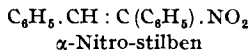
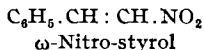


201. Benno Reichert und Ernst Wegner: Über β -Nitro-dicarbon-säureester und ihre Überführung in Oxido-pyrrolidine.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 9. Mai 1938.)

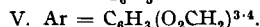
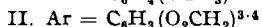
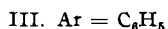
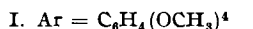
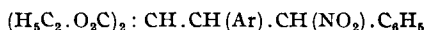
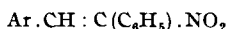
Die Fähigkeit der ω -Nitro-styrole und α -Nitro-stilbene,



an ihrer Äthylenbindung die verschiedensten Addenden aufzunehmen, ist in zahlreichen Arbeiten geprüft worden¹⁾.

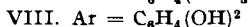
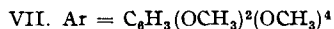
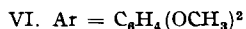
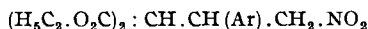
Über die Addition von Malonester und Äthylmalonester an diese Nitro-körper liegen dagegen bisher keine Untersuchungen vor. Wir haben daher die Einwirkung von ω -Nitro-styrolen und α -Nitro-stilbenen auf Malonester und Äthylmalonester studiert und berichten im folgenden über die Ergebnisse.

Die Addition von Malonester an das α -Nitro-stilben und an die substituierten Nitro-stilbene I und II liefert in glatter Reaktion die entsprechenden Nitroester III, IV und V:



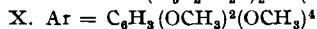
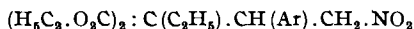
Nicht so einfach liegen die Verhältnisse beim ω -Nitro-styrol und seinen Substitutionsprodukten. Vom ω -Nitro-styrol konnten bisher mit Malonester und Äthylmalonester trotz mehrfacher Variation der Versuchsbedingungen keine Additionsprodukte isoliert werden. Dagegen hat sich gezeigt, daß eine Addition von Malonestern stets gelingt, wenn sich in *ortho*-Stellung zur ungesättigten Seitenkette ein Substituent befindet.

In durchaus befriedigender Ausbeute wurden aus den entsprechenden ω -Nitro-styrolen die Nitroester VI, VII und VIII erhalten. Auch das 3.4-Methylenedioxy- ω -nitro-styrol lagert Malonester unter Bildung des Nitro-körpers IX an:



Aus den ω -Nitro-styrolen, welche sich vom Anisaldehyd, vom Veratrumaldehyd und vom Vanillin ableiten, sind dagegen keine Anlagerungsverbindungen erhalten worden.

Ferner wurde versucht, an substituierte ω -Nitro-styrole Monoäthylmalonester zu addieren. Die Anlagerung gelingt leicht an das 2.4-Dimethoxy- ω -nitro-styrol und beim 3.4-Methylenedioxy- ω -nitro-styrol, wobei die Nitroester X und XI entstehen:



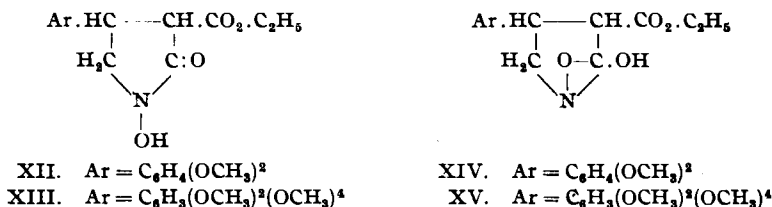
Von den so erhaltenen Additionsprodukten sind die Verbindungen VI und VII in ihrem Verhalten gegenüber Reduktionsmitteln geprüft worden. Nachdem die verschiedensten Reduktionsverfahren (Reduktion mit Natrium-

¹⁾ Ausführliche Literaturangaben in der Habilitationsschrift von Benno Reichert, Berlin 1936.

amalgam, mit Zinn und Salzsäure, mit Zink und Salzsäure, mit Zinnchlorür, ferner mit Natrium) zu keinem Ergebnis geführt hatten, hat sich schließlich die katalytische Reduktion in Pyridin (Palladium-Tierkohle als Katalysator) für die Nitroester als geeignet herausgestellt²⁾.

