

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

114. JAHRGANG · HEFT 11 · SEITE 3471 – 3740

Dieses Heft wurde am 3. November 1981 ausgegeben.

β,β -Diacyl-enamine und -enole, 9¹⁾

Zur Darstellung von Aminomethylenderivaten offenkettiger CH₂-acider Verbindungen

Otto S. Wolfbeis

Institut für Organische Chemie der Universität Graz,
Heinrichstr. 28, A-8010 Graz, Österreich

Eingegangen am 2. März 1981

Die Reaktion primärer und sekundärer aromatischer oder aliphatischer Amine mit Orthocarbon-säureestern und offenkettigen CH₂-aciden Verbindungen liefert *N*-substituierten Aminoalkylidenderivate; die Ausbeuten variieren stark mit der Natur der aktivierenden Gruppen. Die Methode kann für solche CH₂-acide Moleküle empfohlen werden, welche durch eine nichtenolisierbare Gruppe (CN, NO₂ oder PhSO₂) aktiviert sind, während niedrige Ausbeute oder keine Umsetzung zu erwarten ist, wenn stark enolisierte methylenaktive Verbindungen eingesetzt werden. CH₂-Acide Carbonsäuren liefern die Salze **10a – g**.

β,β -Diacyl-enamines and -enoles, 9¹⁾

Synthesis of Aminomethylene Derivatives of Open-Chain Active Methylene Compounds

The reaction of a combination of primary or secondary aromatic or aliphatic amines with ortho-carboxylic esters upon a variety of open-chain CH₂-acidic molecules gives *N*-substituted aminoalkylidene derivatives. The method is highly recommended for methylene compounds activated by cyano, nitro, or phenylsulfonyl groups, whereas low yields are obtained, when highly enolized active methylene compounds are used. CH₂-Acidic carboxylic acids give salts **10a – g**.

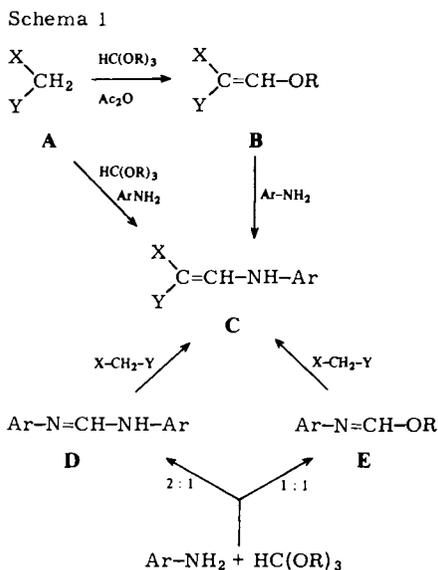
Die hier untersuchte Reaktion zwischen einer CH₂-aciden Verbindung, einem Orthoester und einem Amin wurde von *Snyder* und *Jones*²⁾ erstmals beschrieben. Sie stellt eine Vereinfachung der schon länger bekannten Umsetzungen CH₂-acider Moleküle mit Orthoameisensäureestern

Chem. Ber. **114**, 3471 – 3484 (1981)

© Verlag Chemie GmbH, D-6940 Weinheim, 1981

0009 – 2940/81/1111 – 3471 \$ 02.50/0

und Aminen³⁾ (**A** → **B** → **C**) bzw. mit Formamidinen⁴⁾ (**D** → **C**) oder Formimidsäureestern (**E** → **C**)^{5,6)} dar. Hier wird über die Anwendungsbreite dieser Reaktion berichtet, welche in letzter Zeit vorwiegend auf cyclische CH₂-acide Verbindungen angewendet worden ist⁷⁻¹¹⁾. Die Umsetzung ist formal verwandt mit entsprechenden Reaktionen von Amidacetalen¹²⁻¹⁴⁾ oder *s*-Triazin¹⁵⁾. Entscheidende Vorteile bei der Verwendung von Orthoformaten anstelle anderer C₁-Bausteine bieten aber der Preis für den Orthoester¹⁶⁾ und der Umstand, daß nach der Bruttogleichung als einziges Nebenprodukt ein Alkohol auftritt.



Variation der methylenaktiven Komponente

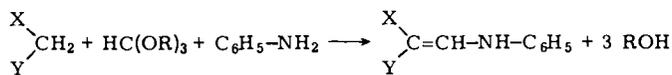
Mit dem System Anilin/Trimethoxymethan läßt sich eine Reihe methylenaktiver Verbindungen umsetzen, deren Acidität im p*K*_s-Bereich 3 – 14 liegt. **1a** – **n** reagieren bei Temperaturen um 50 °C zu **2a** – **n**, während Desoxybenzoin (**1o**) erst bei ca. 160 °C genügend schnell zu **2o** umgesetzt werden kann.

Im Gegensatz dazu entstehen bei der versuchten Kondensation von Trimethoxymethan und Anilin mit Dibenzoylmethan, Acetylaceton, Benzoylaceton oder Acetessigester keine oder nur geringe Mengen an erwartetem Produkt. Die Bildung von Anilen der 1,3-Dicarbonylverbindungen wird hier zur ausschlaggebenden Konkurrenzreaktion. In diesen Fällen ist die zweistufige Reaktionsführung (**A** → **B** → **C**) zu empfehlen.

Die Kondensation mit Malonsäure-dimethyl- oder -diethylester verläuft erst bei Temperaturen um 130 °C, liefert dann aber bereits das Folgeprodukt **2p** oder **2q**. Selbst bei Verwendung überschüssigen Malonesters oder durch Arbeiten bei niedrigeren Temperaturen gelang es nicht, die Anilidbildung zu unterdrücken. Bei Acetoacetanilid (**1r**), wo eine solche Seitenreaktion nicht auftreten kann, verläuft die Umsetzung zu **2r** glatt.

(Anilinomethylen)malonsäure (**2s**) konnte nicht direkt aus der freien Malonsäure erhalten werden. Man erhält sie aber durch kontrollierte Hydrolyse der bekannten^{8b)} (Anilinomethylen)meldrumsäure (**3**) mit 85proz. Schwefelsäure.

