

THEODOR SEVERIN und HANS-LUDWIG TEMME

Anlagerung von Ketonen an Nitroaromaten, II¹⁾

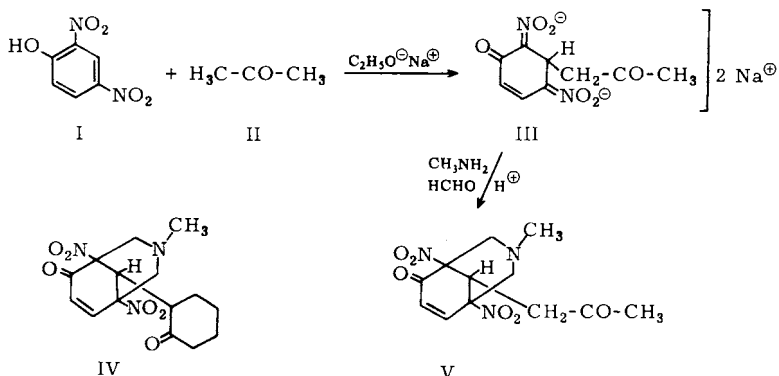
Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg

(Eingegangen am 2. Oktober 1964)

2,4-Dinitro-phenol reagiert mit Aceton in Gegenwart von Natriumäthylat unter Bildung des Salzes III. Mit Methylamin, Formaldehyd und Essigsäure erhält man aus III das bicyclische Amin V. Natriumborhydrid reduziert III zum Alkohol IX, der mit Säuren in das Cumaran-Derivat VIIa übergeht. Durch Aminoalkylierung von IX ist die tricyclische Verbindung XI darstellbar.

Nach W. K. ANSLOW und H. KING²⁾ entsteht aus 2,4-Dinitro-phenol (I), Aceton (II) und Natriumäthylat ein rotes salzartiges Addukt. Abgesehen von der Säureeinwirkung, die zur Rückspaltung in I und II führt, sind weitere Umsetzungen mit dem Salz nicht beschrieben. ANSLOW und KING erkannten auch nicht die richtige Struktur des Adduktes. Sie formulierten eine Bindung zwischen dem Sauerstoff des Acetonat-Anions und dem Stickstoff einer der Nitrogruppen. Wir gingen von der Annahme aus, daß sich das Acetonat-Anion mit einem Kohlenstoff-Atom an den aromatischen Kern von I unter Bildung der Verbindung III angelagert habe.

Die Säurespaltung von III in I und II verläuft nicht momentan. Es entsteht zunächst eine intensive violette Farbe, die mit starken Säuren rasch, mit schwachen Säuren nur langsam verschwindet. Bei der Umsetzung von III mit Methylamin, Formaldehyd und Essigsäure erhielten wir zu 62% die bicyclische Verbindung V.



Die Struktur folgt aus den Spektren. Die Lichtabsorption von V ist gegenüber I stark kurzwellig verschoben. Durch Überlagerung der Absorption der unkonjugierten Nitrogruppen und der α,β -ungesättigten Keton-Gruppierung erhält man ein sehr breites Maximum bei 210 $m\mu$. ($\log \epsilon = 4.06$, in Methanol). Das IR-Spektrum

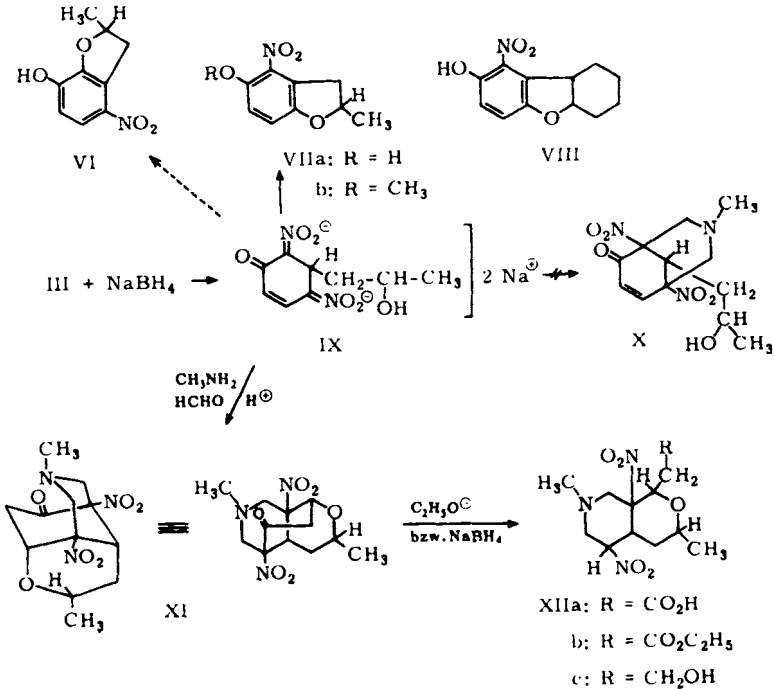
¹⁾ I. Mitteil.: TH. SEVERIN, R. SCHMITZ und H. L. TEMME, Chem. Ber. 97, 467 [1964].