Wenn man den Körper VI katalytisch reduziert, werden zwei Mol. Wasserstoff aufgenommen, und man erhält in leidlicher Ausbeute eine Substanz, der auf Grund der Analysendaten die Formel $C_{14}H_{17}O_5N$ zuzuschreiben ist. In gleicher Weise läßt sich bei der Reduktion des Nitroesters VII eine Verbindung der analogen Zusammensetzung $C_{15}H_{19}O_6N$ erhalten.

Die Struktur dieser Verbindungen ist nicht ohne weiteres gegeben. Man muß annehmen, daß der Wasserstoff die Nitrogruppe zunächst bis zur Hydroxylaminstufe reduziert, und daß das primär entstehende, nicht faßbare Hydroxylaminderivat mit einer der veresterten Carboxylgruppen unter Abspaltung von einem Mol. Äthylalkohol reagiert, wobei Verbindungen der vermutlichen Konstitution XII und XIII entstehen.



Wengleich die Struktur der Körper XII und XIII zunächst nicht unwahrscheinlich ist, so wurde doch, wie weiter unten dargetan wird, einer anderen Konstitution der Vorzug gegeben.

Die Ringbildung kann nämlich auch in der Weise erfolgen, daß durch Kondensation des zunächst entstehenden Hydroxylamins mit der Estergruppe ein bicyclisches Gebilde — ein Isoxim — (XIV bzw. XV) gebildet wird.

Für die Bildung eines derartigen Ringsystems sprechen Befunde von C. Mannich und B. Reichert³⁾, die vor einiger Zeit die Entstehung analoger Verbindungen bei der katalytischen Hydrierung von Nitroketonen beobachtet haben.

Bei einem Körper der Zusammensetzung XII hätte der Ersatz der am Stickstoff haftenden Hydroxylgruppen durch Wasserstoff keine Schwierigkeiten bereiten dürfen. Hingegen sind alle Bemühungen, die Verbindungen XIV und XV zu reduzieren, erfolglos geblieben. Diese Tatsache spricht ebenfalls für die Konstitution eines anthranilähnlichen Körpers; denn wie aus den Literaturangaben hervorgeht⁴⁾, gelingt es nur sehr schwer, substituierte Anthranile zu reduzieren.

Weiterhin ist versucht worden, durch Einwirkung von Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphoroxychlorid und Phosphorpentachlorid die Hydroxylgruppe in den Isoximen durch Halogen zu ersetzen. Aber auch hier konnten keine faßbaren Produkte erhalten werden.

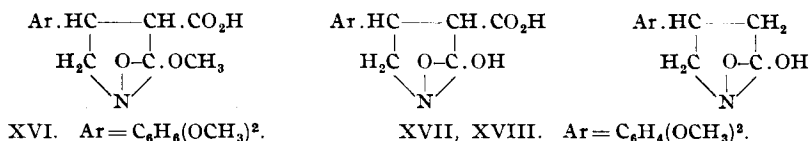
²⁾ Benno Reichert, Arch. Pharmaz. **273**, 265 [1935].

³⁾ Arch. Pharmaz. **271**, 116 [1933].

⁴⁾ Dissertat. Benno Reichert, Berlin 1932.

Hingegen ließ sich bei der Behandlung des Körpers XIV mit Dimethylsulfat ein Wasserstoffatom gegen die Methylgruppe austauschen. Hierbei wird gleichzeitig die Estergruppe verseift unter Bildung der Säure XVI.

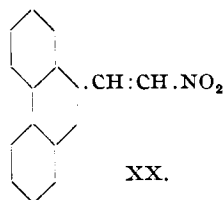
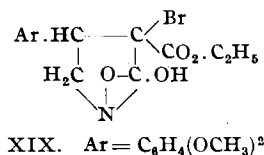
Auch bei der Behandlung des Esters XIV mit Ätzalkalien oder mit verdünnten Säuren tritt Verseifung ein, man erhält in fast quantitativer Ausbeute den mit 1 Mol. Wasser krystallisierenden Körper XVII, der gegenüber starken Säuren und Alkalien außerordentlich beständig ist. Wenn man die Säure XVII im Ölbad auf 160—170° erhitzt, so wird Kohlendioxyd unter Entstehung der sehr stabilen Verbindung XVIII abgespalten.