Schema 2

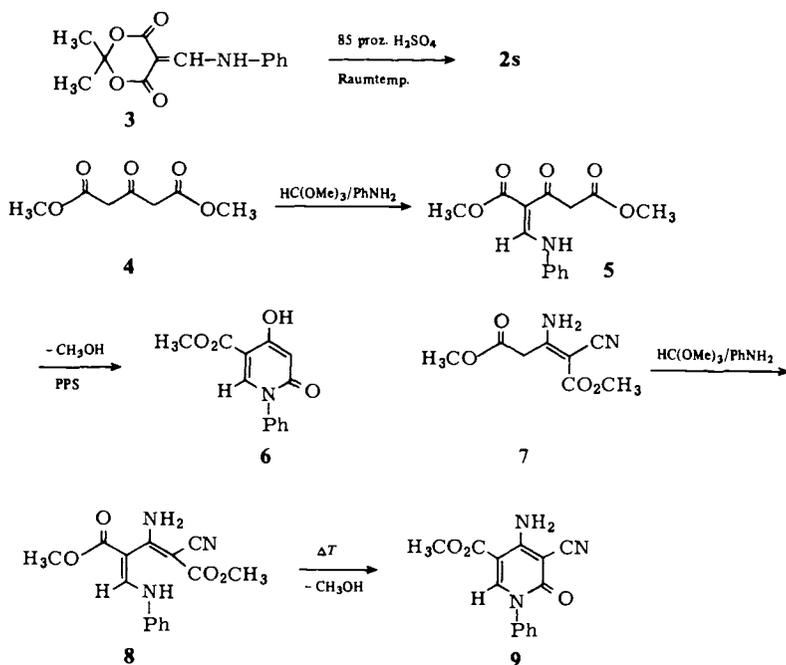


1a-r

2a-r, (s)

1,2	X	Y	Ausb. an 2	1,2	X	Y	Ausb. an 2
a	O ₂ N	NC	65	j	PhNHCO	NC	71
b	O ₂ N	MeO ₂ C	76	k	MeO ₂ C	NC	83
c	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	NC	61	l	EtO ₂ C	NC	84
d	O ₂ N	Ph	51	m	NC	NC	88
e	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄	EtO ₂ C	52	n	MeO ₂ C	ClCH ₂ CO	57
f	PhSO ₂	NC	81	o	Ph	PhCO	61
g	O ₂ N	PhCO	69	p	MeO ₂ C	PhNHCO	86
h	PhCO	NC	69	q	EtO ₂ C	PhNHCO	77
i	H ₂ NCO	NC	67	r	PhNHCO	CH ₃ CO	62
				s	HO ₂ C	HO ₂ C	

Schema 3



Neben diesen einfachen CH_2 -aciden Molekülen lassen sich auch komplexere im gewünschten Sinn umsetzen. Von Snyder und Jones²⁾ war die Synthese eines 4-Pyridons aus Acetondicarbonsäure-dimethylester (**4**) mit 3-Chloranilin und zwei Moläquivalenten Orthoformat bei 160 °C berichtet worden. Bei Reaktionstemperaturen unter 100 °C entsteht aus Anilin, Trimethoxymethan und **4** das offenkettige Primärprodukt **5**, welches sich trotz einer prinzipiell noch reaktionsfähigen aktiven Methylengruppe nicht ein weiteres Mal zur Reaktion bringen läßt. Durch Polyphosphorsäure (PPS) wird **5** zum 4-Hydroxy-2-pyridon **6** cyclisiert.

Der dimere Cyanessigsäure-methylester (**7**) ergibt mit Anilin und Trimethoxymethan das Derivat **8**, ohne dabei an seiner Aminofunktion verändert worden zu sein. Beim Erhitzen auf 150 °C erweicht **8**, erstarrt dann wieder und zersetzt sich dann endgültig bei ca. 225 °C. Durch längeres Erhitzen von **8** auf 170 °C läßt sich das offensichtlich gebildete Folgeprodukt auch präparativ fassen und erweist sich als das 4-Amino-2-pyridon **9**, gebildet durch thermische Methanol-Eliminierung.

Die hier erwähnten Umsetzungen polyfunktioneller CH_2 -acider Moleküle sind Beispiele dafür, daß es in manchen Fällen nur unter den milden Bedingungen dieser Kondensation möglich ist, die gewünschten Verbindungen herzustellen. So führten Versuche zur Synthese von **2i** durch Umsetzung von Cyanacetamid mit *N,N'*-Diphenylformamidin stets zu (Anilinomethylen)cyanacetanilid (**2j**). Auch **2g** war mit Hilfe der Formamidinmethode aus ω -Nitroacetophenon nicht erhalten worden¹⁷⁾.

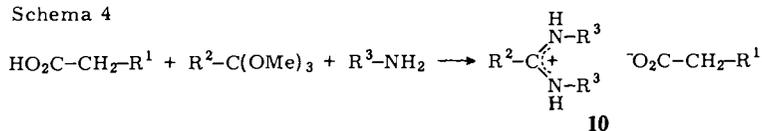
Die unsymmetrisch substituierten Enamine **2** liegen oft als Gemische von *E*- und *Z*-Isomeren vor. Die Signalzuordnung in den ¹H-NMR-Spektren kann anhand untersuchter Modellsubstanzen erfolgen¹⁸⁾.

CH₂-Acide Carbonsäuren

Versetzt man eine Lösung von Malonsäure und Trimethoxymethan in Isopropylalkohol mit Anilin, so fällt nach wenigen Sekunden ein dichter Niederschlag aus. Er erweist sich nach Analyse, IR- und ¹H-NMR-Spektrum als Salz **10a**. Diese Formulierung wird durch sein Löslichkeitsverhalten (löslich in Wasser/Methanol und Dimethylsulfoxid, unlöslich in Benzol und Chloroform) unterstützt.

In entsprechender Weise bildet sich aus 1,1,1-Trimethoxyethan, Malonsäure und Anilin das Salz **10b**. Unabhängig davon kann man **10a** oder **b** auch durch Zusammengeben von Malonsäure und *N,N'*-Diphenylformamidin bzw. -Diphenylacetamidin darstellen.