²⁾ J. chem. Soc. [London] 1929, 1216.

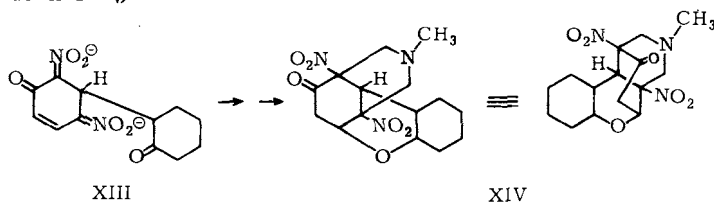
(KBr) zeigt zwei CO-Banden bei 1718 und 1695/cm, starke Nitrogruppen-Absorption bei 1545/cm und Abwesenheit von OH-Banden (in CCl_4). Im NMR-Spektrum erscheinen die beiden Methylgruppen als Singulets bei 8.00 und 7.67 τ , die olefinischen Protonen als Dubletts zentriert bei 3.58 und 2.48 τ ($J = 11$ Hz).

Ebenso leicht läßt sich Cyclohexanon an 2,4-Dinitro-phenol anlagern. In einer analogen Reaktion erhält man die Verbindung IV (CO-Banden bei 1708 und 1693/cm, in KBr).

Die leichte Abspaltbarkeit des Acetylrestes in III ist aufgehoben, wenn man die Carbonylgruppe der Seitenkette mit Natriumborhydrid reduziert. Dabei bleiben die Nitrogruppen und die Carbonylgruppe des Ringes unangegriffen. Der so gebildete Alkohol IX wurde selbst nicht isoliert und ohne weitere Reinigung umgesetzt. Mit Säuren entsteht unter Abspaltung einer der Nitrogruppen das Cumaran-Derivat VIIa. Zur Strukturermittlung wurde die Phenolgruppe mit Methyljodid und Natrium-methylat veräthert. VIIb zeigt im IR-Spektrum (in KBr und CCl_4) weder OH- noch CO-Banden. Daher muß der aus dem Acetylrest stammende Sauerstoff ätherartig gebunden vorliegen. Im NMR-Spektrum von VIIa erscheinen die Protonen der Methylgruppe am Dihydrofuran-Ring als Dublett zentriert bei 8.54 τ . Aus der Integration der Signalfächen folgt, daß sich nur noch zwei Protonen am aromatischen Kern befinden. Allerdings kann durch diese Befunde die isomere Struktur VI noch nicht ausgeschlossen werden. Wir bevorzugen die Struktur mit *o*-Nitro-phenol-Gruppierung, da die erhaltene Substanz wasserdampffüchtig ist. Ähnliches gilt für das aus I und Cyclohexanon darstellbare Dibenzofuran-Derivat VIII.



Setzt man IX mit Methylamin, Formaldehyd und Essigsäure um, so entsteht nicht die erwartete bicyclische Verbindung X, sondern gleichzeitig mit der Aminoalkylierung lagert sich die Hydroxylgruppe an die durch die Carbonylgruppe aktivierte Doppelbindung zur tricyclischen Verbindung XI an. Als gesättigte Nitroverbindung absorbiert XI stärker erst im sehr kurzwelligen Bereich: λ_{\max} unterhalb von 210 μ , $\log \epsilon = 3.93$ bei 205 μ (in Methanol). Im IR-Spektrum erkennt man die Carbonylgruppe und die Nitrogruppen durch Banden bei 1720 bzw. 1540/cm (in KBr); es fehlen OH-Banden (in CCl_4). Die Abwesenheit olefinischer Protonen ergibt sich aus dem NMR-Spektrum. Ersetzt man wieder Aceton durch Cyclohexanon, so entsteht in analoger Reaktion die Verbindung XIV (λ_{\max} unterhalb von 210 μ , $\log \epsilon = 3.95$ bei 205 μ , in Methanol; im IR-Spektrum CO-Bande bei 1718/cm in KBr, keine OH-Bande in CCl_4).



