

THEODOR SEVERIN und MANFRED ADAM

Umsetzung von Nitroaromaten mit Grignard-Verbindungen, III¹⁾

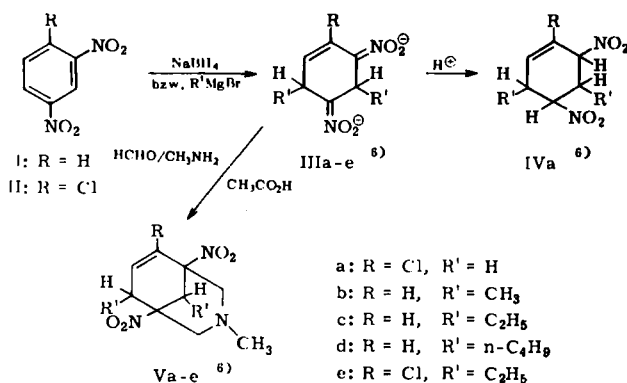
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg

(Eingegangen am 17. August 1963)

m-Dinitro-benzol und einige seiner Derivate (I, II, VII) lassen sich durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Alkylmagnesiumhalogeniden, Methylamin/Formaldehyd und Essigsäure zu Mannich-Verbindungen von Dinitrodialkylcyclohexenen (Vb–e, VIII) umsetzen.

Das gegenüber nucleophilen Agentien besonders reaktionsfähige 1.3.5-Trinitro-benzol läßt sich mit Alkylmagnesiumhalogeniden zu 2.4.6-Trinitro-1.3.5-trialkyl-cyclohexanen umsetzen¹⁾. Bei Mononitroaromaten hingegen wird nur die Nitrogruppe unter Bildung von Azoverbindungen und *N*-Alkyl-anilin-Derivaten²⁾ angegriffen. Ähnliche Umsetzungen gelingen mit komplexen Hydriden. Während Mononitroaromaten mit Natriumborhydrid zu Azoxyverbindungen umgesetzt wurden³⁾, erhielten wir aus Trinitrobenzol 1.3.5-Trinitro-cyclohexan⁴⁾. Auch *m*-Dinitro-benzol-Derivate sind zur Anlagerung von Hydridionen an den aromatischen Kern befähigt und liefern die entsprechenden Dinitrocyclohexene⁵⁾ (z. B. II → IV a).

Danach war zu erwarten, daß aus *m*-Dinitro-benzol und Alkylmagnesiumhalogeniden Dinitrodialkylcyclohexene IV zu erhalten sein würden.



1) I. Mitteil.: TH. SEVERIN, *Angew. Chem.* **70**, 164 [1958]. II. Mitteil.: TH. SEVERIN und R. SCHMITZ, *Chem. Ber.* **96**, 3081 [1963].

2) M. S. KHARASCH und O. REINMUTH, *Grignard Reactions of nonmetallic Substances*, Prentice-Hall Inc., New York 1954.

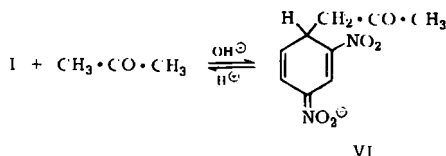
3) H. J. SHINE und H. E. MALLORY, *J. org. Chemistry* **27**, 2390 [1962].

4) TH. SEVERIN und R. SCHMITZ, *Chem. Ber.* **95**, 1417 [1962].

5) TH. SEVERIN und M. ADAM, *Chem. Ber.* **96**, 448 [1963].

6) Über die räumliche Anordnung der Substituenten soll mit der wiedergegebenen Formel noch keine Aussage gemacht werden.

In diesen Zusammenhang gehört auch die schon lange als JANOVSKI-Reaktion bekannte Rotfärbung von I und seinen Derivaten mit CH-aciden Verbindungen in Gegenwart von Alkali, die auch durch Anlagerung eines Carbanions an den aromatischen Kern gedeutet wird⁷⁾. Als Beispiel sei die Umsetzung von I mit Aceton und Alkali formuliert:



Verbindungen des Typs VI werden allerdings bei Zugabe von Säuren rasch wieder in die Ausgangskomponenten gespalten, so daß ein Übergang in die hydroaromatische Reihe wie bei der geschilderten Umsetzung mit Natriumborhydrid nicht erreicht werden konnte.

Versetzt man I in Äther mit der Lösung eines Alkylmagnesiumhalogenids, so entsteht sofort ein blaßgelber Niederschlag. Auch mit einem größerem Überschuß an Grignard-Reagenz konnten wir nach Zugabe von Säuren aus dem öligen Reaktionsprodukt nur Ausgangsmaterial in wechselnder Menge isolieren.

