

7. Die intramolekulare Wasserstoffbrücke als Ursache einer Reaktionsverhinderung

von C. A. Grob und K. Camenisch¹⁾.

(18. XI. 52.)

Seitdem *Pfeiffer*²⁾ erstmals eine intramolekulare Wasserstoffbrücke (H-Brücke) zur Erklärung des verschiedenen Verhaltens des 1- und des 2-Oxy-anthrachinons postulierte, hat es nicht an Hinweisen gefehlt, dass derartige Brücken ein allgemeines Phänomen darstellen. H-Brücken machen sich häufig durch Veränderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften der betroffenen Atomgruppen bemerkbar. So kann es zu teilweiser oder völliger Unterdrückung der charakteristischen Reaktivität derselben kommen³⁾. Ferner kann bei Systemen mit mehreren Isomeriemöglichkeiten, wie z. B. den enolisierbaren β -Diketoverbindungen, das bevorzugte Auftreten eines einzigen Isomeren auf eine darin enthaltene H-Brücke zurückgeführt werden⁴⁾. Kürzlich konnte in diesem Laboratorium gezeigt werden, dass der β -Acetylamino-crotonsäure-äthylester aus demselben Grund stabiler ist als das analoge Derivat der Iso-crotonsäure, indem im letzteren die Voraussetzungen für eine stabile H-Brücke fehlen⁵⁾.

Wir möchten im folgenden zeigen, dass intramolekulare H-Brücken das reaktive Verhalten organischer Molekeln noch auf andere Weise beeinflussen können.

Den Ausgangspunkt dieser Untersuchung bildete die vor einiger Zeit von uns gemachte Beobachtung, dass das substituierte α, β -ungesättigte β -Aminoketon Ia unter der Einwirkung von Reagenzien, welche aldol-artige Reaktion fördern, nicht in den β -Nitro-alkohol II resp. dessen Dehydratisierungsprodukt III übergeführt werden kann.

Für das Ausbleiben der Ringschlussreaktion ergeben sich vor allem zwei Erklärungen. Einerseits könnte sich die Elektronenverteilung der mesomeren Verbindung I derart der Grenzstruktur Ib nähern, dass die normale Addition eines Nucleophils an die Keto-Gruppe beeinträchtigt wäre. Für diese Auffassung spricht die Tatsache, dass die Ketogruppe in I mit den üblichen Ketoreagenzien nicht normal reagiert. Andererseits könnte die Ketogruppe in I die nötige Reaktivität zwar noch besitzen; die Molekel als Ganzes könnte

¹⁾ Auszug aus der Dissertation *K. Camenisch*, Basel 1953.

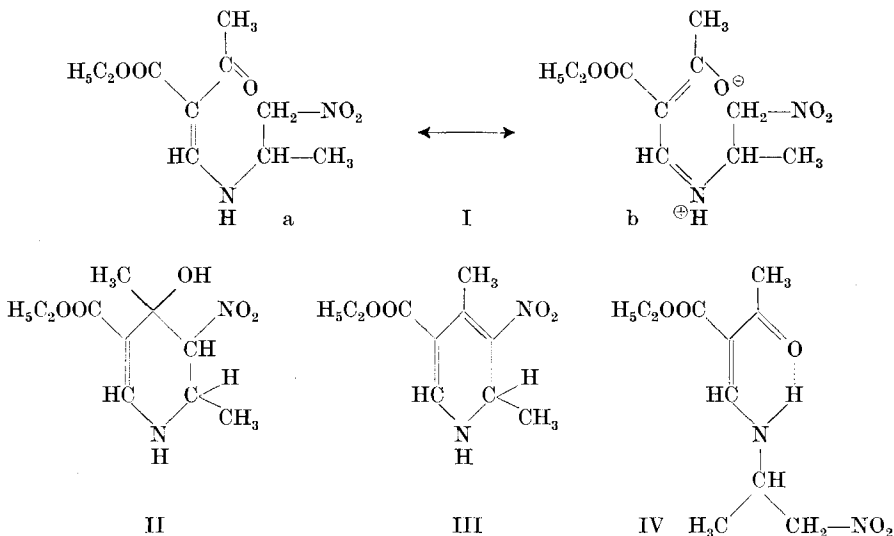
²⁾ *P. Pfeiffer*, A. **398**, 137 (1913).

³⁾ *L. Hunter*, Annual Reports **43**, 141 (1946).

⁴⁾ *R. P. Barnes & C. C. Cochrane*, Am. Soc. **64**, 2262 (1942).

⁵⁾ *C. A. Grob*, Helv. **33**, 1787 (1950).

aber durch eine intramolekulare H-Brücke gemäss IV derart fixiert sein, dass die für den Eintritt einer Ringschlussreaktion nötige Annäherung der reaktiven Stellen verhindert wäre.



Zwischen diesen beiden Möglichkeiten sollte durch Modifizierung der Struktur von I entschieden werden können. So müsste bei Substitution des Wasserstoffatoms der Aminogruppe durch Methyl die Fixierung durch eine H-Brücke im Sinne von IV wegfallen.

Zu diesem Zweck wurden ausser der Verbindung IXa die analogen Verbindungen IXb und IXc hergestellt.