XI läßt sich an der labilen α -Nitro-keton-Gruppierung mit Alkoholat leicht zum Ester XIIb bzw. nach weiterer Verseifung zur Carbonsäure XIIa aufspalten. Die Umsetzung von XI mit Natriumborhydrid führt direkt zum Alkohol XIIc. Nach der Ringspaltung ist eine der Nitrogruppen zur Salzbildung fähig. Die längstwellige Absorptionsbande von XIIc in Methanol bei 208 μ ($\log \epsilon = 3.91$) verschiebt sich auf Zusatz von Natronlauge nach 238 μ ($\log \epsilon = 4.14$). Diese Änderung ist typisch für den Übergang einer gesättigten Nitroverbindung in das Salz einer *aci*-Nitroverbindung³⁾ und begründet daher die Annahme einer Ringspaltung. Über derartige C—C-Spaltungen mit Natriumborhydrid, die auch bei einfacheren α -Nitro-ketonen gelingen, soll noch gesondert berichtet werden.

Dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Absorptionsmessungen wurden mit dem Spektralphotometer M4 Q2 der Firma Zeiss ausgeführt.

2.6-Dinitro-1-acetonyl-cyclohexen-(4)-on-(3), Di-Natrium-Salz (III): Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift von W. K. ANSLOW und H. KING²⁾.

1.5-Dinitro-3-methyl-9-acetonyl-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6)-on-(8) (V): Zu 10 ccm einer 15-proz. wäßr. Methylamin-Lösung werden unter Eiskühlung 5 ccm 35-proz. Formaldehyd-Lösung gegeben. In diesem Gemisch löst man das aus 1.0 g 2.4-Dinitro-phenol (I) erhaltene Aceton-Addukt III, fügt 10 ccm 50-proz. Essigsäure hinzu und nimmt den innerhalb einiger Min. sich bildenden Niederschlag in CH_2Cl_2 auf. Die organische Phase wird mehrfach mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus THF oder THF/Äthanol. Schmp. 177–179° (Zers.). Ausb. 62%, bez. auf I.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ (297.3) Ber. C 48.48 H 5.09 N 14.14 Gef. C 48.37 H 5.08 N 13.95

³⁾ A. T. NIELSEN, J. org. Chemistry 27, 2001 [1962].

1.5-Dinitro-3-methyl-9-[cyclohexanon-(2)-yl]-3-aza-bicyclo[3.3.1]nonen-(6)-on-(8) (IV): Zu 1.0 g *2.4-Dinitro-phenol* (I) in 5 ccm *Cyclohexanon* gibt man eine Lösung von 0.5 g *Natrium* in 15 ccm *Äthanol*. Nach 30 Min. versetzt man mit 30 ccm *Äther*. Der entstandene Niederschlag wird wie vorstehend weiter umgesetzt. Das Rohprodukt läßt sich durch Chromatographie mit CH_2Cl_2 an neutralem Al_2O_3 reinigen. Zur Kristallisation löst man heiß in THF/Essigsäure (9:1) und versetzt mit dem gleichen Vol. *Äthanol*. Schmp. 180–185° (Zers.). Ausb. 48%, bez. auf I.

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6$ (337.3) Ber. C 53.40 H 5.68 Gef. C 53.46 H 5.71

4-Nitro-5-hydroxy-2-methyl-2.3-dihydro-benzofuran (VIIa): Das aus 5.0 g *2.4-Dinitro-phenol* (I) erhaltene *Aceton-Addukt III* wird nach und nach unter Eiskühlung in eine Lösung von 2.5 g NaBH_4 in 50 ccm Wasser eingetragen. Man läßt 20 Min. bei etwa 15° stehen und gießt danach wieder unter Eiskühlung langsam in 60 ccm 15-proz. *Salzsäure*. Nach 2 Stdn. wird der gebildete Niederschlag in *Äther* aufgenommen. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl_2 , verdampft das Lösungsmittel i. Vak. und filtriert mit CH_2Cl_2 über neutrales Al_2O_3 . Die Kapazität von Al_2O_3 soll gerade ausreichen, um die stärksten Verunreinigungen zu absorbieren, jedoch das ebenfalls stark haftende gewünschte Reaktionsprodukt nicht mehr aufnehmen. Man kristallisiert schließlich wiederholt aus Isopropylalkohol um. Schmp. 65–66°. Ausb. 27%, bez. auf I.