Beim Erhitzen des Körpers XVIII mit metallischem Natrium in alkoholischer Lösung tritt keine Reaktion ein; desgleichen erhält man beim Behandeln mit 25-proz. Salzsäure im Einschlußrohr das Ausgangsmaterial (XVIII) zurück. Ebenfalls sind alle Versuche, im Isoxim XVIII die Hydroxylgruppe durch Benzoylchlorid oder Acetylchlorid nachzuweisen, erfolglos geblieben. Auch die Behandlung mit Thionylchlorid in der Absicht, die Hydroxylgruppe durch Halogen zu ersetzen, führte zu keinem Ergebnis.

Die Einwirkung von Brom auf den Nitroester XIV lieferte hingegen ein Bromderivat, dem die Konstitution eines α -Bromesters (XIX) zugrunde liegen dürfte.

Reduziert man den Bromkörper XIX katalytisch, so wird ein Mol. Wasserstoff unter Eliminierung des Halogens und Rückbildung des Esters XIV aufgenommen.



In den Kreis der Untersuchungen ist schließlich noch das 9-[β -Nitrovinyl]-phenanthren (XX) einbezogen worden, welches aus dem schwierig zu gewinnenden Phenanthren-aldehyd-(9)⁵⁾ und Nitromethan in alkalischer Lösung darstellbar ist. In Analogie zum ω -Nitro-styrol brachte auch hier die Anlagerung von Malonester und Äthylmalonester nicht den gewünschten Erfolg.

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. 55, 2995 [1933].

Beschreibung der Versuche 6).

[β -Nitro- α , β -diphenyl-äthyl]-malonsäure-diäthylester (III).

In einem Gemisch von 3.2 g Malonester mit 10 ccm absol. Alkohol werden 0.46 g Natrium gelöst und allmählich 4.5 g fein zerriebenes α -Nitrostilben⁷⁾ eingetragen. Unter leichtem Erwärmen auf dem Wasserbade schüttelt man so lange, bis das Nitrostilben verschwunden ist und das dickflüssige Reaktionsgemisch eine gleichmäßig braunrote Farbe angenommen hat. Durch Ansäuern mit 50-proz. Essigsäure unter Eiskühlung scheidet sich auf reichlichen Wasserzusatz ein zähes stark gefärbtes Öl ab, das beim Durchreiben bald krystallin erstarrt. Durch Umlösen aus Methanol erhält man 4.0 g kleine weiße Nadeln, die bei 132—133° schmelzen.

$C_{21}H_{23}O_6N$. Ber. C 65.45, H 5.97. Gef. C 65.3, H 5.9.

[β -Nitro- α -(4-methoxy-phenyl)- β -phenyl-äthyl]-malonsäure-diäthylester (IV).

Darstellung aus α' -Nitro-4-methoxystilben⁸⁾ und Malonester analog III. Aus Methanol strahlig gruppierte Nadelchen vom Schmp. 127°.

$C_{22}H_{25}O_7N$. Ber. C 63.61, H 6.02. Gef. C 63.67, H 6.05.

[β -Nitro- α -(3.4-methylenedioxy-phenyl)- β -phenyl-äthyl]-malonsäure-diäthylester (V).

Aus α' -Nitro-3.4-methylenedioxystilben⁷⁾ und Natriummalonester. Die Substanz schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol bei 136—138°.

$C_{22}H_{23}O_6N$. Ber. C 61.54, H 5.36. Gef. C 61.6, H 5.6.

[β -Nitro- α -(2-methoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VI).

0.46 g Natrium werden in 7.5 ccm absol. Alkohol gelöst. Nach dem Erkalten werden 3.3 g Malonsäure-diäthylester hinzugefügt. Dann gibt man 3.6 g ω -Nitro-2-methoxystyrol⁹⁾ hinzu und schüttelt, bis unter Erwärmen eine klare dunkelrote Flüssigkeit entstanden ist, die sich allmählich aufhellt. Hierauf versetzt man mit soviel 50-proz. Essigsäure, bis die Flüssigkeit stark sauer reagiert. Nach Zusatz von Wasser scheidet sich ein gelbes Öl ab, das mit Methanol zur Krystallisation gebracht wird. Ausb. 3.5 g. Die Substanz schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol bei 53°.