Das einfache System IXa entstand glatt durch Kondensation von Äthoxymethylen-acetessigester (Va)¹⁾ mit 1-Nitro-2-amino-propan (VIa). Letztere Verbindung haben *Heath & Rose*²⁾ durch Anlagerung von Ammoniak an 1-Nitro-propen (VIII) erhalten; wir gewannen sie durch Umsetzen von 1-Nitro-2-acetoxypropan³⁾ mit Ammoniak, analog der früher mitgeteilten Herstellung von 1,2-Nitroaminen⁴⁾. Bei der Kondensation zu IXa entstanden jeweils geringe Mengen des von *Claisen* beschriebenen Aminomethylen-acetessigesters (Xa)⁵⁾, der vermutlich durch direkte Umsetzung mit dem durch Zerfall des Nitroamins VIa entstandenen Ammoniak im Sinne des Gleichgewichts VI \rightleftharpoons VII + VIII (R=H) gebildet wurde. Dafür spricht, dass die Nitroamine VIa und VIb stets nach Ammoniak bzw. Methyl-

¹⁾ *L. Claisen, A. 297, 16 (1897).*

²⁾ *R. L. Heath & J. D. Rose, Soc. 1947, 1486.*

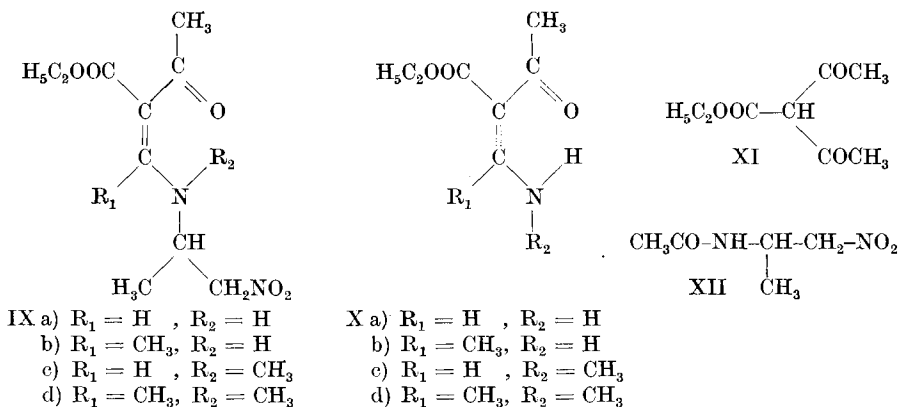
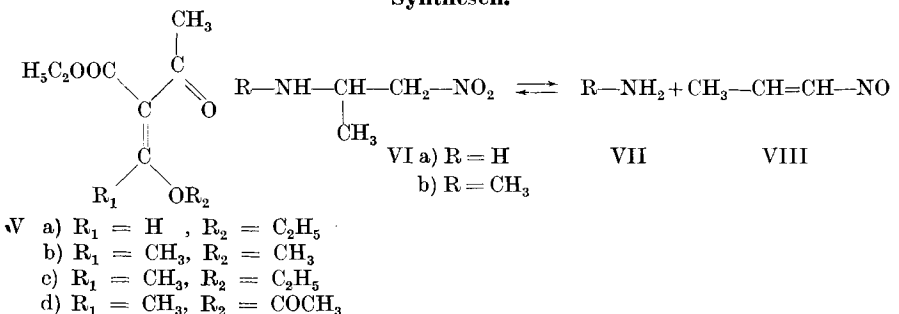
³⁾ *C. A. Grob & H. von Sprecher, Helv. 35, 905 (1952).*

⁴⁾ *C. A. Grob & H. von Sprecher, Helv. 35, 888 (1952).*

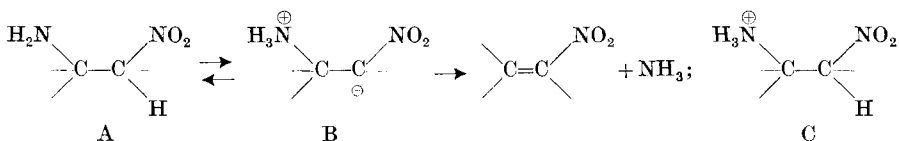
⁵⁾ *L. Claisen, A. 297, 29 (1897).*

amin riechen. Als Salze sind diese Verbindungen bedeutend stabiler, was bereits von *Heath & Rose*¹⁾ beobachtet wurde.

Synthesen.



Die unterschiedliche Stabilität der freien 1,2-Nitroamine und ihrer Ammoniumsalze ist mit folgendem Eliminierungsmechanismus erklärbar. Das freie Nitroamin A enthält benachbart eine basische Gruppe und ein saures Wasserstoffatom, was den Übergang zum inneren Salz B ermöglicht. Dieses Zwitterion B besitzt nun die denkbar günstigsten Voraussetzungen für eine β -Eliminierung, nämlich starken Elektronenzug durch die β -ständige, positiv geladene Ammoniumgruppe und hohe Elektronendichte auf dem α -C-Atom, was den Abgang des Ammoniaks unterstützt (Zug-Stoss-Bedingung). Der letztgenannte Faktor fehlt im Salz C, dessen bedeutend grössere Stabilität damit verständlich wird.



Die Herstellung der homologen Verbindung IXb war schwieriger. Die Einwirkung von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) auf Acetyl-acetessigester (XI) führte lediglich zur Spaltung des letzteren in Acetessigester und 1-Nitro-2-acetylamino-propan (XII). XI musste des-

¹⁾ R. L. Heath & J. D. Rose, Soc. 1947, 1486.

halb durch die Enoläther Vb und Vc¹⁾ des Acetyl-acetessigesters bzw. dessen Enolacetat Vd²⁾ ersetzt werden. Der noch unbekannte Methyläther Vb wurde durch Methylierung des Acetyl-acetessigesters (XI) mit Diazomethan hergestellt. Auch mit diesen Komponenten betragen die Ausbeuten an IXb maximal 18%, indem jeweils grössere Mengen des bereits beschriebenen Aminoäthyliden-acetessigesters (Xb)³⁾ entstanden. Bei der träger verlaufenden Addition des Nitroamins VIa an die Enoläther Vb und Vc kommt die Konkurrenz des dem Gleichgewicht VI \rightarrow VII + VIII (R = H) entstammenden Ammoniaks mehr zur Geltung.

Bei der Umsetzung der Methoxyverbindung Vb mit dem Nitroamin VIa entstand noch eine geringe Menge einer durch Misch-Smp. und UV.-Spektrum mit 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol⁴⁾ identifizierten Verbindung C₉H₁₃O₂N. Über eine neue Pyrrolring-Synthese, ausgehend von aliphatischen Nitroaminen, haben wir an anderer Stelle berichtet⁵⁾.