Schema 4



10	R ¹	R ²	R ³	10	R ¹	R ²	R ³
a	CO ₂ H	H	Ph	e	CN	H	CH ₂ Ph
b	CO ₂ H	CH ₃	Ph	f	SO ₂ Ph	H	Ph
c	CN	H	Ph	g	SO ₂ Ph	CH ₃	Ph
d	CN	CH ₃	Ph				

In der Folge wurden noch die weiteren Vertreter **10c–g** dieser Verbindungsklasse durch Variation von Säure-, Amin- und Orthoesterkomponente hergestellt.

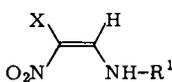
Im ¹H-NMR-Spektrum einer gesättigten Lösung von **10a** in [D₆]DMSO erscheinen die drei aciden Protonen (ein CO₂H und zwei NH) als ein Signal bei δ = 11.87, was auf einen raschen Austausch zurückgeführt werden kann. Dabei können auch intermolekulare Wechselwirkungen beteiligt sein¹⁹⁾, da die Signallage bei kleinerer Konzentration sich zu höherem Feld verschiebt. Mit abnehmender Temperatur wird dieses Signal zusätzlich verbreitert und ebenfalls zu höherem Feld verschoben. Ähnliche Erscheinungen kann man bei **10b, c** beobachten.

10a war bereits durch Umsetzung von *N*-Ethoxymethylenanilin mit Malonsäure erhalten worden²⁰⁾. Verwandte Salze lassen sich aus Addukten von Dialkylsäureamiden mit Dimethylsulfat darstellen²¹⁾. Sie sind Ausgangsmaterialien der Synthese unsymmetrisch substituierter Salze vom Typ **10**²²⁾. Bezüglich ihrer Struktur sei aber darauf hingewiesen, daß in den IR-Spektren von **10a–c** sowohl im KBr-Preßling als auch in Methanol die charakteristische C=O-Valenzschwingungsbande einer Carbonsäure auftritt, daß somit die Dissoziation unter Bildung eines Carboxylat-Anions keineswegs vollständig eingetreten sein kann.

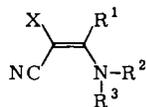
Variation der Aminkomponente

Neben Anilin ist auch eine Reihe anderer Amine – aber auch Harnstoffe – im gewünschten Sinne verwendbar. Mit zunehmender Nucleophilie desamins nimmt allerdings auch dessen Neigung zu Sekundärreaktionen rapid zu. Aliphatische primäre

Schema 5



11a–c



12a–k

11	X	R ¹	12	X	R ¹	R ²	R ³
a	Ph	CH ₂ Ph	a	MeO ₂ C	H	H	CH ₂ Ph
b	PhCO	1-Adamantyl	b	EtO ₂ C	H	H	CH ₂ Ph
c	PhCO	CONHCH ₃	c	NC	H	H	2-Benzothiazolyl
			d	H ₂ NCONHCO	H	H	2-Pyridyl
			e	PhSO ₂	H	H	CONHCH ₃
			f	MeO ₂ C	H	CH ₃	Ph
			g	NC	H	CH ₃	Ph
			h	MeO ₂ C	CH ₃	H	Ph
			i	NC	CH ₃	H	Ph
			k	NC	Ph	H	Ph

Amine lassen sich nur mit solchen CH₂-aciden Verbindungen und mit Trimethoxymethan umsetzen, welche keine enolisierbare 1,3-Diketofunktion aufweisen. Durch Kondensation von Phenylnitromethan, ω-Nitroacetophenon bzw. Cyanessigestern werden mit Benzylamin bzw. Adamantylamin und mit Trimethoxymethan die Enamine **11a, b** und **12a, b** erhalten. In ähnlicher Weise entstehen durch Kondensation zwischen Cyanessigestern bzw. Cyanacetylharnstoff mit heterocyclischen primären Aminen und mit

Trimethoxymethan die Enamine **12c, d**. Auch *N*-Methylharnstoff kann, wie schon in anderen Fällen beschrieben^{23,24}), als Aminkomponente eingesetzt werden (**11c, 12e**).

Sekundäre aliphatische Amine und Diphenylamin ergeben in der versuchten Kondensation mit Cyanessigester keine definierten Reaktionsprodukte. Hingegen läßt sich *N*-Methylanilin mit Orthoester und Cyanessigester bzw. Malodinitril zur Reaktion bringen (**12f, g**). Die erzielbaren Ausbeuten liegen aber deutlich unter jenen bei Verwendung primärer aromatischer Amine. Keine Umsetzungen erfolgen mit Malonestern und Acetylaceton.

Variation der Orthoesterkomponente

Der Orthoameisensäureester reagiert generell viel bereitwilliger als andere Orthoester. Darin liegt einer der Vorzüge dieser Kondensation, da direkte Formylierungen CH_2 -acider Verbindungen zum Teil umständlicher durchzuführen sind als Acylierungen mit Säureanhydriden oder -chloriden²⁵).

Wieder lassen sich nur nicht-enolisierte methylenaktive Verbindungen mit dem System Orthoacetat/Anilin umsetzen (**12h, i**), während 1,3-Diketoverbindungen lediglich die entsprechenden Enamine („Anile“) ergeben. Für **12i** wurde ein Schmp. 92°C angegeben⁷), das hier erhaltene Produkt schmilzt bei 190°C, erscheint aber in seiner Struktur durch Analyse und Spektren gesichert.

Bekanntlich lassen sich auch fünfringcyclische CH_2 -acide Moleküle mit höheren Orthocarbonsäureestern in der geschilderten Weise umsetzen, sechsringcyclische aber nicht²⁶). Schwierigkeiten bereitet die Kondensation mit Orthobenzoessäureestern. Nur in trockenem Isopropylalkohol wurde mit Malodinitril und Anilin in mäßiger Ausbeute das Enaminonitril **12k** erhalten. Weitere Versuche mit Orthobenzoat mißlangen. Orthokohlensäure-tetraethylester läßt sich als C_1 -Fragment nicht einsetzen.