$C_{16}H_{21}O_7N$. Ber. C 56.64, H 6.19, N 4.13. Gef. C 56.85, H 5.99, N 4.1.

[β -Nitro- α -(2.4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VII).

Aus ω -Nitro-2.4-dimethoxystyrol¹⁰⁾ und Natriummalonester analog der Darstellungsmethode des Nitroesters VI. Aus Methanol farblose Prismen vom Schmp. 59°. Ausb. 62%.

$C_{17}H_{23}O_8N$. Ber. N 3.80. Gef. N 3.83.

⁶⁾ Ausführlicher in der Dissertat. von Ernst Wegner, Berlin 1937; daselbst finden sich auch eingehendere Angaben über die Darstellung der Verbindungen sowie über das Analysenmaterial.

⁷⁾ B. **37**, 4508 [1904].

⁸⁾ B. **37**, 4509 [1904].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **99**, 286 [1911].

¹⁰⁾ Arch. Pharmaz. **267**, 606 [1929].

[β -Nitro- α -(2-oxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VIII).

Die Darstellung erfolgt aus ω -Nitro-2-oxy-styrol⁹⁾ und Natriummalonester. Große Prismen aus Methanol. Schmp. 92°.

$C_{15}H_{19}O_7N$. Ber. C 55.39, H 5.85, N 4.31. Gef. C 55.38, H 5.96, N 4.22.

[β -Nitro- α -(3.4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (IX).

Durch Addition von Natriummalonester an ω -Nitro-3.4-methylendioxy-styrol¹¹⁾. Aus Methylalkohol farblose Prismen vom Schmp. 66°.

$C_{16}H_{19}O_8N$. Ber. C 54.39, H 5.38. Gef. C 54.3, H 5.57.

[β -Nitro- α -(2.4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-äthyl-malonsäure-diäthylester (X).

In ein Gemisch von 12.0 g Natriumäthylmalonester mit 40 ccm absol. Alkohol werden unter Eiskühlung 7.0 g ω -Nitro-2.4-dimethoxy-styrol¹⁰⁾ eingetragen. Nach dem Ansäuern mit Eisessig und darauffolgendem Verdünnen mit Wasser scheidet sich ein gelbes Öl ab, das nach einiger Zeit krystallin erstarrt. Beim Umkrystallisieren aus Methylalkohol erhält man 7.0 g des reinen Produktes vom Schmp. 92°.

$C_{19}H_{27}O_8N$. Ber. C 57.43, H 6.80. Gef. C 57.54, H 6.83.

[β -Nitro- α -(3.4-methylendioxy-phenyl)-äthyl]-äthyl-malonsäure-diäthylester (XI).

Aus ω -Nitro-3.4-methylendioxy-styrol¹¹⁾ und Natriumäthylmalonester in absol. Alkohol. Schmp. 84—85° (aus Methanol).

$C_{18}H_{23}O_8N$. Ber. C 56.69, H 6.03. Gef. C 56.66, H 6.20.

1.2-Oxido-2-oxy-4-[2.4-dimethoxy-phenyl]-pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester (XV).

3.7 g [β -Nitro- α -(2.4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-malonsäure-diäthylester (VII) werden in 15 ccm Pyridin gelöst und mit Palladium-Tierkohle als Katalysator bei etwa 50° katalytisch reduziert. Nach Aufnahme von zwei Mol. Wasserstoff wird die Hydrierung unterbrochen und die gelb gefärbte Lösung vom Katalysator abfiltriert. Das Filtrat säuert man mit 20-proz. Schwefelsäure an, wobei das Reaktionsprodukt zunächst ölig ausfällt. Nach längerem Stehenlassen tritt Krystallisation ein. Durch Umkösen aus wenig Methanol erhält man rein weiße Nadeln vom Schmp. 145°.

$C_{15}H_{19}O_6N$. Ber. C 58.25, H 6.15, N 4.53. Gef. C 58.33, H 6.39, N 4.68.

1.2-Oxido-2-oxy-4-[2-methoxy-phenyl]-pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester (XIV).