Die beiden α , β -ungesättigten β -Amino-ketone IXa und IXb sind stabile, kristalline Verbindungen, welche sich im Hochvakuum praktisch unzersetzt destillieren lassen. Als Nitromethylverbindungen

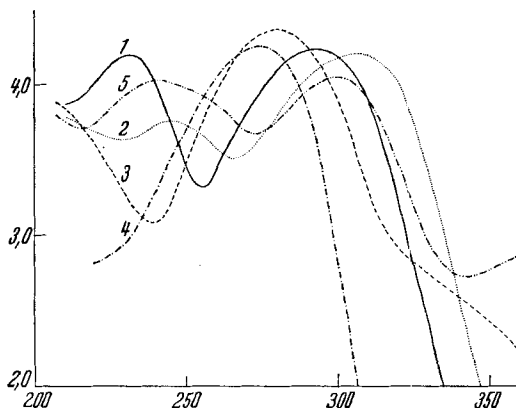


Fig. 1.

UV.-Spektren: aufgenommen in 95-proz. Alkohol.

- 1 ——— 4-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-3-carbäthoxy-3-buten-2-on (IXa)
 λ_{\max} 231,5 m μ und 292,5 m μ , log ϵ 4,20 bzw. 4,24.
- 2 α -Acetyl- β -(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-crotonsäure-äthylester (IXb)
 λ_{\max} 245 m μ und 307 m μ , log ϵ 3,76 bzw. 4,21.
- 3 - - - - 1,2,4-Trimethyl-3-nitro-4-oxy-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (XVI)
 λ_{\max} 280 m μ , log ϵ 4,37.
- 4 - · - · - β -Amino-crotonsäure-äthylester (XVIII) λ_{\max} 275 m μ , log ϵ 4,26.
- 5 · · · · · 1,2,4-Trimethyl-3-nitro-5-carbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (XVII)
 λ_{\max} 240 m μ und 300 m μ , log ϵ 4,03 bzw. 4,05.

¹⁾ S. M. McElvain, H. M. Barnes & D. Kundiger, Am. Soc. **62**, 1285 (1940).

²⁾ L. Claisen & E. Haase, B. **33**, 1245 (1900).

³⁾ C. A. Grob, Helv. **33**, 1788 (1950).

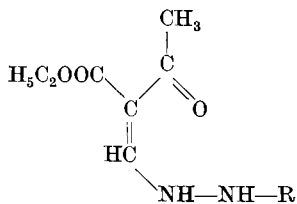
⁴⁾ J. Ossipoff & G. Korschun, C. **1903** II, 1281.

⁵⁾ C. A. Grob & K. Camenisch, Helv. **36**, 49 (1953).

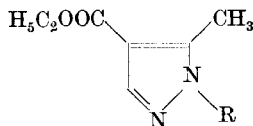
sind sie in verd. Alkalihydroxyden löslich und können durch Ansäuern unverändert zurückgewonnen werden. Ihre UV.-Spektren weisen zwei Maxima auf (Fig. 1, Kurven 1 und 2), die bei der methylhomologen Verbindung IXb nach längeren Wellen verschoben sind, wobei das erste Maximum eine geringere Extinktion besitzt.

Beide Verbindungen, IXa und IXb, wurden unter Bedingungen, welche bekanntermassen Aldolkondensationen einleiten, nicht verändert¹⁾. Bei Versuchen, den Ringschluss unter drastischeren Bedingungen zu erzwingen, wurden unter β -Eliminierung nur die Spaltprodukte Aminomethylen-acetessigester (Xa) bzw. Aminoäthylidenacetessigester (Xb) gebildet.

IXa und IXb gaben weder ein Oxim noch ein p-Nitro- oder 2,4-Dinitrophenylhydrazon, was auf eine durch Mesomerie herabgesetzte Reaktivität der Ketogruppe hindeutet. IXa konnte einzig mit Semicarbazid zu einer Verbindung $C_8H_{11}O_3N_3$ umgesetzt werden. Diese wurde auch direkt aus Äthoxymethylen-acetessigester (Va) und Semicarbazid gebildet, so dass obige Reaktion unter Umaminierung verlaufen sein muss. Nun ist bekannt, dass Amine zuerst mit der Äthoxymethylengruppe von Va in Reaktion treten²⁾. Phenylhydrazin z. B. bildet das Hydrazon XIIIa, welches unter Ringschluss zu 1-Phenyl-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazol (XIVa) umgesetzt werden kann.



XIIIa) R = C_6H_5
b) R = CO-NH₂



XIVa) R = C_6H_5
b) R = CO-NH₂

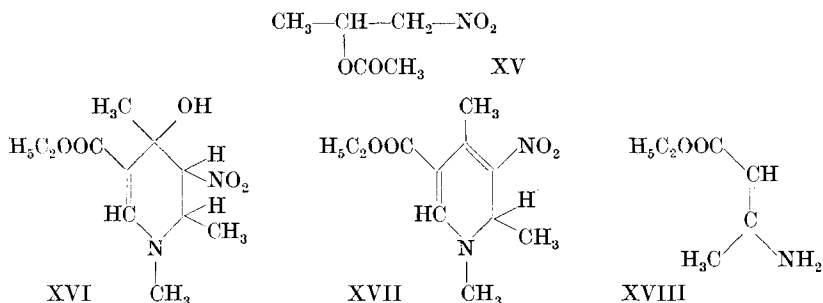
Die Verbindung $C_8H_{11}O_3N_3$ kann somit nur die Struktur eines 1-Carbamido-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazols (XIVb) besitzen, welches aus dem Semicarbazido-methylen-acetessigester (XIIIb) durch analogen Ringschluss hervorgegangen sein muss. Diese Reaktionen zeigen übrigens, dass die Ketogruppe in Systemen wie XIIIa und b sowie IXa und b die für eine nucleophile Ringschluss-Reaktion nötige Reaktivität noch besitzt.