Grenzen der Kondensation

Versuchte Umsetzungen von Trimethoxymethan und Anilin mit Nitromethan, 2,4-Dinitrotoluol und Phenyllessigsäure-ethylester blieben erfolglos. Genausowenig gelang es, 2-Phenylcyanessigester oder 2-Benzylcyanessigester zu den erwarteten Produkten zu kondensieren, welche in diesen Fällen als Schiff-Basen vorliegen müssen^{*)}.

Auch Enolether von 1,3-Diketonen sowie einfache Aldehyde oder Ketone können nicht eingesetzt werden. Offensichtlich besteht ein bedeutender Reaktivitätsunterschied etwa zu Dimethylformamid-diethylacetal¹³), Bis(dimethylamino)methoxymethan²⁷) oder Tetramethylformamidinium-perchlorat²⁸).

Trotz dieser Einschränkungen kann festgestellt werden, daß die Kondensation eine wertvolle Ergänzung zu bestehenden Synthesemöglichkeiten für β,β -Diacyl-enamine (push-pull-Olefine) bildet und in vielen Fällen auf Grund ihrer einfachen und milden Reaktionsführung, der Preisgünstigkeit der Reaktionspartner und ihrer Umweltfreundlichkeit die Methode der Wahl darstellen sollte.

*) Von Snyder und Jones²⁾ wird hingegen eine mit 4% Ausbeute verlaufende Kondensation zwischen Benzylmalonester, 3-Chloranilin und Triethoxymethan ohne nähere experimentelle Angaben erwähnt.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: unkorrigiert. – IR-Spektren: Perkin Elmer-Spektralphotometer, KBr-Preßlinge. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian A 60 A, TMS innerer Standard. – Massenspektren: AEI MS 20, 70 eV. – Elementaranalysen: Carlo Erba Elementaranalyser, Mod. 1106.

Da die Durchführung der Kondensationen unterschiedliche Arbeitsweisen erfordert, innerhalb ähnlicher Verbindungsklassen aber weitgehend analog durchzuführen ist, werden im folgenden typische Varianten angegeben. Aus Tab. 1 ist ersichtlich, welche davon im einzelnen Fall anzuwenden ist.

Variante A: Zu einer Lösung von 0.10 mol der methylenaktiven Verbindung in 50 ml Isopropylalkohol (bei Verwendung von Estern im entsprechenden absoluten Alkohol) tropft man bei Raumtemp. ein Gemisch aus 9.3 g (0.10 mol) Anilin und 16.9 g (0.15 mol) Trimethoxymethan (bzw. 22.2 g Triethoxymethan bei Ethylestern). Man hält einige Zeit bei erhöhter Temp. (Angaben in Tab. 1), kühlt ab und saugt das gebildete Produkt ab. Weitere Daten zu den entstehenden Substanzen finden sich in Tab. 1, zur Reaktionsführung auch in den Fußnoten. Spektroskopische Daten zu den neuen Verbindungen sind in Tab. 2 aufgelistet.

Variante B: Zu 0.10 mol Amin (oder *N*-Methylharnstoff) und 16.9 g (0.15 mol) Trimethoxymethan in 20 ml Eisessig oder Glycolmonomethylether gibt man bei 30–40°C 0.10 mol der methylenaktiven Komponente. Die erforderlichen Reaktionszeiten und -temperaturen sind wieder in Tab. 1 zusammengefaßt. Chem.-physikal. Daten zu den entstandenen Verbindungen finden sich in den Tabellen 1 und 2.

Variante C: Amin, Trimethoxymethan und methylenaktive Verbindung werden bei Raumtemp. im Molverhältnis 1:1.5:1 zusammengegeben. Nach Zugabe einiger Tropfen Eisessig erhitzt man langsam auf die in Tab. 1 angegebene Temp. und destilliert den entstehenden Alkohol über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne ab. Bei nicht flüchtigen CH_2 -aciden Verbindungen kann man vorteilhafterweise in einem Reagensglas arbeiten. Auf jeden Fall muß sich eine homogene Schmelze bilden, welche man nach beendeter Reaktion durch Zugabe des in Tab. 1 angegebenen Lösungsmittels zur Kristallisation bringt. Alle weiteren Angaben in den Tabellen 1 und 2.

Variante D (Darstellung der Salze **10a–g**): 0.10 mol der entsprechenden Carbonsäure werden in 50 ml warmem Isopropylalkohol gelöst. Bei etwa 30–50°C fügt man nun in einem Guß eine Mischung aus 0.20 mol Amin und 0.10 mol Orthoester zu. Nach Abklingen der leicht exothermen Reaktion kühlt man auf 5°C und läßt stehen, bis die Kristallisation vollständig ist, was üblicherweise nach 2–10 h der Fall ist. Die entstehenden Verbindungen sind durch Angaben in den Tabellen 1 und 2 charakterisiert.

(Anilinomethylen)malonsäure (**2s**): 2.0 g (8.1 mmol) (Anilinomethylen)meldrumsäure (**3**)^{8b} werden in 3.5 ml 85proz. Schwefelsäure 14 h bei Raumtemp. gerührt. Man gießt in 50 ml Wasser, saugt den gebildeten Niederschlag ab, nimmt in 5proz. NaHCO_3 -Lösung auf, filtriert und fällt mit verd. Salzsäure. Ausb. 0.70 g (42%) farblose Kristalle vom Schmp. 152°C (Zers., aus Ethanol). – IR (KBr): 3250, 3100–2400, 1695 und 1672 (zwei CO), und 1635 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_2]$ DMSO): $\delta = 7.2–7.6$ (m, 5H), 8.55 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 11.40 (br. d, $J = 14$ Hz, 1H), 12.6 (br. s, 2H).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$ (207.2) Ber. C 57.97 H 4.38 N 6.76 Gef. C 57.96 H 4.34 N 6.74