Die aus Dinitrobenzol-Derivaten mit Natriumborhydrid gebildeten Salze (z. B. III a) hatten sich sehr glatt mit Formaldehyd, Aminen und schwachen Säuren zu Aminoalkyl-Derivaten der Dinitrocyclohexene umsetzen lassen. Die Ausbeuten waren oft größer als die bei der Darstellung der Stammverbindungen (z. B. IV a). In dieser Hinsicht besonders vorteilhaft waren Umsetzungen mit Formaldehyd und Methylamin zu gut kristallisierenden Azabicyclononanen (z. B. Va)⁸⁾.

Gibt man zu dem Umsetzungsprodukt aus I oder II und Alkylmagnesiumbromid erst ein Gemisch von Methylamin und Formaldehyd, dann verd. Essigsäure, so erhält man die bicyclischen Verbindungen Vb–e.

Die Konstitution für Vb–e ergibt sich aus den Elementaranalysen, Molekulargewichtsbestimmungen und den für aliphatische Nitroverbindungen typischen Spektren. Die UV-Spektren zeigen stärkere Absorption erst unterhalb von etwa 230 m μ mit einem Maximum bei etwa 205 m μ oder noch kürzerwellig. Aromatische Nitroverbindungen dagegen absorbieren wesentlich stärker oberhalb von 230 m μ . Die kurzwellige Lage der Absorptionsmaxima von Vb–e ist auch in methanolischer Natriumhydroxydlösung nur wenig verändert; das bedeutet, daß tert.-Nitroverbindungen vorliegen, da die Salze primärer und sekundärer Nitroverbindungen Absorptionsmaxima oberhalb von 230 m μ aufweisen^{8,9)}. In den IR-Spektren sind die Nitrogruppen durch starke Banden bei 1540/cm zu erkennen. Ve gibt mit alkohol. Silbernitrat-Lösung keine Abscheidung von Silberchlorid. Dies steht in Übereinstimmung mit der Annahme, daß sich das Halogen an der Doppelbindung befindet.

Die Kristallisation von Vb–e bis zur Schmelzpunktskonstanz ist verlustreich. Die Elementaranalysen ergeben jedoch auch für die unscharf schmelzenden Verbindungen

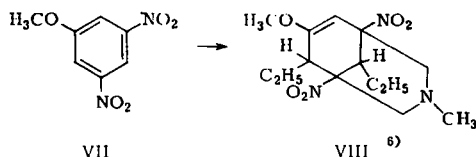
⁷⁾ R. FOSTER und R. K. MACKIE, *Tetrahedron* [London] **19**, 691 [1963], hier weitere Literaturangaben.

⁸⁾ TH. SEVERIN, R. SCHMITZ und M. ADAM, *Chem. Ber.* **96**, 3076 [1963].

⁹⁾ A. T. NIELSEN, *J. org. Chemistry* **27**, 1993, 1998, 2001 [1962].

schon die gleichen Werte wie für die reinen Produkte. Dieser Befund dürfte durch das Vorliegen von Isomerengemischen zu erklären sein.

Für den Reaktionsverlauf waren Umsetzungen mit 3,5-Dinitro-anisol (VII) aufschlußreich. VIII läßt sich nur in guter Ausbeute darstellen, wenn der aus VII und



Äthylmagnesiumbromid in Äther gebildete Niederschlag in Suspension mehrere Stunden erhitzt wird. Versucht man die Aminoalkylierung jedoch sofort nach der Vereinigung von VII mit dem Grignard-Reagenz, so erhält man VII fast quantitativ zurück. Danach scheint also der aus der Nitroverbindung und dem Alkylmagnesiumhalogenid erhaltene Niederschlag nur ein Addukt (noch unbekannter Konstitution) zu sein, das durch Säuren wieder gespalten wird. Erst während des Erhitzens findet dann die Anlagerung an den aromatischen Kern statt. Eine sichtbare Veränderung des Niederschlags tritt dabei kaum ein. In Tetrahydrofuran dagegen findet die Kernalkylierung innerhalb weniger Minuten statt.

Es werden zur Zeit Versuche unternommen zur Ermittlung optimaler Reaktionsbedingungen, um so zu den gesuchten Dinitrodialkylcyclohexenen IV zu gelangen.