Die Kondensation von Äthoxymethylen-acetessigester (Va) mit 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb), dessen Herstellung aus 1-Nitro-2-acetoxy-propan (XV) und Methylamin hier erstmals beschrieben wird, lieferte in 70-proz. Ausbeute eine Verbindung $C_{11}H_{18}O_5N_2$ neben wenig Methylaminomethylen-acetessigester (Xc). Erstere, ein farb-

¹⁾ Die angewandten Reaktionsbedingungen sind im experimentellen Teil zusammengestellt.

²⁾ L. Claisen, A. **295**, 303 (1897); **297**, 29 (1899).

loser, kristalliner Körper vom Smp. 135°, färbt sich beim Stehen rasch gelb und löst sich langsam in verd. Natronlauge. Behandlung mit Ameisensäure oder Erhitzen mit Essigsäure-Ammonacetat in Äthanol führte unter Wasseraustritt zu einer tief orangen Verbindung $C_{11}H_{16}O_4N_2$ vom Smp. 98°, deren Eigenschaften denen des zu erwartenden 1,2,4-Trimethyl-3-nitro-5-carbäthoxy-1,2-dihydro-pyridins (XVII), ein ortho-Dihydro-pyridin¹⁾, entsprachen.



Das UV.-Spektrum des Kondensationsproduktes $C_{11}H_{18}O_5N_2$ mit einem einzigen Maximum bei 280 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,37 (Fig. 1, Kurve 3) ist demjenigen des β -Amino-crotonsäure-äthylesters (XVIII) sehr ähnlich (λ_{\max} 275 $m\mu$, $\log \epsilon$ 4,26, Fig. 1, Kurve 4). Es muss deshalb der Verbindung $C_{11}H_{18}O_5N_2$ nicht die offene Struktur IXc, sondern die isomere Ringstruktur XVI zukommen.

Alle Versuche zur Herstellung der C- und N-methylierten Verbindung IXd durch Kondensation von α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb) mit 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) führten dagegen nur zum bereits beschriebenen α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäure-äthylester (Xd)²⁾. Hier tritt also die Anlagerung von VIb gegenüber derjenigen des Methylamins, welches dem Zerfall von VIb entstammt, gänzlich zurück. IXd liess sich auch nicht durch N-Methylierung von IXb mittels Methyljodids noch durch Anlagerung von 1-Nitro-propen an α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäureester (Xd) erhalten. Modellbetrachtungen machen es übrigens unwahrscheinlich, dass eine derart hoch verzweigte Verbindung eine genügend grosse Bildungstendenz besitzt.

Diskussion.

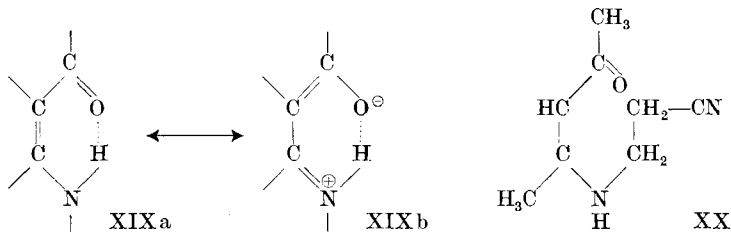
Die mitgeteilten Ergebnisse lassen die eingangs gestellte Frage eindeutig beantworten. Während die beiden α, β -ungesättigten β -Amino-ketone IXa und IXb, welche die Voraussetzung für das Auftreten einer intramolekularen Wasserstoffbrücke erfüllen, nicht

¹⁾ Über ortho-Dihydro-pyridine siehe P. Karrer, G. Schwarzenbach, F. Benz & H. Solmssen, Helv. **19**, 811 (1936); O. Mumm & G. Hingst, B. **56**, 2301 (1923); O. Mumm, A. **443**, 273 (1925); K. v. Auwers, B. **63**, 2111 (1930).

²⁾ E. Benary, B. **42**, 3922 (1909).

cyclisiert werden können, erleidet das am Aminostickstoff vollständig substituierte System IXc schon bei seiner Herstellung Ringschluss.

In den Verbindungen IXa und IXb liegt die für die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke besonders günstige Konfiguration XIXa vor, indem die daran beteiligten Atome über eine Doppelbindung miteinander verbunden sind¹⁾ (Conjugated chelation²⁾).



Wie bereits von *Cromwell* und Mitarbeitern³⁾ bemerkt wurde, verstärken H-Brücken in solchen Systemen die Dislokation des Elektronensystems in Richtung auf die polare Grenzstruktur XIXb, was sich in einer Erhöhung der Resonanzenergie äussern muss. Umgekehrt besitzen α, β -ungesättigte β -Amino-ketone infolge der Mesomerie die günstigsten Voraussetzungen für die Ausbildung einer starken Wasserstoffbrücke, nämlich eine negative Ladung auf dem Carbonylsauerstoff, die allerdings nicht einer ganzen Elementarladung entsprechen wird⁴⁾.

Cromwell und Mitarbeiter haben ferner darauf hingewiesen, dass gewisse Anomalien der IR.-Spektren von primären und sekundären α, β -ungesättigten β -Amino-ketonen am besten mit der Annahme einer intramolekularen Wasserstoffbrücke erklärt werden⁵⁾. Dafür sprechen beispielsweise das Fehlen der für die N—H-Bindung charakteristischen Bande bei 3300 cm^{-1} und die besonders grosse Erniedrigung der $>\text{C}=\text{O}$ Frequenz.

Obige Autoren haben die der unsrigen ähnliche Verbindung XX vergeblich zu cyclisieren versucht und das Misslingen auf die säure amidartige Natur des Ketons zurückgeführt. Unsere Versuche zeigen aber, dass eine herabgesetzte Reaktivität der Ketogruppe zwar vorliegt, wie aus der mangelnden Reaktionsfähigkeit gegenüber Carbonylreagenzien hervorgeht. Die Ringschlussreaktion wird aber dadurch nicht verhindert, sondern erfolgt äusserst leicht, sofern die Molekel nicht durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke in einer ungünstigen Konstellation fixiert ist.

