** die entsprechende *aci*-Nitroverbindung (M = H) in kristalliner Form. Unter Einwirkung von Protonen cyclisiert **10a** zu 3-Nitrobiphenyl (**11**). Eine derartige Ringschlußreaktion konnte mit **10b, c** nicht erreicht werden. Offenbar wirken sich hier sowohl sterische Faktoren hindernd aus wie auch elektronische (geringere Reaktivität der Ketogruppe). Die bereits beschriebene Synthese von Nitroaromaten aus Nitrodienaminen **6a-c** und Enaminen<sup>4)</sup> ist sicherlich breiter anwendbar.

Durch Natriumborhydrid wird in den Salzen **10a–c** ausschließlich oder doch ganz überwiegend die Carbonylgruppe angegriffen. Die (nicht isolierten) Alkohole **12b** und **c** gehen beim Ansäuern unter Abspaltung von Wasser in die entsprechenden Nitrohexatriene **13b** und **c** über. Auf analoge Weise haben wir früher, und zwar durch Kondensation von Ketonen mit **2a** und Reduktion der so erhaltenen ungesättigten 4-*aci*-Nitroketone mit Natriumborhydrid, Nitrobutadien-Derivate dargestellt<sup>2)</sup>.

Aus dem Alkohol **12a** entsteht dagegen bei Einwirkung von Säure 3-Nitrobiphenyl (**11**). Man sollte eigentlich erwarten, daß ein durch Cyclisierung zunächst gebildetes Nitrocyclohexadien **14** leicht Nitrit abspaltet und so Biphenyl ergibt. Offenbar ist aber eine oxidative Aromatisierung bevorzugt.

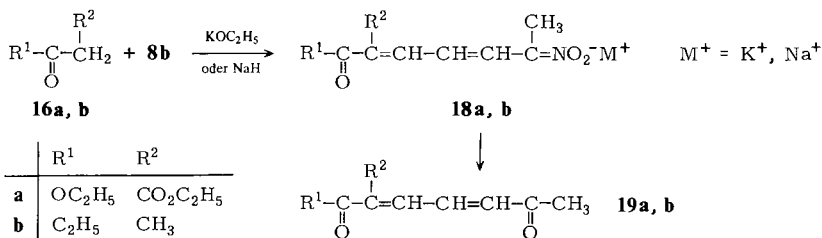
Das Salz **10c** läßt sich über Raney-Nickel zu dem Azepin **15** hydrieren; die relativ niedrige Ausbeute von 20% wurde nicht optimiert.

Malonsäure-diethylester reagiert mit **8a** auch in einem protischen Lösungsmittel wie Ethanol und Ethylat als Base zum *aci*-Nitrobutenyliden-Derivat **17a**.



Zur Sicherung der Struktur wurde mit Dimethylsulfat methyliert und die so erhaltene *O*-Methyl-*aci*-nitro-Verbindung **17b** thermisch zum Oxim **17c** zersetzt. Diese Reaktionsfolge ist charakteristisch für *aci*-Nitrogruppen<sup>5)</sup>. In Konjugation mit elektronenziehenden Substituenten sind *O*-alkylierte Nitrogruppen bei Raumtemperatur stabil; in siedendem Alkohol oder Toluol wird die Alkylgruppe als Aldehyd (hier Formaldehyd) abgespalten und gleichzeitig die *aci*-Nitrogruppe zum Oxim reduziert.

Das aus Nitroethan und **7** darstellbare Nitrodienamin **8b** reagiert mit Malonsäure-diethylester und Natriumalkoholat zum *aci*-Nitrodicarbonsäureester **18a**. Dieses Salz wird auf Kieselgel in das Keton **19a** umgewandelt. Diese Variante der *Nef*-Reaktion hat sich auch in anderen Fällen bewährt<sup>6)</sup>. Analog läßt sich Diethylketon (**16b**) über die *aci*-Nitroverbindung **18b** zum Diketon **19b** umsetzen.



Über andere Reaktionen von Nitrodienaminen werden wir gesondert berichten.

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

<sup>5)</sup> Th. Severin und H. Kullmer, Chem. Ber. **104**, 440 (1971).

<sup>6)</sup> Th. Severin und D. König, Chem. Ber. **107**, 1499 (1974).