Für die Förderung unserer Arbeiten danken wir der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die folgende spezielle Vorschrift gilt auch für die Darstellung von Vb, d, e und VIII, wobei 1 Mol. Dinitroverbindung mit etwa 5 Moll. Alkylmagnesiumhalogenid und je 10 Moll. Methylamin und Formaldehyd umgesetzt wird.

Die Ausbeuten beziehen sich auf analysen-, aber noch nicht auf schmelzpunktreine Verbindungen, also auf die erhaltenen Isomerengemische.

1,5-Dinitro-7-methyl-4,9-diäthyl-7-aza-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2) (Vc): Zu 4.0 g *1,3-Dinitrobenzol* in 400 ccm Äther fügt man langsam eine aus 13.0 g Äthylbromid und 3.5 g Magnesium hergestellte ätherische Grignard-Lösung. Anschließend versetzt man unter Kühlung und lebhaftem Umschwenken erst mit einem Gemisch aus je 20 ccm 33-proz. Methylamin-Lösung, Wasser und 35-proz. Formaldehyd-Lösung, dann mit 250 ccm 10-proz. Essigsäure. Durch weiteres Schütteln geht der größte Teil in Lösung. Ungelöstes wird abgetrennt und erneut mit Methylchlorid und verd. Essigsäure geschüttelt. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mehrfach mit Wasser, trocknet über Calciumchlorid und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Das erhaltene Öl wird mit Methylchlorid an neutralem Aluminiumoxyd (Woelm) chromatographiert. Die rasch wandernden Anteile lassen sich nach dem Verdampfen des Methylchlorids durch Lösen in wenig Tetrahydrofuran und Zugabe von Äthanol oder Isopropylalkohol kristallin erhalten. Aus Isopropylalkohol Schmp. 165°. Ausb. 32% d. Th. λ_{\max} < 205 m μ , log ϵ 3.94 bei 205 m μ (in Methanol).

$C_{13}H_{21}N_3O_4$ (283.3) Ber. C 55.11 H 7.47 N 14.83

Gef. C 55.28 H 7.62 N 15.02 Mol.-Gew. 276 (in Campher)

3.5-Dinitro-anisol (VII) ergab nach dieser Vorschrift nur Ausgangsmaterial (etwa 50%). Zur Darstellung von VIII muß vor der Zugabe von Methylamin/Formaldehyd 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht werden. Bei der Umsetzung von II wird absol. Tetrahydrofuran anstatt Äther als Lösungsmittel verwendet. Diese Variante gibt auch bei VII ohne Erhitzen gute Ausbb.

1.5-Dinitro-7-methyl-4.9-dimethyl-7-aza-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2) (Vb): Schmp. 82°, aus Isopropylalkohol und Ligroin. Ausb. 23% d. Th. λ_{\max} < 205 m μ , log ϵ 3.95 bei 205 m μ (in Methanol).

C₁₁H₁₇N₃O₄ (255.3) Ber. C 51.75 H 6.72 N 16.46 Gef. C 51.80 H 6.91 N 16.33

1.5-Dinitro-7-methyl-4.9-di-n-butyl-7-aza-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2) (Vd): Schmp. 85°, aus Ligroin. Ausb. 12% d. Th. λ_{\max} < 205 m μ , log ϵ 3.93 bei 205 m μ (in Methanol).

C₁₇H₂₀N₃O₄ (339.4) Ber. C 60.15 H 8.61 N 12.38 Gef. C 60.16 H 8.69 N 12.29

2-Chlor-1.5-dinitro-7-methyl-4.9-diäthyl-7-aza-bicyclo-[3.3.1]-nonen-(2) (Ve): Schmp. 145°, aus Tetrahydrofuran/Isopropylalkohol. Ausb. 35% d. Th. λ_{\max} 203 m μ , log ϵ 4.08 (in Methanol).

C₁₃H₂₀ClN₃O₄ (317.8) Ber. C 49.13 H 6.34 N 13.22

Gef. C 49.31 H 6.42 N 13.13 Mol.-Gew. 312 (in Campher)

1.5-Dinitro-3-methoxy-7-methyl-4.9-diäthyl-7-aza-bicyclo[3.3.1]-nonen-(2) (VIII): Schmp. 184°, aus Tetrahydrofuran/Isopropylalkohol. Ausb. 37% d. Th. λ_{\max} < 205 m μ , log ϵ 4.14 bei 205 m μ (in Methanol).

C₁₄H₂₃N₃O₅ (313.3) Ber. C 53.66 H 7.40 N 13.41

Gef. C 53.72 H 7.45 N 13.60 Mol.-Gew. 317 (in Campher)