$\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ (195.2) Ber. C 55.38 H 4.65 N 7.18 Gef. C 55.10 H 4.61 N 7.23

4-Nitro-5-methoxy-2-methyl-2.3-dihydro-benzofuran (VIIb): 2.0 g VIIa, 0.6 g *Kaliumhydroxyd* und 1.3 g *Methyljodid* werden zusammen in *Methanol* 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Danach verdampft man das Lösungsmittel und nimmt in *Wasser/Äther* auf. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Zur Reinigung chromatographiert man mit CH_2Cl_2 an neutralem Al_2O_3 und kristallisiert aus Isopropylalkohol um. Schmp. 71°. Ausb. 53%.

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209.2) Ber. C 57.41 H 5.30 N 6.70 Gef. C 57.25 H 5.33 N 6.65

9-Nitro-8-hydroxy-1.2.3.4.4a.9b-hexahydro-dibenzofuran (VIII): Die Darstellung erfolgt analog der von VIIa. Schmp. 114°. Ausb. 22%, bez. auf I.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (235.2) Ber. C 61.27 H 5.57 N 5.95 Gef. C 61.41 H 5.60 N 5.84

5.8a-Dinitro-9-oxo-3.7-dimethyl-perhydro-1.5-äthano-pyrano[3.4-c]pyridin (XI): Das aus 2.0 g *2.4-Dinitro-phenol* (I) erhaltene *Aceton-Addukt III* wird in kleinen Anteilen unter Eiskühlung in eine Lösung von 1 g NaBH_4 in 30 ccm Wasser eingetragen. Man läßt 30 Min. bei etwa 15° stehen und versetzt dann erst mit einer unter Kühlung hergestellten Mischung von 15 ccm 15-proz. *Methylamin-Lösung* und 7 ccm 35-proz. *Formaldehyd-Lösung*, danach mit 10 ccm *Eisessig*. Nach 1 Stde. wird das Reaktionsprodukt mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase wiederholt mit Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus *Äthanol* unter Zusatz von je 5% *Eisessig* und konz. *Salzsäure* um. Schmp. 168°, Ausb. 65%, bez. auf I.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6$ (299.3) Ber. C 48.15 H 5.72 N 14.04 Gef. C 48.07 H 5.61 N 14.01

1.4a-Dinitro-12-oxo-3-methyl-perhydro-1.5-äthano-[1]-benzopyrano[3.4-c]pyridin (XIV): Die Darstellung erfolgt analog der von XI. Schmp. 202–205°, Ausb. 60%, bez. auf I.

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ (339.3) Ber. C 53.09 H 6.24 N 12.38 Gef. C 53.12 H 6.19 N 12.23

5.8a-Dinitro-3.7-dimethyl-1-carboxymethyl-perhydro-pyrano[3.4-c]pyridin (XIIa): In 90 ccm *Äthanol* löst man erst 9 g *Natrium*, dann bei 20° 3.0 g XI und läßt 5 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Danach wird i. Vak. auf etwa 30 ccm eingeengt und mit 100 ccm 25-proz.

Essigsäure versetzt. Nach 18 Stdn. schüttelt man mit CH_2Cl_2 aus, wäscht die organische Phase mehrfach mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Die Kristallisation gelingt aus Ligroin/Äthanol (3 : 1). Schmp. 208° . Ausb. 28%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7$ (317.3) Ber. C 45.42 H 6.04 N 13.24 Gef. C 45.45 H 5.99 N 13.27

5.8a-Dinitro-3.7-dimethyl-1-äthoxycarbonylmethyl-perhydro-pyrano[3.4-c]pyridin (XIIb): Die Darstellung erfolgt analog XIIa, jedoch unterschichtet man die Essigsäure mit CH_2Cl_2 und arbeitet sofort auf. Schmp. 131° . Ausb. 20%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7$ (345.3) Ber. C 48.69 H 6.71 N 12.17 Gef. C 48.81 H 6.68 N 11.99

5.8a-Dinitro-3.7-dimethyl-1-[2-hydroxy-äthyl]-perhydro-pyrano[3.4-c]pyridin (XIIc): Eine Lösung von 1.5 g XI in 70 ccm Formamid versetzt man unter Rühren im Wasserbad bei 40° innerhalb von 15 Min. in kleinen Anteilen mit insgesamt 1.0 g NaBH_4 . Nach 2 Stdn. wird die Temperatur für 30 Min. auf 50° erhöht. Dann versetzt man unter Eiskühlung mit 150 ccm Wasser und fügt 20 ccm 50-proz. Essigsäure hinzu. Das Reaktionsprodukt wird mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organische Phase mehrfach mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingedampft. Aus Isopropylalkohol Schmp. 138° . Ausb. 34%.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$ (303.3) Ber. C 47.51 H 6.98 N 13.86 Gef. C 47.51 H 6.87 N 13.81