## Experimenteller Teil

NMR-Spektren: Varian-T60-Gerät (innerer Standard Tetramethylsilan,  $\delta = 0.00$ ). – Massenspektren: Varian CH7-Gerät bei 70 eV und 200°C Ionenquellentemperatur. – Präp. Schichtchromatographie: PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck. – Trockensäulenchromatographie: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Akt.-St. III (Woelm), Kieselgel Akt.-St. III (Woelm).

*Darstellung der Nitrodienamine 8a, b*: 50 mmol 1-Methoxy-3-dimethylimonio-1-propen-methylsulfat<sup>7)</sup> und 50 mmol Nitromethan bzw. Nitroethan in 40 ml Ethanol werden mit der gleichen molaren Menge Natriummethylat in 30 ml Ethanol versetzt. Man läßt 15 min bei Raumtemp. stehen und dampft im Rotavapor bei 30–35°C ein. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt ebenso wieder eingedampft. Das erhaltene braune Öl chromatographiert man über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Akt.-St. III mit Benzol/Essigester (10:1).

*1-Dimethylamino-4-nitro-1,3-butadien (8a)*: Aus Toluol orangefarbene Kristalle, Schmp. 87°C, Ausb. 60%. – IR (KBr): 1580 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.01$  (s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.17 (t,  $J = 12.0$  Hz, CH), 6.97 (d,  $J = 12.0$  Hz, CH), 7.00 (d,  $J = 12.0$  Hz, CH), 7.83 (t,  $J = 12.0$  Hz, CH).

C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (142.1) Ber. C 50.70 H 7.04 N 19.71  
Gef. C 50.82 H 7.09 N 19.78 Molmasse 142 (MS)

*1-Dimethylamino-4-nitro-1,3-pentadien (8b)*: Aus Isopropylalkohol fallen zunächst orangefarbene Kristalle aus, die innerhalb von min eine violette Farbe annehmen (*cis-trans*-Isomerisierung?), Schmp. 100°C, Ausb. 55%. – IR (KBr): 1570 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.26$  (s, CH<sub>3</sub>), 3.11 (s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.07 (t,  $J = 12.0$  Hz, CH), 7.00 (d,  $J = 12.0$  Hz, CH), 7.97 (d,  $J = 12.0$  Hz, CH).

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (156.2) Ber. C 53.83 H 7.74 N 17.94  
Gef. C 53.93 H 7.71 N 17.88 Molmasse 156 (MS)

*4-aci-Nitrocrotonaldehyd, Kaliumsalz (5a)*: 1 mmol **8a** und 1 mmol Kaliummethylat werden in 5 ml Ethanol 1–2 min zum Sieden erhitzt. Man kühlt auf 0°C ab und vervollständigt die Fällung durch Zusatz von Ether. Das Produkt wird mit Ether gewaschen. Gelbes Pulver, Ausb. 76%. Den Spektren nach identisch mit einem früher auf anderem Wege dargestellten Produkt<sup>8)</sup>.

*Umsetzung von Phenylacetaldehyd (9a), 4-Methoxyacetophenon (9b) und Diethylketon (16b) mit 8a bzw. 8b*: Zu einer Lösung von 5 mmol **8a** bzw. **8b** und 7 mmol der CH-aciden Verbindung in 5 ml absol. Dimethylformamid gibt man unter Rühren 5 mmol Natriumhydrid. Es wird 60 min bei Raumtemp. gerührt und dann im Falle von **9a** und **16b** ein Überschuß an absol. Ether, bei **9b** ein Überschuß an Methylenchlorid hinzugefügt. Das abgesaugte Produkt wäscht man mit dem jeweiligen Fällungsmittel und trocknet im Vakuumexsikkator.

*6-aci-Nitro-2-phenyl-2,4-hexadienal, Natriumsalz (10a)*: Orangefarbenes Pulver, Ausb. 63%. – IR (KBr): 1655 (C=O), 1560 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 6.00$ –7.95 (m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 4 CH), 9.84 (s, CHO).

*1-(4-Methoxyphenyl)-6-aci-nitro-2,4-hexadien-1-on, Natriumsalz (10b)*: Braunes Pulver, Ausb. 74%. – IR (KBr): 1640 (C=O), 1520 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3.80$  (s, OCH<sub>3</sub>), 6.68–7.86 (m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4 CH).

*4-Methyl-8-aci-nitro-4,6-nonadien-3-on, Natriumsalz (18b)*: Orangefarbenes Pulver, Ausb. 77%. – IR (KBr): 1700 (C=O), 1590 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>).