Es liegt hier also ein deutlicher Hinweis für den Einfluss einer intramolekularen Wasserstoffbrücke auf die Reaktivität einer Ver-

¹⁾ *N. V. Sidgwick & R. K. Callow*, Soc. **125**, 527 (1924), Soc. **127**, 907 (1925).

²⁾ *R. S. Rasmussen, D. D. Tunnicliff & R. R. Brattain*, Am. Soc. **71**, 1068 (1949).

³⁾ *N. H. Cromwell & W. R. Watson*, J. Org. Chem. **14**, 411 (1949).

⁴⁾ Diesen Überlegungen liegt die heute bevorzugte elektrostatische Auffassung der Wasserstoffbrücke zugrunde; siehe *L. Hunter*, loc. cit.

⁵⁾ *N. H. Cromwell, F. A. Miller, A. R. Johnson, R. L. Frank & D. J. Wallace*, Am. Soc. **71**, 3337 (1949).

bindung vor. Es ist bemerkenswert, dass unter den angewandten, teilweise drastischen Bedingungen die C–N-Bindung¹⁾ unter Bildung der Spaltprodukte Xa und Xb gespalten wird, bevor sich die H-Brücke löst. Die zur Lösung der Brücke benötigte Energie ist somit noch grösser als die Aktivierungsenergie der Reaktion, welche zu den Spaltprodukten Xa und Xb führt.

Experimenteller Teil.

Die Smp. wurden auf einem *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 2^\circ$.

1-Nitro-2-amino-propan (VIa). In einem Dreihalskolben mit Rührer, Gas-einleitungsrohr und Tropftrichter wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 45 cm³ abs. Dioxan²⁾ mit getrocknetem Ammoniak gesättigt. Unter weiterem Einleiten eines kräftigen Ammoniakstromes und Kühlen mit Leitungswasser (ca. 13°) wurden im Laufe von 45 Min. 16,2 g (0,11 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan³⁾ in 30 cm³ abs. Dioxan zutropft, wobei sich sogleich kristallines Ammoniumacetat ausschied. Es wurde 1 Std. unter Einleiten eines schwachen Ammoniakstromes bei 20° weitergerührt, vom Ammoniumacetat abgenutscht und dieses mit kaltem Dioxan gewaschen. Das klare Filtrat wurde durch kurzes Evakuieren von überschüssigem, gelöstem Ammoniak befreit und für die Kondensation direkt verwendet.

Das *Hydrochlorid* von VIa wurde mit trockenem HCl-Gas in abs. Äther bereitet. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol, welches etwas 2-n. HCl enthält, Smp. 143–147°. *Heath & Rose*⁴⁾ geben einen Smp. 114° an. Zur Analyse wurde 16 Std. bei 20° im Hochvakuum getrocknet.

C₃H₉O₂N₂Cl (140,57) Ber. C 25,63 H 6,45% Gef. C 25,85 H 6,28%

1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) wurde analog wie VIa aus 45 cm³ abs. mit trockenem Methylamin gesättigtem Dioxan und 16,2 g 1-Nitro-2-acetoxypropan in 30 cm³ abs. Dioxan hergestellt.

Das *Hydrochlorid* von VIb wurde mit trockenem HCl-Gas in abs. Äther bereitet. Nach Umkristallisieren aus abs. Äthanol farblose Nadeln, Smp. 132–133°.

C₄H₁₁O₂N₂Cl Ber. C 31,07 H 7,17 N 18,12%
(154,60) Gef. „ 31,36 „ 6,88 „ 17,87%

α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäure-äthylester (Vb). 34,45 g (0,2 Mol) frisch destillierter α -Acetyl-acetessigester⁵⁾, Sdp. 89–92°/10 mm, wurden in 35 cm³ trockenem Äther gelöst. Innerhalb vier Tagen wurden bei –10° in kleinen Portionen 350 cm³ einer ätherischen Diazomethanlösung⁶⁾ zugegeben, die 11 g (0,267 Mol oder 30% Überschuss) Diazomethan enthielten (titrimetrisch mit Benzoesäure bestimmt). Stickstoffentwicklung und Methylierung erfolgten nur, wenn jeweils auch einige cm³ Methanol und ein Siedesteinchen zugegeben wurden⁷⁾. Nach Eintragen der gesamten, ätherischen Diazomethanlösung wurde zwei Tage bei 0° und zwei Tage bei 20° stehengelassen und nach Zerstören des überschüssigen Diazomethans mit einigen Tropfen Eisessig zur Trockne verdampft. Das zurückbleibende, gelbe Öl lieferte durch Destillation bei 10 mm zwei Hauptfraktionen: a) Sdp. 92–98°, 12,0 g (35%), α -Acetyl-acetessigester; b) Sdp. 128–132°, 22,5 g (61%), α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb). Eine kleine Zwischen-

¹⁾ Es handelt sich hier um eine C–N-Bindung, welche durch die Nitrogruppe in β -Stellung etwas geschwächt ist.

²⁾ Gereinigt nach *K. Hess & H. Frahm*, B. **71**, 2629 (1938).

³⁾ *C. A. Grob & H. von Sprecher*, Helv. **35**, 905 (1952).

⁴⁾ *R. L. Heath & J. D. Rose*, Soc. **1947**, 1486.

⁵⁾ Org. Synth. **21**, 46 (1941).

⁶⁾ Org. Synth. Coll. Vol. II, 165 (1943).

⁷⁾ *B. Eistert, F. Arndt & L. Loewe*, B. **84**, 156 (1951).

fraktion stellte ein Gemisch der beiden dar. Der dunkelbraune, undestillierbare Rückstand bestand vermutlich aus Polymethylenen¹⁾.

$C_9H_{14}O_4$ (186,20) Ber. C 58,07 H 7,57% Gef. C 58,22 H 7,58%
 $n_{24}^o = 1,4688$

4-(1'-Methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-3-carbäthoxy-3-buten-2-on (IXa). Zu einer aus 16,2 g (0,11 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan wie beschrieben bereiteten Lösung von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) in 75 cm³ abs. Dioxan, wurden 18,6 g (0,1 Mol) frisch destillierter Äthoxymethylen-acetessigester (Va)²⁾ zutropft, wobei eine leichte Temperaturerhöhung eintrat. Nach 15stündigem Stehen bei ca. 20° wurde 30 Min. auf 50° erwärmt und das Dioxan anschliessend unter vermindertem Druck unterhalb 50° abdestilliert. Das zurückbleibende, orangefarbene Öl kristallisierte und lieferte nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 18,5 g IXa vom Smp. 60–61°.