2-(Anilinomethylen)-3-oxopentandisäure-dimethylester (**5**): 1.74 g (10 mmol) Acetondicarbonsäure-dimethylester (**4**) und 0.93 g (10 mmol) Anilin werden mit 2.16 g (20 mmol) Trimethoxymethan und 2 ml Eisessig 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen der flüchtigen Anteile wird der Rückstand aus Methanol kristallisiert. Man erhält 1.8 g (65%) farblores Produkt vom Schmp. 98°C. – IR (KBr): 3105, 1731, 1694 und 1643 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.67$ und 3.70

Tab. 1. Nähere Angaben zur Reaktionsführung und zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften der dargestellten Verbindungen

Systematischer Name	Variante	Reakt.-Zeit (h) [Temp. (°C)]	Ausb. (%)	Schmp. (aus)	Summenformel (Molmasse)	Ber. C		Analyse	
						Gef. C	H	H	N
3-Anilino-2-nitropropennitril (2a)	A ^{a)}	4 [10]	65	218 (AcOH)	C ₉ H ₇ N ₃ O ₂ (189.2)	57.14	3.73	57.28	3.84
3-Anilino-2-nitropropensäure-methylester (2b) ²⁹⁾	A ^{a)}	4 [30]	76	114 (MeOH)	C ₁₀ H ₉ N ₂ O ₄ (220.2)	54.55	3.66	54.60	3.71
3-Anilino-2-(4-nitrophenyl)propennitril (2e)	C	4 [120]	61	266 ^{b)} (AcOH)	C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₂ (265.3)	67.92	4.18	67.78	4.10
N-(2-Nitro-2-phenylethyl)anilin (2d)	B ^{c)}	10 [25]	51	118 (MeOH)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ ^{d)} (240.3)	69.99	5.03	69.84	5.00
3-Anilino-2-(4-nitrophenyl)propensäure-ethyl-ester (2e)	C	4 [120]	52	114 (EtOH)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ (312.3)	65.38	5.16	65.34	5.17
3-Anilino-2-(phenylsulfonyl)propennitril (2f)	B C	2 [Rückfluß] 2 [100]	81 85	162 (AcOH)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S ^{e)} (284.3)	63.36	4.25	63.29	4.30
3-Anilino-2-nitro-1-phenyl-2-propen-1-on (2g)	B	4 [50]	69	129 (AcOH)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃ ^{f)} (268.3)	67.16	4.51	67.18	4.57
3-Anilino-2-benzoylpropennitril (2h)	B	2 [100]	69	159 (AcOH)	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O (248.3)	77.40	4.87	77.31	4.84
3-Anilino-2-cyanpropenamid (2i)	A B	1 [80] 1 [80]	75 67	215 - 217 (AcOH)	C ₁₀ H ₉ N ₃ O (187.2)	64.16	4.85	64.25	4.79
3-Anilino-2-cyan-N-phenylpropenamid (2j)	B C	2 [Rückfluß] 2 [140]	71 82	170 (AcOH)	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O (263.3)	72.99	4.98	72.98	4.94
3-Anilino-2-cyanpropensäure-methylester (2k) ⁸⁾	B	2 [70]	83	175 (Dioxan)	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ (202.2)	65.34	4.98	65.29	4.78
3-Anilino-2-cyanpropensäure-ethyl-ester (2l) ⁸⁾	B	2 [80]	84	106 (EtOH)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₂ (216.2)	66.65	5.59	66.41	5.40

Tab. 1 (Fortsetzung)

Systematischer Name	Variante	Reakt.-Zeit (h) [Temp. (°C)]	Ausb. (%)	Schmp. (aus)	Summenformel (Molmasse)	Analyse		
						Ber. C Gef. C	H H	N N
(Anilinomethylen)-malonitril (2m) ^{b,i}	A	1 [60]	91	240–242 ^b (AcOH)	C ₁₀ H ₇ N ₃ (169.2)	70.99 70.83	4.17 4.39	24.84 24.80
2-(Anilinomethylen)-4-chlor-3-oxobutan-säure-methylester (2n)	B	3 [60]	57	97 (MeOH)	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₃ (253.7)	56.81 56.70	4.77 4.69	5.52 5.48
3-Anilino-1,2-diphenyl-2-propen-1-on (2o) ⁶	C	6 [160]	61	92–94 (EtOH)	C ₂₁ H ₁₇ NO (299.4)	84.25 84.23	5.72 5.79	4.68 4.72
3-Anilino-2-(phenyl-carbamoyl)propen-säure-methylester (2p)	C ^b	4 [130]	86	143 (Aceton)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃ (296.3)	68.91 68.82	5.44 5.46	9.45 9.45
3-Anilino-2-(phenyl-carbamoyl)propen-säure-ethylester (2q)	C ^b	4 [140]	77	118 (Aceton)	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ (310.4)	69.66 69.43	5.85 5.76	9.03 9.07
3-oxo-N-phenylbutanamid (2r) ^{4a}	C	3 [140]	62	156 (EtOH)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ (280.3)	72.84 72.85	5.75 5.62	9.99 9.83
N,N'-Diphenylformamidinium-malonat (10a)	D	172 ^b (EtOH absol.)	92	148 (PrOH)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄ (300.4)	63.99 64.14	5.37 5.22	9.33 9.26
N,N'-Diphenylacetamidinium-malonat (10b)	D	148 (PrOH)	67	174 (2-PrOH)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ (314.4)	64.95 64.87	5.77 5.70	8.91 8.85
N,N'-Diphenylformamidinium-cyanacetat (10c)	D ^b	91	62	148 (2-PrOH)	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281.3)	68.31 68.40	5.37 5.25	14.94 15.02
N,N'-Diphenylacetamidinium-cyanacetat (10d)	D	179 (2-PrOH)	55	148 (2-PrOH)	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ (295.4)	69.13 69.14	5.80 5.84	14.23 14.25
N,N'-Dibenzylformamidinium-cyanacetat (10e)	D	179 (2-PrOH)	55	148 (2-PrOH)	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ (309.4)	69.88 69.69	6.19 6.30	13.58 13.78

Tab. 1 (Fortsetzung)