<sup>7)</sup> H. Bredereck, F. Effenberger, D. Zeyfang und K. H. Hirsch, Chem. Ber. **101**, 4036 (1968).

<sup>8)</sup> Th. Severin, P. Adhikary, E. Dehmel und I. Eberhard, Chem. Ber. **104**, 2856 (1971).

Umsetzung von 1-Indanon (**9c**) und Malonsäure-diethylester (**16a**) mit **8a** bzw. **8b**: Zu der heißen Lösung von 0.2 g Kalium in 20 ml Ethanol gibt man erst 5.0 mmol der CH-aciden Komponente, dann eine heiße alkohol. Lösung von 0.71 g **8a** bzw. 0.78 g **8b** und erhitzt ca. 1 min zum Sieden. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemp. abgekühlt und mit einem Überschuß an absol. Ether versetzt. Das abgesaugte Produkt wird mit absol. Ether gewaschen. Im Falle von **9c** entfernt man die Reste der Waschflüssigkeit im Vakkumexsikkator.

2-(4-*aci*-Nitro-2-butenyliden)-1-indanon, Kaliumsalz (**10c**): Dunkelrotes Pulver, Ausb. 71%. – IR (KBr): 1660 (C=O), 1555  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.20$  (d,  $J = 2.0$  Hz, CH), 5.90–7.70 (m,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4CH).

(4-*aci*-Nitro-2-butenyliden)malonsäure-diethylester, Kaliumsalz (**17a**): Rotes Pulver, Ausb. 65%. – IR (KBr): 1710 (O=C–O), 1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.44$  und 1.46 (2t,  $J = 7.0$  Hz, 2 $\text{CH}_3$ ), 4.28 und 4.40 (2q,  $J = 7.0$  Hz, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.40–7.80 (m, 4CH).

(4-*aci*-Nitro-2-pentenyliden)malonsäure-diethylester, Kaliumsalz (**18a**): Rotes Pulver, Ausb. 85%. – IR (KBr): 1710 (O=C–O), 1560  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.44$  und 1.46 (2t,  $J = 7.0$  Hz, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.15 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.28 und 4.40 (2q,  $J = 7.0$  Hz, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.73 (dd,  $J = 11.0$  und 14.0 Hz, CH), 7.59 (d,  $J = 14.0$  Hz, CH), 7.72 (d,  $J = 11.0$  Hz, CH).

2-(4-*aci*-Nitrobutenyliden)-1-indanon (**10c**, M = H): Man löst **10c** in Wasser und fügt langsam unter Eiskühlung 3 N HCl im Überschuß hinzu. Das abgesaugte Produkt wird mit Wasser und wenig Ether gewaschen. Hellbraune Kristalle, Schmp. 121°C (Zers.), Ausb. 87%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_3$  (229.2) Ber. C 68.11 H 4.84 N 6.11 Gef. C 67.68 H 4.83 N 6.02

### 3-Nitrobiphenyl (**11**)

a) Zur Lösung von 1 mmol **10a** in 5 ml Wasser fügt man langsam 3 ml 3 N HCl. Die wäbr. Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert und der Extrakt im Wasserstrahlvak. eingedampft. Den Rückstand nimmt man in Ethanol auf, erhitzt 30 min unter Rückfluß, engt anschließend ein und chromatographiert über Kieselgel mit Benzol. Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 60°C, Ausb. 42%. Nach Spektren und Misch.-Schmp. identisch mit einem auf unabhängigen Weg dargestellten Produkt<sup>9)</sup>.

b) Das Salz **10a** wird wie bei der Darstellung der Nitrohexatrien-Derivate **13b** und **c** mit Natriumborhydrid reduziert und angesäuert. Anschließend verfährt man so, wie unter a) beschrieben. Ausb. 15%. Identisch mit dem unter a) beschriebenen Produkt.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Nitrohexatrien-Derivate **13b** und **c**: 1 mmol der Salze **10b** und **c** werden in Wasser mit der 5fachen Menge an Natriumborhydrid versetzt. Bei Raumtemp. tritt innerhalb von 1–2h Entfärbung ein. Danach säuert man langsam unter Eiskühlung mit 3 N HCl an, wobei sich die Nitrohexatrien-Derivate kristallin abscheiden. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Isopropylalkohol umkristallisiert.