$C_{10}H_{16}O_5N_2$ Ber. C 49,17 H 6,60 N 11,47%
 (244,24) Gef. „ 49,24 „ 6,40 „ 11,38%

Die Mutterlaugen wurden im Vakuum zur Trockne verdampft und der Rückstand bei 0,03 mm destilliert. Zwischen 85 und 90° destillierten 0,68 g Äthoxymethylen-acetessigester (Va). Die Fraktion vom Sdp. 93–98° ergab 1,5 g (10%) Aminomethylen-acetessigester (Xa), Smp. 48°³⁾. Die Fraktion vom Sdp. 148–154° lieferte noch 1,44 g (6%) Kondensationsprodukt IXa, womit sich dessen Ausbeute auf 19,94 g (82%) erhöhte.

IXa ist gut löslich in Äther, Benzol und Alkohol, schlecht in Petroläther; es ist ferner unlöslich in 2-n. HCl, aber löslich in konz. HCl und 2-n. NaOH, aus welcher es durch Ansäuern unverändert wieder ausfällt.

Es konnte weder mit Hydroxylamin noch mit p-Nitro- oder 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ein Derivat erhalten werden. Mit Semicarbazid-acetat in Methanol wurden nach 16stündigem Stehen bei 22° glänzende Kristallblättchen vom Smp. 132–133° abgeschieden, welche aus 1-Carbamido-4-carbäthoxy-5-methyl-pyrazol (XIVb) bestanden. XIVb entstand auch aus Äthoxymethylen-acetessigester (Va) und Semicarbazid-acetat in Methanol.

$C_8H_{11}O_3N_3$ Ber. C 48,72 H 5,62 N 21,31%
 (197,19) Gef. „ 48,59 „ 5,67 „ 21,33%

Ringschlussversuche mit IXa⁴⁾. Das in eiskalter 2-n. NaOH aufgelöste Kondensationsprodukt IXa wurde durch vorsichtiges Ansäuern mit verd. HCl nach 10 Min. unverändert wieder gefällt. 20stündiges Stehen in 2-n. NaOH bei Zimmertemperatur hatte weitgehende Spaltung zur Folge, indem nach der Aufarbeitung nur Acetessigester isoliert werden konnte. 13stündiges Stehen mit einem Äq. Natriumäthylat in abs. Äthanol bei 20° führte keine Änderung herbei. IXa liess sich auch in konz. H₂SO₄ lösen und nach 5stündigem Stehen bei 20° durch Verdünnen mit Eiswasser unverändert wieder ausfällen. Kurze Behandlung mit wasserfreiem Zinkchlorid in siedendem Benzol lieferte wieder Ausgangsmaterial neben verharzten Anteilen.

Ausgedehnte Ringschlussversuche mit Katalysatoren wie Ammoniacetat, Piperidinacetat, Pyridinacetat und Acetamid⁵⁾ in Äthanol, Eisessig oder Dioxan bei 20–140° lieferten stets das Ausgangsmaterial zurück neben wechselnden Mengen des durch Spaltung entstandenen Aminomethylen-acetessigesters (Xa), Smp. 48°.

α -Acetyl- β -(1'-methyl-2'-nitro-äthyl)-amino-crotonsäure-äthylester (IXb). a) Kondensation von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) mit α -Acetyl- β -acetoxy-crotonsäure-äthylester (Vd). 8,8 g (0,06 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan wurden mit Am-

¹⁾ B. Eistert, F. Arndt & L. Loewe, B. **84**, 156 (1951).

²⁾ L. Claisen, A. **297**, 16 (1897).

³⁾ L. Claisen, A. **297**, 29 (1897).

⁴⁾ Diese vergeblichen Ringschlussversuche sind in der Diss. K. Camenisch, Basel, 1953, ausführlich beschrieben.

⁵⁾ A. C. Cope, Am. Soc. **59**, 2327 (1937); A. C. Cope, C. M. Hofmann, C. Wyckoff & E. Hardenbergh, Am. Soc. **63**, 3452 (1941).

moniak in 35 cm³ abs. Benzol in die Aminoverbindung VIa übergeführt und die Benzol-lösung nach Entfernen des Ammonacetates mit 11,5 g (0,054 Mol) α -Acetyl- β -acetoxy-crotonensäure-äthylester¹) versetzt. Nach 15stündigem Stehen bei 21° wurde noch 1 Std. auf 60° erwärmt und darauf das Lösungsmittel bei 60° unter vermindertem Druck abdestilliert. Nach Versetzen des öligen Rückstandes mit etwas Äthanol kristallisierten 0,92 g (12%) 1-Nitro-2-acetylamino-propan (XII) vom Smp. 104—105° in Form farblos-er Nadeln. Diese Verbindung war offensichtlich durch Ammonolyse des Enolacetates Vd entstanden und wurde auch durch direkte Acetylierung von 1-Nitro-2-amino-propan mit Acetanhydrid erhalten²). Sie kristallisierte aus Benzol in langen Säulen, Smp. 105°, und liess sich bei 70—80° bei 0,01 mm sublimieren.

$C_5H_{10}O_3N_2$	Ber. C 41,10	H 6,89	N 19,17%
(146,15)	Gef. „ 41,31	„ 6,75	„ 19,02%

Obige Mutterlauge wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Destillation in vier Fraktionen getrennt: a) Sdp. 86—98°/11 mm, 4,13 g (45%) bestand vorwiegend aus α -Acetyl-acetessigester; b) Sdp. 80—97°/0,1 mm, 3,09 g (27%), α -Acetyl- β -acetoxy-crotonester (Vd); c) Sdp. 110—115°/0,1 mm, 0,95 g (12%), 1-Nitro-2-acetylamino-propan (XII), Smp. 104—105°; die Fraktion d) Sdp. 140—150° bei 0,1 mm, 2,95 g, kristallisierte nach Anreiben mit Äther und lieferte nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther 1,25 g (9%) IX b, farblose Rhomben, Smp. 37—38°.