Systematischer Name	Variante	Reakt.-Zeit (h) [Temp. (°C)]	Ausb. (%)	Schmp. (aus)	Summenformel (Molmasse)	Analyse					
						Ber. C	H	Gef. C	H		
<i>N,N'</i> -Diphenylformamidinium-2-(phenylsulfonyl)acetat (10f)	D		78	166 (EtOH absol.)	$C_{21}H_{20}N_2O_4S$ (396.5)	63.62	5.08	63.49	5.22	7.07	7.15
<i>N,N'</i> -Diphenylacetamidinium-2-(phenylsulfonyl)acetat (10g)	D ^{b)}		61	142 (2-PrOH)	$C_{27}H_{22}N_2O_4S$ (410.5)	64.37	5.40	64.45	5.50	6.82	6.95
<i>N</i> -Benzyl-2-nitro-2-phenylethenamin (11a)	A ⁿ⁾	30 [1]	80	117–118 (MeOH)	$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254.3)	70.85	5.55	70.64	5.78	11.02	11.20
3-(1-Adamantylamino)-2-nitro-1-phenyl-2-propen-1-on (11b)	B	60 [4]	47	149 (CCl ₄)	$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (326.4)	69.92	6.79	69.99	6.78	8.58	8.41
3-(3-Methylureido)-2-nitro-1-phenyl-2-propen-1-on (11c)	B ^{c)}	60 [6]	55	178 (Zers.) (AcOH)	$C_{11}H_{11}N_3O_4$ (249.2)	53.01	4.45	52.95	4.36	16.86	16.62
3-(Benzylamino)-2-cyanpropensäuremethylester (12a)	A ⁿ⁾	25 [48]	76	124 (CHCl ₃)	$C_{12}H_{12}N_2O_2$ (216.2)	66.65	5.59	66.60	5.62	12.96	12.86
3-(Benzylamino)-2-cyanpropensäureethylester (12b)	A ⁿ⁾	25 [48]	72	121 (EtOH)	$C_{13}H_{14}N_2O_2$ (230.27)	67.81	6.13	67.76	6.13	12.17	12.22
[(2-Benzothiazolylamino)methylen]malonitril (12c)	A	1 [Rückfluß]	87	178 (DMF)	$C_{11}H_6N_4S$ (226.3)	58.39	2.67	58.44	2.73	24.76	24.60
2-Cyan-3-(2-pyridylamino)propensäureureid (12d)	A ^{o)}	2 [70]	66	184 ^{p)} (AcOH)	$C_{10}H_9N_5O_2$ (231.22)	51.95	3.92	51.72	3.93	30.29	30.04
3-(3-Methylureido)-2-(phenylsulfonyl)propennitril (12e)	B ^{c)}	8 [60]	41	122 (PrOH)	$C_{16}H_{14}N_2O_2S$ (298.4)	64.41	4.73	64.32	4.73	9.39	9.20

Tab. 1 (Fortsetzung)

Systematischer Name	Variante	Reakt.-Zeit (h) [Temp. (°C)]	Ausb. (%)	Schmp. (aus)	Summenformel (Molmasse)	Analyse					
						Ber. C	N	Gef. C	H		
2-Cyan-3-(<i>N</i> -methyl-anilino)propensäure-methylester (12f)	C ⁿ)	3 [100]	46	82 (CCl ₄)	C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₂ (216.2)	66.65	5.59	12.96	5.70	13.01	
[<i>N</i> -Methylanilino)-methyl]malononitril (12g)	C	4 [100]	58	115 (EtOH)	C ₁₁ H ₉ N ₃ (183.2)	72.11	4.95	22.93	72.12	4.90	23.00
3-Anilino-2-cyan-2-butensäure-methylester (12h)	B ⁿ)	25 [24]	63	121 (MeOH/Et ₂ O)	C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₂ (216.2)	66.65	5.59	12.96	66.48	5.51	12.88
(1-Anilinoethyliden)-malononitril (12i)	C ⁿ)	4 [90]	45	190 (EtOH)	C ₁₁ H ₉ N ₃ (183.2)	72.11	4.95	22.93	72.14	4.91	22.85
(Anilinophenyl-methylen)malononitril (12k)	C ^{n,m})	4 [90]	37	180 (THF)	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ (245.3)	78.35	4.52	17.13	78.28	4.52	17.16

a) Das gleiche Volumen Ether wird zugesetzt. — b) Rote Kristalle. — c) Das Lösungsmittel wird nach der Reaktion i. Vak. abgezogen. — d) MS: *m/e* = 240 (M⁺). — e) MS: *m/e* = 284 (M⁺). — f) MS: *m/e* = 268 (M⁺). — g) *M. E. G. de Bollemont*, Bull. Soc. Chim. Fr. [3] 25, 39 (1901). — h) C. C. Price und V. Boekelheide, J. Am. Chem. Soc. 68, 1246 (1946). — i) Mit Acetanhydrid bildet sich ein *N*-Acetylderivat vom Schmp. 126 °C. — j) Es wird im Molverhältnis 2:1:1.5 gearbeitet. — k) Lit. 20) Schmp. 170 °C. — l) Das Reaktionsprodukt wird aus dem Gemisch mit Ether gefällt. — m) Kristallisiert erst nach mehreren Tagen. — n) Lösungsmittel Diethylether. — o) Lösungsmittel DMSO. — p) Erstarrt wieder und schmilzt endgültig bei 210 °C (Zers.).

Tab. 2. IR- und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Angaben zu typischen neuen Verbindungen. Zusätzliche Daten und solche zu chemisch ähnlichen Verbindungen finden sich in Lit. 6,11,18,26).