1-(4-Methoxyphenyl)-6-nitro-1,3,5-hexatrien (**13b**): Orangefarbene Kristalle, Schmp. 118°C, Ausb. 55%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (231.2) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06  
Gef. C 67.06 H 5.45 N 5.98 Molmasse 231 (MS)

1-(Inden-2-yl)-4-nitro-1,3-butadien (**13c**): Orangefarbene Kristalle, Schmp. 146°C, Ausb. 59%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2$  (213.2) Ber. C 73.23 H 5.20 N 6.57  
Gef. C 73.17 H 5.32 N 6.39 Molmasse 213 (MS)

<sup>9)</sup> M. Gomberg und W. E. Bachmann, J. Am. Chem. Soc. **46**, 2343 (1924).

2,3,4,5,5a,6-Hexahydro-1H-indeno[1,2-b]azepin (**15**): 1.0 mmol **10c** wird in 20 ml Methanol und 3 ml Wasser nach Zusatz eines Überschusses frisch bereiteten Raney-Nickels 16 h mit Wasserstoff unter Atmosphärendruck hydriert. Die filtrierte Lösung dampft man i. Wasserstrahlvak. ein und extrahiert mit Methylenchlorid. Der Extrakt wird eingedampft und über Kieselgel-Dickschichtplatten mit Essigester/Benzol (1:1) als Laufmittel getrennt. Man eluiert die Zone mit  $R_F$  0.2–0.3. Reinigung durch Sublimation i. Hochvak. Farblose Kristalle, Schmp. 49°C, Ausb. 20%. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.17\text{--}3.30$  (m, 5 $\text{CH}_2$ , CH und NH), 4.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, CHN), 7.04–7.50 (mc,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$  (187.3) Ber. C 83.37 H 9.15 N 7.48  
Gef. C 82.83 H 9.05 N 7.46 Molmasse 187 (MS)

Umwandlung des Salzes **17a** in das Oxim **17c** erfolgt nach einer allgemeinen Vorschrift von Severin und Kullmer<sup>51</sup>.

(4-Hydroxyimino-2-butenyliden)malonsäure-diethylester (**17c**): Blaßgelbe Kristalle, kein scharfer Schmp., da *cis-trans*-Isomeren-Gemisch, Ausb. 40%. — IR (KBr): 3400 (OH), 1715  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ ).

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_5$  (241.2) Ber. C 54.77 H 6.27 N 5.81  
Gef. C 54.76 H 6.06 N 5.65 Molmasse 241 (MS)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der ungesättigten Dicarbonylverbindungen **19a** und **b**: In eine Lösung von 1.0 mmol **18a** bzw. **b** in 15 ml Methanol trägt man 20 g Kieselgel ein, dampft das Lösungsmittel im Rotavapor bei 40°C ab und läßt das Kieselgel mit der adsorbierten *aci*-Nitro-Verbindung ca. 7 h bei Raumtemp. stehen. Nach Eluieren mit Methylenchlorid und Eindampfen wird **19a** durch Destillation i. Vak., **19b** durch präp. Schichtchromatographie auf Kieselgel gereinigt.

(4-Oxo-2-pentenyliden)malonsäure-diethylester (**19a**): Blaßgelbes Öl, Sdp. 100–110°C/0.1 Torr, Ausb. 41%. — IR (Film auf NaCl): 1720 ( $\text{O}=\text{C}-\text{O}$ ), 1670  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{O}$ ). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.40$  und  $1.45$  (2t,  $J = 7.0$  Hz, 2 $\text{CH}_3$ ), 2.40 (s,  $\text{CH}_3$ ), 4.35 und 4.41 (2q,  $J = 7.0$  Hz, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.54 (dd,  $J = 4.0$  und 11.0 Hz, CH), 7.43 (d,  $J = 4.0$  Hz, CH), 7.49 (d,  $J = 11.0$  Hz, CH).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (240.2) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 59.98 H 6.50 Molmasse 240 (MS)

6-Methyl-3,5-nonadien-2,7-dion (**19b**): Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 62–63°C, Ausb. 21%. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.10$  (t,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.10 (s, Linie verbreitert,  $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$ ), 2.40 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2.78 (q,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.48 (d,  $J = 15.0$  Hz, CH), 7.10 (dq,  $J = 2.0$  und 11.0 Hz, CH), 7.60 (dd,  $J = 11.0$  und 15.0 Hz, CH).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$  (166.2) Ber. C 72.26 H 8.49 Gef. C 71.73 H 8.09 Molmasse 166 (MS)

[149/77]