Darstellung durch katalytische Reduktion von VI analog XV. Aus Wasser lange farblose Nadeln vom Schmp. 106°.

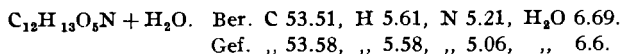
$C_{14}H_{17}O_5N$. Ber. C 60.20, H 6.14, N 5.02. Gef. C 60.44, H 6.06, N 5.11.

1.2-Oxido-2-oxy-4-[2-methoxy-phenyl]-pyrrolidin-carbonsäure-(3) (XVII).

0.5 g des Esters XIV werden mit 25 ccm 10-proz. Salzsäure $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt, wobei die Substanz allmählich in Lösung geht.

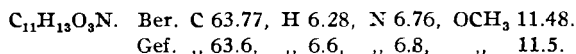
¹¹⁾ B. 43, 3414 [1910].

Nach dem Erkalten scheidet sich das Verseifungsprodukt in Plättchen aus. Aus Wasser krystallisiert die Säure mit einem Mol. Krystallwasser. Schmp. der wasserhaltigen Säure 132—133°. Die wasserfreie Säure schmilzt bei 141°.



1.2-Oxido-2-oxy-4-[2-methoxy-phenyl]-pyrrolidin (XVIII).

Man erhitzt 1.5 g der Säure XVII im Ölbad allmählich auf 160—170° und setzt das Erhitzen solange fort, bis die Abspaltung von Kohlendioxyd aufgehört hat. Beim Erkalten erstarrt die Schmelze zu einer dunkel gefärbten Masse, die mit wenig Methanol angerieben wird. Nach dem Umlösen aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle schmelzen die farblosen Prismen bei 139°.



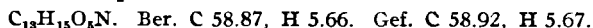
1.2-Oxido-2-oxy-4-[2-methoxy-phenyl]-3-brom-pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester (XIX).

2.8 g des Esters XIV werden in 10 ccm Chloroform gelöst und tropfenweise mit dem größten Teil einer Lösung von 1 g Brom in 5 ccm Chloroform versetzt. Die Reaktion bringt man durch kurzes Einstellen des Kolbens in heißes Wasser in Gang und fügt dann den Rest der Bromlösung hinzu. Nach beendigter Reaktion dampft man das Chloroform im Vak. ab und bringt das hinterbleibende gelbe Öl mit Methanol zum Zerfall. Der Körper krystallisiert aus Methylalkohol in weißen Nadelchen vom Schmp. 151°. Ausb. 3.0 g.



1.2-Oxido-2-methoxy-4-[2-methoxy-phenyl]-pyrrolidin-carbonsäure-(3) (XVI).

0.28 g Ester VI werden in 0.5 ccm 8-proz. Natronlauge gelöst und mit 0.25 g Dimethylsulfat versetzt. Nachdem man den Ansatz $\frac{1}{2}$ Stde. geschüttelt hat, macht man mit Natronlauge alkalisch und erhitzt zur Zerstörung überschüssigen Dimethylsulfats $\frac{1}{4}$ Stde. auf dem Wasserbade. Hierbei wird nach dem Verdünnen mit Wasser mit 20-proz. Schwefelsäure angesäuert, wobei sich ein farbloses Öl abscheidet, das beim Reiben krystallin wird. Schmp. nach dem Umlösen aus Wasser 144—145°.



9-[β -Nitro-vinyl]-phenanthren (XX).

2.8 g Phenanthren-aldehyd-(9)¹²⁾ werden in 20 ccm Alkohol suspendiert und mit 1.2 g Nitromethan versetzt. Unter Rühren läßt man ein Gemisch aus 3 ccm 50-proz. Kalilauge und 5 ccm Alkohol hinzutropfen und hält während der Kondensation die Temperatur durch eine Kältemischung unter 0°. Sobald die alkoholische Kalilauge hinzugefügt ist, gießt man das Reaktionsgemisch unter Umrühren in 25 ccm eiskalte 20-proz. Salzsäure. Der sich abscheidende Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Nach dem Umlösen aus Eisessig erhält man quadratische Plättchen vom Schmp. 173°.



¹²⁾ B. 29, 496 [1896]; Journ. Amer. chem. Soc. 55, 2995 [1933].