Die IR-Spektren folgender Verbindungen sind im Sadtler-Katalog³⁰ abgebildet: **2b** (Nr. 60152 K), **2d** (61 701 K), **2f** (61 658 K), **2l** (61 683 K), **2n** (61 671 K), **2r** (61 695 K), **3** (61 667 K), **5** (62 672 K), **12i** (61 659 K)

Verbindung	IR-Maxima in KBr (cm^{-1})	in ^{a)}	$^1\text{H-NMR}$ -Daten δ (in ppm, TMSO $\delta = 0$)
2b	3280 (Sch), 3160, 1745, 1645, 1605, 1598	A	3.96 (s, 3H), 6.9–7.4 (m, 5H), 8.43 (s, 1H), 10.90 (br. s, 1H)
2d	3290 (br), 3070, 1640, 1595	A	7.0–7.7 (m, 11H), 10.9 (br., 1H)
2f	3350, 3275, 2225, 1658, 1605	B	7.1–7.8 (m, 10H), 8.35 (s, 1H), 11.08 (br. s, 1H)
2g	3255, 3095, 1664, 1622, 1601, 1592, 1496	A	7.2–7.8 (m, 10H), 8.95 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 11.7 (br., 1H)
2h	3190, 2205, 1668, 1645, 1613, 1586	B	7.0–7.9 (m, 10H), 8.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 12.26 (br. d, $J = 13.5$ Hz, 1H)
2i	3455, 3360, 2210, 1700, 1634	B	6.95 (br. s., 2H), 7.1–7.3 (m, 5H), 8.23 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 9.98 (br. d, $J = 13.5$ Hz, 1H)
2k	3260, 2220, 1718, 1683, 1633, 1608, 1588	A	3.82 (s, 3H), 7.0–7.6 (m, 5H), 7.85 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H)
2n	2970, 1701, 1648, 1639, 1613, 1600	A	3.71 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 5H), 8.33 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 12.3 (br. d, $J = 13$ Hz, 1H)
10a	2700 (br), 1705 (br), 1598	B	3.20 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 10H), 8.30 (s, 1H), 11.87 (s, 3H)
10b	2800 (br), 1730, 1665, 1598	B	2.02 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 10H), 11.59 (s, 3H)
10c	2600 (br), 2255, 1716, 1603	B	3.63 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 10H), 8.94 (s, 1H), 12.12 (s, 2H)
10d	2700 (br), 2245 (schwach), 1670, 1598	B	1.98 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 10H), 11.13 (br. s, 2H)
10e	3000 (br), 2245 (schwach), 1647, 1567	B	3.53 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 7.1–7.5 (m, 10H), 7.89 (s, 1H), 11.90 (br. s, 2H)
11b	3310, 3290, 2980, 2890, 1720, 1674, 1613	A	1.9–2.4 (m, 15H), 7.28 (s, 1H), 7.45 (m, 5H)
11c	3410, 3300, 3110, 1738, 1690, 1640, 1623		
12a	3360, 3110, 3010, 2275, 1655, 1558	A	3.78 (s, 3H), 4.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.40 (s, 5H), 8.05 (d, $J = 14$ Hz, 1H)
12f	2200, 1703, 1605, 1580	A	3.75 (s, 6H) ^{b)} , 7.0–7.5 (m, 5H), 7.94 (s, 1H)
12h	3250, 2220, 1681, 1585	A	2.30 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.1–7.6 (m, 5H), 11.45 (br. s, 1H)
12i	3280, 2240, 2220, 1616, 1586	A	2.19 (s, 3H), 7.0–7.5 (m, 6H), 8.20 (br. s, 1H)

a) A: CDCl_3 ; B: $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. — b) Die beiden CH_3 -Signale fallen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zusammen, sind im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum aber getrennt.

(2 s, je 3H), 3.93 (s, 2H), 6.9–7.4 (m, 5H), 8.20 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 12.35 (br. d, $J = 14$ Hz, 1H).

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277.3) Ber. C 60.64 H 5.45 N 5.05 Gef. C 60.57 H 5.41 N 5.09

1,6-Dihydro-4-hydroxy-6-oxo-1-phenyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (6): 0.55 g (2.0 mmol) **5** werden in 5 ml Polyphosphorsäure (FLUKA, Buchs) 6 h bei 90°C gehalten. Dann gießt man in 50 ml Wasser, bringt mit festem Natriumhydrogencarbonat auf pH ca. 3 und ethert mehrmals aus. Nach Waschen, Trocknen und Einengen der etherischen Phase wird der Rückstand aus Tetrachlormethan umkristallisiert. Ausb. 0.35 g (71%) schwachgelbe Plättchen vom Schmp. 136°C. – MS: $m/e = 245$ (M^+). – IR (KBr): 3090, 1740, 1688, 1664 cm^{-1} . – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 3.89$ (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 7.2–7.6 (m, 5H), 8.12 (s, 1H), 10.6 (br. s, 1H).

$C_{13}H_{11}NO_4$ (245.2) Ber. C 63.67 H 4.52 N 5.71 Gef. C 63.65 H 4.59 N 5.66

3-Amino-4-(anilinomethylen)-2-cyan-2-pentendisäure-dimethylester (8): 2.0 g (10 mmol) dimerer Cyanessigsäure-methylester (7), 0.90 g (10 mmol) Anilin und 1.69 g (15 mmol) Trimethoxymethan werden in 5 ml Eisessig bei 60°C gerührt, bis die Suspension in Lösung gegangen ist. Nach weiteren 2 h versetzt man mit 10 ml Methanol und läßt erkalten. Der gebildete Niederschlag wird aus Eisessig umkristallisiert. 2.1 g (69%) gelbliche Kristalle, welche beim Erwärmen über 140°C erweichen, bei etwa 160°C wieder erstarren und dadurch in **9** übergegangen sind. – IR (KBr): 3380, 3260, 2215, 1672, 1661, 1638, 1610 und 1602 cm^{-1} . – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): $\delta = 3.63$ und 3.68 (2 s, je 3H), 6.9–7.4 (m, 5H), 7.88 und 7.91 (2 d, $J = 14$ Hz, *E/Z*-Isomere, zusammen 1H), 9.23 und 10.18 (2 d, $J = 14$ Hz, *E/Z*-Isomere, zus. 1H).

$C_{15}H_{15}N_3O_4$ (301.3) Ber. C 59.79 H 5.02 N 13.95 Gef. C 59.80 H 5.11 N 13.99

4-Amino-5-cyan-1,6-dihydro-6-oxo-1-phenyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (9): 1.0 g (3.3 mmol) **8** werden 30 min in einem Reagensglas auf 170°C erhitzt. Der Inhalt färbt sich gelb, ohne zu schmelzen. Nach dem Abkühlen kristallisiert man den festen Rückstand aus DMF und erhält 0.50 g (56%) schwachgelbe Kristalle vom Schmp. 255–256°C (Zers.). – IR (KBr): 3370, 3290, 3205, 2208, 1708 und 1665 cm^{-1} .