$C_{11}H_{18}O_3N_2$	Ber. C 51,15	H 7,02	N 10,85%
(258,27)	Gef. „ 50,93	„ 6,98	„ 10,68%

IX b ist in den üblichen Lösungsmitteln und in 4-n. HCl löslich, unlöslich in Petrol-äther. Mit Semicarbazid-acetat und 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in alkoholischer Salzsäure oder Schwefelsäure konnte kein Derivat erhalten werden. Mit FeCl₃-Lösung trat keine Färbung ein.

b) *Kondensation von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) mit α -Acetyl- β -äthoxy-croton-säure-äthylester (Vc)*. 1,42 g 1-Nitro-2-acetoxy-propan wurden wie gewohnt mit Ammoniak in abs. Benzol in 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) übergeführt und mit 1,71 g Vc, welches nach *McElvain* et al.³) aus Acetessigester und Ketenacetal erhalten wurde, versetzt. Die schwach gelbe Lösung wurde 15 Std. bei 23° stengelassen, 1 Std. auf 60° erwärmt und unter vermindertem Druck zur Trockne verdampft. Die Destillation des Rückstandes bei 0,03 mm ergab neben α -Acetyl-acetessigester 0,62 g einer Fraktion vom Sdp. 125—135°. Kristallisation aus Äther-Petroläther lieferte 0,09 g (4%) IX b, Smp. 37—38°.

c) *Kondensation von 1-Nitro-2-amino-propan (VIa) mit α -Acetyl- β -methoxy-croton-säure-äthylester (Vb)*. 11,4 g 1-Nitro-2-acetoxy-propan (15% Überschuss) wurden in 40 cm³ abs. Dioxan gelöst und wie üblich mit Ammoniak in VIa übergeführt. Zu dieser Lösung wurden 12,61 g α -Acetyl- β -methoxy-crotonensäureester (Vb) gegeben und die schwach gelbe Lösung 18 Std. bei 23° stengelassen. Schliesslich wurde 2 Std. auf 60° erwärmt und das Dioxan bei 50° und 30 mm Druck abdestilliert. Das verbliebene, orange-rote Öl (17,6 g) wurde durch Destillation bei 0,05 mm in drei Fraktionen zerlegt: a) Sdp. 65—90°, vorwiegend Ester Vb; b) Sdp. 120—134°, 0,85 g, wurde teilweise in der Vorlage fest. Kristallisation aus Äthanol ergab 0,68 g rhombische Nadeln der Zusammensetzung C₉H₁₃O₂N, nach Misch-Smp. und UV.-Spektrum mit 2,5-Dimethyl-3-carbäthoxy-pyrrol⁴), Smp. 118—119°, identisch; c) 138—158°, 9,21 g, lieferte beim Anreiben mit Äther-Petrol-äther 3,16 g (18%) rhombischer Kristalle, welche nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther bei 37—38° schmolzen und mit IX b identisch waren.

¹) *L. Claisen & E. Haase*, B. **33**, 1245 (1900).

²) Die Synthese und Umsetzungen dieser Verbindungen sollen in einem anderen Zusammenhang genauer beschrieben werden.

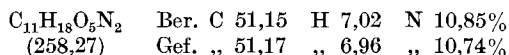
³) *S. M. McElvain, H. M. Barnes & D. Kundiger*, Am. Soc. **62**, 1285 (1940).

⁴) *J. Ossipoff & G. Korschun*, C. **1903**, II, 1281.

Die nicht kristallisierenden Anteile obiger Fraktionen (6,0 g) wurden 15 Min. unter Kühlen mit Eiswasser mit 12 cm³ 2-n. NaOH geschüttelt. Der nicht gelöste Teil wurde in Äther aufgenommen. Nach Neutralwaschen und Trocknen dieser Lösung hinterblieb ein Öl, welches aus wenig Äther 2,19 g (19%) Xb in farblosen, rhombischen Nadeln, Smp. 51—52^o ¹⁾, lieferte.

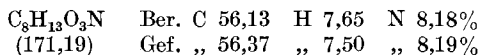
Ringschlussversuche mit XIb. Alle Versuche, die Verbindung IXb auf die bei IXa beschriebenen Arten zu einem Dihydro-pyridin zu cyclisieren, schlugen fehl. Unter milden Bedingungen konnte das Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden, drastischere Bedingungen führten zu wechselnden Mengen des durch Spaltung entstandenen α -Acetyl- β -amino-crotonesters (Xb).

1,2,4-Trimethyl-3-nitro-4-oxy-5-carbäthoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin (XI). Eine Lösung von 16,2 g (0,11 Mol) 1-Nitro-2-acetoxy-propan in 30 cm³ abs. Dioxan wurde wie üblich mit trockenem Methylamin in 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) übergeführt. Diese Lösung wurde mit 18,6 g (0,1 Mol) frisch destilliertem Äthoxymethylen-acetessigester (Va) versetzt (leichte Temperaturerhöhung). Nach 24stündigem Stehen bei 21^o wurde 1½ Std. auf 50^o erwärmt und das Dioxan anschliessend unter vermindertem Druck unterhalb 50^o abdestilliert. Der rotbraune Rückstand wurde mit 50 cm³ 2-n. NaOH während 15 Min. bei 0^o geschüttelt und das resultierende Gemisch ausgeäthert. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess 27,3 g rotbraunes Öl, welches nach längerem Stehen bei 0^o teilweise kristallisierte. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Filtration durch eine 1 cm hohe Tierkohle-Al₂O₃-Säule wurden 17 g (70%) XVI in farblosen, viereckigen Blättchen vom Smp. 133—135^o erhalten.