$C_{14}H_{11}N_3O_3$ (269.3) Ber. C 62.45 H 4.12 N 15.60 Gef. C 62.36 H 4.06 N 15.50

1) 8. Mitteil.: Lit.²³⁾

2) H. R. Snyder und R. E. Jones, J. Am. Chem. Soc. **68**, 1253 (1946).

3) L. Claisen, Liebigs Ann. Chem. **297**, 1 (1897).

4) 4a) F. B. Dains, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **35**, 2507 (1902). – 4b) F. B. Dains und E. W. Brown, J. Am. Chem. Soc. **31**, 1148 (1909). – 4c) C. E. Grothaus und F. B. Dains, J. Am. Chem. Soc. **58**, 1334 (1936). – 4d) E. Mansberg und G. Shaw, J. Chem. Soc. **1954**, 3467.

5) 5a) E. B. Knott, J. Chem. Soc. **1947**, 976. – 5b) G. Lehmann, H. Wehland und G. Hilgetag, Chem. Ber. **100**, 2967 (1967). – 5c) J. G. Macmillan und J. L. Browne, J. Org. Chem. **42**, 2526 (1977).

6) H. G. Henning, T. Forner und T. Müller, Z. Chem. **15**, 15 (1975).

7) Farberwerke Hoechst (Erf. H. Fischer), Deutsch. Pat. Nr. 834 104 (17.3.1952) [Chem. Abstr. **50**, 402 (1956)].

8) 8a) Amer. Cyanamide Co. (Erf. R. Y. Boyle, P. V. Susi und J. P. Millionis), US-Pat. 3 079 366 (26.2.1963) [Chem. Abstr. **59**, 5075 b (1963)]. – 8b) Sterling Drug Inc., Brit. Pat. 1 147 759 (10.4.1969) [Chem. Abstr. **71**, 70125 (1969)].

9) Übersicht: R. DeWolfe, Carboxylic Ortho Acid Derivatives, Academic Press, New York-London 1970.

10) 10a) B. Chantegrel, D. Hartmann und S. Gélin, Tetrahedron **33**, 45 (1977). – 10b) E. Knippel, M. Knippel, M. Michalik, H. Kelling und H. Kristen, Z. Chem. **15**, 446 (1975).

11) 11a) P. Ollinger, O. S. Wolfbeis und H. Junek, Monatsh. Chem. **106**, 963 (1975). – 11b) O. S. Wolfbeis und E. Ziegler, Z. Naturforsch., Teil B **32**, 1077 (1977). – 11c) A. Knierzinger und O. S. Wolfbeis, J. Heterocycl. Chem. **17**, 225 (1980). – 11d) O. S. Wolfbeis, E. Ziegler, A. Knierzinger, H. Wipfler und I. Trummer, Monatsh. Chem. **111**, 93 (1980).

- 12) *H. Meerwein, W. Florian, N. Schön und G. Stopp*, Liebigs Ann. Chem. **641**, 1 (1961).
- 13) *H. Bredereck, F. Effenberger und H. Botsch*, Chem. Ber. **97**, 3397 (1964).
- 14) ^{14a)} Lit. ⁹⁾, S. 475 ff und 489 ff. – ^{14b)} *J. Falbe* in *Methodicum Chemicum, F. Korte* (Herausg.), Band V, S. 261 ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975.
- 15) *A. Kreutzberger*, Arzneimittelforsch. **28**, 1684 (1978), und vorangegangene Arbeiten.
- 16) Das Preisverhältnis Triethylorthoformat: Dimethylformamid-dimethylacetal: *s*-Triazin beträgt zur Zeit für je ein Mol etwa 1:35:220.
- 17) *A. Dornow und S. Lüpfer*, Liebigs Ann. Chem. **606**, 56 (1957).
- 18) *G. Uray, O. S. Wolfbeis und H. Junek*, J. Mol. Struct. **54**, 77 (1979).
- 19) Die Neigung zur Bildung von Assoziaten ist von *N,N'*-Diphenylformamidin bekannt. Kryoskopisch findet man um bis zu 50% zu hohe Molmassen: *E. B. Knott und R. A. Jeffreys*, J. Org. Chem. **14**, 879 (1949).
- 20) *E. B. Knott*, J. Chem. Soc. **1945**, 686.
- 21) *H. Bredereck, F. Effenberger und G. Simchen*, Chem. Ber. **98**, 1079 (1965).
- 22) ^{22a)} *F. Heinzer, M. Soukup und A. Eschenmoser*, Helv. Chim. Acta **61**, 2851 (1968). – ^{22b)} *S. C. Wicherink, J. W. Scheeren und R. J. F. Nivard*, Synthesis **1977**, 273, und die darin zitierte Literatur.
- 23) *I. Trummer, E. Ziegler und O. S. Wolfbeis*, Synthesis **1981**, 225.
- 24) *C. W. Whitehead und J. J. Traverso*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 5867 (1955).
- 25) Lit. ^{14b)}, S. 259.
- 26) *O. S. Wolfbeis*, Monatsh. Chem. **112**, 369 (1981).
- 27) ^{27a)} *H. Bredereck, F. Effenberger und R. Santer*, Chem. Ber. **95**, 2049 (1962). – ^{27b)} *W. T. Ashton, R. D. Brown und R. L. Tolman*, J. Heterocycl. Chem. **15**, 489 (1978). – ^{27c)} *G. B. Bennett und R. B. Mason*, Org. Prep. Proced. Int. **10**, 67 (1978).
- 28) *Z. Arnold und J. Zemlicka*, Coll. Czech. Chem. Commun. **25**, 1302 (1960), und **26**, 2838 (1961).
- 29) *K. K. Babievskii, N. A. Tikonova und V. M. Belikov*, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. **1969**, 2755.
- 30) The Sadtler Standard Spectra, *Sadtler Res. Labs, Inc.* (Herausg.), Philadelphia, USA.

[82/81]