XVI färbt sich beim Stehen bald gelb. In den üblichen Lösungsmitteln löslich, schlecht jedoch in Petroläther. Beim Schütteln mit 2-n. NaOH bei 20^o geht XVI langsam in Lösung, desgleichen mit 2-n. HCl. XVI reagiert nicht mit Carbonylreagenzien und gibt mit FeCl₃-Lösung keine Färbung.

Die Destillation des durch Eindampfen obiger Mutterlauge erhaltenen Rückstandes bei 0,05 mm lieferte eine Fraktion vom Sdp. 100—103^o, welche nach Anreiben mit wenig Äther kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Isopropyläther wurden 1,48 g (10%) farblose Kristalle, Smp. 82—83^o, erhalten, die sich mit α -Acetyl- β -methylamino-acrylsäure-äthylester (Xc) identisch erwiesen.



Xc ist in den üblichen Lösungsmitteln, ausgenommen Petroläther, gut löslich. Durch 2-n. HCl wird es rasch hydrolysiert, in 2-n. NaOH sehr langsam.

Aus obigem Natronlaugeauszug konnten nach vorsichtigem Ansäuern mit 2-n. HCl und Ausäthern 10,8 g eines Öles isoliert werden, das nicht kristallisierte und sich beim Destillieren zersetzte.

1,2,4-Trimethyl-3-nitro-5-carbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin (XVII). a) Wasserabspaltung aus XVI mit Ammonacetat-Eisessig in Äthanol. 1,0 g XVI wurden in 50 cm³ Äthanol gelöst und mit 0,1 g Ammonacetat und 0,1 cm³ Eisessig während 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die Ätherlösung hinterliess nach Waschen mit gesättigter KHCO₃-Lösung und Wasser sowie Trocknen über Natriumsulfat beim Eindampfen ein rotes Öl, das beim Anreiben teilweise kristallisierte. Aus Äthanol 0,57 g zu Drusen vereinigte, orangerot gefärbte, hexagonale Nadeln, Smp. 97—98^o. Die Destillation der eingedampften Mutterlauge bei 0,01 mm ergab eine Fraktion a) Sdp. 85—90^o, 0,20 g (25%), welche als α -Acetyl- β -methylamino-acrylsäure-

¹⁾ C. A. Grob, Helv. **33**, 1788 (1950).

ester (Xc), Smp. 82—83°, identifiziert wurde. Die Fraktion b), 105—115°, lieferte noch 0,21 g der Verbindung XVII, Smp. 97—98°; total also 0,78 g (84%) Dihydro-pyridin XVII.

$C_{11}H_{16}O_4N_2$	Ber. C 54,99	H 6,71	N 11,66%
(240,25)	Gef. „ 54,96	„ 6,54	„ 11,69%

b) Wasserabspaltung aus XVI mit Ameisensäure. Das Dihydro-pyridin-Derivat XVII entstand ebenfalls durch Lösen von XVI in abs. Ameisensäure und Stehenlassen bei 22° während 24 Std. Abdestillieren der Ameisensäure und Kristallisation des orangefarbenen Rückstandes aus Äthanol lieferte das Dihydropyridin XVII in praktisch quantitativer Ausbeute.

Kondensationsversuch von 1-Nitro-2-methylamin-propan (VIb) mit α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäure-äthylester (Vb). 14 g (10% Überschuss) 1-Nitro-2-acetoxy-propan wurden in 40 cm³ abs. Benzol gelöst und mit trockenem Methylamin in 1-Nitro-2-methylamino-propan (VIb) übergeführt. Darauf wurde mit 15,8 g α -Acetyl- β -methoxy-crotonsäureester (Vb) versetzt und die gelborange Lösung vier Tage bei 20° stehengelassen. Das Benzol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der rotbraune, ölige Rückstand unter Kühlung mit Eiswasser während 15 Min. mit 50 cm³ 2-n. NaOH extrahiert. Die nicht gelösten Anteile wurden ausgeäthert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (14,2 g) kristallisierte teilweise und lieferte nach viermaligem Umkristallisieren aus Isopropyläther 7,0 g α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäure-äthylester (Xd)¹; farblose Blättchen, Smp. 53—54°.

Die Destillation des Rückstandes der eingedampften Mutterlauge bei 0,02 mm lieferte noch 3,6 g Xd vom Sdp. 97—100°, Smp. 53—54°, total somit 67%. Aus dem durch Ansäuern des NaOH-Auszuges gewonnenen dunklen Öl (6,8 g) konnte keine einheitliche Verbindung isoliert werden.

Die Verbindung IXd konnte auch nicht durch Methylierung von IXb durch 24stündige Einwirkung von Methyljodid bei 80°, noch durch Anlagerung von 1-Nitro-propen (VIII)² an α -Acetyl- β -methylamino-crotonsäure-äthylester (Xd) in Äthanol in Gegenwart katalytischer Mengen Natriumäthylats hergestellt werden. In beiden Fällen wurde etwas Ausgangsmaterial zurückgewonnen, im ersten Fall daneben noch eine kleine Menge durch Spaltung entstandener α -Acetyl- β -amino-crotonsäure-äthylester (Xb), Smp. 51°.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn *E. Thommen* durchgeführt.

SUMMARY.

It is demonstrated that an intramolecular hydrogen bridge can inhibit a ring closure reaction by constraining an otherwise flexible molecule in a conformation which cannot cyclize. Thus the β -secondary amino- α, β -unsaturated ketones IXa and IXb could not be ringclosed under any conditions, whereas the analogous tertiary amino compound IXc, which cannot bridge intramolecularly, suffered immediate ringclosure to the tetrahydropyridine XVI.

From these experiments it follows that such β -secondary amino- α, β -unsaturated ketones form exceptionally strong intramolecular hydrogen bridges.

The syntheses of the above mentioned amino ketones, utilizing aliphatic 1,2-amino-nitro compounds, are described.

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel.

¹) *E. Benary*, B. **42**, 3922 (1909).

²) *E. Schmidt & G. Rutz*, B. **61**, 2146 (1928).